

INVESTIGACIÓN EN SALUD



**Editorial
Alfíl**

Investigación en salud

Fabio Abdel Salamanca Gómez

Titular de la Coordinación de Investigación en Salud, IMSS.

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



Investigación en salud

Todos los derechos reservados por:
© 2013 Academia Mexicana de Cirugía, A. C.
Av. Cuauhtémoc 330, 3er. Piso, Bloque B,
Unidad de Congresos, CMN “Siglo XXI”
e-mail: amec@amc.org.mx
www.amc.org.mx

ISBN 978-607-8337-07-1

Editorial Alfil, S. A. de C. V.
Insurgentes Centro 51-A, Col. San Rafael
06470 México, D. F.
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57
e-mail: alfil@editafil.com
www.editafil.com

ISBN 978-607-8283-41-5

Dirección editorial:
José Paiz Tejada

Revisión editorial:
Berenice Flores, Irene Paiz

Ilustración:
Alejandro Rentería

Diseño de portada:
Arturo Delgado

Impreso por:
Impresiones Editoriales FT, S. A. de C. V.
Calle 31 de Julio de 1859 Manz. 102 Lote 1090, Col. Leyes de Reforma
09310 México, D. F.
Septiembre de 2013

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



COLECCIÓN MEDICINA DE EXCELENCIA

COMITÉ EDITORIAL

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. José Antonio González Anaya

Dr. Javier Dávila Torres

Academia Mexicana de Cirugía, A. C.

Acad. Dr. Alejandro Reyes Fuentes

Acad. Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg

Fundación IMSS, A. C.

Dr. Alejandro Valenzuela del Río

Dr. Jesús Kumate Rodríguez

Editores

Acad. Dr. Felipe Cruz Vega

Acad. Dr. Germán Fajardo Dolci

Acad. Dr. Francisco P. Navarro Reynoso

Acad. Dr. Raúl Carrillo Esper

Mensaje de los editores

José Antonio González Anaya

Director General del IMSS

Javier Dávila Torres

Director de Prestaciones Médicas del IMSS

El Instituto Mexicano del Seguro Social nace el 19 de enero de 1943 cubriendo cuatro ramos: accidentes de trabajo y enfermedades profesionales; enfermedad general y maternidad; invalidez, vejez y muerte, y desocupación en edad avanzada.

El primer director del IMSS, Ignacio García Téllez (1944–1946) afirmó: “El Seguro Social tiende a liquidar un injusto privilegio de bienestar brindando igualdad de oportunidades de defensa biológica y económica a las mayorías necesitadas”. Desde entonces podemos constatar el sentido humanitario y social que ha representado en el país.

A lo largo de sus 70 años se ha convertido en la institución de seguridad social más grande de América Latina y en pilar fundamental del bienestar individual y colectivo de la sociedad mexicana. En su inicio enfocó todos sus esfuerzos a propiciar bienestar a la clase trabajadora mexicana y, a partir de 1979, el Gobierno de la República le encomendó la importante misión de ofrecer atención médica a los grupos más desprotegidos de la población. Se creó entonces el Programa IMSS–Coplamar, actualmente IMSS–Oportunidades, el cual contribuye a garantizar el acceso a servicios de salud a mexicanos que carecen de seguridad social y que habitan en condiciones de marginación.

Desde su creación el Instituto ha adquirido creciente prestigio nacional e internacional en los ámbitos médico, científico y educativo. Todos los días decenas de miles de pacientes, así como publicaciones y personal de salud en formación académica, dan testimonio de la calidad y la eficiencia de los servicios.

Hoy en día es una institución ejemplar construida gracias al esfuerzo continuo de varias generaciones de profesionales que, con su dedicación diaria, hacen posible el cuidado de la salud de millones de derechohabientes; además de formar el mayor número de médicos especialistas en el país y en América Latina, cuenta con la revista médica de mayor impacto en salud de la región, y es una de las instituciones con mayor producción científica en México.

La colección de libros “Medicina de Excelencia”, integrada por 28 textos que abordan relevantes temas de salud, es un reconocimiento al esfuerzo, la labor humana y el profesionalismo que caracterizan al personal del Instituto. A través de estos libros quedan plasmados la experiencia y el conjunto de conocimientos atesorados durante siete décadas por nuestros médicos y enfermeras, buscando siempre la vanguardia en el saber.

Dentro de estos textos se incluyen temas de trascendencia por su impacto en la salud, así como en lo económico y lo social; tal es el caso de las enfermedades crónico-degenerativas, entre las que sobresalen la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y los padecimientos oncológicos. También se abordan la salud de la mujer y de manera específica la muerte materna; los grandes retos de la salud infantil, incluyendo la obesidad y la desnutrición, al igual que la salud del adulto mayor, problema creciente en los últimos años.

Otros temas a los que los médicos se enfrentan día con día son las consultas de urgencias, traumatología, ortopedia y cirugía, así como los retos en el diagnóstico y el tratamiento con el uso de nuevas tecnologías; tal es el caso del ultrasonido endoscópico, diversas modalidades de ventilación mecánica y el soporte nutricional del enfermo grave.

La salud pública, la investigación y la educación en salud, al igual que la calidad en la atención médica, son disciplinas que tienen repercusión en la salud de los derechohabientes, por lo que se hace un estudio de ellas.

La presencia de la mujer en el ejercicio de la medicina y la enfermería ha sido notable y en la actualidad toma especial importancia, ya que su participación ha incrementado en estos 70 años y es meritoria de reconocimiento.

Finalmente, y de gran trascendencia, tenemos al primer nivel de la atención médica como un pilar fundamental de la salud, resaltando así el peso que la medicina de familia tiene sobre la prevención y la atención oportuna de los procesos que inciden tanto en la salud como en la enfermedad del individuo y su familia, tomando en consideración los contextos biológico, social y psicológico. Hoy la reconversión de la medicina familiar representa uno de los principales retos para el Instituto, motivo por el cual está presente en esta obra.

Esperamos que esta valiosa colección académica coadyuve en la atención médica de calidad que suelen prestar los profesionales de la salud, reflejando en toda la extensión de la palabra el alto valor académico emanado del IMSS en beneficio de sus derechohabientes.

Colección “Medicina de Excelencia”

*Acad. Dr. Alejandro Reyes Fuentes
Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía, A. C.*

Este año 2013 es muy especial y significativo para la medicina mexicana debido a que se conmemoran los aniversarios de la fundación de dos insignes instituciones de gran trascendencia en función de su visión, misión y objetivos: la Academia Mexicana de Cirugía y el Instituto Mexicano del Seguro Social, que cumplen su octogésimo y septuagésimo aniversario, respectivamente, instituciones cuyo compromiso ha sido desde siempre con el progreso y el desarrollo de México, lo que ha permitido fortalecer la calidad y la seguridad de la medicina y, al mismo tiempo, encauzar la contribución de los profesionales de la salud al bienestar social del país.

La Academia Mexicana de Cirugía fue fundada en 1933 por un grupo de mexicanos ilustres encabezados por los Doctores Gonzalo Castañeda Escobar y Manuel Manzanilla Batista. Desde su fundación esta corporación ha mantenido ininterrumpidos sus propósitos y actividades como un foro abierto a todas las especialidades y temas médicos. Durante sus 80 años como órgano consultivo del Gobierno Federal y asesora del Consejo de Salubridad General, además del trabajo conjunto con otras instituciones, la Academia Mexicana de Cirugía ha tenido un papel decisivo en el diseño, la implementación y la evaluación de programas enfocados a alcanzar las metas nacionales de salud de los mexicanos, sobre todo en estos momentos que nuestro país está viviendo los problemas asociados a la transición epidemiológica, como son la obesidad, la diabetes, la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico, el trauma y el cáncer, entidades que generan la mayor morbimortalidad en nuestro país.

La Academia Mexicana de Cirugía y el Instituto Mexicano del Seguro Social decidieron celebrar sus aniversarios en conjunto a través de un magno evento conmemorativo, el congreso “Medicina de Excelencia”, en el que se logró la participación de destacadas personalidades médicas nacionales e internacionales, quienes abordaron los temas de salud más relevantes para nuestro país. Esta magna celebración quedará grabada en la historia de la medicina mexicana por su significado y trascendencia, por lo que es menester dejar un testimonio bibliográfico en el que se conjunten el conocimiento médico referente a los problemas prioritarios de salud, sus soluciones y la perspectiva en relación a diferentes propuestas de atención y escenarios específicos, por lo que dentro de estos festejos se desarrolló un gran proyecto editorial que pone al alcance de la comunidad médica un tesoro bibliográfico que fortalecerá sus conocimientos y, por ende, la calidad y la seguridad de atención, y será la herencia para que futuras generaciones se enteren de los adelantos y esfuerzos del gremio médico de principios del siglo XXI.

Por este motivo se publica la presente serie conmemorativa, colección de 28 libros denominada “Medicina de Excelencia”, colección resultado del esfuerzo de médicos e instituciones convencidos de la fuerza y la importancia de la palabra escrita en la divulgación del conocimiento médico–científico.

En la colección “Medicina de Excelencia” se incluyen títulos que abordan los aspectos torales de la medicina contemporánea desde la perspectiva de la enfermedad: diabetes mellitus, cáncer, nutrición en el enfermo grave, trauma y lesiones por violencia extrema, muerte materna, enfermedades cardiovasculares, envejecimiento saludable y obesidad; así también, desde la perspectiva de los temas por especialidad, como son pediatría, ortopedia, cardiología y endoscopia digestiva, hasta propuestas de actualidad en lo que toca a salud pública, medicina familiar, enfermería, educación e investigación en salud y seguridad del paciente, además de la publicación del Consenso Mexicano de Cáncer Mamario y el papel de la mujer en el ejercicio de la medicina.

Cada uno de los libros que integran la colección “Medicina de Excelencia” es el resultado de la coordinación de distinguidos médicos mexicanos, líderes indiscutibles en cada una de sus áreas, y de la participación de expertos que escribieron con gran calidad y acierto cada uno de los capítulos que integran esta excelente colección que ponemos a su consideración.

Colaboradores

Dr. Francisco Aceves Ávila

Reumatólogo, H. G. N° 46, Guadalajara, Jalisco.

Capítulo 12

Dr. Fabián Jesús Arechavaleta Velasco

Investigador Titular A del IMSS. Investigador Nivel II del SNI. Adscrito a la UIMMR, CIS, IMSS.

Capítulo 18

Dr. Diego Arenas Aranda

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, IMSS.

Capítulo 4

Dra. Lourdes Arriaga Pizano

Investigador Asociado D. Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica. Servicio de Gastrocirugía, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 10

Dr. Francisco Avilés Jiménez

Investigador, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS.

Capítulo 13

Dra. Leonor Barile Fabris

Reumatóloga. Jefe del Servicio de Reumatología, HECMN, IMSS.

Capítulo 12

Dr. Francisco Blanco Favela

Investigador Titular “D”. Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Inmunología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 11

Dra. Laura Bonifaz Alfonso

Investigador Titular A. Unidad de Investigación Médica en Inmunología. Servicio de Gastrocirugía, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 10

Dr. Rolando Borbón Rosas

Jefe de Enseñanza (Jubilado), H. G. de Torreón.

Capítulo 12

Dr. Víctor Hugo Borja Aburto

Titular de la Unidad de Salud Pública, Dirección de Prestaciones Médicas del IMSS.

Capítulo 15

Dr. en C. Alejandro Bravo Cuéllar

Investigador Titular B Nivel II del Sistema Nacional de Investigadores. Jefe de la División de Inmunología, Centro de Investigación Biomédica de Occidente.

Capítulo 26

Dra. Margarita Camorlinga Ponce

Investigadora, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS.

Capítulo 13

Dra. María Guadalupe Campos Lara

Jefa de la Unidad de Investigación Médica en Farmacología, IMSS.

Capítulo 17

Dra. María Eugenia Chavarría Olarte

Investigadora Titular, Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia N° 4 “Luis Castelazo Ayala”.

Capítulo 34

Dra. Antonieta Chávez González

Doctora en Ciencias Biomédicas, UNAM. Investigador Asociado C, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas (UIMEO), Hospital de On-

cología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Responsable del Laboratorio de Células Troncales Leucémicas.

Capítulo 16

Dr. Adolfo Chávez Mendoza

Cardiólogo, Hospital General de Coacalco, IMSS.

Capítulo 19

Dr. en C. Adolfo Chávez Negrete

Director de Educación e Investigación, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 19

Dra. Patricia Clark Peralta

Epidemióloga, IMSS, Hospital Infantil, D. F.

Capítulo 12

Dr. Fidencio Cons Molina

Reumatólogo, Mexicali, Baja California.

Capítulo 12

Dr. Miguel Cruz López

Jefe e Investigador Titular. Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 6

Dra. María Margarita Deleze Hinojosa

Reumatóloga, Puebla.

Capítulo 12

Dra. Svetlana V. Doubova, MD, MSC, DSc

Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 25

Dra. María X. Duque López

Investigadora, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS.

Capítulo 13

Dr. Luis Jaime Elizondo Alanís

Reumatólogo, H. Regional N° 1, IMSS, Cd. Obregón.

Capítulo 12

Dr. Jorge Escobedo De la Peña

Jefe de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital Regional N° 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro”, IMSS.

Capítulo 24

Dr. Arturo Fajardo Gutiérrez

Jefe de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 24

Dr. Eduardo Ferat

Investigador Asociado B. Gastrocirujano, Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica. Servicio de Gastrocirugía, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 10

Dra. Eugenia Flores Figueroa

Doctora en Ciencias Biomédicas, UNAM. Investigador Asociado D. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas (UIMEO), Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Responsable del Laboratorio de Nicho y Microambiente de las Células Troncales.

Capítulo 16

Dra. en C. Silvia Esperanza Flores Martínez

Capítulo 26

Dr. Antonio Fraga Mouret

Reumatólogo y Profesor Titular de Posgrado de Reumatología, UNAM. Expresidente de la Academia Nacional de Medicina. Exjefe del Departamento de Reumatología, HECM “La Raza” y HECMN, IMSS.

Capítulo 12

Dr. Silvestre Frenk

Capítulo 2

Dr. Ezequiel Fuentes Panana

Investigador, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS.

Capítulo 13

Dra. María del Carmen García Peña

Médico especialista en Medicina Familiar. Maestra en Ciencias Médicas por la UNAM. Doctora en Salud Pública por la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres. Investigador Titular “C”, IMSS. Investigador Nacional Nivel II, CONACYT, Miembro de la Academia Nacional de Medicina. Jefe de la Unidad de

Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Área Envejecimiento, IMSS.

Capítulo 23

Lic. Aristides Garnelo Ramírez

Jefe de Área, División de Gestión Tecnológica e Innovación, Coordinación de Investigación en Salud, IMSS.

Capítulo 32

Dra. Anel Gómez García

Investigadora Asociada D y Titular de la División de Investigación Clínica.

Capítulo 30

Dr. Alejandro Gómez Salgado

Investigador, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS.

Capítulo 13

Dr. César Raúl González Bonilla

Jefe de la División de Laboratorios de Vigilancia e Investigación Epidemiológica. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica del IMSS.

Capítulo 15

Dr. Joaquín González Ibarra

Jefe de Área de Red de Laboratorios. División de Laboratorios de Vigilancia e Investigación Epidemiológica.

Capítulo 15

Dra. Guadalupe Gordillo Pérez

Investigadora, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS.

Capítulo 13

Dr. Víctor Granados García

Maestro por la Universidad de York, por el CIDE y el INSP. Investigador Asociado B Adscrito a la Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud del IMSS. Miembro del SNI, Nivel I. Profesor del Programa de Maestría Doctorado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud, Facultad de Medicina, UNAM.

Capítulo 23

Dr. Israel Grijalva Otero

Jefe de la División de Desarrollo de la Investigación de la Coordinación de Investigación en Salud.

Capítulo 21

Dr. Jesús Fernando Guerrero Romero

Jefe de la Unidad de Investigación Biomédica, Delegación Durango.

Capítulos 8, 35

Dr. Armando Isibasi Araújo

Investigador Emérito. Jefe de Unidad, Unidad de Investigación Médica en Inmunológica. Servicio de Gastrocirugía, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 10

Dr. en C. Sergio A. Islas Andrade

Grupo Multidisciplinario de Investigación en Diabetes (GRUMID). Presentación de algunos datos del estudio Estudio MexDiab.

Capítulo 7

Dra. Irma Isordia Salas

Investigadora Titular B. Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, IMSS.

Capítulo 22

Dr. Luis Javier Jara Quezada

Director de Enseñanza e Investigación, HECM “La Raza”, IMSS.

Capítulo 12

QFB Teresa Juárez Cedillo

Química Farmacéutica Bióloga, UNAM. Maestra en Ciencias, Facultad de Medicina, UNAM. Doctora en Ciencias, UAM. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel I, CONACYT. Investigador Titular A, Unidad de Investigación en Epidemiología y Servicios de Salud, Área Envejecimiento. Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 23

Dr. Jesús Kumate Rodríguez

Presidente Ejecutivo Emérito, Fundación IMSS.

Capítulos 6, 34

Dra. Rosalía Lira Carmona

Investigadora, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS.

Capítulo 13

Dra. Mardía López Alarcón

Investigador Titular B. Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 9

Dra. Fátima I. López Fernández

Jefa de la División de Gestión Tecnológica e Innovación, Coordinación de Investigación en Salud, IMSS.

Capítulo 32

Dr. Constantino López Macías

Investigador Titular D, Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica, IMSS.

Capítulo 10

Dr. Ignacio Madrazo Navarro

Investigador de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas.

Capítulo 21

Dr. Abraham Majluf Cruz

Investigador Titular C, Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, IMSS.

Capítulo 22

Dra. Carmen Maldonado Bernal

Investigadora, Hospital Infantil de México, SS.

Capítulo 13

C. P. José Jorge Márquez Barranco

División de Control y Seguimiento y Financiamiento de la Investigación.

Capítulo 33

Dra. Carla Martínez Castuera Gómez

Jefa del Área de Vinculación Internacional, Coordinación de Investigación en Salud, IMSS.

Capítulo 2

Dr. Jorge Martínez Manautou

Fundador y Exdirector del Centro de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional, IMSS.

Capítulo 1

Dra. Guadalupe Maya Núñez

Investigadora Asociada D del IMSS. Investigadora Nivel I del SNI. Adscrita a la UIMMR, CIS, IMSS.

Capítulo 18

Dr. Héctor Mayani Viveros

Doctor en Ciencias Biomédicas, Universidad de Alberta, Canadá. Investigador Titular D. Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas.

cas (UIMEO), Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Responsable del Laboratorio de Células Troncales Hematopoyéticas.

Capítulo 16

Dr. Francisco Medina Rodríguez

Investigador (Jubilado), HECMN, IMSS.

Capítulo 12

Dr. Rafael Medina Navarro

Investigador Titular A y Encargado de la Dirección del CIBIMI.

Capítulo 30

Dr. Juan Manuel Mejía Aranguré

Secretario Ejecutivo de la Comisión Nacional de Investigación Científica, IMSS.

Capítulo 24

Dr. Juan Manuel Miranda Limón

Reumatólogo (Jubilado), Estado de México.

Capítulo 12

Dr. Juan José Montesinos Montesinos

Doctor en Ciencias Biológicas, UNAM. Investigador Asociado D. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas (UIMEO), Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Responsable del Laboratorio de Células Troncales Mesenquimales.

Capítulo 16

Dr. Carlos Emiro Morán Villota

Investigador Titular B, IMSS. Investigador Nivel II del Sistema Nacional de Investigadores (SNI). Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva (UIMMR), Coordinación de Investigación en Salud (CIS), IMSS.

Capítulo 18

Dr. José Moreno Rodríguez

Investigador (Jubilado), IMSS.

Capítulo 12

Dr. Leopoldo Muñoz Pérez

Investigador, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS.

Capítulo 13

Dra. María T. Muñoz Álvarez

Investigadora Jubilada, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS.

Capítulo 13

Dra. Samira Muñoz Cruz

Investigador, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS.

Capítulo 13

Dr. Onofre Muñoz Hernández

Director de Investigación, Hospital Infantil de México, SS.

Capítulo 13

Dra. Sandra Orozco Suárez

Titular de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas.

Capítulo 21

Ing. Miguel Ángel Pacheco Hernández

Jefe de Área de Control de Muestras. División de Laboratorios de Vigilancia e Investigación Epidemiológica.

Capítulo 15

Dra. Silvia Palomo Piñón

Coordinadora de Programas Médicos para la Formación de Investigadores, Coordinación de Investigación en Salud, IMSS.

Capítulo 31

Dr. José Ramón Paniagua Sierra

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, UMAE Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 20

Lic. Héctor Páramo Hernández

Encargado de la Administración del CIBIMI.

Capítulo 30

Dra. Rosana Pelayo Camacho

Doctora en Ciencias Biomédicas, UNAM. Investigador Titular A. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas (UIMEO), Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Responsable del Laboratorio de Linfopoyesis.

Capítulo 16

Dr. Ricardo Pérez Cuevas, MD, MHS, MSc, DSc

División de Protección Social y Salud, Banco Interamericano de Desarrollo.

Capítulo 25

Dra. Verónica Ponce Castañeda

Investigadora, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS.

Capítulo 13

Dr. César Ramos Remus

Investigador. Reumatólogo. Jefe del Servicio, HECM de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

Capítulo 12

Dra. en C. María Cristina Revilla Monsalve

Grupo Multidisciplinario de Investigación en Diabetes (GRUMID). Presentación de algunos datos del estudio Estudio MexDiab.

Capítulo 7

Acad. Dr. Alejandro Reyes Fuentes

Secretario Ejecutivo, Fundación IMSS. Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía.

Capítulo 34

Dr. Julio Roberto Reyes Leyva

Investigador Titular B. Director del Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Metepec, Puebla.

Capítulo 28

Dra. Hortensia Reyes Morales, MD, MSc, DSc

Centro de Investigación en Sistemas de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Mor., México.

Capítulo 25

Dra. Nora I. Ríos Sarabia

Investigadora, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS.

Capítulo 13

Dr. Rodolfo Rivas Ruiz

Coordinador de Programas, Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica, IMSS.

Capítulo 2

Dra. Martha Rodríguez Morán

Investigador Titular B de la Unidad de Investigación Biomédica, Delegación Durango.

Capítulo 8

Dr. Fabio Abdel Salamanca Gómez

Titular de la Coordinación de Investigación en Salud, IMSS.

Capítulos 3, 4, 31, 32, 33, 35

Dr. en C. José Sánchez Corona

Investigador Titular D Nivel III del Sistema Nacional de Investigadores. Director del Centro de Investigación Biomédica de Occidente.

Capítulo 26

Dr. Sergio Sánchez García

Cirujano Dentista y especialista en Salud Pública Bucal en la Facultad de Odontología, UNAM. Maestro y Doctor en Ciencias, UNAM. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel 1, CONACYT. Profesor de la Facultad de Odontología, UNAM. Investigador Titular A, Unidad de Investigación en Epidemiología y Servicios de Salud, Área Envejecimiento. Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 23

Dra. Clara Esperanza Santacruz Tinoco

Jefe de Área de Laboratorio Central de Epidemiología. División de Laboratorios de Vigilancia e Investigación Epidemiológica.

Capítulo 15

Dr. Luis E. Simental Mendía

Investigador Asociado B de la Unidad de Investigación Biomédica, Delegación Durango.

Capítulo 8

Dr. Fortino Solórzano Santos

UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional”, IMSS.

Capítulo 14

Dr. Juan O. Talavera Piña

Jefe de Área, Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica, IMSS:

Capítulo 2

Dra. Laura del Pilar Torres Arreola, MD, MSc

División de Excelencia Clínica. Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad, IMSS.

Capítulo 25

Dr. Francisco J. Torres López

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS.

Capítulo 13

Dr. Jaime Tortoriello García

Investigador Titular “D”. Director del Centro de Investigación Biomédica del Sur.

Capítulo 29

Dr. Javier Vargas Villarreal

Investigador Titular “B” y Director del CIBIN.

Capítulo 27

Dr. Federico R. Velázquez Castillo

Investigador, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS.

Capítulo 13

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Investigadora. Reumatóloga. Jefe del Servicio, HECM “La Raza”, IMSS.

Capítulo 12

Dr. Daniel Xibille Friedmann

Reumatólogo, HG, Cuernavaca, Morelos.

Capítulo 12

Dra. Lilian Yépez Mulia

Investigadora, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS.

Capítulo 13

Dr. Arturo Zárate Treviño

Doctor en Ciencias Médicas. Maestría en Endocrinología y Nutrición. Profesor Titular Definitivo de la UNAM. Investigador Nacional Emérito SNI/CONACYT. Investigador Emérito IMSS. Jefe de Unidad.

Capítulo 5

Dr. Abraham Zozana Nacach

Investigador, Reumatólogo, HG N° 20, Tijuana, B. C.

Capítulo 12

Contenido

Introducción	XXIX
<i>Germán E. Fajardo Dolci</i>	

SECCIÓN I. LA INVESTIGACIÓN EN SALUD EN EL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

1. Departamento de Investigación Científica del IMSS. Su inicio en 1966	3
<i>Jorge Martínez Manautou</i>	
2. Los inicios de la investigación clínica. El espíritu de la investigación en el IMSS: una primera conversación	15
<i>Silvestre Frenk, Carla Martínez Castuera Gómez, Rodolfo Rivas Ruiz, Juan O. Talavera Piña</i>	
3. La Coordinación de Investigación en Salud en el IMSS	33
<i>Fabio Abdel Salamanca Gómez</i>	

SECCIÓN II. EL DESARROLLO DE ÁREAS ESPECÍFICAS

4. Unidad de Investigación Médica en Genética y Genómica Humanas	45
<i>Diego Arenas Aranda, Fabio Abdel Salamanca Gómez</i>	
5. La investigación en salud en el IMSS	59
<i>Arturo Zárate Treviño</i>	

6. Genética de la diabetes tipo 2 en mexicanos con base en su origen étnico (ancestría)	69
<i>Miguel Cruz López, Jesús Kumate Rodríguez</i>	
7. Enfermedades metabólicas	83
<i>Sergio A. Islas Andrade, María Cristina Revilla Monsalve</i>	
8. Diabetes y magnesio	99
<i>Jesús Fernando Guerrero Romero, Luis E. Simental Mendía, Martha Rodríguez Morán</i>	
9. Desarrollo de la investigación en nutrición en el IMSS. La Unidad de Investigación Médica en Nutrición del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”	115
<i>Mardia López Alarcón</i>	
10. Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica: de la investigación clínica a la molecular	127
<i>Constantino López Macías, Lourdes Arriaga Pizano, Eduardo Ferat, Laura Bonifaz Alfonzo, Armando Isibasi Araújo</i>	
11. Desarrollo de la Unidad de Investigación Médica en Inmunología	139
<i>Francisco Blanco Favela</i>	
12. La investigación en reumatología en el Instituto Mexicano del Seguro Social	149
<i>Antonio Fraga Mouret, Francisco Aceves Ávila, Leonor Barile Fabris, Rolando Borbón Rosas, Patricia Clark Peralta, Fidencio Cons Molina, María Margarita Deleze Hinojosa, Luis Jaime Elizondo Alanís, Luis Javier Jara Quezada, Francisco Medina Rodríguez, Juan Manuel Miranda Limón, José Moreno Rodríguez, César Ramos Remus, Olga Lidia Vera Lastra, Daniel Xibille Friedmann, Abraham Zozana Nacach</i>	
13. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias	159
<i>Francisco J. Torres López, Alejandro Gómez Salgado, Margarita Camorlinga Ponce, Federico R. Velázquez Castillo, Lilian Yépez Mulia, María T. Muñoz Álvarez, Samira Muñoz Cruz, Guadalupe Gordillo Pérez, María X. Duque López, Verónica Ponce Castañeda, Ezequiel Fuentes Panana, Rosalía Lira Carmona, Francisco Avilés Jiménez, Nora I. Ríos Sarabia, Carmen Maldonado Bernal, Leopoldo Muñoz Pérez, Onofre Muñoz Hernández</i>	

14. Enfermedades infecciosas emergentes	177
<i>Fortino Solórzano Santos</i>	
15. Participación de los investigadores del IMSS en la atención a la epidemia de influenza en 2009	189
<i>Víctor Hugo Borja Aburto, César Raúl González Bonilla, Clara Esperanza Santacruz Tinoco, Joaquín González Ibarra, Miguel Ángel Pacheco Hernández</i>	
16. Células troncales humanas en el ámbito de la hematopoyesis y el cáncer. Implicaciones en la medicina regenerativa	205
<i>Héctor Mayani Viveros, Eugenia Flores Figueroa, Juan José Montesinos Montesinos, Antonieta Chávez González, Rosana Pelayo Camacho</i>	
17. Farmacología	217
<i>María Guadalupe Campos Lara</i>	
18. Biología de la reproducción	225
<i>Carlos Emiro Morán Villota, Fabián Jesús Arechavaleta Velasco, Guadalupe Maya Núñez</i>	
19. Modificaciones en el estilo de vida del sujeto prehipertenso, el mejor momento para la prevención del riesgo cardiovascular	237
<i>Adolfo Chávez Negrete, Adolfo Chávez Mendoza</i>	
20. Aportaciones del IMSS en la investigación en nefrología ...	245
<i>José Ramón Paniagua Sierra</i>	
21. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas	255
<i>Israel Grijalva Otero, Ignacio Madrazo Navarro, Sandra Orozco Suárez</i>	
22. Trombofilia en México	267
<i>Abraham Majluf Cruz, Irma Isordia Salas</i>	
23. Investigación en envejecimiento en el Instituto Mexicano del Seguro Social	283
<i>María del Carmen García Peña, Sergio Sánchez García, Teresa Juárez Cedillo, Víctor Granados García</i>	
24. La investigación epidemiológica en el IMSS y el origen de sus preguntas de investigación. Una narrativa histórica	307
<i>Juan Manuel Mejía Aranguré, Arturo Fajardo Gutiérrez, Jorge Escobedo De la Peña</i>	

- 25. Investigación epidemiológica y en servicios de salud en el IMSS, Centro Médico Nacional “Siglo XXI” 319**
*Svetlana V. Doubova, Ricardo Pérez Cuevas,
 Laura del Pilar Torres Arreola, Hortensia Reyes Morales*

SECCIÓN III. LA DESCENTRALIZACIÓN: LOS CENTROS DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

- 26. Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Guadalajara 331**
*José Sánchez Corona, Alejandro Bravo Cuéllar,
 Silvia Esperanza Flores Martínez*
- 27. Centro de Investigación Biomédica del Noreste: desarrollo de la investigación y sus principales aportaciones 341**
Javier Vargas Villarreal
- 28. Historia del Centro de Investigación Biomédica de Oriente y el desarrollo de la investigación en salud en la Región Sur del IMSS 353**
Julio Roberto Reyes Leyva
- 29. Centro de Investigación Biomédica del Sur: centro especializado en la investigación de plantas medicinales y el desarrollo de fitomedicamentos 367**
Jaime Tortoriello García
- 30. Centro de Investigación Biomédica de Michoacán: CIBIMI 379**
*Rafael Medina Navarro, Anel Gómez García,
 Héctor Páramo Hernández*

SECCIÓN IV. RECURSOS HUMANOS, DIFUSIÓN, PATENTES, FINANCIAMIENTO, PROYECCIÓN

- 31. La formación de recursos humanos en investigación en salud y la mejora en la atención médica en el IMSS 393**
Silvia Palomo Piñón, Fabio Abdel Salamanca Gómez
- 32. Obtención de patentes. Antecedentes y desarrollos actuales 399**
*Arístides Garnelo Ramírez, Fabio Abdel Salamanca Gómez,
 Fátima I. López Fernández*
- 33. Financiamiento de la investigación. Fondo de Investigación en Salud (FIS) 409**
*José Jorge Márquez Barranco,
 Fabio Abdel Salamanca Gómez*

34. Actividades académicas de la Fundación IMSS, A. C.	421
<i>Jesús Kumate Rodríguez, María Eugenia Chavarría Olarte, Alejandro Reyes Fuentes</i>	
35. Proyección al futuro	437
<i>Jesús Fernando Guerrero Romero, Fabio Abdel Salamanca Gómez</i>	

Introducción

Dr. Germán E. Fajardo Dolci
Titular de la Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud

El impacto que la investigación en salud tiene sobre la calidad de vida de la población y los servicios de atención médica es de vital importancia; la generación de nuevos conocimientos es resultado de las investigaciones realizadas en el Instituto Mexicano del Seguro Social, actividad que se ha venido desarrollando a lo largo de los 70 años de la exitosa trayectoria institucional con el compromiso reiterado que asume no sólo la producción del conocimiento científico, sino de utilizarlo, ponderarlo y aprovecharlo en la salud pública, la clínica y la gerencia, ya que es aquí donde se encuentran las áreas de oportunidad para mejorar los procesos del sistema de salud en beneficio de los usuarios y derechohabientes.

El IMSS, con el compromiso que exige el cambio constante de las tendencias epidemiológicas de las enfermedades, el rápido crecimiento de las poblaciones, los problemas de salud nuevos y emergentes, así como la necesidad de reducción de los recursos financieros, atiende preferentemente los problemas prioritarios de salud en los diferentes centros y unidades de investigación con que cuenta.

Asimismo, en sus 70 años de existencia el IMSS ha acreditado su compromiso con la sociedad de realizar investigación altamente competitiva y formadora de recursos humanos, nuevas generaciones de investigadores que tienen el notable reto no sólo de producir conocimiento nuevo y utilizarlo en beneficio de la institución y sus derechohabientes, sino de trascender este conocimiento hacia su aplicación y la obtención de resultados.

El tiempo entre la generación de conocimiento y su utilización puede ser muy largo, pero se han creado diversos procesos y se han establecido redes de colabo-

ración entre investigadores de la institución para que la comunicación entre quienes producen y los que aplican el conocimiento se dé en un periodo más breve.

La investigación en salud no es un lujo, es una necesidad que todo país debe poseer; incorpora preparación y calidad, y se necesita pasión para que los autores puedan reconocer problemas y obtener respuestas, siempre manteniendo y defendiendo los valores morales y éticos que tales prácticas demandan.

Como el ejercicio de la medicina avanza rápidamente, se hace más necesaria la valoración crítica de los nuevos avances. El pasado de la medicina está lleno de ejemplos de progresos aparentemente muy importantes que, con el tiempo, resultaron carecer de valor o que incluso fueron nocivos. La investigación ayuda a crear una actitud científica crítica, por lo que las aptitudes desarrolladas mediante la investigación son las que más se requieren para el diagnóstico clínico.

El Instituto Mexicano del Seguro Social, al alcanzar la cumbre de sus siete décadas, renueva su compromiso de que esta brecha desaparezca, revalorando el papel de la investigación en función de su utilidad social y de su potencialidad en incidir en los indicadores sanitarios reorganizando sus procesos para incentivar y fortalecer los valores trascendentes que aporta la investigación.

Sección I

**La investigación
en salud en el
Instituto Mexicano
del Seguro Social**

Departamento de Investigación Científica del IMSS. Su inicio en 1966

Jorge Martínez Manautou

En el mes de mayo de 2013 escuché por teléfono la voz de un amigo, de esos que dejas de ver pero que no dejan de ser amigos: era el Dr. Fabio Salamanca Gómez, Coordinador de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social. Me invitaba a escribir un capítulo sobre los inicios de la investigación biomédica en un libro que conmemora los 70 años de la fundación del Instituto.

Han transcurrido 47 años desde que se fundó en 1966, a propuesta de un servidor, el Departamento de Investigación Científica (DIC) en el Centro Médico Nacional del IMSS, y 43 años para que un funcionario del área de investigación en salud me solicitara mi participación en un evento, el que sea, relacionado con la investigación científica del Instituto.

Antes, a mediados de 2012, el mismo Fabio Salamanca me envió el libro *La reforma de la investigación en el IMSS. 2006–2012*, con una tarjeta adjunta que decía: “Por tu labor pionera en beneficio de la Investigación en nuestro Instituto.” Alguien no lo había olvidado.

Al agradecer el envío del libro mencioné: “en el año 1966 encontré el momento propicio para fundar el entonces Departamento de Investigación Científica del IMSS”. Es evidente que un servidor conoce detalles de este evento que pudieran haberse agregado a la parte histórica.

Cuando fundé el Departamento de Investigación Científica tenía 36 años de edad. Ahora que tengo 86 no puedo negarme a revelar no el cómo, sino el porqué de querer establecer en el Centro Médico Nacional un lugar para la Investigación Biomédica. Para esto tendré que mencionar brevemente mi currículum antes de 1966:

En 1953 terminé mi educación superior en la Facultad de Medicina de la UNAM.

1954 a 1956: Educación de Posgrado en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, México, D. F.

1957 en el *Medical College of Georgia*. 1958 en el Hospital Peter Bent Brigham, de la Universidad de Harvard.

En 1959 el Dr. Ignacio Morones Prieto, Secretario de Salubridad, me asignó al Hospital de Gineco–Obstetricia del Centro Médico Nacional que estaba por inaugurarse. El presidente de la República nunca lo inauguró. El siguiente primer mandatario lo vendió al IMSS.

En 1960 me ofrecieron la Dirección de Investigación Clínica de los Laboratorios Syntex. Estar en contacto con los personajes que descubrieron el primer anticonceptivo hormonal fue para mí más que suficiente. Inicié así lo que fue mi pasión profesional, el control de la fertilidad.

De la investigación clínica con hormonas anticonceptivas sintetizadas en México destaco que entre los 50 artículos más citados en medicina reproductiva en la literatura médica mundial entre 1950 y 1985 aparecen los realizados en México (Key y Kampers, 1987; Rudel *et al.*, 1965; Martínez–Manautou *et al.*, 1965). El artículo de Rudel *et al.* ocupó el octavo lugar entre los más citados y el de Martínez Manautou *et al.* el decimosexto lugar.

Son los dos únicos sobre anticoncepción entre los 50 trabajos clásicos más referidos en la literatura médica mundial sobre medicina reproductiva entre 1950 y 1985, y fueron publicados antes de mi ingreso al Seguro Social. Lo menciono porque alguien del área de investigación del IMSS afirmó que el que yo hubiera dirigido el Departamento de Investigación Científica había sido producto del nepotismo.

Aclarado ya que no fui un improvisado recomendado, continúo con el porqué de la fundación del DIC. Cuando se inventó en México la “minipíldora” (pequeña dosis de un progestágeno) y se publicó en 1966, conocíamos el comportamiento clínico de este anticonceptivo, sabíamos que no inhibía la ovulación pero especulábamos sobre su mecanismo de acción.

Percibí entonces la necesidad de complementar la investigación clínica con una básica; imaginaba un laboratorio en biología de la reproducción, ¿pero dónde?

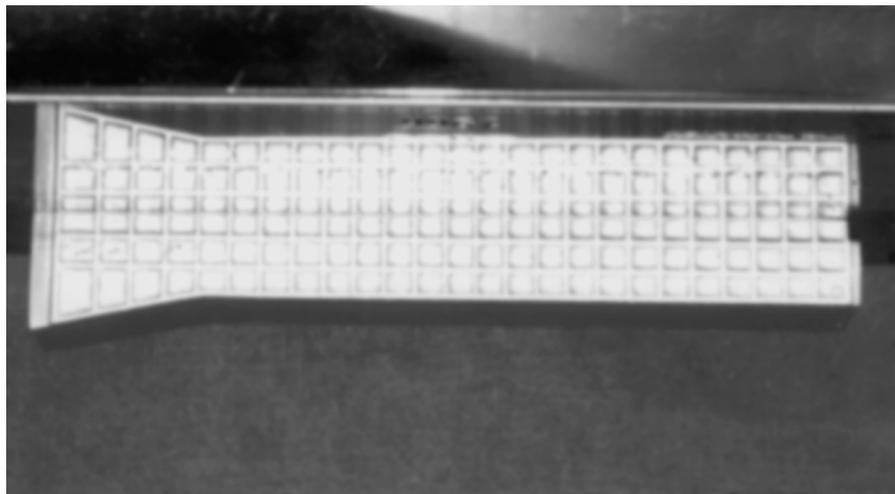
Habíamos descubierto un nuevo método anticonceptivo, lo que me dio la satisfacción de viajar a todos los continentes del planeta para dar conferencias sobre la minipíldora, pero me faltaban dos cosas: una, ampliar la investigación sobre los métodos anticonceptivos, y la otra, que si teníamos en México una de las tasas de crecimiento demográfico más altas del mundo, por qué no usar los métodos descubiertos en este país a favor de una población evidentemente necesitada de ellos.

En esa época la oposición de la Iglesia y de los médicos de ultraderecha era feroz, y en ella participaba también un destacado miembro del Gabinete.

En todas las épocas han existido investigaciones e investigadores de moda, que son invitados por grupos médicos para presentar los hallazgos más novedosos, muchos de ellos todavía lejos de aplicarse a los humanos. Los micrófonos, los aplausos y las felicitaciones no siempre son sinceros, pero son alimento esencial para algunos investigadores y les urge, porque las modas cambian y cambian con rapidez.

Lo que hice fue cambiar de rumbo: se acabaron las giras de la minipíldora. El Dr. Morones Prieto había sido designado Director General del IMSS. Aquí se inicia una narración de testimonios o vivencias, una “saga” de la investigación biomédica en el IMSS.

A finales de 1965 me entrevisté con el Dr. Morones Prieto y le presenté un proyecto para establecer en el Centro Médico Nacional un Departamento de Investigación. El Director del IMSS revisó el documento y me mencionó: “Estoy de acuerdo con el proyecto, pero ¿dónde haremos este centro?” Le recordé que durante el sexenio anterior, cuando él había sido Secretario de Salubridad, se había construido el Centro Médico Nacional, y se había diseñado un edificio para investigación, en parte ocupado para cirugía experimental y para la oficina de enseñanza. El resto del edificio se utilizaba como bodega (figura 1–1).



© Editorial Añil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 1–1. Fotografía de la maqueta del edificio del Departamento de Investigación Científica del Centro Médico Nacional, gentilmente donada por el Dr. Jorge Martínez Manautou a la Coordinación de Investigación en Salud y que se colocará en un nicho especial en la Sala de Juntas de la Coordinación.

El Dr. Morones Prieto llamó de inmediato a los responsables del área de construcción (que eran los mismos que habían dirigido la obra del Centro Médico Nacional) y les dio instrucciones de que me dieran todas las facilidades para que el edificio cumpliera las funciones para las que había sido construido.

Uno de los ingenieros, percibiendo el interés del único médico que ha sido Director General, mencionó que si no sería mejor construir uno. Prevalció mi opinión de que había que habilitar el que ya existía.

El Secretario del Consejo Técnico, Lic. Porfirio Muñoz Ledo, me sugirió que el nombre fuera “Departamento de Investigación Científica” y así fue aprobado por los consejeros en 1966. Yo fui designado como su primer director. Nunca negué que el apellido Martínez–Manautou ayudara a que se aprobara mi proyecto, pero mi hermano Emilio, que formaba parte del gabinete del Presidente Gustavo Díaz Ordaz, no influyó para nada en mis deseos ni en la decisión del Dr. Morones. He descrito lo que recordé y el porqué; en cuanto a los inicios del DIC, me sería muy difícil igualar la excelente exposición de José Luis Mateos y Carlos Beyer en el libro *La reforma de la investigación en el IMSS. 2006–2012*. La complementaré con lo que conservo en mi memoria de esa época.

Después de mi nombramiento llegué a un edificio prácticamente abandonado que contaba con tres plantas y un anexo para Patología. Encontré que existían unas oficinas que pertenecían al responsable de la enseñanza en el IMSS, el Dr. Sergio Novelo, quien estaba de vacaciones, y muy a mi pesar yo lo iba a sustituir. Mi nombramiento era en investigación y enseñanza.

No pasé mucho tiempo en convencer al Dr. Luis Méndez de que me responsabilizara solamente de investigación. Me pidieron que buscara quién me reemplazara. Recomendé al Dr. Jesús Torres, egresado del entonces Hospital de Enfermedades de la Nutrición. La estancia de Jesús en enseñanza fue corta. Después de los exámenes de admisión para las residencias me llamó preocupado porque un recomendado de Alonso Martínez Domínguez, entonces presidente del PRI, había reprobado el examen. Me pregunto que qué hacía. Le contesté: “Si reprobó no tienes por qué aceptarlo”, y así lo hizo. Al siguiente reprobado ya no me preguntó, lo rechazo sin preocuparse de que fuera recomendado del Dr. Ignacio Martínez Prieto, Director General del IMSS. Lo sustituyó el Dr. Carlos MacGregor.

Y con la sola responsabilidad de la investigación inicié la búsqueda de investigadores apoyándome en mi amigo Héctor Márquez Monter. Él me recomendó a Amador González Angulo, a Alfredo Feria, a Manuel González Diddi, a Agustín González Licea y a Roberto Kretchmer.

En la planta baja del DIC se estableció la División de Biología de la Reproducción, con Alfredo Gallegos Cigarroa, Juan Giner y Ramón Aznar, con Carlos Beyer en Neuroendocrinología, Adalberto Parra en Endocrinología y Pedro Solís Cámara en un enorme cuarto refrigerado donde estaba lo que posiblemente fuera la primera computadora en el IMSS para uso en investigación biomédica.

En la segunda planta estaban las oficinas del Director de Farmacología con José Carranza y Augusto Bondani, y en Nutrición Silvestre Frenk.

Un auditorio ocupaba parte de la segunda planta y el resto lo ocupaba Óscar Domínguez Vargas en Bioquímica y Antonio Mijares en Química.

En la tercera planta estaba cirugía experimental con Alfredo Cortés Arcos, y Marcos Velazco en Neurofisiología.

En el vecino Hospital de Oncología estaba el laboratorio en Bioquímica Experimental con Adolfo Rosado y Luis Benítez, Genética en el Hospital de Pediatría con Salvador Armendares y Fabio Salamanca y todo el personal de apoyo de las diferentes divisiones y secciones.

La Dirección General del IMSS no escatimó recursos para el equipamiento de los laboratorios del DIC. El Dr. Moore, de la Fundación Ford, ofreció formar un fideicomiso (el primero que hacía la fundación) de un millón de dólares. Una mitad la pondría la Ford y la otra mitad el IMSS, y el producto de los intereses se aplicaría a la División de Biología de la Reproducción.

La Subdirección General Administrativa a cargo de Ricardo García Sáinz se encargó de formalizar la operación. Años después me enteré por el contralor del IMSS de que el Instituto nunca puso su parte; aportaba el producto de un fideicomiso que había sido establecido en pesos y que para entonces ya había sufrido varias devaluaciones.

Otra contribución que recuerdo de la Ford fue para adquirir un microscopio electrónico; era el segundo en el Centro Médico Nacional, pues el primero se localizaba en el Hospital General, en aquella época sin lugar a dudas el de mayor prestigio en la República.

Aquí confieso que cometí un error que perduró. Me atreví a quitarles el microscopio electrónico para situar los dos en el DIC bajo la responsabilidad del Dr. Armando González Angulo, un microscopista electrónico, para dar servicio a ellos y a todos los hospitales.

Había oposición al DIC que yo no percibía porque no era abierta. Manuel Quijano, quien era el Director del Hospital General, me invitó a una reunión con sus jefes de servicio para que les hablara del DIC. Durante la plática un médico mencionó que había rumores de que el microscopio electrónico del Hospital se iría al DIC. Mi respuesta fue: “No es rumor, es una realidad.” Nadie comentó mi respuesta. El desacuerdo no se manifestaba abiertamente, pero existía, con o sin el microscopio.

Cuatro años para crear un DIC en un edificio abandonado, situado en uno de los centros médicos más importantes de América Latina, y justificarlo, era para todos los que lo iniciamos un reto fascinante.

Completadas las facilidades para iniciar la producción científica, lo cual se llevó fácilmente un año, nos quedaban tres para producir. En México, cuando se acaba el sexenio es difícil predecir el futuro en algunos puestos públicos.

Para 1969 sucedieron varios acontecimientos que vale la pena relatar. La producción científica del personal del DIC fue de tal magnitud que alguien comentó que estábamos publicando más artículos en revistas internacionales que la UNAM y el Politécnico juntos. Esto no podíamos comprobarlo, pero estas instituciones con años en investigación estaban observando celosas a una que apenas tenía tres años. Ocho años después, en 1977, me entero por el excelente artículo de Mateos y Beyer que se quiso conocer la productividad y el impacto de la investigación en el IMSS.

“Un análisis bibliométrico confirmó lo publicado por Martínez Palomo y Hugo Aréchiga en un trabajo comparativo sobre la investigación biomédica en México. Este análisis bibliométrico mostraba al IMSS como la institución líder en la investigación biomédica en México, por arriba de instituciones tan prestigiadas como los institutos nacionales de salud, de la UNAM y del CINVESTAV.”

En 10 años el reto fascinante se había superado. El DIC estaba totalmente justificado. Demasiado éxito, demasiado pronto para ser tolerado. La mediocridad acecha.

En 1969 la Academia Nacional de Medicina comunicó que el Premio Carnot (instituido hacía 25 años y que se concede cada año al investigador que haya publicado el trabajo científico biomédico de más transcendencia) sería entregado al Dr. Jorge Martínez–Manautou por su trabajo publicado en el *British Medical Journal* sobre el nuevo método anticonceptivo utilizando el progestágeno solo.

El día 27 de mayo de 1969 recibí una carta firmada por el Presidente Gustavo Díaz Ordaz que decía: “Estimado y fino amigo: Me dio mucho gusto saber que la Academia Nacional de Medicina le otorgó el premio Carnot que se da en virtud de los méritos realizados en la investigación científica. Este reconocimiento a sus trabajos, que en esta ocasión se contienen en el que titulé ‘Estudio clínico sobre la anticoncepción con progestágeno diario’, pone en relieve las cualidades de usted como investigador, su preparación, su tenacidad y su vocación puestas al servicio de los hombres. Lo felicito calurosamente y le deseo un continuo éxito en sus labores, Cordialmente.” La noticia del premio y la carta del Presidente las dieron a conocer los medios de comunicación.

Otro acontecimiento sucedió en 1969 y marcó el término de mi función en el DIC. El día 11 de noviembre de 1969 el diario *El Sol de México* publicó la siguiente noticia: “Control Natal. Obstáculo y totalitarismo. El licenciado Echeverría dijo para sorpresa de muchos, que tras el control natal se esconde una actitud pesimista respecto al futuro, que se ignora la potencialidad de las nuevas generaciones en el mejoramiento de México; lo calificó de sistema totalitario y aseguró que lo importante es producir, crear riqueza y que al contrario de lo que se piensa, urge poblar al país.”

Después de este clarísimo mensaje del candidato del PRI a la Presidencia de la República mi futuro en el servicio público estaba definido, se terminaría en

diciembre de 1970. Poco tiempo después de que nos informaran que “urgía poblar al país” llegué a Hermosillo para cumplir con la invitación que me había cursado la Federación Médica de Sonora. Mi conferencia era sobre investigación con esteroides anticonceptivos, pero me parecía absurdo que al próximo Presidente de México le urgiera “poblar al país”.

Supeditarme no ha sido mi característica, ni creo que lo sea nunca, por lo que decidí enfrentarme al futuro Presidente de México sosteniendo mi punto de vista sobre el problema de población en México.

Esto fue lo que publicó a ocho columnas el diario *El Sonorense* el 23 de noviembre en relación a mi conferencia: “El control de la natalidad analizado en una conferencia. Una extraordinaria conferencia tanto por su importancia como por su novedoso y estrujante contenido, fue sustentada ayer por la tarde por el distinguido endocrinólogo mexicano Dr. Jorge Martínez Manautou, connotado miembro de la Academia Nacional de Medicina. Entre los conceptos más tajantes por su significado vertidos por el conferenciante y que causaron mayor impacto en el auditorio figuran los relativos al desmedido crecimiento demográfico en el mundo y en especial el de nuestro país. ... Nuestro país con cerca de 50 millones de habitantes en 1969 es el más populoso de habla española en el mundo. Su tasa de crecimiento demográfico de 3.4 por ciento es una de las más altas del orbe. De continuar en progresión geométrica en 100 años más tendremos una población cercana a los mil millones...”

Tiempo después Víctor Urquidi, entonces Presidente de El Colegio de México, me comentó que el candidato del PRI de gira por Sonora se había enfurecido con lo publicado por *El Sonorense*.

Todavía quedaba un año para echar más leña al fuego sin mi participación. Y así fue: la *Enciclopedia Británica* seleccionó el trabajo que publicamos en el *British Medical Journal* sobre “La anticoncepción hormonal sin inhibición de la ovulación” como el más importante en su área publicado en el año de 1969.

En enero de 1970, mi último año al frente del DIC, fundamos la revista *Archivos de Investigación Médica* y fui su primer editor. El mérito de su iniciación es mercedamente del Director General del IMSS, Dr. Ignacio Morones Prieto, a quien reconozco que apoyó y aprobó mi propuesta para la creación de la revista.

La acumulación de merecimientos para mi despido culminó cuando recibí una invitación de Ulf Borell y Egon Diczfalusy para asistir al *Nobel Symposium 15* para presentar el trabajo *Low level progestagens*. Este simposio se efectuó el 27 de mayo de 1970 en Sodergarn Lidings, Suecia, y el tema fue “El control de la fertilidad en el humano”. Los medios de comunicación dieron a conocer lo que consideraron una distinción para un médico mexicano.

Me quedaban seis meses como Director del Departamento de Investigación Científica del IMSS. En noviembre de 1970 culminó mi gestión con la visita del Profesor Arne Tiselius, Premio Nobel de Química. Los diarios de la capital publi-

caron el 10 de noviembre de 1970 las siguientes impresiones de su visita a nuestro Departamento de Investigación Científica: “La investigación no es un gasto sino una inversión para el bienestar de la humanidad y de los pueblos que se preocupan por ella. El Departamento de Investigación Científica del IMSS es de un alto nivel, considerado aún dentro de las instituciones de su tipo internacionales.” Al Profesor Tiselius le impactó mucho lo que habíamos logrado en sólo cuatro años. Lo que más admiré de él fue su impresionante sencillez.

A finales de noviembre de 1970, todavía en funciones como Director del Departamento de Investigación Científica, mi secretaria me entregó la correspondencia del día. Quiero pensar que por error abrió un sobre que no estaba dirigido a mí. Era una carta para José Luis Mateos Gómez felicitándolo por su designación como Titular del DIC del IMSS. La firmaba Guillermo Soberón, Director de Estudios Biomédicos de la UNAM.

Así me enteré de quién me iba a sustituir. Mi salida estaba muy vista desde 1969. Algo muy importante de mencionar es que mi salida fue por instrucciones presidenciales, porque seguía políticas opuestas a las del Presidente de la República, según le comentó Carlos Gálvez Betancourt a Luis Castelazo Ayala. Con lo anterior estuve totalmente de acuerdo y encontré justificada mi remoción.

Me aleje del DIC. Con algunas notables excepciones el personal que llevé a laborar en 1966 se apartó de mí. Yo lo entendía y no lo criticaba. Esta situación propició que por muchos años no me enterara de lo que estaba pasando en el área de investigación del IMSS. El artículo de José Luis Mateos y Carlos Beyer me permitió conocer mucho de lo que ignoraba, y a lo cual me referiré más adelante.

Ya fuera del IMSS recibí un documento del Consejo Técnico de la Institución en el que me agradecían mi función como Director del DIC del IMSS de 1966 a 1970.

Sin la opción de colaborar en el sector público de mi país, recuerdo que recibí ofertas de la OMS en Ginebra, del Karolinska en Estocolmo, de Organón en Holanda y del Population en Nueva York.

Decidí permanecer en México y aceptar la propuesta de mi amigo Alejandro Zaffaroni, Presidente de Alza Corporation, para participar desde México en la investigación de un nuevo método anticonceptivo, un dispositivo que liberaba dentro de la cavidad uterina la hormona natural progesterona en cantidades de microgramos (mi línea de investigación seguía invariable).

En 1974, después de decretarse la nueva Ley General de Población, se instaló en presencia del Presidente de la República el Consejo Nacional de Población. Asistí invitado por el Lic. Mario Moya Palencia, Secretario de Gobernación, a la oficialización de un programa de Planificación Familiar en México. No pude negarle al Presidente Echeverría el mérito de aceptar que estaba equivocado cuando cuatro años antes había declarado que urgía poblar al país. En 1977 se cumplió mi gran deseo profesional: aplicar en México el avance en el desarrollo

de métodos anticonceptivos en beneficio de la población, en un Programa Nacional de Planificación Familiar.

Antes de elaborar el Programa había que coordinar las actividades de planificación familiar (PF) del sector salud. Se le presentó al Presidente José López Portillo un proyecto para crear la Coordinación Nacional del Programa de Planificación Familiar.

Aprobó el proyecto y me nombró Coordinador Ejecutivo. Esta estructura dependería administrativamente del IMSS, lo que fue aceptado por el Director General, Lic. Arsenio Farrell, quien nunca nos escatimó su apoyo.

Desde los inicios de mi gestión se percibieron problemas en el IMSS entre el Lic. Arsenio Farrell y el Dr. Jorge Cueto, a quien le habían impuesto como Subdirector General Médico. La situación explotaría en cualquier momento.

En cierta ocasión, revisando el documento que el Lic. Farrell presentaría en la primera reunión convocada por la CONAPO, me mencionó que iba a solicitar al Presidente de la República la remoción del Dr. Cueto y que le gustaría que yo ocupara el puesto. La propuesta de Don Arsenio fue para mí de total sorpresa. Se lo agradecí, expresándole que tenía 10 años buscando que se hiciera oficial un Programa Nacional de Planificación Familiar, que incluso, como él bien sabía, había provocado enfrentamientos por políticas opuestas con un presidente de la República; que con la llegada a la presidencia del Lic. José López Portillo esto se había logrado, siendo además el Presidente quien me había asignado para elaborarlo y dirigirlo.

A pesar de que para cualquier médico, especialmente para los que laboramos en el IMSS, es un honor desempeñar este puesto, me vi precisado a declinar su cordial invitación, mencionándole que no era por falta de ambición, que ésta la tenía, pero que estaba totalmente encauzada para hacer que el programa de planificación familiar fuera exitoso mundialmente.

Menciono esto porque tiempo después el Dr. Gilberto Flores Izquierdo, que había sido nombrado Subdirector General Médico, me propuso que además de Coordinador del Programa de Planificación Familiar aceptara el de investigación, propuesta de la que obviamente estaba enterado el Lic. Arsenio Farrell.

Mi respuesta fue: “Gilberto, no acepté tu puesto porque me quiero dedicar al 100% al programa de planificación familiar y me estás pidiendo que acepte otro que requiere también un 100% de atención; tendría que ser yo un irresponsable para aceptarlo, y no lo soy.”

Días después el Lic. Farrell me invitó a desayunar a su casa para decirme: “No me dejó seducir.” Nunca entendí cuál había sido la intención, estaba tan involucrado en el programa de planificación familiar y tan alejado del área de investigación que no sabía qué estaba pasando.

Por el varias veces mencionado artículo de Mateos y Beyer me enteré de que a la llegada del Lic. Farrell al IMSS, muchos médicos que realizaban investiga-

ción relevante en sus hospitales cuestionaron la existencia de un Departamento de Investigación Científica en el IMSS. Se cuestionó su productividad y se contempló su liquidación. Jamás escuché ninguna mención al respecto del Director General o del Subdirector General Médico.

Tiene razón Carlos Beyer cuando anota que el desacuerdo por la manera en que se había organizado la investigación venía desde 1966 y no se había manifestado durante 10 años por visibilidad académica y política de los dos primeros jefes.

Yo dejé en 1970 un DIC que funcionaba con una producción científica de artículos superior a la de la UNAM y el Politécnico. Mi reemplazo por José Luis Mateos, contrario a lo habitual en México, le dio continuidad. En 10 años el IMSS se mostraba como la institución líder en la producción de investigación biomédica en México, por arriba de los institutos nacionales de salud, de la UNAM y del CINVESTAV, y la querían liquidar. Parece que el éxito no se perdona; tal parece que también me querían incluir en la liquidación.

Lo que inicié en 1966 como Biología de la Reproducción lo acabé entre 1977 y 1992 llevándolo a su aplicación en beneficio de la población a través del Programa Nacional de Planificación Familiar y el Programa de Salud Reproductiva y Planificación Familiar del IMSS, ambos con reconocimiento internacional.

Un año después de mi jubilación del IMSS en 1992, en la ceremonia de conmemoración del 50^º aniversario de la fundación de la Secretaría de Salud en octubre de 1993, el Presidente de la República, Lic. Carlos Salinas de Gortari, me otorgó medalla de oro y diploma como uno de los 10 médicos mexicanos que han influido más decisivamente en la transformación y el progreso de la medicina nacional en los últimos 50 años.

Los otros nueve médicos fueron: Salvador Zubirán, Guillermo Soberón, Clemente Robles, Fernando Ortiz Monasterio, Ramón de la Fuente, Joaquín Craviotto, Alfonso Álvarez Bravo, Luis Sánchez Bulnes y Manuel Velasco Suárez. Me correspondió ser el más joven y el único del IMSS.

EL Dr. Jesús Kumate, Secretario de Salud, en mi presentación mencionó: “Es la máxima autoridad en reproducción humana, investigador, director del programa de planificación familiar más efectivo en México, el del Instituto Mexicano del Seguro Social. Participó en el desarrollo de la píldora anticonceptiva. Ha trabajado 33 años en demografía y biología de la reproducción. Creó con visión estratégica la primera unidad de investigación biomédica del IMSS en el Centro Médico Nacional. Sus trabajos figuran entre los más citados en los últimos 30 años en la revista *Fertility and Sterility*. Si el crecimiento poblacional se ha reducido de 3.5% anual en 1970 a 1.8% en 1993, lo que le ha valido un reconocimiento a México por parte del Fondo de Población de la ONU, el mexicano que más ha contribuido a este logro es Jorge Martínez Manautou.”

Por último, dice Arturo Zárate, también en el libro *La Reforma de la Investigación en el IMSS*, “la casa original del DIC tuvo que ser demolida en 1985 después

del terremoto, no obstante que el edificio no tenía ningún daño estructural. Así desaparecía la prestigiada unidad biomédica que aún se recuerda con cariño como un parteaguas en la investigación”. Esto es lo que dice el que era el jefe en turno del DIC.

En el apresurado desalojo ordenado por Ricardo García Sáinz, me comentó el Dr. Rodolfo de Mucha que del valioso equipo acumulado por 19 años en el DIC la mitad se destruyó y la otra mitad se la robaron, nunca supe quién.

Nadie, ni los que iniciamos en el DIC en 1966 ni los que estaban en 1985 fuimos capaces de protestar por la forma en que García Sáinz logró su propósito de acabar con la centralización de la investigación dinamitando nuestro querido edificio. Una agresión a la institución líder (1966–1976) en la producción de investigación biomédica en México, una agresión a la investigación y a los investigadores.

La investigación biomédica sobrevivió y seguirá su curso exitoso, a pesar de que no todos a nivel superior en el IMSS la entienden.

REFERENCIAS

1. **Key JD, Kampers RD:** Citation classics: Most cited articles from *Fertil Steril*. *Fertil Steril* 1987;47:910–965.
2. **Rudel HW, Martínez MJ, Maqueo TM:** The role of progestagens in the hormonal control of fertility. *Fertil Steril* 1965;16:158–169.
3. **Martínez–Manautou J, Cortés V, Giner J, Aznar R, Rudel HW:** Low doses of progestagen as an approach to fertility control. *Fertil Steril* 1966;17:49–55.
4. **Mateos Gómez JL, Beyer Flores C:** Los inicios de la investigación en el Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social. En: Echevarría S, Lifshitz A, Salamanca F (eds.): *La reforma de la investigación en el IMSS*. México, D. F., IMSS, 2012:31–44.
5. **Zárate A:** Notas históricas sobre la investigación científica en el IMSS. En: Echevarría S, Lifshitz A, Salamanca F (eds.): *La reforma de la investigación en el IMSS*. México, D. F., IMSS, 2012:17–29.

Los inicios de la investigación clínica. El espíritu de la investigación en el IMSS: una primera conversación

*Silvestre Frenk, Carla Martínez Castuera Gómez,
Rodolfo Rivas Ruiz, Juan O. Talavera Piña*

*Investigar o no investigar es una cuestión personal, es un reflejo de interés.
Para mí, es una actitud vital.*
Dr. Silvestre Frenk

PRESENTACIÓN

Este 2013 el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) cumple sus primeros 70 años de vida. Fundado bajo los ideales del estado benefactor y con la misión de ofrecer atención médica de alta calidad a los trabajadores de México y a sus familias, el IMSS ha sido desde entonces una de las instituciones más nobles y más queridas de México. En el contexto de este libro que narra la historia del IMSS es fundamental la inclusión de un capítulo sobre investigación. Sin embargo, el reto que impone la tarea de escribir la historia, o por lo menos de documentar parte del nacimiento de la investigación en el Instituto Mexicano del Seguro Social, es, por decir lo menos, intimidante dadas su magnitud y su importancia.¹

El origen y el desarrollo de la investigación en el IMSS no tienen fecha exacta de inicio, pero desde hace por lo menos 50 años son una de las actividades sustantivas del Instituto. Se introdujo desde entonces como un proceso inacabado y en constante progreso que hasta nuestros días se mantiene como tal, y que debido a sus logros ha sido un importante elemento de identidad y de prestigio para el Instituto. En todo momento el motor de la investigación ha sido y seguirá siendo la vocación de servicio y responsabilidad social de los personajes que en ella se

involucran: éste es el espíritu de la investigación en el IMSS. Tal vez llegamos a esta conclusión de manera anticipada, pero en el momento de emprender esta tarea nos dimos cuenta de que la historia no es de quien la escribe, sino de quien forma parte de ella por actuar bajo nobles ideales y con superior convicción. Más aún, si el motor de la investigación son las personas, entonces darles voz es una manera justa y sensible de escribir la historia.

Una vez que el Dr. Frenk hubo recibido la invitación para participar en este capítulo y los otros tres autores para apoyarlo en esta misión, fue alrededor de estas reflexiones entre los autores que surgió la idea de escribir este capítulo a través de la viva voz de las personas, a partir de pasajes personales que se convirtieron en historia. Tras identificar una larga lista de nombres, acordamos que la primera voz fuera precisamente la de uno de nosotros (SF). Lo anterior para cumplir con el doble propósito de darle valor a esta idea y de conocer la historia en voz de uno de los participantes de la etapa inicial de la investigación en nuestro Instituto. Si bien resultó difícil ser juez y parte, se consideró como un buen comienzo para dar paso a la voz de muchas otras personas. Por lo tanto, esperamos que este capítulo y esta conversación sean los primeros de una serie que gire en torno a discernir por medio de fuentes de primera mano la esencia, el espíritu de la investigación en el IMSS.

El propósito final de este capítulo —y de la serie completa— es documentar algo más que los hechos. Es referir las razones y las características de personajes clave que han participado y permitido el desarrollo de la investigación institucional. El interés es conocer los esfuerzos, coincidencias y dificultades enfrentados en el pasado para abrir la puerta a la extraordinaria oportunidad de entender nuestra condición actual. Sin duda alguna, documentar los hechos mediante conversaciones nos dejará enseñanzas y referencias sobre los retos por vencer y las acciones que habremos de emprender a futuro, pero además estas conversaciones nos dejarán también la grata sensación de haber compartido recuerdos de vida entre amigos.

SILVESTRE FRENK

El doctor Frenk nació el 10 de julio de 1923 en el Puerto de Hamburgo, que es, después de Berlín, la segunda ciudad más poblada de Alemania. Fue el primer hijo del doctor Ernesto Augusto Frenk Loewengard y la escritora Mariana Helena Freund Pick, quienes cuando Silvestre era muy pequeño emigraron en familia a México ante el inminente ambiente fascista en su país natal. La familia Frenk seleccionó México para emigrar, un tanto por el ambiente propicio que había entonces para recibir a profesionistas desplazados y otro tanto por el agradable cli-

ma mexicano. En la ciudad de México, que en aquel entonces estaba colmada de naturaleza, se empezó a formar el biólogo–naturalista que es el Dr. Frenk y aquí, entre juegos, hizo sus primeras observaciones científicas con insectos.

En el contexto de una fuerte tradición de médicos en su familia (su abuelo y su padre), inició sus estudios en la Escuela Nacional de Medicina de la UNAM en 1941. Desde el tercer año de la carrera se destacaron sus habilidades de investigación, mismas que se fortalecieron tanto en el internado en el Hospital General de México como en el trabajo de laboratorio clínico que realizó con estrógenos para culminar su tesis de grado. Realizó el servicio social en Puruarán, Michoacán, e inició su carrera profesional en el ingenio azucarero Emiliano zapata, en Zacatepec, Morelos. Ahí, tras graduarse un año después de lo predicho, continuó manifestándose en espíritu inquisitivo.

En 1949 continuó sus estudios en EUA e hizo en la ciudad de Filadelfia una residencia en endocrinología clínica y experimental en el *Jefferson Medical College*. Posteriormente adquirió parte de su adiestramiento clínico con el profesor Lawson Wilkins en Baltimore. estuvo también en el *Children's Hospital* de Boston con el Dr. Jack Metcoff, con quien tuvo una productiva colaboración durante muchos años.

A su regreso a México se incorporó al Hospital Infantil de México, en donde colaboró con doctores de la talla de Federico Gómez Santos, Rafael Ramos Galván y Joaquín Cravioto. De estas colaboraciones hicieron proyectos de investigación tanto clínica como básica y muchos de los resultados obtenidos fueron trascendentales a nivel mundial y publicados en revistas nacionales e internacionales. Destaca, por ejemplo, el artículo publicado en 1956 en el *Journal of Tropical Pediatrics*, en el que por primera vez se enfatizó la importancia clínica de la clasificación de Gómez, que describe la desnutrición en grados. Continuó adquiriendo destrezas profesionales en otras áreas y en 1959 realizó la maestría en Salud Pública del actual Instituto de Salud Pública.

En 1963, siguiendo a su gran maestro y amigo Federico Gómez, participó en la inauguración y la puesta en operación del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, al frente del Departamento de Endocrinología y Nutrición. Además, participó en la creación de los departamentos de genética y de gastroenterología. Más tarde, entre 1971 y 1975, fungió como director del propio Hospital de Pediatría y desde ese cargo facilitó y colaboró en la consolidación tanto de los servicios médicos como de la investigación científica. Tuvo también un papel central en la creación de los programas de investigación del IMSS al lado del Dr. Bernardo Sepúlveda.² Todo lo anterior, sin dejar de investigar en el laboratorio y de producir resultados de primera línea e impacto internacional. En 1980 publicó en la revista del IMSS su artículo sobre la composición leucocitaria en pacientes prematuros.³

En 1982 fue nombrado Director de la Unidad de Investigación Biomédica del

Centro Médico Nacional. Dicha Unidad fue la primera figura administrativa formal dedicada a la investigación en el IMSS y desde ella hizo aportaciones en suma relevantes sobre temas de interés para la salud pública con foco en pediatría, como la importancia del raquitismo.⁴ Con estas aportaciones en específico el Dr. Frenk se adelantó a su tiempo, subrayando la importancia de pensar en los huesos de los niños desde la perspectiva de prevenir la osteoporosis en el futuro adulto. Su prolífico trabajo y la colaboración con los compañeros que estuvieron en la Unidad abrieron la discusión fundamentada sobre el uso de fórmulas de soya en sujetos desnutridos como una opción económica e inocua. Si bien esta discusión aún no se ha terminado, el grupo del Dr. Frenk demostró en uno de los primeros ensayos clínicos de este tipo que no había diferencias significativas en la absorción del nitrógeno en el grupo de voluntarios que recibieron fórmulas a base de soya.⁵

El desastroso terremoto de 1985 puso en vilo la viabilidad futura de la investigación clínica en el IMSS, pero el Dr. Frenk coordinó una cruzada en su rescate, culminando con ella la profunda huella que ha dejado en el Instituto y en la investigación. Al día de hoy, el Dr. Silvestre Frenk ha publicado más de 300 artículos en revistas indexadas tanto mexicanas como internacionales, y muchos de sus colaboradores, tanto de los estudios de investigación como del trabajo administrativo, fueron y siguen siendo protagonistas de la estructura de atención médica y de la investigación en el IMSS. El doctor Frenk es sin duda alguna una figura distintiva del espíritu de la investigación en el IMSS.

LA CONVERSACIÓN

—*Doctor Frenk, ¿cuándo se inició usted como investigador?*

—¡Desde que nací! —afirma con plena seguridad. Un destello en los ojos y una afable risa acompañan su respuesta—. No olvidar que soy de la generación pasada. ¡Voy a llegar a los 90 años! Es decir que soy de mucho antes de que sus abuelos nacieran! bueno, sus abuelos quizá ya, pero sus padres no, así que este hecho hay que tenerlo presente en todo lo que vaya a platicar. Y aunque no me he quedado estancado en los años treinta, cuarenta o cincuenta, definitivamente lo que se piensa tiene que ver con la forma en que uno se modula a lo largo de la vida. Pero la cosa viene a cuenta porque investigar o no investigar es una cosa de actitud, es un reflejo de la personalidad de cada quien.

—*¿Usted recuerda algún hecho en particular de su infancia que le haya despertado la actitud para investigar?*

—¡Sí, claro! Yo fui entrenado como jardinero y por eso llegué a la biología y de la biología a la medicina. En realidad eso no es del todo cierto, pues yo soy

de familia de médicos, mi abuelo lo fue, mi padre obviamente también, así que hubo una influencia familiar importante. Pero mi amor a las plantas sí contribuyó a generar la actitud para investigar, pues una característica indispensable de quien se dedica a las plantas ya sea profesionalmente o como aficionado es que “tiene—que—tener” paciencia.

A los 10 años yo recibí enseñanza de unos japoneses, los padres de un médico muy distinguido del Seguro Social. Ellos me enseñaron lo que saben hacer los japoneses: aprovechar la tierra para cultivarla. Pues cada vez que había medio metro cuadrado de tierra en la casa donde viví con mis papás, lo cultivé. Me acuerdo porque fue la época en que llegué a México, pues yo no nací aquí. La casa en donde fuimos a vivir tenía una llave de agua en el jardín y a partir de ella hice canalitos para sembrar. ¿Y qué fue lo que sembré? Todo lo que encontré en la cocina. Así aprendí a distinguir cómo se ven la planta del frijol, la de la lenteja, la de las habas... La mayoría de la gente no sabe cómo se ven las habas, garbanzos, etc. En aquel entonces todas las plantas crecían, claro que México era muy distinto. Vivíamos en la Calzada de Tacubaya, enfrente de Chapultepec, y todo se daba, casi como en Cuernavaca. Desde ese momento en que experimenté la magia de cultivar plantas me interesaron los fenómenos de la vida.

Recuerdo que la casa tenía un seto que dividía el terreno entre mi casa y una privada. En el seto habitaban unas arañitas que habían hecho una red muy peculiar, pues no era la tradicional tela sino que era como un pequeño túnel y al fondo de ese tubo—red estaba la arañita metida entre las hojas. Tengo grabada en la mente mi propia imagen cazando moscas para echárselas a la araña. Quería ver exactamente cómo salía rápido la arañita, nada más con el contacto en su red, envolvía a la mosca viva y se la arrastraba. Claro que yo no lo hacía para fastidiar a una pobre mosca, sino porque me interesaba entender el fenómeno. Toda esta larga introducción es para mostrar que esa manera de ser observador y analítico, lo que llamamos actitud, es algo que le da ciertas características a la labor del investigador.

—*Durante la carrera, ¿sucedieron eventos que le reforzaran esa misma actitud?*

—Definitivamente. Yo desde tercer año tuve ocasión de entrar a un sanatorio privado en donde aprendí a trabajar en el laboratorio clínico al grado que, cuando terminé los estudios, ya era Jefe del Laboratorio. Aprendí así a conducirme en un laboratorio; además, como el Director del sanatorio era un gran investigador, tuve oportunidad de aplicar el trabajo del laboratorio clínico a investigación y éste fue un evento que me alimentó esa actitud.

Además, yo quería irme a hacer una residencia al extranjero, ya fuera a Inglaterra o Francia, y al final elegí Estados Unidos. Como estudié en la época guerra los lugares disponibles normalmente se los daban a los veteranos que habían expuesto su vida, no a un muchacho que viniera del país vecino. Así que yo pensé:

voy a despuntar haciendo una tesis de un tema que, por alguna razón, ya me había interesado desde antes. Hice entonces la tesis sobre el contenido de estrógenos en quistes del ovario humano y me la pasé probando una nueva técnica para medirlos. Al final me titulé un año después de todos los que, al regresar del servicio social, rápidamente entregaron un reporte del lugar en donde estuvieron, pues antes así se podía recibir uno. Sin embargo, yo terminé con preparación para conducirme en el laboratorio y cierta experiencia en investigación.

—*Durante su formación, ¿estuvo combinando actividades de investigación y de atención médica?*

—Yo diría que sí. Estuvieron combinadas pero creo que fue así porque, como dije, investigar tiene que ver con la actitud de no conformarse o de saber captar los fenómenos y analizarlos como uno puede y con el propio sesgo de cada quien, pero al final analizarlos. El asunto es que las actividades de atención e investigación no se me presentaron disociadas, así como tampoco se pueden separar del todo los hechos que buscamos narrar de las anécdotas personales.

Recuerdo, por ejemplo, que cuando estaba en el cuarto año de estudios en el internado en el pabellón 10 del Hospital General en el Servicio de Medicina Interna, el Dr. Ramírez Cuéllar me enseñó a tomar la presión arterial. Ésa era una de las cosas que no nos enseñaron en la Facultad, como tampoco a inyectar, así que uno las tenía que ir aprendiendo sobre la marcha: haciendo, describiendo a detalle, anotando, repitiendo. En cierta ocasión, mientras el doctor me enseñaba, me llevó a la consulta y ahí llegó una señora. Era una mujer típica de nuestro pueblo, complexión cúbica, bajita, una mujer trabajadora con su mandil medio sucio y con hipertensión arterial. El doctor le tomó la presión y me dijo: “Ahora tómese la usted.” Y así lo hice, una, dos, tres veces, hasta que lo hice correctamente y cada vez que lo hacía, el doctor revisaba los datos y sólo me decía: “Vuélvase a tomar.” Habiéndola diagnosticado, el doctor la recetó y a la paciente “la despachó”.

Al día siguiente ya no era día de consulta, así que estaba yo solito en el servicio, no había médicos ni residentes haciendo historias clínicas, pero llegó la enfermera y me dijo: “Que ahí está una señora que viene a consulta. Ya le dije que la consulta fue ayer pero quiere ver a un doctor. ¿Qué hago?”

“Pues yo no decido aquí, pero si quiere mi opinión yo la reviso”, le dije a la enfermera. Alguien tenía que atenderla, pues seguramente la señora había dejado de comer ese día para pagar el pasaje y llegar al hospital. Por lo menos había que recibirla. Así que la señora pasó y cuando entró le pregunté: “¿Qué pasó, señora, hubo algo de lo que le dijo ayer el doctor que no entendió, o tuvo alguna dificultad?”

Mientras le preguntaba, la señora se me quedaba viendo con extrañeza hasta que atiné a decirle: “Usted vino ayer, ¿verdad?” “No, doctor, es la primera vez que vengo.”

...Pero si eran idénticas! Misma estatura, misma complexión cúbica, tronco grande, pierna corta.

Como había un aparato para medir la presión arterial pensé en aplicar lo que había aprendido el día anterior, y no sólo resultó que también era hipertensa sino que además tenía exactamente los mismos valores que la otra señora.

Esta anécdota me llevó a la siguiente suposición: el tipo físico, que se denominaba biotipo, algo tenía que ver con la propensión a determinadas enfermedades, como por ejemplo la hipertensión arterial. Para encontrar respuesta a mi suposición busqué a las personas que se dedicaban a estudiar biotipos y fui a dar con unos genios, ahora ya olvidados, como el Dr. José Gómez Robleda. El Dr. Gómez Robleda fue un médico durante los años treinta y cuarenta, hizo estudios verdaderamente trascendentes sobre biotipos en población rural, como por ejemplo sobre pescadores de Pátzcuaro.

El Dr. Gómez Robleda me hizo leer un libro sobre los tipos humanos editado por Juan Comas, un gran biotipólogo español que también vivió en México. En ese libro obtuve respuesta a mi suposición y conocí la técnica de medición antropológica propuesta por un italiano de apellido Viola. Uno de los principios de su técnica establecía que ninguna medida antropológica se podía basar en la impresión, como me había sucedido a mí en la consulta con aquellas dos señoras, sino que había que medir.

Entonces me puse manos a la obra y continué con mis suposiciones, pero ahora sí empecé a tomar medidas. Me compré un pelvímetro y aunque dejé de comer, conseguí mi instrumento de trabajo con el que anduve en el Hospital General midiendo la pelvis de las parturientas, las que llegan al Hospital sin haber tenido nunca consulta prenatal y que llegan “nada más a echar al niño fuera”. Había mujeres de todas las edades y resultó que también en ese entonces había niñas embarazadas. Encontré que la pelvis sigue creciendo en promedio hasta los 18 años, por lo que consideré que las niñas embarazadas iban a tener niños chiquitos, pues si no, no cabrían en la pelvis. Y niños chiquitos son niños de alto riesgo, sobre todo si es chiquito porque no le tocaba serlo. Así obtuve los datos para mi primer trabajo de investigación y de paso el Dr. Gómez Robleda me enseñó estadística. Al final de la carrera me fui al servicio social y ya nunca publiqué los datos —que por ahí deben de estar todavía—, pero aprendí muchísimo del Dr. Gómez Robleda y de combinar las actividades de atención e investigación, pues a partir de ese momento continué haciéndolo.

Después del año que me tomó la titulación por hacer la tesis me fui de médico general a un ingenio azucarero en Morelos. Es de mencionar que mi servicio médico social lo había realizado en otro ingenio azucarero en Puruarán, Michoacán. Terminando la carrera iba a entrar a la especialidad de endocrinología, pero como ya tenía novia, quería tener algo más sustancioso. Así que el 30 de septiembre de 1948, exactamente dos años después de terminar el servicio, llegué a Zacatepec

en medio de un aguacero, “pero aguacero en serio”, y con mi maletita. Me fui caminado al hospital sobre una calle ancha sin pavimento cuando de repente me tropiezo y voy a dar al lodo así, completito, cual largo era. Mi maleta fue a dar por allá y como pude me levaté. No me lastimé, sólo había tropezado y mientras pensaba: “¡Cómo voy a presentarme al trabajo todo enlodado!”, cayó un rayo y alcancé a ver el objeto de mi tropiezo: una bola como del tamaño de una pelota de futbol que se iba brincando. ¡Era un méndigo bufo marino!, un sapo cuya especie tiene la característica de inflarse con la lluvia. Al final obtuve mi recompensa del tropiezo y me desquité del sapo con lo que había aprendido al hacer mi tesis. Mientras estuve con el Dr. José Pedro Arzac Rodríguez aprendí a hacer la prueba de embarazo de Galli Mainini que se hacía justamente con esos sapos: el indicador eran las emisiones de espermatozoides. Así que si el sapo me había dado la bienvenida, yo monté la prueba y funcionó.

Además de la prueba de embarazo con los sapos, en ese tiempo también aprendí a trabajar con alacranes, aprovechando otro recurso de la fauna en Morelos. Los días que no tenía que trabajar nocturno o no tenía que trabajar venía al Distrito Federal al Instituto de Biología de la UNAM, que estaba por la Casa del Lago. En el Instituto estaba un gran investigador, Don Efrén del Pozo, quien había hecho destacados estudios sobre el alacrán y con él aprendí a hacer suero antialacrán. De modo que, para cuando me cayó la beca para irme a Filadelfia, yo tenía botellas llenas de alacranes. Veo ahora la imagen de un médico rural en un ingenio azucarero, haciendo suero antialacránico, y no puedo dejar de pensar que ahí había algo ligado a la investigación. Ninguno de mis compañeros hacía eso, todos estaban operando, dedicados a los pacientes, haciendo lo que los médicos hacían. Pero al final sí logré irme a Estados Unidos y a estudiar endocrinología, en donde pude aplicar todo lo que había aprendido aquí, a través de mis suposiciones, proyectos y eventos como los que ya les platiqué.

Así fue como sucedieron las cosas... era una época maravillosa en todo el mundo, llena de descubrimientos de los cuales México formó parte como pionero. Ahora yo reflexiono sobre ese muchacho de 25 años... en ese medio en que todo estaba por conocerse así, nada más con extender la mano se podía tocar el conocimiento con la punta de los dedos, sólo hacía falta que uno fuera un poco chambeador, tener nociones de química o estar dispuesto a aprenderlas. y me pregunto quién no se hace investigador en esas condiciones.

—*¿Identifica en su familia algunos rasgos comunes que se puedan asociar con cierta propensión a investigar?*

—Por casualidad y con motivo de una entrevista que me hicieron, supe que mi padre, quien había trabajado en el Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo antes de que emigráramos, había investigado bastante y algo publicó, pero en realidad él se dedicó a la medicina. Era un extraordinario clínico, médico general, pero con una visión integral del tipo que se tiene en medicina interna. Enton-

ces, se puede decir que hay algunos antecedentes familiares, pero yo no podría decir si la actitud para investigar es un atributo mío, familiar, o si fue el medio en que me desarrollé, si fue la manera en que el Dr. Ramírez Cuéllar me enseñó a tomar la presión arterial o la oportunidad de encontrarme con todas las personas que me apapacharon para hacer una tesis para recibirme.

Lo cierto es que “hacer investigación” es un término que detesto, pues se investiga igual que como se respira o se camina, por lo que hacer investigación significa que se hace como que se investiga. Es lo mismo, por ejemplo, que decir que se puede hacer el amor sin amar y se puede amar sin hacer el amor... a fin de cuentas lo que importa es investigar y no hacer investigación. Y creo que ésa sí es una asociación personal, el amor a la investigación.

—*¿En qué momento, ya como profesionalista, empezó a investigar y a obtener los hallazgos que dieron sustento a sus publicaciones más conocidas?*

—Los momentos no se pueden separar; mi vida siempre ha estado acompañada de la investigación pues mi interés y afinidad hacia ella siempre fueron claros. Pero sí hubo una serie de eventos pivote que fueron encadenándose entre sí y que, vistos en conjunto podrán responder esta pregunta.

Cuando estuve en Filadelfia me interesó mucho más la endocrinología en niños, entre otras cosas porque los niños crecen: como las plantas. Cercana la fecha para terminar mi estancia en Estados Unidos, le escribí al Dr. Federico Gómez Santos. ¡Ah!, pues a ese señor que está ahí. —Mientras nos decía eso, el Dr. Frenk giraba la cabeza para asegurarse de que su amigo lo seguía acompañando y señala la foto. Y continúa:

—Sabido que el Dr. Federico Gómez era el director del Hospital Infantil de México le escribí y le dije que me había preparado como endocrinólogo y que me interesaba mucho trabajar con niños, por lo que quería saber si había oportunidad de que me integrara al Hospital.

Me interesé en ese hospital pues ahí tenían como norma básica la práctica conjunta de enseñanza, investigación y asistencia, lo que me daría la facilidad de continuar trabajando como me gustaba.

Debido a que en ese entonces el Dr. Gómez estaba encargado también de dirigir toda la atención materno-infantil desde la oficina central de la Organización Panamericana para la Salud, el Dr. Pedro Daniel Martínez respondió mi carta: “Sí, doctor, encantado de recibirlo. No tenemos endocrinología aquí en el Hospital pero usted puede venir como consultante honorario.” Esa respuesta significaba que llegaría sin paga pero acepté y regresé a México.

De manera natural me integré al “Grupo para el Estudio de la Desnutrición en el Niño” —presidido por Federico Gómez y constituido por otras muy distinguidas personas—, pues la nutrición y la endocrinología prácticamente aplicaban la misma tecnología que yo había aprendido en el laboratorio. Efectivamente, las oportunidades para investigar seguían ahí, al alcance de la mano.



Figura 2-1.

El día que llegué a la sala en donde sesionaba el Grupo lo primero que me encontré fue una epidemia de varicela entre los niños que estaban ahí a causa de estar desnutridos. La condición de estos niños significaba estrés y una de las formas rápidas de valorar esta condición es por conteo de eosinófilos. Aproveché mis conocimientos del trabajo en el laboratorio clínico y fui al Hospital de Enfermedades de la Nutrición con el Dr. Carlos Gual Castro, quien en ese entonces era pasante de medicina pero que años más tarde se convertiría en un gran reproductólogo. El Dr. Gual me enseñó a teñir los eosinófilos y entonces llevé a cabo mi primer trabajo de investigación en el Hospital Infantil utilizando la prueba de Thorn con eosinófilos.

Los eventos que me mantuvieron en investigación sucedían a diario, aunque tengo muy presente una ocasión del tiempo cuando yo pasaba visita a los niños de la sala de nutrición todos los días.

En uno de esos días me encontré a Margarita, una niña que tenía una condición nutricia descrita como la enfermedad Kwashiorkor. De acuerdo a la clasificación de Gómez, que ya estaba en boga, tenía tercer grado de desnutrición. La niña sufría una tremenda diarrea y además estaba en hipovolemia, así que ya le habían puesto una venoclisis cuando la vi. Tras revisarla, los médicos se dieron cuenta de que seguía igual, se estaba muriendo... cada vez más deshidratada. Al no ver mejoría hicieron algo que nunca he vuelto a ver: le pusieron otra venoclisis. ¡Imaginen a una criatura de seis o siete kilogramos, infiltrada en cada bracito y en deshidratación grave! Cuando vi todo eso, a partir de la mirada de endocrinólogo, pensé que Margarita tenía diabetes insípida. Me referí al médico: “Oiga, doctor,

¿y a dónde cree que se haya ido todo ese líquido que le han puesto?” “¿Quién sabe, no sabemos, nunca he visto eso, un niño que no se hidrata! Todos se hidratan con esto que le hemos puesto y además ya tiene dos venoclisis pero ni así mejora”, me respondió el médico, un tanto sorprendido y casi alarmado.

Insistí con el médico: “Pero, ¿a dónde puede haberse ido el agua? ¿No será por la orina?” “¡Ah, pues no se me había ocurrido medirlo!”, dijo el médico.

Centímetro por centímetro de líquido que se introducía a través de las venoclisis salía por la orina. De modo que de observar el estado clínico de Margarita forjé el diagnóstico tentativo de diabetes insípida de origen nutricional, una condición que aún no se había descrito.

Pero la historia no termina ahí. En ese tiempo hacer determinación de sodio sérico era un circo y a la hora que uno obtenía el resultado ya no servía para nada. La técnica para medir sodio usaba acetato de zinc uranilo y como tenía uranio, se requería permiso de la agencia de energía atómica de EUA para pedir el reactivo.

Teníamos que actuar de inmediato, con la información e insumos que había en ese momento. Era evidente que la niña tenía una hiponatremia muy grave.

—Doctor, dígame cuál es el estímulo a la ausencia de la hormona antidiurética. La concentración sérica de sodio. ¿En esta niña la hormona antidiurética está totalmente ausente y lo que usted está viendo es una superdiuresis!

El médico, sintiendo también la tensión del delicado momento, dijo:

—Pero ya seguimos el tratamiento. ¿Cuál es la solución?

—Mire, pues esto nada tiene que ver con las normas de tratamiento ni procedimientos habituales.

Esa fue una de las varias ocasiones en que tuve que tomar decisiones riesgosas y “me la tuve que jugar”. Aunque sabía lo que hacía y mi razonamiento había sido claro y dirigido, el resultado nunca es predecible. Así que le puse solución al 3.3% a esta chamaquita y se la pasé por una de sus venas, despacito, de a micra por minuto... Pedí al doctor que estuviera pendiente y que por favor midiera la orina cada cinco minutos. No había acabado de pasar la solución cuando la niña dejó de orinar.

En verdad, ésta es una de las experiencias más dramáticas que he tenido en mi vida. Y paradójicamente, esta escena que pudo ser trágica desencadenó una serie de acontecimientos que al final resultaron trascendentales para mi propio espíritu de investigador.

Pasado el momento crítico me pregunté cómo era posible que esta niña que estaba hinchada estuviera deshidratada: cómo se puede estar hidratado y deshidratado a la vez. Pero ese momento y esa pregunta no surgieron porque yo fuera investigador. No, de ninguna manera fue por mí. Fue porque el caso de Margarita era parte de la cotidianidad de lo que hacíamos en el Infantil, pues como dije, enseñanza, atención e investigación estaban indisolublemente mezcladas. En ese

momento todos teníamos algo que ver con producir nociones nuevas o con explicarnos las actuales para hacer nuestra tarea de médicos.

Pero para resolver mi pregunta, oportunamente me llegó la notificación de la Beca Squidd y me fui al servicio adecuado a Boston a estudiar este fenómeno y a trabajar con unas ratas muy bonitas que ahí había. Les preparé una mezcla de alimento a la cual no le puse caseína, para quitarles la proteína. Así, mis ratas se iban a hinchar como los niños, pensé.

Resultó que a las ratas no les gustó la comida que les preparé. Desde el primer día que les dejé la mezcla amaneció todo el montoncito de comida. ¿Sabían que la comida no tenía proteína o por qué no la quisieron?

Yo mismo pude ver a las ratas agarrar la comida entre las patitas para comer; ellas no meten el hocico en la comida, sino que la detienen y mientras huelen van comiendo. Así fue como vi que agarraban y aventaban la mezcla que les había hecho. Me di cuenta de que con esa técnica nunca iba a conseguir ratas edematosas.

Pero tenía que lograrlo de alguna manera y llegó frente a mí otra conveniente coyuntura. El famoso doctor Sidney Farber era el patólogo del *Children's Hospital* de Boston. Él mismo fue el iniciador de la Fundación Dana Farber, la cual todavía hoy otorga importante financiamiento para la investigación en cáncer.

El Dr. Farber dirigía en las sesiones clínicas del Hospital y yo no perdía la oportunidad de acudir a ellas. En una de las sesiones, el Doctor refirió que tras el surgimiento del primer antibiótico anticanceroso, llamado puromicina, y su aplicación a dos pacientes, tuvo que interrumpirlo de inmediato pues ambos se hincharon. Trató el medicamento en perros y el resultado fue el mismo. En esa sesión encontré la solución a mi problema, pues justamente ¡yo necesitaba animales hinchados! Le pedí al Dr. Farber un poquito de puromicina y él me dio medio kilogramo.

—Llévatela, yo no quiero esa porquería —me dijo.

Hoy, 100 mg de puromicina cuestan 80 dólares, pero afortunadamente ese día me la regalaron. Con ella hice una solución en suero fisiológico e inyecté a mis ratas. Efectivamente en seis días ya eran unos odres las pobres ratas. Era tal la edematosis que un día que se me cayó una en la mesa se reventó, igual que reventaban los globitos que se usaban en aquella facultad de medicina, en donde la travesura era aventar globos con alguna agua que a veces era medio amarillenta.

El resultado de mis experimentos en Boston fue impresionante y en 1955 salió un artículo publicado. A la fecha se sigue usando la misma técnica, lo único que cambió fue el uso de adriamicina en lugar del de aminoglucósidos de puromicina, pues es más fácil producirla. Al final de cuentas, con las ratas estudié en dónde estaba distribuida el agua, pero los resultados no fueron un gran descubrimiento, sólo era cuestión de que a alguien se le hubiera ocurrido antes.

De tal modo que con mis ratas hipovolémicas, con toda el agua que debía estar circulando, metida en el líquido extracelular, nos dimos cuenta de cómo era posi-

ble la condición de estar deshidratado o hipovolémico y al mismo tiempo hiperhidratado, simplemente por otro lado. A esta condición se le llama edema, pues precisamente “e-dema” viene de adentro.

Probablemente esta investigación fue inútil pues la respuesta era obvia, pero ésta es la historia y me gusta decirla porque para mí ejemplifica muy bien la esencia de la investigación científica: un individuo todavía bisoño hace una observación clínica a la que no le encuentra explicación y recurre a todos los trucos permisibles para investigar el fenómeno hasta poder esclarecerlo.

Con los resultados que obtuve en Boston postulé para ingresar al doctorado en fisiología con el profesor Baird Hastings, el mismo que determinó la función del calcio en la fisiología cardíaca. Me aceptaron para el doctorado, pero la devaluación del sexenio de Ruiz Cortines me impidió estudiar el doctorado. Regresé a México pues la beca no era suficiente para la familia que ya tenía, así que aquí continué aplicando lo que había aprendido con las ratas y empecé a obtener resultados también en poblaciones humanas. De esto resultó una colaboración durante 25 años con el profesor Jack Metcalf, que abarcó tanto al Hospital Infantil de México como al centro Médico Nacional del IMSS. Al cabo de unos años había logrado publicar dos clásicos de la investigación. Pero yo me sigo preguntando si eso ya me hacía un investigador.

Alguna vez forjé el término de investigador para describir al clínico que investiga, pues generalmente lo hace por obligación o por gusto, pero que no tiene la profesión de investigador. Ése es mi caso. Yo tengo categoría de investigador, la máxima que existe en la Secretaría de Salud (categoría F), pero yo no soy investigador. Soy un médico que por las razones aquí referidas investigó, tuvo suerte e hizo suyo aquel *dictum* que establece que “para ser investigador y tener éxito se necesita 5% de inspiración y 95% de perspiración”. Debo subrayar que yo sí perspire y bastante. Pero, investigadores entre los verdaderos investigadores están Jesús Kumate y Joaquín Cravioto, ellos sí se formaron para investigar. Yo no, yo era un clínico y a mí me enseñaron a atender a enfermos, ya sea previniendo o curando, pero resulta que estuve en un medio adecuado para poder investigar.

Con esto quiero decir que muchos investigamos, unos tuvimos suerte, otros no tuvieron tanta, pero muchos no tuvimos la noble profesión de investigador ni la preparación suficiente para sacarle a la naturaleza sus secretos. Creo que los ejemplos de mi vida ayudan a ilustrar eso, aunque tal vez me haya desviado un poco de nuestro propósito en este capítulo.

—¿Cuándo empezó a trabajar en investigación dentro del IMSS?

—Yo llegué al IMSS como parte del grupo de trabajo que estuvo en el Hospital Infantil con el Dr. Federico Gómez y llegué para continuar haciendo lo que sabía hacer: atender, enseñar e investigar.

Don Federico era un genio y dentro de la propia sala de nutrición del Hospital Infantil concibió un sistema de investigación, mismo que replicó cuando fue invi-

tado a trabajar al recién inaugurado Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del IMSS. Lo que el Dr. Gómez hizo fue montar laboratorios de investigación en los lugares en donde ya se había formado un grupo de médicos clínicos que empezaba a investigar. Utilizando el cuarto clínico, una terraza o el espacio que se pudiera, allí se hicieron laboratorios con la intención de que los médicos, antes de ir al laboratorio, pasaran por la sala de pacientes de tal modo que no se les fuera a olvidar en quiénes estaban investigando. Así se formaron los grupos de investigación clínica sobre nutrición, nefrología, infectología, etc., y cada grupo tenía su servicio de investigación integrado.

Hay que considerar que en ese entonces todavía la parafernalia de la investigación era mucho menos complicada que ahora, y en donde estaba la secretaria se podían instalar el colorímetro, el espectrofotómetro, todo el laboratorio.

Por cierto, el primer fotómetro de llama que se instaló en México lo tuve yo. Puede sonar muy vanguardista, pero ese aparato era neurótico. El día que andaba uno de malas, mejor ni tratar de hacer algún análisis, pues oscilaba. Tal parecía que obedecía los estados de ánimo y como su funcionamiento algo tiene que ver con cargas eléctricas, quién sabe si a lo mejor algo influía... Pero eso ¡nunca lo investigué! —nuevamente nos acompaña la afable risa del Doctor.

—*Entonces, ¿usted llegó al IMSS como clínico al servicio de endocrinología?*

—Yo llegué como Jefe del Servicio que era de Nutrición y Endocrinología, pues tenía dos salas, evidentemente una de nutrición y otra de endocrinología, pero había mucha relación entre las dos y además teníamos muchos pacientes, pues incluso veíamos a los de genética. Fueron épocas de intensa actividad, pues pasaba visita tempranito, a las 7 de la mañana. Eso lo hacía un día sí y otro no para poder alternar con la consulta externa, y además poder estar por las tardes en el laboratorio para hacer las mediciones enzimáticas. Ese ritmo de trabajo nos permitió progresar en nuestra investigación y así me la pasé tratando de sacarles los secretos a los pacientes enfermos. Claro que con tantas actividades yo creo que logré lo que ningún otro Jefe de Servicio en el Seguro, y fue una buena cantidad de notas de demérito por omisión de checada de salida. Todos los jefes checábamos tarjeta pero en la tarde, mientras estaba en el laboratorio, además de que se me olvidaba checar, no se podían interrumpir los procedimientos para salir a las 5 de la tarde y checar. Recibí llamadas de atención y cartas por las omisiones, pero al final no me cesaron pues justo a tiempo nos quitaron a los Jefes la obligación de checar la tarjeta, pues así estábamos todos.

—*¿Cuál es el impacto de la investigación en el clínico? ¿Es mejor el clínico que investiga o el mejor clínico es quien investiga?*

—Ninguna de las dos cosas. Para mí —como el simple sujeto que soy— el trabajo de investigación ha sido parte de mi formación como persona, del mismo modo que lo fueron las clases de piano que recibí de niño y adolescente. La investigación sirvió para mi preparación y para hacerme quien soy.

Sin embargo ahora, reconozco con claridad que la condición que a mí me tocó vivir no es la que tiene o la que tendrá la inmensa mayoría de las personas. Entiendo entonces que la experiencia personal sesga las opiniones que uno tiene. Además, estamos hablando de dos épocas diametralmente opuestas entre hoy y los años de mi formación. A raíz de la revolución biológica de Watson y Crick, en 1953 terminó la época que yo viví e incluso en el lenguaje se pueden notar las diferencias. Por ejemplo, cuando fui estudiante asistí al laboratorio porque tenía una clase que se llamaba química médica. Ahora esa clase ya no existe, ahora se enseña bioquímica, pero además las observaciones y la profundización del conocimiento en ese campo no le permiten a uno conocer ni manejarse en el laboratorio a partir de la medicina; se tiene que estudiar otra carrera.

Pero tal vez todavía hay alguna opción para la investigación en clínica de la manera en que a mí me tocó vivirla, y ésta viene de una reflexión que hice sobre el avance de la ciencia a partir de sucesos de la Segunda Guerra Mundial. Durante esa espantosa guerra el avance de los ejércitos lo determinaban los soldados enemigos que iban al frente tomando ciudades. No importaban los soldados que se quedaban en retaguardia. A estos últimos se les llamaba bolsones.

Por momentos me pareció que la ciencia se caracteriza por avanzar tan rápido que se generan bolsones de ignorancia, mismos que todavía podemos identificar utilizando la instrumentación, parafernalia y reactivos que se usaban en el momento en que el frente del avance científico pasó por ahí. Es decir, identificar los problemas clínicos que todavía pueden ser investigados con tecnología de los años cuarenta y cincuenta. Todavía hay muchos problemas clínicos que pueden ser manejados con esa tecnología, pero eso no le dará a nadie ninguna calificación como investigador. En todo caso, se agregará a su formación personal y a la manera de ser del investigador que investiga sin tener la profesión, pero a partir de una necesidad, de una observación clínica que aún no tiene respuesta. Pero tal vez esta opción es simplemente el resultado de practicarle una biopsia a un dinosaurio —y la risa regresa.

—*¿Podría la investigación participar en el quehacer clínico para mejorar la calidad de la atención? ¿Cree que formar a los residentes en materia de investigación genera algún impacto en la calidad de la atención o solamente les ayuda a consolidar la mente intuitiva que ya tienen por su vocación médica?*

—Dada mi propia experiencia, yo veo un importante valor formativo en la investigación y especialmente para los médicos, pues esta nuestra profesión es inquisitiva. Por naturaleza, aquel que no indaga no puede ser médico.

Probablemente la investigación no resulta atractiva para todos, pero cuando algún residente pregunta, cuestiona, hace suposiciones y propuestas sobre lo que está escrito en las publicaciones, o sobre lo que observa durante el paso de visita, ese residente tiene madera de investigador. Y aunque sea médico y tenga que cumplir con la triple función de atender, enseñar e investigar, terminará investi-

gando cuando se plantee las preguntas que quiera responder y cuando encuentre su ambiente propicio, sin importar cuán grande haya sido el avance de la ciencia.

—*¿Vislumbra para el médico que quiere hacer investigación alguna opción que no le signifique tener que hacer biología molecular o dejar la atención médica?*

—Si el interés es trascender como investigador, no logro verla. Pero, existe la carrera de investigación biomédica básica que permite explicar desde puntos de vista intermedios —entre la clínica y la bioquímica— aspectos específicos asociados a la medicina sin ser medicina clínica o biología molecular.

—*En relación a la investigación clínica, tanto la que se hace a partir de muestras de pacientes como la que se hace directamente con el paciente, ¿identifica una posibilidad real para que los médicos hagan carrera de investigadores?*

—Posiblemente, pero cuando se trate de identificar nuevas enfermedades o aspectos funcionales de enfermedades ya conocidas que no hayan sido averiguados.

—*¿Podrían ser las terapias o el uso de pronóstico, por ejemplo?*

—Parece que este tipo de investigación automáticamente coloca al médico en el área de investigación epidemiológica y en servicios de salud, pero esas también son especialidades como la propia biología molecular, y todas ellas son carreras bastante arduas.

—*De toda esta conversación, ¿hay alguna idea que quisiera agregar a manera de conclusión?*

—Las conclusiones son nuevos comienzos, esa es la riqueza de la investigación. Afortunadamente para los que disfrutamos de investigar y para la propia investigación, todavía hay mucho que concluir y más por explicar; si no, ¿por qué razón tenemos tantas zonas silentes en el encéfalo? Puede ser que sea porque ya no las usamos o porque están ahí para que las usemos algún día...

ÚLTIMAS REFLEXIONES

El reto más grande que tuvimos que vencer para escribir este capítulo fue el de seleccionar y desechar, pues cada fragmento de la conversación que mantuvimos estuvo llena de personas ilustres, eventos cruciales, muestras de calidez y humanidad que si bien nos llevaban a lugares de reflexión, nos retenían para llegar al tema que nos ocupa en este capítulo. De este modo presentamos sólo algunos fragmentos de la conversación que dirigen el sentido de las preguntas planteadas para conocer mediante los personajes el espíritu de la investigación en el IMSS.

En el placer de escuchar y conocer la historia y el propio espíritu de las personas que investigan en el IMSS pudimos haber transgredido el formato tradicional o esperado para este tipo de publicaciones, pero confiamos en que la sorpresa se

derive en tan gratos momentos y reflexiones como los que compartimos los propios autores.

Reiteramos nuestro desinterés en documentar la historia de la investigación privilegiando nuestra necesidad de acercar, a manera de estímulo y motivación, a los grandes personajes de la investigación, con nuestros lectores, los colegas de algunos y los médicos e investigadores del IMSS que están en formación.

Agradecemos finalmente la confianza depositada en los autores para presentar este capítulo y confirmamos entre nosotros que la exquisitez de la convivencia transgeneracional es sin duda uno de los más grandes regalos que la medicina nos ha podido entregar.

REFERENCIAS

1. De acuerdo con datos de CONACYT (<http://www.siicyt.gob.mx/siicyt/cms/paginas/Ind-CientifTec.jsp> Source: Institute for Scientific Information, 2010), el IMSS es la institución en México que produce la mayor cantidad de publicaciones científicas en el área de la salud.
2. **Frenk S, Beyer C, Sepúlveda B:** Los programas de investigación en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Gac Med Mex* 1978;114:107–109.
3. **Hernández O, Frenk S, Velasco CL et al.:** Human fetal growth retardation. Metabolic response of leukocytes to phagocytosis. *Arch Invest Med* 1980;11:175–186.
4. **Frenk S:** Rickets, a social disease. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1984;41:129–139.
5. **Sotelo A, Hernández M, Frenk S:** Biological evaluation, in rats and in humans, of a milk product without lactose, and of a soybean protein formula for use in protein–calorie malnutrition. *Arch Latinoam Nutr* 1984;34:333–342.
6. **Frenk S, Metcuff J, Yoshida T:** Tissue enzymatic activity in children with advanced malnutrition. *Gac Med Mex* 1968;98:536–543.
7. **Gómez F, Ramos Galván R, Cravioto J, Frenk S:** Treatment of third grade malnutrition without vitamins of commercial origin. *Gac Med Mex* 1954;84:375–379.
8. **Gómez F, Ramos Galván R, Cravioto J, Frenk S, Labardini I:** Studies on the use of deodorized fish flour in malnutrition. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1958;15:475–484.
9. **Metcuff J, Frenk S, Gordillo G, Gómez F, Ramos GR et al.:** Intracellular composition and homeostatic mechanisms in severe chronic infantile malnutrition. IV. Development and repair of the biochemical lesion. *Pediatrics* 1957;20:317–336.
10. **Paniagua R, Santos D, Muñoz R, Luengas J, Frenk S:** Renal function in protein–energy malnutrition. *Pediatr Res* 1980;14:1260–1262.
11. **Frenk S, Jasso L:** Tetany and rickets in the neonatal period. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1985; 42:575–581.
12. **Villegas GJ, Villegas SR, López SSJ, Fastag de Shor A, Frenk S:** Pathogenesis of diseases caused by cytomegalovirus. *Gac Med Mex* 1984;120:83–86.
13. **Armendares S, Salamanca F, Frenk S:** Current status of the knowledge of the effect of malnutrition on the genetic material. *Gac Med Mex* 1974;107:367–376.
14. **Armendares S, Salamanca F, Frenk S:** Chromosome abnormalities in severe protein calorie malnutrition. *Nature* 1971;232:271–273.
15. **Cravioto J, Gómez F, Ramos GR, Frenk S, Montano EL et al.:** Protein metabolism in advanced malnutrition: concentration of free amino acids in the blood plasma. *Bol Oficina Sanit Panam* 1960;48:383–391.

La Coordinación de Investigación en Salud en el IMSS

Fabio Abdel Salamanca Gómez

En el presente año, 2013, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) celebra las primeras siete décadas de su existencia, pero también los 52 años del inicio del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, y está muy próximo a celebrar la media centuria de las actividades de la Coordinación de Investigación en Salud que nació como Departamento de Investigación Científica (DIC) bajo el liderazgo del Dr. Jorge Martínez Manautou, en un edificio de tres plantas localizado en el Centro Médico Nacional.

Este departamento se convertiría en el primer Centro de Investigación Biomédica y tuvo que ser demolido como consecuencia de los sismos de 1985. La creación del DIC constituye un hecho trascendental y un hito en la historia de la investigación del Instituto que ha alcanzado amplia repercusión en el ámbito nacional e internacional.

La investigación en el campo de la salud se ha erigido como un elemento fundamental de la atención médica al proyectar el conocimiento biomédico en el diagnóstico temprano, la prevención, el tratamiento oportuno y más adecuado, así como en la rehabilitación de los padecimientos que aquejan a la población. Esta visión constituye lo que actualmente se conoce como medicina traslacional o traduccional, en la cual la investigación biomédica repercute en la mejora de la atención y la investigación clínica retroalimenta la investigación en el laboratorio.

Cabe señalar que un antecedente importante en la investigación en el IMSS que precedió a la creación del DIC fue el impulso otorgado a la investigación en el área de ginecología y obstetricia por el Dr. Luis Castelazo Ayala y su grupo en

el Hospital de Gineco–Obstetricia No. 1 en Gabriel Mancera, que ahora lleva el nombre de su último director, el Dr. Carlos MacGregor. El Dr. Luis Castelazo Ayala fungiría más tarde como Subdirector General Médico y es uno de los pilares de la investigación institucional.

EL CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

El capítulo inicial de este volumen recoge la historia de este importante Centro de Investigación, escrita por su ilustre fundador, el Dr. Jorge Martínez Manautou. Aquí se incluirán algunos aspectos sobresalientes relacionados con la evolución posterior del Centro hacia la creación de la Coordinación de Investigación en Salud.

Siendo Director del IMSS el doctor Ignacio Morones Prieto, el IMSS creó el DIC en 1966 bajo la acertada dirección del Dr. Martínez Manautou. Este inicio tuvo una particular relevancia para la investigación biomédica y clínica nacional e internacional al reclutar a un notable grupo de investigadores interesados en vincular la investigación biomédica con la atención a la salud.

Si bien el campo principal de investigación del Dr. Martínez Manautou estaba centrado en la biología de la reproducción, el Centro congregó a un grupo multidisciplinario que incluyó en sus inicios las siguientes especialidades:

- Endocrinólogos y biólogos de la reproducción: Juan Giner, Ramón Aznar, Vicente Cortés Gallegos, Alfredo Gallegos, Carlos Beyer, Adalberto Parra y Óscar Domínguez.
- Patólogos: Héctor Márquez Monter, Amador González Angulo, Amado González, Alfredo Feria, Manuel González Didi y Agustín González Licea.
- Neurofisiólogos: Marcos y Francisco Velazco Campos, y Teresa Raviela en Neuropatología.
- Bioquímicos: Adolfo Rosado y su grupo, quienes estudiaban la biología del espermatozoide.
- Farmacólogos: Augusto Bondani y José Carranza.
- Veterinarios: Alfredo Cortés Arcos, Pablo Hernández Jáuregui al frente de cirugía experimental y el bioterio.
- División de biomatemáticas: Pedro Solís Cámara y Julio César Margain.

Poco tiempo después se incorporaron al Departamento Roberto Kreschmer en Inmunología y Luis Benítez Bribiesca en Patología e Inmunohistoquímica.

Una circunstancia que propició la vinculación entre la investigación biomédica y la clínica fue el nicho creado por el Dr. Silvestre Frenk, distinguido endocri-

nólogo pediatra, quien al frente del Departamento de Endocrinología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional había reconocido con gran oportunidad, en el inicio de la década de 1960, la importancia creciente que la genética humana cobraba en el campo de la investigación clínica. En este sentido había favorecido una estancia de dos años del Dr. Salvador Armendares Sagrera en el *British Medical Council*, en Oxford, con Alan C. Stevenson, notable investigador e iniciador de los estudios multinacionales sobre la frecuencia y la etiología de las malformaciones congénitas.

A su regreso de Inglaterra el Dr. Armendares fundó el Departamento de Genética en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, donde se creó el primer Curso de Especialización en Genética Humana en América Latina, con el aval de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Por los protocolos de investigación que entonces desarrollaban los doctores Salvador Armendares y Fabio Salamanca resultó fácil la incorporación del Departamento de Genética como la primera División de Investigación perteneciente al Centro de Investigación Biomédica, insertada en una Unidad Hospitalaria. Esta incorporación resultó plenamente exitosa, al grado de que la comisión evaluadora de la Fundación Ford, encabezada por el Dr. Silvio Gómez Arango, para renovar el apoyo que la Fundación otorgaba al Centro de Investigación Biomédica consideró los protocolos desarrollados en la División de Genética, algunos de cuyos resultados fueron publicados en la revista *Nature* como factores importantes para la renovación del mencionado apoyo.

Años más tarde se crearon divisiones similares a la de Genética ubicadas en los distintos hospitales del Centro Médico Nacional, lo que favoreció y fortaleció la interacción entre la investigación biomédica y la investigación clínica.

LA EVOLUCIÓN DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN

Desde su fundación han sido directores del Centro:

- El Dr. Jorge Martínez Manautou (1966–1970), quien diseñó la estructura original del Centro y otorgó un notable impulso a la investigación en biología de la reproducción.
- El Dr. José Luis Mateos Gómez (1971–1976), quien fortaleció la relación del Centro con las áreas de atención médica y realizó un magno esfuerzo por descentralizar la investigación institucional al crear los Centros de Investigación Biomédica en Monterrey y Guadalajara.
- El Dr. Carlos Beyer Flores (1976–1978), quien defendió vigorosamente la investigación en el Instituto venciendo algunas directrices en su contra.

- El Dr. Fernando Flores Barraeta (1978) y el Dr. Juan García Ramos (1979), quienes fortalecieron la investigación en las áreas de Patología y Neurofisiología, respectivamente.
- El Dr. Salvador Armendares Sagrera (1979–1980), quien dio un notable impulso a la investigación clínica.
- El Dr. Gilberto Molina Ballesteros (1980–1982), quien impulsó y fortaleció la descentralización de la investigación institucional y formalizó el Comité de Evaluación Curricular de los Investigadores, fungiendo por varias décadas el Dr. Roberto Kreschmer como Presidente y el Dr. Fabio Salamanca como Secretario.
- El Dr. Arturo Zárate Treviño (1982–1988), quien estableció vínculos de la investigación del Instituto con otras instituciones nacionales comprometidas en el mismo empeño, y también estructuró el mecanismo para la recepción de fondos extrainstitucionales que apoyaran el financiamiento de los proyectos de investigación.
- El Dr. Ignacio Madrazo Navarro (1988–1991), quien alentó la internacionalización de la revista *Archives of Medical Research*.
- El Dr. Onofre Muñoz Hernández (1992–2000), quien impulsó la creación de Unidades de Investigación en Epidemiología.
- El Dr. Homero Martínez Salgado (2001–2005), quien fortaleció la realización de encuestas nacionales de epidemiología.
- El Dr. Dante Amato Martínez (2005–2007) y el Dr. César A. Cruz Santiago (2008–2009), en cuyos periodos de transición se inició la regulación de los fondos de apoyo de la investigación.
- El Dr. Fabio Salamanca Gómez a partir del año 2009, cuando se transparentó el manejo de los recursos intrainstitucionales y extrainstitucionales de apoyo a los protocolos de investigación al establecerse los manuales, reglamentos y lineamientos del Fondo de Investigación en Salud (FIS) y se consolidó un Nuevo Modelo de Investigación Institucional que ha vinculado la investigación con la mejora de la atención a la salud para beneficio directo de los derechohabientes.

ESTRUCTURA ACTUAL

La estructura actual de la Coordinación de Investigación en Salud corresponde a una visión en la cual se han creado nuevas divisiones para fortalecer el vínculo entre la investigación y la atención a la salud de los derechohabientes y se ha dado un importante impulso al desarrollo tecnológico y la obtención de patentes.

La investigación en salud es una actividad estratégica que favorece la prestación de servicios de calidad. En el contexto del Plan Nacional de Desarrollo los

objetivos estratégicos del Instituto señalan el reto de consolidar la investigación con la obtención de productos científicos y tecnológicos de calidad internacional, para que a su vez éstos tengan repercusión en la atención que se otorga a los derechohabientes, principalmente en problemas prioritarios de salud como el cáncer, la diabetes, la obesidad y las enfermedades crónico-degenerativas.

Como resultado del impulso continuo a la investigación en salud, el Instituto cuenta con el Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas (RENIECYT). En el *ranking* iberoamericano de las Instituciones de Investigación (RI3) en el área de medicina en México el IMSS se encuentra clasificado sólo después de la UNAM.

Un objetivo trascendental en el Instituto ha sido desarrollar y consolidar el vínculo entre la investigación y la atención a la salud, teniendo como base los siguientes ejes rectores:

- Investigar los problemas de salud que con mayor frecuencia y gravedad afectan a los derechohabientes.
- Crear nuevos indicadores de desempeño institucional que privilegien el impacto de la investigación en la salud.
- Reconocer y premiar la investigación aplicada, clínica, básica o epidemiológica que repercuta favorablemente en la salud de los pacientes.
- Vincular estrechamente el desarrollo de la investigación con las actividades de la atención a la salud.

Con estos fundamentos se reorganizó la estructura de la Coordinación de Investigación en Salud, creándose las divisiones que pueden apreciarse en el organigrama de la figura 3-1.

Esta estructura permite un seguimiento técnico y financiero puntual de cada uno de los protocolos de investigación desarrollados en el Instituto con apoyos intrainstitucionales y extrainstitucionales, así como una vinculación más estrecha de la investigación con las áreas clínicas al identificar mejoras en la atención a la salud, reducción en los costos y actualización de las guías de práctica clínica. Por otra parte, con la creación de la División de Control y Seguimiento Financiero de la Investigación se garantiza una disponibilidad inmediata de los recursos y un manejo de recursos transparente, y con la creación de la División de Gestión Tecnológica e Innovación se fomenta el desarrollo tecnológico y se propicia la obtención de patentes.

Actualmente la Coordinación de Investigación en Salud cuenta con 40 Unidades de Investigación en Salud: 21 Unidades de Investigación Médica, 10 Unidades de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud y nueve Unidades de Investigación en Epidemiología Clínica, así como cinco Centros de Investigación Biomédica ubicados en diferentes ciudades del país: Guadalajara, Monterrey, Puebla, Xochitepec y Morelia. La Coordinación cuenta con 432 investiga-

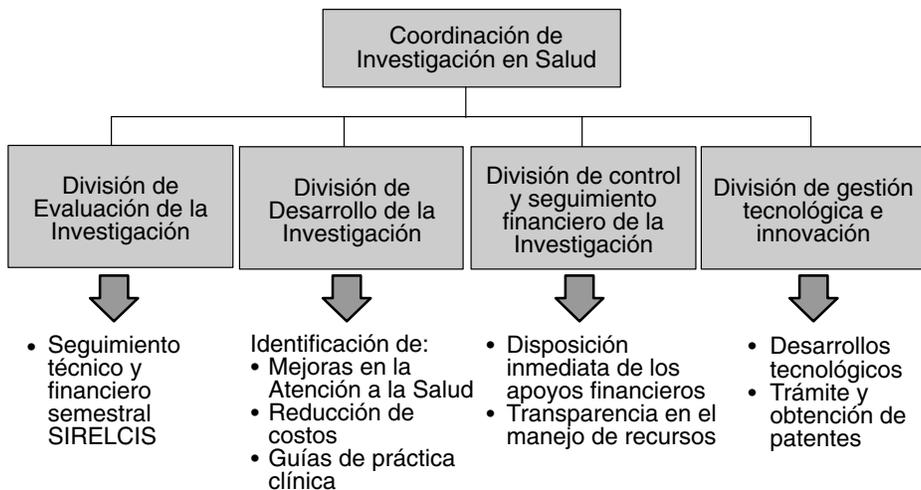


Figura 3-1. Organigrama actual de la Coordinación de Investigación en Salud.

dores de los cuales 68% pertenecen al Sistema Nacional de Investigadores (SNI). Es importante señalar que de los investigadores de tiempo completo del Instituto, 80% pertenecen al SNI.

En lo referente a la formación de recursos humanos de posgrado durante el ejercicio 2006–2012, el Instituto contribuyó con la formación de 538 maestros y 181 doctores.

La producción científica generada por el personal institucional de 2006 a 2012 se muestra en la figura 3-2. Puede apreciarse que 68% de las publicaciones aparecen en revistas incluidas en índices.

Debe destacarse que la publicación internacional del IMSS, la revista *Archives of Medical Research*, por primera vez ha sobrepasado la barrera del “2” en su factor de impacto, ya que cuenta actualmente con un factor de impacto de 2.079, lo que la mantiene como la revista médico–científica de mayor factor de impacto en Latinoamérica.

El Instituto cuenta con comités locales de investigación distribuidos a lo largo y ancho del país para analizar y aprobar los protocolos de investigación que desarrolla el personal de investigación en salud. La magnitud de esta labor puede estimarse al considerar que anualmente se registran más de 3 300 protocolos.

La reorganización y la optimización de las funciones de las unidades y centros de investigación permite una vinculación estrecha con la atención a la salud al constituir redes de trabajo en temas prioritarios como el cáncer y la enfermedad renal crónica; un ejemplo sobresaliente de esta vinculación fue la implementación de redes de apoyo de laboratorios con personal altamente especializado con

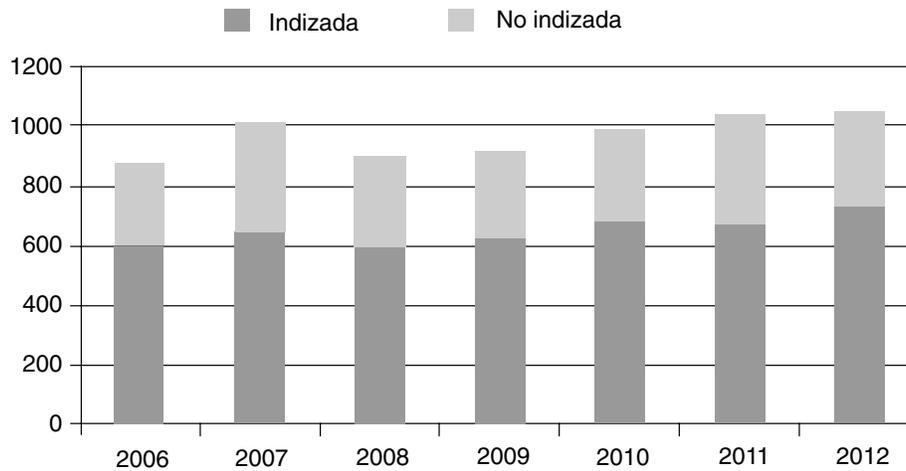
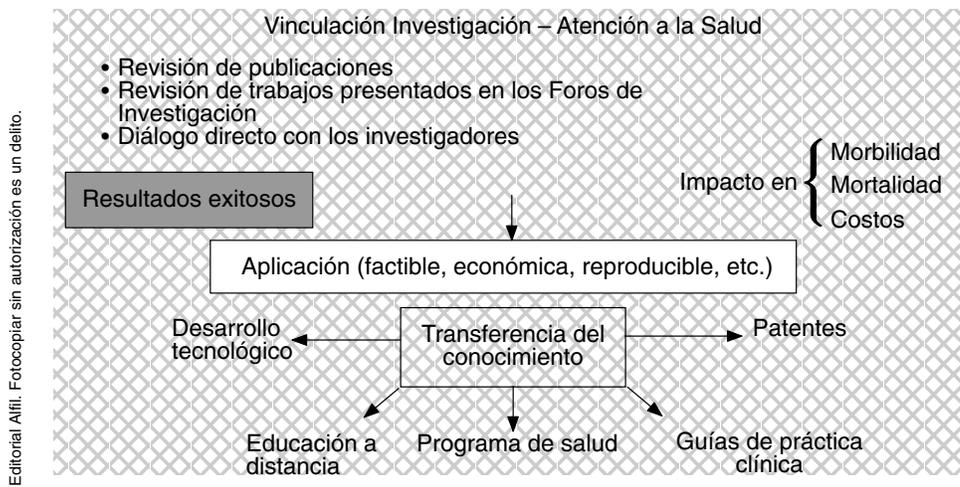


Figura 3-2. Publicaciones científicas generadas en el IMSS en el periodo de 2006 a 2012.

motivo de la epidemia de influenza AH1N1. Las otras redes creadas hasta el momento son las siguientes: cáncer de mama, virus del papiloma humano, envejecimiento, enfermedades neurodegenerativas y problemas cardiovasculares.

La concepción de la vinculación de la investigación con la atención a la salud se presenta en la figura 3-3.



© Editorial Atili. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 3-3. Acciones relacionadas con la vinculación de la investigación y la atención a la salud.

En este sentido debe resaltarse la iniciativa de crear un Comité de Vinculación e Investigación con la Atención a la Salud, para lo cual se han elaborado los manuales, reglamentos y lineamientos que han sido aprobados por el H. Consejo Técnico. Debe subrayarse que la iniciativa contempla otorgar incentivos a los investigadores por el desarrollo de protocolos de investigación que permitan aplicaciones clínicas innovadoras que se traduzcan en mejoras de la salud y en reducción de costos en la atención médica.

Para el mejor manejo de los recursos intrainstitucionales y extrainstitucionales de apoyo a la investigación científica se constituyó en el Instituto el Fondo de Investigación en Salud (FIS) en los términos de la Ley de Ciencia y Tecnología en el año 2008. La adecuación de su funcionamiento y la elaboración de la regulación para su operación se efectuaron durante el periodo de 2009 a 2011. Con esta finalidad y con la de transparentar el manejo de los recursos se elaboraron los manuales, reglamentos y lineamientos y se actualizaron los procedimientos normativos en el año 2010.

Para promover la productividad científica y tecnológica institucional, el FIS administra actualmente los recursos financieros de 1 337 protocolos de investigación en salud que reciben financiamiento tanto institucional como del CONACYT, de la industria farmacéutica y de instituciones extranjeras como la Universidad de California y diversas instituciones de la Unión Europea.

Durante los años de existencia del Instituto sólo han sido desarrolladas tres patentes por sus investigadores. En los últimos años se ha dado un notable impulso a la obtención de patentes con la creación de la División de Gestión Tecnológica e Innovación (figura 3–1), cuyo objetivo es fomentar el desarrollo tecnológico e impulsar la obtención de patentes. Asimismo, se desarrolla actualmente un programa para regularizar la comercialización y la subasta de patentes, programa que no tiene antecedentes en el país.

En este innovador proceso el desarrollo ha sido alentador, ya que se ha incrementado el número de patentes obtenidas y de las que se encuentran en trámite, como puede apreciarse en la figura 3–4.

Como se desprende de este recorrido histórico, la investigación institucional ha afrontado retos muy importantes, pero es alentador constatar que:

- a.** En la actualidad se ha incrementado el apoyo institucional a la investigación.
- b.** Esta comunidad científica sigue aportando 50% de las publicaciones que en el campo de la salud se generan en el país.
- c.** Una muy importante proporción de sus investigadores (68%) si se cuentan investigadores de tiempo completo e investigadores clínicos, pero 80% de los de tiempo completo, pertenecen al Sistema Nacional de Investigadores.
- d.** Se sigue contribuyendo de manera sobresaliente a la formación de maestros y doctores.

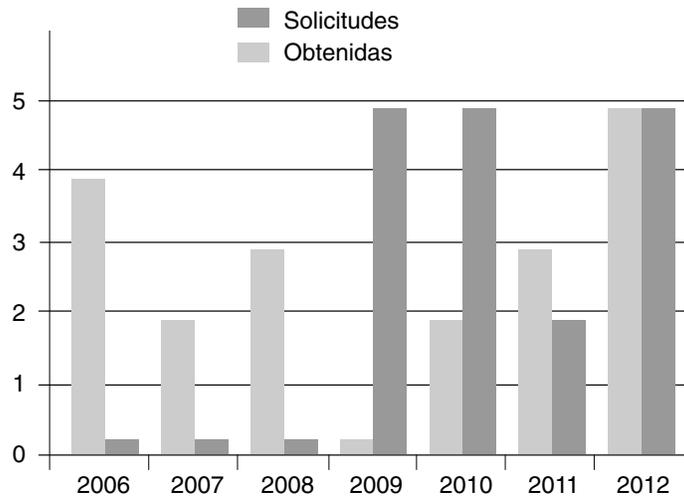


Figura 3-4. Patentes obtenidas y en trámite en el periodo de 2006 a 2012.

- e. La revista *Archives of Medical Research* tiene un factor de impacto de 2.079, lo que la ubica a la vanguardia de las revistas médico-científicas latinoamericanas.
- f. Se ha llevado a cabo un esfuerzo notable por apoyar el desarrollo de la investigación en temas prioritarios de salud y se ha fortalecido como nunca antes la vinculación entre la investigación y la atención a la salud.
- g. Finalmente, se ha impulsado la innovación tecnológica y la obtención de patentes como no lo había contemplado previamente ninguna institución nacional en el campo de la salud.

Como se señaló previamente, 80% de los investigadores de tiempo completo del Instituto pertenecen al Sistema Nacional de Investigadores, y un grupo numeroso pertenece a la Academia Nacional de Medicina, a la Academia Mexicana de Cirugía, a la Academia Mexicana de Ciencias y a la Academia Mexicana de Pediatría. Asimismo, debe resaltarse la pertenencia de los investigadores institucionales a numerosas asociaciones científicas nacionales e internacionales.

Investigadores institucionales han sido acreedores a numerosas distinciones nacionales y del exterior. El Premio Nacional de Ciencias ha sido recibido por los doctores Ignacio Madrazo y Carlos Beyer, y el Premio Nacional de Filosofía y Letras por el doctor Jean Somolinos. Los doctores Jesús Kumate, Arturo Zárate y Alfredo Feria son Investigadores Eméritos del Sistema Nacional de Investigadores. El premio Miguel Otero del Consejo General de Salubridad ha sido otorgado a los doctores Arturo Zárate, Marcos y Francisco Velazco, Roberto Krestchmer, Ignacio Madrazo, Alfredo Ulloa y Fabio Salamanca.

De las páginas anteriores se desprende que la evolución de la Coordinación de Investigación en Salud ha tenido algunos escollos que se han podido superar exitosamente, lo que ha permitido fortalecer su desarrollo con el objeto de vincular más estrechamente la investigación con la atención médica que se brinda a los derechohabientes del Instituto. En forma adicional, la nueva estructura de la Coordinación ha permitido un manejo más transparente de los recursos que se otorgan al desarrollo de los protocolos de investigación y ha permitido explorar nuevos horizontes relacionados con la innovación y la obtención de patentes.

El esfuerzo institucional para el fortalecimiento de la investigación ha significado, por otra parte, un logro paradigmático nacional al fomentar la descentralización y la desconcentración de la investigación con la creación de las unidades de investigación y de cinco centros de investigación biomédica a lo largo y ancho del país.

Es un hecho incontestable que para alcanzar mejores niveles de crecimiento los países en vías de desarrollo necesitan fortalecer la investigación científica y, con los logros de los últimos años en el campo biomédico, de manera muy particular la investigación en el área de la salud. En este sentido hay que hacer énfasis en el enfoque preventivo y predictivo que los recientes logros en la genómica y la proteómica han alcanzado, generando una verdadera revolución y un nuevo paradigma en el ejercicio de la medicina y las profesiones afines. La institución nacional que atiende a más de la mitad de la población del país y cuya brillante trayectoria alcanza su septuagésimo aniversario requiere una visión en la cual la investigación constituya una actividad prioritaria, de tal suerte que la población derechohabiente pueda beneficiarse con oportunidad de este futuro promisorio que los nuevos desarrollos ofrecen en el campo de la salud.

REFERENCIAS

1. **Zárate A:** Notas históricas sobre la investigación científica en el IMSS. En: Echevarría S, Lifshitz A, Salamanca F (eds.): *La reforma de la investigación en el IMSS*. México, IMSS, 2012:17–29.
2. **Mateos Gómez JL, Beyer Flores C:** Los inicios de la investigación en el Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social. En: Echevarría S, Lifshitz A, Salamanca F (eds.): *La reforma de la investigación en el IMSS*. México, IMSS, 2012:31–44.
3. **Salamanca F, Soberón G:** La Coordinación de Investigación en Salud y el Centro de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional Siglo XXI. En: Echevarría S, Lifshitz A, Salamanca F (eds.): *La reforma de la investigación en el IMSS*. México, IMSS, 2012:45–58.

Sección II

**El desarrollo de
áreas específicas**

Unidad de Investigación Médica en Genética y Genómica Humanas

Diego Arenas Aranda, Fabio Abdel Salamanca Gómez

La genética es la ciencia que trata sobre la diversidad biológica, y en las últimas décadas ha revolucionado la investigación biomédica y la práctica clínica. Pocos desarrollos científicos han tenido un origen tan claro como el esclarecimiento de los patrones de transmisión de las características de la herencia, surgidos de un notable y original experimento cuyo resultados fueron interpretados en forma brillante por un aislado monje agustino que cultivaba chícharos en el jardín de la abadía de Brno.¹ Desde entonces el campo de la genética se ha expandido en forma impresionante, y el advenimiento de nuevas metodologías ha permitido el desarrollo de campos promisorios y nuevas subespecialidades, tales como la genética bioquímica, la citogenética, la genética del comportamiento, la genética del desarrollo, la inmunogenética, la farmacogenética, la genética de poblaciones, la genética médica y, más recientemente, la genética molecular, la genómica, la proteómica y la metabolómica.

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) tiene el notable privilegio en toda Latinoamérica de haber creado la primera Unidad de Investigación Médica en Genética Humana y el primer curso de especialización en genética médica en el año de 1969, bajo los auspicios de la División de Posgrado e Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional en donde se alojó la Unidad que pertenecía al Departamento de Investigación Científica (DIC), bajo la dirección y el liderazgo del Dr. Salvador Armendares Sagrera (figura 4-1). Algunos aspectos del desarrollo de la genética institucional han sido



Figura 4–1. Dr. Salvador Armendares Sagrera, fundador de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana.

tratados en trabajos más amplios sobre el desarrollo de la genética humana en México.^{2,3}

Un mérito destacable de la Unidad es que desde sus inicios ha permitido una rica y fructífera interacción multidisciplinaria e interdisciplinaria entre médicos, odontólogos, químicos, biólogos, antropólogos y enfermeras. En este sentido vale la pena señalar que la primera bióloga reconocida como tal en el profesiograma institucional es Virginia Palma Padilla, que posteriormente realizó la maestría y el doctorado y formó parte de sus investigadores (cuadro 4–1).

Por otra parte, desde sus inicios la Unidad ha favorecido una estrecha vinculación entre la investigación desarrollada en el laboratorio y la atención a la salud de los derechohabientes. En este camino, con relación a estudios en la población es importante resaltar el estudio sobre la “carga” genética en la mortalidad y la morbilidad en un hospital pediátrico, el cual estableció que 33% de la patología correspondía a factores genéticos.⁴ Además, una investigación citogenética en 5 125 recién nacidos consecutivos en la ciudad de México demostró que las anomalías cromosómicas tienen una frecuencia de uno en cada 150 recién nacidos.⁵ Por otra parte, en un estudio colaborativo se estableció la frecuencia de malformaciones congénitas en recién nacidos consecutivos⁶ y la frecuencia de malformaciones cardíacas congénitas en parientes de niños afectados con estos defectos.⁷

Con relación al desarrollo de la citogenética, el trabajo de la Unidad ha tenido una importante repercusión internacional si se considera el número de citas que

Cuadro 4–1. Investigadores pertenecientes a la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana

Jefes de Unidad

Salvador Armendares[†] 1966–1979

Fabio Salamanca 1979–2012

Diego Arenas 2012–

Investigadores

Leonora Buentello de S.

José María Cantú[†]

Alejandro Cuevas □

Israel Rostemberg □

Carlos Zavala ★

Jesús Guízar [†]

Rosenda Peñaloza ★

Virginia Palma ★

Alejandro Hernández[†]

Rubén Fragoso ★

Graciela Ongay ★

Martha Vásquez ★

Carmen Navarrete ★

Ramón Coral □

Aidéé Rosas

Rosa María Ordóñez

Fernando Minauro

Martha Ruiz

Normand García

Ana Claudia Velázquez

Miguel Ángel Velázquez

[†] = fallecido; ★ = jubilado; □ = retirado.

estos trabajos han alcanzado en la literatura del campo. El primer trabajo desarrollado íntegramente en México y en el Departamento de Investigación Científica, publicado en la revista *Nature*, correspondió a una investigación sobre el efecto que la desnutrición tiene sobre la estructura cromosómica.⁸ Varias áreas de interés se han explorado: se han desarrollado nuevas metodologías para la identificación cromosómica que han sido ampliamente utilizadas en muchos laboratorios en el mundo.^{9,10} Una contribución particularmente interesante surgió al investigar los mecanismos involucrados en la unión de los agentes fluorescentes a la estructura de los cromosomas humanos. En Estocolmo, Caspersson y su grupo propusieron la hipótesis de que la mostaza de quinacrina se uniría por el grupo alquilante de la cadena lateral de este compuesto. Esta hipótesis fue analizada por Salamanca y col.⁹ al utilizar como fluorocromo la clormetaclina, agente que carece del mencionado grupo alquilante, y se demostró plenamente que esta sustancia también se unía diferencialmente a los cromosomas humanos. De manera aún



Figura 4–2. Microfotografía de una cepa quinetoplástica de *Trypanosoma cruzi* que muestra fluorescencia difusa del núcleo e intensa fluorescencia en el quinetoplasto o mitocondrion.

más clara el agente se probó en una cepa quinetoplástica de *Trypanosoma cruzi*,¹¹ el cual tiene un mitocondrion donde prevalecen los pares adenina–timina. Como puede apreciarse en la figura 4–2, el mitocondrion fluoresce intensamente, con lo que se demostraba que la hipótesis de Caspersson no era correcta.

Se han descrito nuevos síndromes cromosómicos ocasionados por alteraciones del número o de la estructura cromosómica.^{12–17} Asimismo, se describió uno de los primeros pacientes con un anillo del cromosoma número 6¹⁸ (figura 4–3).

De igual manera se describió una trisomía parcial 2p como consecuencia de una translocación balanceada (2p–; 15q+)¹⁹ (figura 4–4).

Mención especial merece el hallazgo de un ser humano con 44 cromosomas²⁰ (figura 4–5), así como el hallazgo de un paciente cuyo cariotipo reveló 49 cromosomas y un complemento gonosómico XXXYY²¹ (figura 4–5).

Se ha estudiado ampliamente el panorama de las alteraciones cromosómicas en las neoplasias, particularmente en el retinoblastoma,²² el efecto mutagénico de algunas drogas,²³ así como el efecto de la inhalación de sustancias volátiles en niños reincidentes en el Consejo Tutelar para Menores.^{24,25}

Actualmente la Unidad está a cargo del Dr. Diego Arenas Aranda, investigador titular y miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI), y está integrada por los laboratorios de citogenética, el laboratorio de biología molecular y el laboratorio de genómica funcional y proteómica. Las investigaciones que se realizan en esta Unidad versan sobre el estudio de padecimientos genéticos que afectan a los seres humanos, como diversos tipos de cáncer, la obesidad, el retraso mental, la cardiopatía congénita, el envejecimiento y las enfermedades monogé-

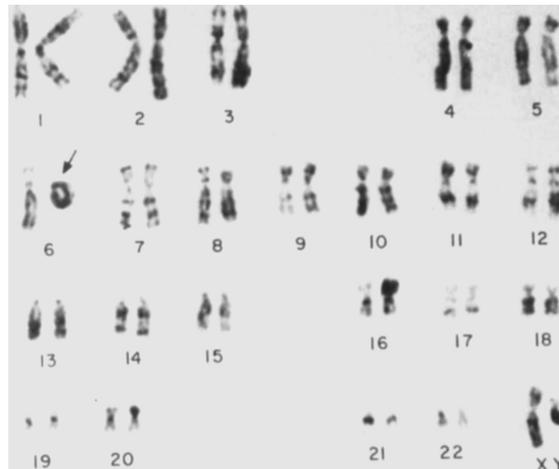


Figura 4–3. Cariotipo de un niño malformado que muestra uno de los primeros cromosomas 6 en anillo descritos en la literatura.

nicas. Es importante recordar que los extraordinarios avances y aplicaciones de la genética a la medicina han permitido tener un conocimiento exhaustivo y preciso de las bases genéticas de cada individuo, con lo que ha sido posible brindar un diagnóstico preciso, evaluar riesgos de recurrencia, proporcionar asesoramiento genético a los familiares de pacientes con las enfermedades genéticas más

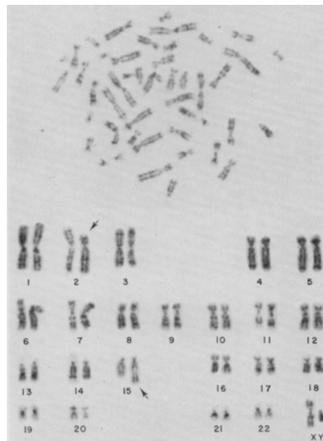


Figura 4–4. Cariotipo de un padre portador de una translocación balanceada (2p–; 15q+) cuya segregación no balanceada dio origen a dos hijos con malformaciones congénitas y grave retardo psicomotor.

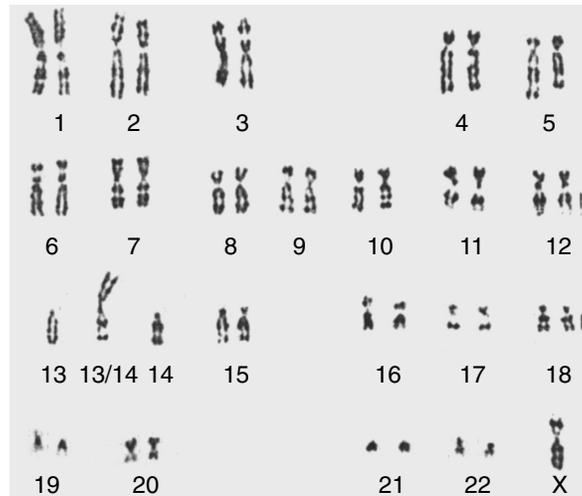


Figura 4-5. Cariotipo de un paciente con sólo 44 cromosomas.

frecuentes, contribuir a la caracterización a nivel molecular de los padecimientos de estudio e identificar posibles biomarcadores de diagnóstico, pronóstico o nuevos blancos terapéuticos.

En el laboratorio de citogenética las líneas principales están conformadas por estudios de citogenética clásica y molecular, estudios genómicos y de citogenética molecular del retraso mental idiopático, así como estudios de la microdelección 22q11 en pacientes con cardiopatías congénitas.

Desde hace aproximadamente una década en este laboratorio se implementaron metodologías de punta de la citogenética molecular, como la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) con sondas específicas de DNA y la hibridación genómica comparada (CGH), que han permitido hacer contribuciones importantes al estudio de portadoras de distrofia muscular de Duchenne con sondas específicas para los exones del gen de la distrofina (figura 4-6), la identificación de aberraciones cromosómicas subteloméricas asociadas al retraso mental idiopático, la detección de pacientes con síndromes de microdelecciones con sondas locus específicas, el reconocimiento de aberraciones cromosómicas que afectan de manera importante la diferenciación sexual, y la identificación de rearrreglos cromosómicos en pacientes con cardiopatía congénita aislada y asociada a malformaciones congénitas múltiples.^{26,27} Cabe mencionar que este laboratorio fue pionero en realizar estudios de FISH y CGH en el IMSS y continúa siendo uno de los pocos donde se siguen realizando estas pruebas. Actualmente la Unidad cuenta con la tecnología de microarreglos de DNA con la cual se están realizando estudios citogenómicos en pacientes con retraso mental idiopático y en niños con

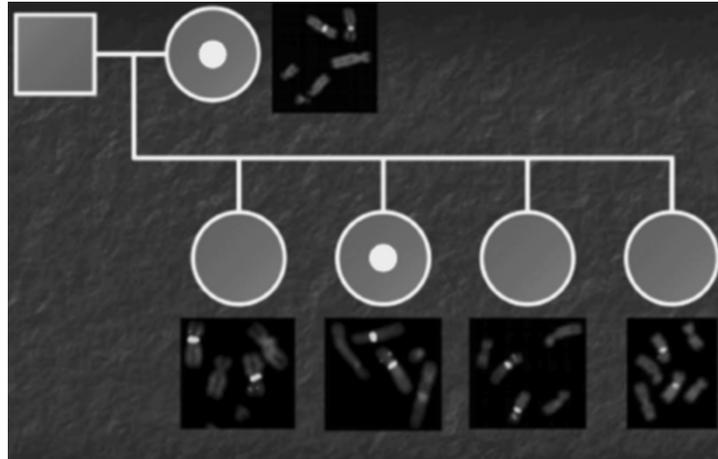


Figura 4-6. Detección de portadoras de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) mediante hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH). En el árbol genealógico los círculos corresponden a mujeres y los cuadros a varones. Los círculos con un punto blanco corresponden a las mujeres portadoras. En el FISH se usó una sonda centromérica para el cromosoma X (color verde) y otra para una región del gen DMD (de color rojo y también localizado en el cromosoma X). Ya que la madre es portadora porque tiene eliminada en uno de sus cromosomas X la región del gen DMD, las hijas portadoras presentarán solamente la sonda centromérica. No se muestra el FISH del padre.¹

cardiopatías congénita aislada y asociada a malformaciones congénitas extracardiacas. Esta tecnología podrá aplicarse en estudios encaminados a dilucidar la etiología de diversos padecimientos genéticos y mejorar el asesoramiento genético en los pacientes y sus familiares.

Las líneas principales de investigación del laboratorio de biología molecular son: epigenética de la obesidad, estudios de polimorfismos en genes asociados a trastornos alimentarios y padecimientos monogénicos, asociación de polimorfismos del DNA mitocondrial en cáncer de mama, y estudio proteómico de defectos en los complejos de la cadena respiratoria causantes de mitocondriopatías.

De reciente surgimiento, el grupo de investigación sobre la obesidad y la conducta alimentaria se enfoca en aspectos genéticos y epigenéticos que modulan la ingesta alimentaria y el estado nutricional. En particular, los proyectos que se desarrollan actualmente a cargo de la Dra. Haydée Rosas Vargas, involucran genes que participan en la percepción de los alimentos a través de los sentidos, así como en la regulación de la saciedad por el sistema nervioso central.²⁸ Por su papel en el desarrollo neuronal y la plasticidad sináptica, dichos genes también se relacionan con trastornos anímicos, por lo que la línea se encuentra en expansión con un enfoque conductual complementario.

Con lo que respecta a polimorfismo de riesgo para algunos padecimientos monogénicos, los doctores Ordóñez y Minauro han contribuido al conocimiento de polimorfismos de riesgo para diversos padecimientos monogénicos en la población mexicana, lo cual es de suma importancia ya que existe muy poca información sobre las características genéticas de dicha población.^{29,30}

En el laboratorio de genómica funcional y proteómica se adelantan las siguientes líneas de investigación: biología molecular y estudios genómicos de alteraciones monogénicas en seres humanos, estudios de la diversidad del DNA mitocondrial en poblaciones indígenas mexicanas, estudio citogenético y molecular de la leucemia linfoblástica aguda, genómica funcional, proteómica y estudio de ncRNA (RNA no codificantes), en cáncer de mama, tumores del sistema nervioso central y tumores embrionarios, efecto del tamaño del telómero en la expresión de genes proximales, en cáncer de mama y en fibroblastos humanos, estudio del efecto de las infecciones virales (herpesvirus y virus humano asociado a cáncer de mama) en los procesos de carcinogénesis en el sistema nervioso central de pacientes pediátricos y adultos, y en pacientes con cáncer de mama.

A finales del siglo pasado y principios de este en este laboratorio se realizaron estudios relacionados con la identificación de mutaciones y el diagnóstico de portadores de diversos padecimientos monogénicos, así como los primeros estudios de identificación de haplotipos en el DNA mitocondrial de varias poblaciones indígenas mexicanas.

En su momento estos trabajos fueron muy importantes, ya que permitieron conocer el tipo y la frecuencia de las mutaciones y ofrecer un nuevo tipo de asesoramiento genético, que en algunos casos alcanzó una certeza diagnóstica de 100%. Se estudiaron diversas enfermedades monogénicas, como la distrofia muscular de Duchenne, trabajo que se realizó con la colaboración de la Dra. Cecilia Montañez Ojeda, del Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV); el síndrome del cromosoma X frágil, la hemofilia A (figura 4–7) y la enfermedad de von Willebrand, entre otras.^{31–37} Por lo que respecta al estudio del DNA mitocondrial, dicho trabajo fue pionero en el estudio de las características genéticas de varias poblaciones indígenas mexicanas.³⁸

Sobre los estudios de la leucemia, éstos se han enfocado en la identificación de anomalías citogenéticas en una de las poblaciones en riesgo, los pacientes con síndrome de Down, con el interés de poder identificar factores genéticos que expliquen el riesgo aumentado de leucemia en estos pacientes.³⁹

En México, dicho laboratorio fue uno de los primeros en aplicar metodologías genómicas para el estudio del cáncer, con la finalidad de contribuir a definir de una manera más precisa los estadios de desarrollo tumoral, identificar alteraciones estructurales en la población mexicana afectada por esta enfermedad y descubrir nuevos marcadores de diagnóstico, pronóstico o blancos terapéuticos. Desde mediados de la década pasada y usando diversas metodologías genómicas y de

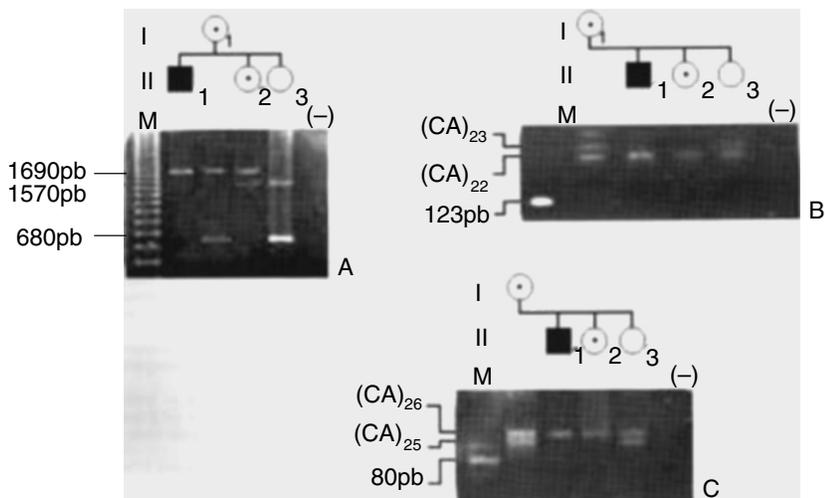


Figura 4-7. Detección de portadoras de hemofilia A mediante amplificación en cadena de la polimerasa (PCR) de repetidos en tándem de dinucleótidos (VNTR) localizados en el cromosoma X. En el árbol genealógico los círculos corresponden a mujeres y los cuadros a varones. Los círculos con un punto negro corresponden a las mujeres portadoras y los cuadros negros a los hombres afectados. (a) VNTR St14, (b) VNTR Int13, (c) VNTR Int22. M marcador de peso molecular, – control negativo. Ya que el gen asociado a la hemofilia A se localiza en el cromosoma X, los varones solamente presentan un alelo por cada VNTR. En (a) la mujer II-2 comparte el alelo de 1 690 pares de bases de su hermano, por lo que se define como portadora.¹⁰

biología molecular, los autores identificaron grupos moleculares de tumores mamaros que no necesariamente corresponden a sus características histopatológicas (figura 4-8) y propusieron varios genes asociados con la neoplasia mamaria que no habían sido descritos previamente. Identificaron un nuevo marcador de metástasis en mujeres con esta neoplasia y cuyo estatus de receptor de estrógeno fue positivo.⁴⁰⁻⁴⁴

Con relación a los tumores del sistema nervioso central, los trabajos de los autores se han dirigido al uso de estrategias genómicas para el análisis de los tumores pediátricos ependimomas y astrocitomas, con la finalidad de caracterizar las rutas moleculares asociadas al desarrollo de estas neoplasias, hasta el momento poco conocidas a nivel molecular, y a la identificación de alteraciones estructurales en el DNA de estos pacientes, las cuales podrían usarse como biomarcadores de diagnóstico, pronóstico o blancos terapéuticos.⁴⁵ Mediante estudios de proteómica, perfiles de microRNA (un tipo de ncRNA) y diversas técnicas de biología molecular, recientemente caracterizaron las rutas moleculares alteradas en los astrocitomas pediátricos de niños mexicanos, la segunda neoplasia más frecuente

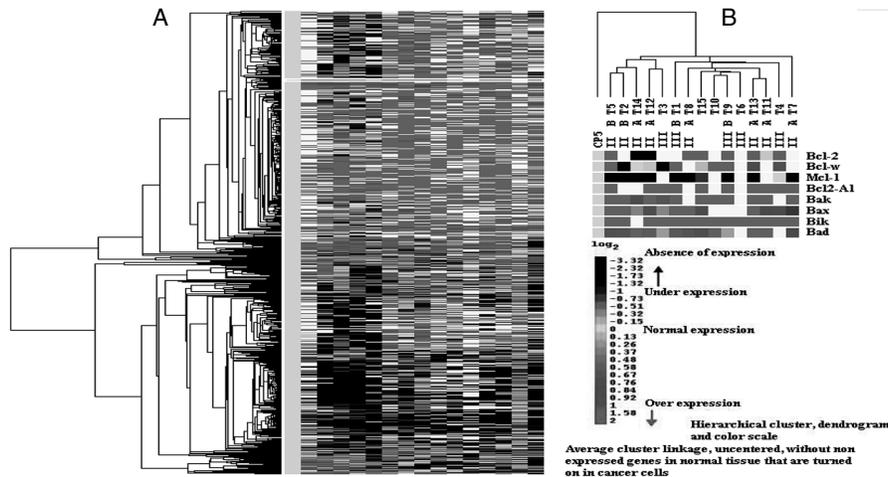


Figura 4–8. Perfiles de expresión de tumores mamarios de mujeres mexicanas. En A se muestran los patrones de expresión de diversos tumores mamarios respecto al patrón de expresión promedio de tejidos mamarios adyacentes al tumor. En B se muestra un dendrograma obtenido a partir de los perfiles de expresión de A. Se observan al menos dos grupos de tumores. En el primer grupo se encontró una correlación entre los perfiles de expresión globales y el estadio tumoral (descritos en números romanos y determinados mediante inmunohistoquímica). También se muestra el patrón de expresión de diversos genes asociados al proceso apoptótico. El gen proapoptótico Bik se encontró sobreexpresado en más de 90% de los tumores estudiados.¹⁶

en la población pediátrica mexicana. La caracterización de estas rutas permitió identificar cuatro proteínas críticas en el desarrollo de esta neoplasia, y con estudios adicionales serán evaluadas como nuevos biomarcadores.⁴⁶

Otra línea de interés que se está desarrollando en el laboratorio es el estudio en fibroblastos humanos del efecto del tamaño del telómero en la expresión de genes localizados en las regiones subteloméricas de los cromosomas humanos. Encontraron los autores que tres genes subteloméricos modifican su expresión genética a nivel de mRNA dependiendo del tamaño telomérico, de tal manera que las células con telómeros largos, las correspondientes a bebés humanos sanos, tienen inhibida la expresión de esos genes, no así las células con telómeros cortos (fibroblastos de ancianos). Por otro lado, uno de los genes que modifican su expresión está asociado con la compactación de la cromatina, por lo que esperan que tenga un efecto importante en los cambios de expresión genética global.⁴⁷ Esta investigación tendrá importantes repercusiones en el entendimiento de los diversos procesos moleculares asociados al envejecimiento de los seres humanos.⁴⁸

Entre las repercusiones de relevancia internacional que ha tenido la Unidad de los autores se cuenta la de haber participado activamente en la organización del



Figura 4–9. Los doctores Fabio Salamanca y Salvador Armendares en los preparativos del V Congreso Internacional de Genética Médica celebrado en octubre de 1976 en la Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

V Congreso Internacional de Genética Humana, que se realizó en 1976 en las instalaciones del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” (figura 4–9).

Éste es un evento que se celebra cada cinco años y la sede para México se obtuvo en el Congreso de París. El presidente del Congreso fue el Dr. Salvador Armendares Sagrera y el Secretario el Dr. Rubén Lisker. Además de la participación de la Unidad, la Asociación Mexicana de Genética Humana tuvo igualmente un destacado papel en su organización. Tuvieron que transcurrir otros 20 años antes de que el Congreso volviera a celebrarse en una ciudad latinoamericana, en este caso en Río de Janeiro, Brasil.

Cabe señalar que a la fecha la Unidad ha formado a más de 90 especialistas en genética médica, más de 100 maestros y más de 70 doctores en el campo de las ciencias de la salud.

También se han generado hipótesis originales, como la relacionada con la etiología del mecanismo de la no separación cromosómica que da lugar al síndrome de Down,⁴⁹ y la relación que con este síndrome guarda la falla ovárica prematura.⁵⁰ Asimismo, se han tratado algunos aspectos de la ciencia sobre las sociedades.^{51,52}

Hay que señalar, de igual manera, que la Unidad ha publicado tres libros sobre citogenética^{53–55} y dos libros de genética clínica, el primero de los cuales lleva tres ediciones.^{56,57}

Considerando la trayectoria y la trascendencia que la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana ha tenido a lo largo de más de cuatro décadas, es

recomendable que la Institución siga apoyando esta investigación, que ha abierto nuevas oportunidades al ejercicio clínico y ha permitido vincular más estrechamente la investigación del laboratorio con la asistencia a la salud.

REFERENCIAS

1. **Salamanca F, Gregor Mendel:** *El olvidado monje del huerto*. México, CONACYT–Pan-ga, 1985.
2. **Salamanca F, Armendares S:** The development of human genetics in Mexico. *Arch Med Res* 1995;26:S65–S72.
3. **Salamanca F:** The development of human genetics in Mexico. *Nature Rev Genet* 2006;7.
4. **Armendares S, Cortes R, de la Rosa L:** El componente genético de la mortalidad infantil. *Rev Invest Clin* 1974;26:3–12.
5. **Salamanca F, Armendares S:** *Genética humana. Simposium Syntex*, México, Syntex, 1979.
6. **Jiménez BEA, Salamanca GF, Martínez AS, Bracho SM:** Study of congenital malformations in 105,825 consecutive newborns. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1985;42:744–753.
7. **Zavala C, Jiménez D, Rubio R, Castillo M, Díaz A et al.:** Isolated congenital heart defects in first degree relatives of 185 affected children. Prospective study in Mexico City. *Arch Med Res* 1992;23:177–183.
8. **Armendares S, Salamanca F, Frenk S:** Chromosome abnormalities in severe protein calorie malnutrition. *Nature* 1971;232:271–274.
9. **Salamanca F, Guzmán M, Barbosa E, Martínez I:** A new fluorescent compound for cytogenetic studies. *Ann Genet (Eur J Med Genet)* 1972;15:127–129.
10. **Salamanca F, Armendares S:** C bands in human metaphase chromosomes treated by barium hydroxide. *Ann Genet. (Eur J Med Genet)* 1974;17:135–138.
11. **Salamanca Gómez F:** Demonstration of kinetoplast DNA trypanosomidae by using a fluorescent compound employed in human cytogenetics. *Life Sci* 1976;19:1793–1798.
12. **Armendares S, Buentello L, Salamanca F:** An extra small metacentric autosome in a mentally retarded boy with multiple congenital malformations. *J Med Genet* 1971;8:378–381.
13. **Salamanca F, Buentello L, Armendares S:** Ring D1 chromosome with remarkable morphologic variation in a boy with mental retardation. *Ann Genet. (Eur J Med Genet)* 1972;15:183–187.
14. **Armendares S, Buentello L, Salamanca F:** A dicentric Y chromosome without evidence of sex chromosome mosaicism 46XY dic in a patient with features of Turner's syndrome. *J Med Genet* 1972;9:96–100.
15. **Armendares S, Salamanca F, Nava S et al.:** The 12p trisomy syndrome. *Ann Genet (Eur J Med Genet)* 1975;18:89–94.
16. **Armendares S, Salamanca F et al.:** Familial true hermaphroditism in three siblings. Clinical, cytogenetic, histological and hormonal studies. *Humangenetik* 1975;29:99–107.
17. **Cantú JM, Salamanca F, Buentello L, Carnevale A, Armendares S:** The 10p trisomy. A report of two cases due to a familial translocation rep (10;21)(p11;p11). *Ann Genet (Eur J Med Genet)* 1975;18:5–12.
18. **Salamanca GF, Nava S, Armendares S:** Ring chromosome 6 in a malformed boy. *Clin Genet* 1975;8:370–376.
19. **Armendares S, Salamanca F:** Partial 2p trisomy (p21qter) in two siblings of a family with a 2p–;15q+ translocation. *Clin Genet* 1978;13:17–23.

20. **Salamanca F, Buentello L, Sánchez J, Armendares S:** A patient with 44 chromosomes. *Ann Genet (Eur J Med Genet)* 1985;28:130–134.
21. **Salamanca GF, Cortés R, Sánchez J, Armendares S:** A male 49, XXXYY. *Am J Med Genet* 1981;10:351–357.
22. **Salamanca GF, Luengas F, Antillón F:** Genetic and cytogenetic studies in children with retinoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1984;13:129–137.
23. **Salamanca GF, Castañeda G, Farfán J et al.:** Chromosome studies of bone marrow cell from metronidazol-treated patients. *Ann Genet (Eur J Med Genet)* 1980;23:63–71.
24. **Salamanca F, Moreta G, Palma V et al.:** Cytogenetic study in children chronically habituated to inhalation of volatile substances. *Am J Med Genet* 1987;27:391–400.
25. **Salamanca F, Hernández S, Palma V et al.:** Chromosome abnormalities and sister chromatid exchanges in children with acute intoxication due to inhalation of volatile substances. *Arch Environ Health* 1989;44:49–57.
26. **Velázquez WAC, Hernández HC, Márquez CA, Hernández AFO, Rodríguez CM et al.:** Identification of Duchenne muscular dystrophy female carriers by fluorescence *in situ* hybridization and RT-PCR. *Genet Test* 2008;12:221–223.
27. **Ruiz EGR, Velázquez WAC, Araujo SMA, Huicochea MJC, Velázquez FMÁ et al.:** Duplication of the Miller–Dieker critical region in a patient with a subtelomeric unbalanced translocation t(10;17)(p15.3;p13.3). *Mol Syndromol* 2012; 3:82–88.
28. **Rosas VH, Martínez EJD, Bienvenu T:** Brain-derived neurotrophic factor, food intake regulation, and obesity. *Arch Med Res* 2011;42:482–494.
29. **Ordóñez RRM, Canizales QS, Rodríguez CM, Peñaloza R, Minauro SF et al.:** Delta-sarcoglycan gene polymorphism frequency in Amerindian and Mestizo populations of Mexico. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14:237–240.
30. **Ordóñez RRM, Garrido GMH, Pérez MRA, Ruiz VM, Herrera TE et al.:** A delta-sarcoglycan gene polymorphism as a risk factor for hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16:855–858.
31. **Coral R, Arenas D, Cisneros B, Peñaloza L, Kofman S et al.:** Analysis of dystrophin gene deletions in patients from the Mexican population with Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Arch Med Res* 1993;24:1–6.
32. **Arenas D, Coral R, Cisneros B, Peñaloza L, Salamanca F et al.:** Carrier detection in Duchenne and Becker muscular dystrophy, using dinucleotide repeat polymorphisms. A study in Mexican families. *Arch Med Res* 1996;27:151–156.
33. **Coral R, Arenas D, Cisneros B, Peñaloza L, Salamanca F et al.:** Pattern of deletions of the dystrophin gene in Mexican Duchenne/Becker muscular dystrophy patients: The use a new designed primers for the analysis of the major deletion “Hot spot” region. *Am J Med Genet* 1997;70:240–246.
34. **Arenas D, Peñaloza R, Salamanca F:** Patología médica ocasionada por repetidos de trinucleótidos. *Gaceta Médica* 1999;135:53–65.
35. **Martínez R, Peñaloza R, Navarrete C, Benítez H, Salamanca F et al.:** Polymorphism distribution of Int13, Int22, and St14 VNTRs in Mexican population and their application in carrier diagnosis of hemophilia A. *Am J Hematol* 2004;77:1–6.
36. **Felix X, Argüello R, Cerda R, Peñaloza R, Buentello L et al.:** FMR1 CGG repeats distribution and linked microsatellite/snp haplotypes in normal Mexican Mestizo and indigenous populations. *Hum Biol* 2006;78:579–598.
37. **Melo-Nava B, Benítez H, Palacios J, Nieva B, Arenas D et al.:** Molecular study of VWF gene from Mexican Mestizo patients with von Willebrand disease, and the finding of three new mutations. *Blood Cells Mol Dis* 2007;39:361–365.

38. **Peñaloza ER, Arenas AD, Cerda FR, Buentello ML et al.:** Characterization of mtDNA haplogroups in 14 Mexican indigenous populations. *Hum Biol* 2007;79: 313–320.
39. **Valladares A, Palma PV, Mejía AJM, Guevara YR, Lerma RA et al.:** Cytogenetic studies in children with Down syndrome and acute leukemia. *Leuk Res* 2005;29:1241–1246.
40. **Valladares A, Salamanca F, Madrigal E, Arenas D:** Identification of new chromosomal regions through comparative genomic hybridization in sporadic breast cancer in Mexican women. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;152:163–166.
41. **García N, Salamanca F, Astudillo H, Curiel E, Alvarado I et al.:** A molecular analysis by gene expression profiling reveals BIK/NBK overexpression in sporadic breast tumors of Mexican females sample. *BMC Cancer* 2005;5:93–99.
42. **Valladares A, García N, Salamanca F et al.:** Genetic expression profiles and chromosomal alterations in sporadic breast cancer in Mexican women. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 170:147–151.
43. **López E, García N, Peñaloza R, Gómez M et al.:** BIK/NBK gene expression as a possible marker of circulating breast cancer cells in blood. *Open Biomark J* 2011;4:8–14.
44. **López E, Hernández A, García N et al.:** BIK/NBK gene as potential marker of prognostic and therapeutic target in breast cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2012;14:586–591.
45. **López E, Sepúlveda A, Betanzos Y, Gascón G, Ortiz L et al.:** Factores pronósticos y sobrevivencia de pacientes pediátricos con endimomas. *Gac Méd Méx* 2009;145:7–13.
46. **Ruiz ER, Velázquez M, Diego Pérez J, López E, Sordía G et al.:** A proteomic approach of pediatric astrocytomas: miRNAs and Networks Insight. *J Proteomics* (en prensa).
47. **Hernández CM, Herrera GN, Salamanca GF, Arenas AD:** Role of telomere length in fibroblast subtelomeric gene expression and its possible relation to cellular senescence. *BMB Reports* 2009;42:747–751.
48. **Arenas D, Hernández E, Salamanca F:** Cellular senescence and its relation with telomere. En: Nagata T (ed.): *Senescence*. Croacia, InTech, 2012:439–462.
49. **Salamanca Gómez F:** Ribosomal DNA, maternal age and Down syndrome. *Acta Genet Med Gemell* 1975;24:245–254.
50. **Salamanca GF, Buentello L, Salamanca BF:** Reduced ovarian complement, premature ovarian failure and Down syndrome. *Am J Med Genet* 2001;99:168–169.
51. **Salamanca Gómez F:** Keeping Mendel in mind. *Nature* 2001;412:118–119.
52. **Salamanca BF, Salamanca GF:** Genetic and women in science. *Am J Med Genet* 2005; 136:418–419.
53. **Armendares S:** *Citogenética normal y patológica*. México, Interamericana, 1968.
54. **Armendares S:** *Síndrome de Turner. Diagnóstico y manejo terapéutico*. México, Salvat, 1979.
55. **Salamanca Gómez F:** *Citogenética humana. Fundamentos y aplicaciones clínicas*. México, Médica Panamericana, 1990.
56. **Guízar Vázquez J:** *Genética clínica*. México, El Manual Moderno, 1988.
57. **Lisker R, Armendares S:** *Introducción a la genética humana*. México, El Manual Moderno, 1994.

La investigación en salud en el IMSS

Arturo Zárate Treviño

ANTECEDENTES DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DE ENDOCRINOLOGÍA

En la efímera década de 1960 Luis Castelazo Ayala, quien había conseguido que la Maternidad de Gabriel Mancera se convirtiera en el Hospital de Ginecoobstetricia No. 1 (HGO 1) por intervención de su amigo el director general del IMSS, Antonio Ortiz Mena, tenía la intención de que su hospital ingresara a “las ligas mayores” de la medicina académica mediante la creación oficial de la especialidad de ginecoobstetricia, y también de conseguir que se le considerara como un centro de excelencia científica de prestigio tanto nacional como extranjero, que ocupara un rango semejante al de otras prestigiadas instituciones del país como lo eran, en ese tiempo, el Centro Médico Nacional (CMN) y los hospitales “La Raza”, Infantil, de Nutrición, de Cardiología, el General y el “Juárez”. Para conseguirlo, Castelazo Ayala requería como una de las primeras medidas promover la actividad científica en tres áreas clave: la endocrinología, la genética y la fisiología obstétrica. Ya se había conseguido una atención médica de excelencia en la obstetricia y la cirugía ginecológica, pero estaba ausente el componente científico que constituía el instrumento para el progreso académico.^{1,2}

Había fracasado el primer intento por establecer la endocrinología porque se había retirado del hospital el responsable inicial, J. Corral, y el sustituto, Jorge Soria, era sólo un bioquímico con sobresaliente antecedente escolar, recomendado por J. Laguna, entonces Director de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). En ese tiempo el laboratorio sólo reali-

zaba la determinación por colorimetría de algunos metabolitos urinarios derivados de andrógenos y glucocorticoides, denominados genéricamente como 17-hidroxis y 17-cetos. También se practicaban pruebas de embarazo mediante extractos de orina inyectados a batracios, así como la espermatobioscopia directa al microscopio.

Por lo anterior se decidió incorporar a finales de 1967 a un endocrinólogo, Arturo Zárate (AZ), que acababa de terminar su estancia en Augusta, Georgia, como *research fellow* en el Departamento de Endocrinología del *Medical College of Georgia* bajo la tutela de uno de los pioneros mundiales de la ginecología endocrina, el profesor Robert B. Greenblatt, así como de un ilustre bioquímico experto en las técnicas de análisis hormonal, Virendra Mahesh, quien se había formado en la India y posteriormente en la Universidad de Oxford. En el HGO 1 se le puso a cargo de la Sección de Ginecología Endocrina para organizar una consulta médica especializada e iniciar el desarrollo de un laboratorio de pruebas hormonales.

J. Soria recibió una beca para continuar sus estudios acerca de la cristalización de hormonas esteroideas en líquido amniótico en la Universidad de Washington en St. Louis, Missouri, bajo la dirección de un profesor de bioquímica, James Warren, quien había establecido una relación cercana con José Laguna en la UNAM. AZ fue designado como responsable del laboratorio y de inmediato se implementaron las técnicas colorimétricas para la medición de metabolitos urinarios de pregnandiol, pregnantriol, estriol y 17-cetogénicos que de manera indirecta, aunque con poca sensibilidad, cuantificaba progesterona, glucocorticoides, estrógenos y andrógenos. Para apoyar la clínica obstétrica se montaron las técnicas de estriol y fosfolípidos en líquido amniótico para detectar sufrimiento fetal y madurez pulmonar.

En esta época de las técnicas de colorimetría fue muy valiosa la colaboración con Joseph W. Goldzieher, de la *Southwest Foundation* en San Antonio, Texas, quien fue pionero en la anticoncepción hormonal oral y era reconocido como uno de los iniciadores de la ginecología endocrina.

También se instalaron los bioensayos para calcular la concentración de las gonadotropinas, tanto FSH como LH. En los inicios de la década de 1970 Castelazo Ayala fue designado como Director Médico del IMSS y en su lugar quedó como director de HGO 1 Carlos MacGregor, su más cercano colaborador y copartícipe de la creación de la residencia universitaria de ginecoobstetricia en UNAM/IMSS; entonces se instituyó el Departamento Clínico de Endocrinología Ginecológica (figura 5-1). En estrecha y fructífera colaboración con J. Soria se consiguió montar la novedosa técnica de radioinmunoanálisis, que permitía medir la concentración en cantidades infinitesimales de las hormonas circulantes, lo cual marcó un avance impresionante en la endocrinología médica y básica. Este procedimiento se realizó por primera vez en México, en el HGO 1, gracias a la inter-



Figura 5-1. En primera fila, de izquierda a derecha, se encuentran los doctores E. Canales, A. Zárata y J. Soria. Atrás, los becarios y el personal administrativo del Departamento de Endocrinología Ginecológica en el Hospital de Ginecoobstetricia 1 (1971).

vención y colaboraciones con Albert F. Parlow (Universidad de California, UCLA, en Torrance, CA), William Daughday (*Washington University*, St. Louis, MO), Henry G. Friesen (*University of Manitoba*, Winnipeg, Canadá), Jesse Roth (*National Institutes of Health*, Bethesda, MD).

Simultáneamente se incorporaron las técnicas de inmunoensayo, cromatografía en placa delgada y en columna, la separación de las isoformas de hormonas proteicas mediante sephadex en columna, y los procedimientos inmunoenzimáticos. En este periodo se mantuvo una estrecha asociación con la *Pituitary Agency*, dependiente de los *National Institutes of Health*, la *Endocrine Society* y el *Medical Research Council* en Londres, la *Karolinska University* en Uppsala, Suecia, la *University of California* en San Diego, CA, la *Southwest Foundation for Research and Education* en San Antonio, Texas, y la *University of Manitoba* en Winnipeg, Canadá.

Contribución científica

Con esta base se alcanzó un prestigio en algunos campos de la neuroendocrinología, la regulación de la secreción de gonadotrofinas y la prolactina, la función ovárica en el posparto y el puerperio, y la fisiología de la lactancia. En particular, esta situación llamó la atención de un investigador del *Veterans Administration Hospital* en Nueva Orleans, Andrew V. Schally, quien venía trabajando sobre la

estructura de las hormonas hipotalámicas utilizando extractos porcinos y encontraba conveniente extender los estudios en la medicina clínica. Por ello, y con la recomendación de Carlos Gual, del Instituto Nacional de Nutrición (en donde AZ había realizado su residencia en medicina interna y en endocrinología de 1960 a 1964), se le invitó a participar en los estudios clínicos, tomando como objetivos los efectos fisiológicos y la probable acción terapéutica de las hormonas hipotalámicas hipofisiotrópicas en el área reproductiva en el humano. Este ilustre y eminente personaje fue distinguido posteriormente con el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1978 por haber revelado la estructura de las hormonas liberadoras de gonadotropinas (LHRH) y de tirotropina (TRH). Así, el HGO 1 fue asiento de estudios clínicos pioneros, reconocidos por la comunidad científica internacional, relacionados con ambos LHRH y TRH, tanto de origen porcino como sintéticos; también se ensayaron los análogos, estimuladores e inhibidores de LHRH^{3,4} (actualmente se usa el término GnRH).

En el HGO1 se utilizaron por primera vez en México los inductores de la ovulación, como el citrato de clomifén y las gonadotropinas extraídas de orina de mujeres posmenopáusicas (directamente obtenidas de Serono por una relación personal con el profesor Donini), los dopaminérgicos como la ergocriptina (gracias a la participación científica con E. Del Pozo de Sandoz, Basilea), los antiandrógenos como la ciproterona (Schering, Berlín) y las hormonas hipotalámicas hipofisiotrópicas (provistas por la colaboración con el profesor Schally y Hoechst, Frankfurt).

Otra contribución endocrina fue sobre trastornos de la diferenciación sexual, incluyendo pseudohermafroditismo, como los síndromes de Turner, testículo feminizante, Klinefelter, disgenesia gonadal pura, Noonan, Rokitansky–Kuster, y el complejo hipospadias pseudovaginal perineoescrotal. Destaca la colaboración del geneticista Rodolfo Guzmán Toledano y su profesor, el epítome de la genética médica, Victor A. McKusick. En HGO1 se realizaron las primeras pelvineumografías en México para visualizar los genitales internos femeninos.

Docencia

Se organizó durante varios años la residencia UNAM/IMSS para internistas y ginecólogos sobre Endocrinología Ginecológica, tanto para nacionales como para extranjeros latinoamericanos. También fue sede del curso de endocrinología a nivel de licenciatura de medicina en la UNAM, la Universidad La Salle y la Universidad Anáhuac. Por concurso de méritos se consiguió obtener la titularidad de profesor definitivo de endocrinología de la UNAM, hasta la actualidad concedida oficialmente por única vez. Generalmente se acepta que la endocrinología ginecológica se inició de manera formal en México en el HGO 1.

REUBICACIÓN EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL

A finales de la década de 1970 el Departamento de Endocrinología Ginecológica, incluyendo el laboratorio del HGO 1 localizado en Gabriel Mancera y después denominado HGO 4 en Río Magdalena, se trasladó al Hospital General del CMN para crear el “laboratorio de hormonas” que fuera capaz de ofrecer servicio de manera general al IMSS y que, simultáneamente, reorganizara el servicio clínico de endocrinología y más adelante la residencia médica de endocrinología. Sería inexcusable ignorar que Ramiro Sillas, asesor de la Subdirección Médica del IMSS, fue quien facilitó de manera ilimitada la nueva adscripción de todo el personal y de tanto el instrumental como los reactivos químicos del laboratorio de HGO 4 al Hospital General, que en ese tiempo estaba bajo la dirección de Luis Landa. Este mismo facilitó la creación de la Unidad de Endocrinología, que incluía la Clínica de Hipófisis, el Laboratorio de Hormonas, así como la unificación de los servicios clínicos de endocrinología y la unidad metabólica (figura 5-2).

En asociación con un brillante neurocirujano, Mauro Loyo, experto en la técnica de la cirugía transesfenoidal para el tratamiento de los adenomas hipofisarios, se consiguió demostrar que el uso de drogas dopaminérgicas en prolactinomas tenía un efecto antitumoral completo, eliminando colateralmente la compresión quiasmática y evitando así la ceguera. Además, la bromoergocriptina y la cabergolina se podían utilizar de manera inocua en embarazadas con adenoma hipofisario.



© Editorial Atili. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 5-2. Unidad de Investigación Clínica de Endocrinología del Hospital General, Centro Médico Nacional, IMSS (1979).

Otra colaboración relevante fue con Ignacio Félix en los análisis inmunohistoquímicos de los tumores hipofisarios en cooperación con su mentor y máxima autoridad en histopatología de la adenohipófisis, el profesor Kalman Kovacs, de la Universidad de Manitoba. Con este último se continuó una colaboración científica que resultó en célebres publicaciones internacionales. Otra observación importante consistió en la demostración de que en la deficiencia tiroidea y en la gonadal podría ocasionar un adenoma hipofisario de las células tirotrópicas o gonadotrópicas respectivamente; asimismo, que la corrección de la deficiencia hormonal periférica llevaba a la desaparición del adenoma.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA TOTAL

Se cuenta con un total de 414 publicaciones tanto en revistas nacionales como extranjeras (264 y 150, respectivamente); además, se pueden contabilizar cerca de 2 000 citas a los artículos publicados. Algunas citas siguen apareciendo cerca de 30 años después de la publicación original.⁵⁻⁷ En las estadísticas de Biomed se han reportado 49 308 visitas por Internet.

Se han publicado 12 libros sobre endocrinología de la mujer y neuroendocrinología y se ha contribuido con 35 capítulos en libros de otros autores, tanto nacionales como extranjeros.

Esta producción científica sobre medicina clínica se ha registrado en análisis *ad hoc* como una de las mayores en el ámbito nacional y se ha calificado como paradigma de la investigación científica del IMSS.^{8,9} Por lo anterior se mantiene el prestigio en el área de endocrinología de la mujer, neuroendocrinología, lactancia, adenomas hipofisarios, menopausia, osteoporosis, terapia y, recientemente, en diabetes gestacional, obesidad y disfunción endotelial. La Unidad de Investigación en Endocrinología cuenta con el único Investigador Emérito del Sistema Nacional de Investigadores y del IMSS (figura 5-3).

INVESTIGADORES RELEVANTES

Los calificados como “clínicos científicos” han sido Elías S. Canales (1932–2008), responsable de la mayor parte de los estudios clínicos iniciales, Gerardo Forsbach, Carlos Morán, Aquiles Ayala, Mucia Alger, Mirza Flores, Carlos Cano, Francisco Valadez, Rogelio Miranda y Samuel Hernández Ayup. En cuanto a los “biomédicos científicos”, están en primer lugar Jorge Soria (1937–1978), siguiéndole Eugenia Fonseca, Raquel Ochoa, Macrina Mason, Olga Carballo,



Figura 5–3. Fotografía de los investigadores en las instalaciones del Foro de Investigación en Oaxtepec (2011), celebrando la designación como Investigador Emérito del IMSS del Jefe de la Unidad de Investigación de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

Rosa Galván, Renata Saucedo, Rodolfo Guzmán Toledano y José Arturo Bermúdez.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DE ENDOCRINOLOGÍA

En el periodo de 1982 a 1988 se crearon las unidades de investigación médica y se instalaron en algunos de los hospitales de alta especialidad, ahora denominados como Unidades Médicas de Alta Especialidad (UMAE). La Unidad de Investigación de Endocrinología (a la que se le añadió el nombre de Diabetes y Metabolismo en 2008) se localiza físicamente en el Hospital de Especialidades del CMN y está constituida por cinco investigadores nacionales del SNI/CONACYT, tres químicos, dos ayudantes de laboratorio y un número variable de becarios y alumnos de posgrado. El laboratorio realiza técnicas de alta especialidad, como RIA, inmunofluorescencia, técnicas de modalidades de cromatografía de varios tipos, biología molecular y genética, así como bioensayos en animales de experimentación.¹⁰ Se encuentran estandarizadas y sujetas al óptimo control de calidad las técnicas de reacción en cadena de polimerasa, los ensayos de adiponectina, leptina, resistina, interleucinas, metaloproteasas, factor de necrosis tumoral alfa, moléculas de adhesión, osteocalcina, insulina y PAI, entre otras.

Las áreas prioritarias de trabajo son la endocrinología de la mujer, que incluye trastornos hormonales en la edad reproductiva y gestacional, menopausia, osteo-

porosis, senectud, obesidad, dismetabolismo, diabetes y disfunción endotelial. En la actualidad el nexo predominante de colaboración biomédica se realiza con el Instituto Politécnico Nacional (IPN), CINVESTAV y la UNAM.

EPÍLOGO

La unidad fue la iniciadora de la endocrinología ginecológica en México, la primera que implantó un laboratorio hormonal completo para las determinaciones de las hormonas relacionadas con la mujer. Se usaron por primera vez en México los inductores de la ovulación (clomifén, gonadotropinas hipofisarias, hormonas hipotalámicas, agentes antiestrogénicos, dopaminérgicos, raloxifeno y fármacos de acción tisular selectiva); además se sentaron las bases para eliminar en los centros hospitalarios del sector público la resección cuneiforme de ovarios como tratamiento del síndrome de Stein–Leventhal, así como la práctica rutinaria de ooforectomía que acompaña a la histerectomía en la premenopausia para prevenir el cáncer ovárico, y asimismo para evitar la cirugía de emergencia para extirpar un prolactinoma en casos de compresión quiasmática y precaver ceguera. Se contribuyó al conocimiento de la fisiología hipófisis–ovario en el puerperio y la reiniciación de la ovulación, el mecanismo hormonal de la lactancia y su manipulación farmacológica. Otras contribuciones se relacionan con los trastornos tiroi-



Figura 5–4. Fotografía en la explanada del Centro de Congresos de Oaxtepec en el Foro XVII (2008), en donde aparecen de izquierda a derecha F. Salamanca, A. Zárate, J. Corona, Molinar–Horcasitas, C. López, la secretaria y L. Benítez.

deos en el embarazo y la diabetes gestacional, así como con los beneficios y riesgos de la terapia hormonal de reemplazo en la menopausia.

Un objetivo a futuro es realizar estudios sobre la unificación de los tres sistemas de regulación orgánica que antes se consideraban en forma independiente: el neurológico, el endocrino y el inmunitario. Éste es un tema de gran interés mundial y en él son indispensables las contribuciones para adentrarse en el conocimiento íntimo del mecanismo de la obesidad, la diabetes, el envejecimiento y la enfermedad cardiovascular (figura 5–4).

Se puede terminar este análisis diciendo que aunque en la investigación del IMSS ocurrió una etapa difícil que afectó su progreso, en la actualidad ha renacido la esperanza por recobrar la mística, ya que la presente administración directiva ha manifestado su interés por mejorar el espíritu que impulsa la investigación científica, la cual a su vez eleva el nivel de la enseñanza, y de esta manera se logra conseguir una mejor calidad de los servicios de salud.

Epígrafe

Hospitales con una larga tradición de excelencia han demostrado extensamente que la investigación enriquece la enseñanza, y ésta eleva la calidad de los servicios médicos, y esto a su vez abre nuevos caminos en la investigación.

Jack Masur

(Leyenda de una placa de bronce que se encuentra en el vestíbulo del auditorio de los Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, EUA.)

REFERENCIAS

1. **Zárate A:** Panorama de la investigación médica en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med IMSS* 1984;22(4):229–236.
2. **Zárate A:** Notas históricas sobre la investigación científica en el IMSS. En: Echevarría S, Lifshitz A, Salamanca S: *La reforma de la investigación en el IMSS*. México, 2012:17–30.
3. **Schally AV:** Some notes on the background of the isolation, determination of structure, synthesis, and early clinical trials of the luteinizing hormone and follicle stimulating hormone releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:1142.
4. **Kastin AJ, Zárate A, Midgley AR, Canales ES, Schally AV:** Ovulation confirmed by pregnancy after infusion of porcine LH–RH. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;33:980–982.
5. **Zárate A, Canales ES, Soria J, Ruiz F, MacGregor C:** Ovarian refractoriness during lactation in women. Effect of gonadotropin stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:1130.
6. **Canales ES, Zárate A, Garrido J, León C, Soria J et al.:** Studies on the recovery of pituitary FSH function during puerperium using synthetic LRH. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:1140.
7. **Zárate A, Canales ES, Alger M:** The effect of pregnancy and lactation on pituitary prolactin secreting tumors. *Acta Endocrinol* 1979;92:407.
8. **Barquin M, Méndez Cervantes F:** *Historia gráfica de la medicina*. 3ª ed. México, Méndez, 2013.

9. **De la Fuente JR, Martuscelli J, Alarcón D:** *La investigación en salud: balance y transición*. México, Biblioteca de la Salud, Fondo de Cultura Económica, 1990.
10. **Manuel Apolinar L, Zarate A, Rocha L, Hernández M:** Fetal malnutrition affects hypothalamic leptin receptor expression after birth in male mice. *Arch Med Res* 2010;41:240–245.

Genética de la diabetes tipo 2 en mexicanos con base en su origen étnico (ancestría)

Miguel Cruz López, Jesús Kumate Rodríguez

INTRODUCCIÓN

México es un país considerado con alta incidencia de diabetes en el mundo. En 1995 fue catalogado en el 9º lugar y para el año 2025 llegará al 7º con más de 11 millones de pacientes con diabetes tipo 2 (DT2).¹ Según la encuesta de ENSANUT 2006, la prevalencia de DT2 en la población mayor de 20 años de edad fue de 7.5%, y es un poco mayor en las mujeres (7.8%) que en los hombres (7.2%). En la reciente ENSANUT 2012 se estimó una prevalencia de 9.2%, que representa alrededor de 64 millones de adultos mexicanos con diagnóstico de diabetes.²

La DT2 es el resultado de la transición en el estilo de vida que vive el país, evidenciado por el incremento en la atención del paciente con DT2 en los Centros de Salud del país.³ La diabetes en México está fuertemente asociada a la carga genética, la hipertensión arterial, la obesidad, la dieta rica en azúcares simples, la falta de ejercicio y otros factores de riesgo cardiovascular, como las dislipidemias.⁴⁻⁷

En la DT2 coexisten con otras patologías, como la obesidad, la hipertensión arterial y distintas dislipidemias, por lo que su manejo implica un enorme gasto socioeconómico. Entender el origen genético de estas entidades representa una de las mejores estrategias para el manejo, el tratamiento y la prevención de estas patologías.⁸

DESCRIPCIÓN DE GEN, GENOMA Y POLIMORFISMO DE UNA SOLA BASE

El genoma humano contiene casi tres mil millones de pares de bases que integran los 23 cromosomas del humano, de los cuales alrededor de 25 000 genes son codificantes; en la actualidad sólo se conoce la función de unos 8 000. Cada núcleo celular contiene dos copias completas del genoma, correspondientes uno al padre y otro a la madre, por lo que cada individuo hereda para cada posición en el genoma (*locus*) un alelo proveniente de sus progenitores.⁹ Entre los seres humanos, casi 99.9% del genoma es idéntico; esto significa que la secuencia de DNA es muy similar entre los individuos del mundo.

Existen varios tipos de polimorfismo genético, algunos se producen por cambios de centenares a millones de pares de bases de DNA, como en el caso de las inserciones o deleciones. La forma más frecuente de variación genética es la conocida como polimorfismo de una sola base (*single nucleotide polymorphisms*, SNP) y es responsable de casi 90% de la diversidad fenotípica humana. Los SNP son la menor alteración que puede experimentar la secuencia de DNA de un individuo y se originan por el intercambio de los nucleótidos: adenina, citosina, timina o guanina; en general tienen sólo dos alelos, que corresponden a dos bases distintas que ocupan determinado sitio en el genoma. Se supone que en el genoma humano existen más de cinco millones de SNP, los cuales se presentan aproximadamente cada 100 a 1 000 bases, en cantidad variable y distribución aleatoria a lo largo de todo el genoma.¹⁰

Aproximadamente 80% de los SNP residen en regiones no codificantes, es decir, en regiones no relacionadas con secuencias que contienen la información esencial para la expresión de un gen. Lo anterior puede tener un significado funcional, siendo indicadores útiles para detectar potenciales anomalías génicas. El 20% restante de los SNP se encuentran integrando exones y dan lugar, en la mayoría de los casos, a proteínas con expresión, estructura o funciones biológicas alteradas; este tipo de SNP se conocen como SNP codificantes.^{10,11} Debido a que los SNP son genéticamente estables, se conservan por varias generaciones y pueden actuar como verdaderas señales biológicas. El objetivo principal de estudiar estos polimorfismos es detectar en un individuo factores de riesgo que son relevantes, y aún más: tratar de comprender la influencia del ambiente en la genética de los individuos a fin de prevenir y tratar las enfermedades complejas, como es el caso de la DT2.¹²

El estudio de SNP en una población ha cobrado gran importancia, ya que pueden actuar como marcadores ancestrales y varios de ellos presentan relevancia clínica, especialmente para determinar la susceptibilidad de padecer una determinada enfermedad. Esto permitiría utilizar los SNP como marcadores de riesgo.

Sin embargo, la mayoría de los fenotipos, incluidas las enfermedades más comunes, tienen un origen complejo en el cual se ven involucrados múltiples factores tanto genéticos como ambientales, y el fenotipo resultante constituye el reflejo de la interacción entre el estilo de vida y los antecedentes genéticos del individuo. La evaluación de estos factores no genéticos, que incluyen cambios ambientales, dietarios y estilos de vida, permite una mejor interpretación del comportamiento génico.^{12,13}

La diabetes y otras patologías son el resultado del fondo genético (dado por la interacción de polimorfismos diversos) que puede facilitar la aparición de la enfermedad a través de un ambiente propicio. Los esfuerzos para entender mejor la relación entre genes, ambiente y enfermedad son necesarios para ampliar el conocimiento de las enfermedades complejas, y de esta manera acercarse a la detección temprana para lograr medidas preventivas y más eficaces (medicina predictiva). En este contexto cobran una notable importancia tanto el estudio de polimorfismos genéticos en grandes cohortes como su correlación con la definición clínica de las entidades patológicas, aspecto que debe abordarse con notable precisión.¹²⁻¹⁴

ESTRATEGIAS PARA EL ESTUDIO DE GENES ASOCIADOS A LA DIABETES

Actualmente se conocen tres estrategias metodológicas: los estudios de ligamiento (*linkage analysis*), los estudios de asociación en genes candidatos (*association analysis*) y los estudios de asociación en todo el genoma (GWAS: *genome wide association studies*).¹⁵⁻¹⁸

Estudios de ligamiento

Los estudios de ligamiento han sido la forma tradicional de asignar genes a las diferentes enfermedades; se basan en el análisis de los patrones de segregación de marcadores genéticos en familias. Alrededor de 500 marcadores polimórficos de regiones cromosómicas extensas (microsatélites) son genotipificados en los miembros afectados de una familia. Se dice que existe “exceso de alelos compartidos” cuando los sujetos afectados por la enfermedad comparten alelos con más frecuencia de lo esperado según los patrones de herencia mendeliana.¹⁵ Algunos genes asociados a formas familiares de diabetes autoinmunitaria (como MODY, diabetes neonatal o diabetes mitocondrial) fueron descubiertos por medio de este análisis, mientras que el gen de calpaína 10 (CAPN10) ha sido el único gen asociado a DT2 mediante este enfoque.¹⁹

Estudios de asociación y genes candidatos

Los estudios de asociación genética (EAG) tienen como propósito determinar el efecto de los factores genéticos sobre las enfermedades y sus posibles interacciones con los elementos del medio ambiente.²⁰ Los estudios de asociación se caracterizan por ser más poderosos que los estudios de ligamiento, al realizarse en sujetos sin relación de parentesco. A pesar de que este enfoque permite incluir un número mayor de participantes, posee la desventaja inicial de centrarse en genes cuya implicación en la diabetes era conocida *a priori*, tales como PPARG (cuya proteína se relaciona con el mecanismo de acción de las tiazolidinedionas) y KCNJ11 (relacionado con las sulfonilureas). Las variantes P12A de PPARG y E23K de KCNJ11 mostraron una asociación modesta con la DT2.^{8,15}

El primer gen implicado en la susceptibilidad a DT2 identificado sin previo conocimiento biológico y con una fuerza de asociación importante fue TCF7L2. Estudios posteriores demostraron su participación en la modulación de la función de las células de los islotes pancreáticos.^{15,21}

Estudios de asociación en todo el genoma

El rápido desarrollo de técnicas de genotipificación y la disminución de sus costos permitió el advenimiento de los estudios de asociación en todo el genoma (GWAS) a partir del año 2007. Estos estudios utilizaron *chips* con más de 500 000 SNP y han transformado la investigación en genética de la diabetes. Se caracterizan por poseer un mayor poder para descubrir variantes con efecto modesto cuya asociación no es conocida *a priori*.²²

Los primeros estudios confirmaron las asociaciones entre la diabetes y los genes PPARG, PPARG y PPARG, agregándose seis nuevos *loci* (CDKAL1, HHEX, SLC30A8, IGF2BP2, CDKNA2A y FTO). Típicamente, cada copia de estos alelos de susceptibilidad incrementa en 15 a 20% el riesgo de padecer de diabetes.^{22,23}

Los GWAS inicialmente se enfocaron en poblaciones de ascendencia europea; sin embargo, se agregaron diferentes grupos étnicos, añadiéndose un mayor número de genes asociados (que hasta el momento suman más de 46) entre los que se encuentran WFS1, HNF1A, HNF1B, IRS1 y MTNR1B (cuadro 6–1).^{8,15,22,23}

GENÉTICA DE LA DIABETES TIPO 2

La DT2 es un padecimiento complejo caracterizado por resistencia a la acción de la insulina y por un deterioro de las células beta del páncreas. La DT2 fenotípica y genéticamente es heterogénea, multifactorial, derivada de la coexistencia de va-

Cuadro 6–1. Lista de genes asociados a la diabetes tipo 2

Gen	Localización	Estrategia de estudio	Enfermedad asociada	Población
ABCC8	11p15.1	Análisis de ligamiento	DMNP	Caucásica
ADAMTS9	3p14.1	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
ADCY5	3q21.1	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
ADRB3	8p12	GWAS	Diabetes tipo 2	Mexicana
AGPAT2	9q34.3	GWAS	Síndrome de Berardinelli–Seip	Caucásica
AKT2	19q13.2	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
ALMS1	2p13.2	Análisis de ligamiento	Síndrome de Alström	Caucásica
ARAP1	11q13.4	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
BCL11A	2p16.1	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
BSCL2	11q12.3	Análisis de ligamiento	Diabetes tipo 1	Oriental
CAV1	7q31.2	Análisis de ligamiento	Síndrome de Berardinelli–Seip	Latina
CDC123	10p13	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
CDKAL1	6p22.3	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
CDKN2A	9p21.3	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
CEL	9q34.2	Análisis de ligamiento	MODY	Caucásica
CISD2	4q24	GWAS	Síndrome de Wolfram	Caucásica
DGKB	7p21.2	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
DUSP8	11p15.5	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
DUSP9	Xq28	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
EIF2AK3	2p11.2	Análisis de ligamiento	Síndrome de Wolcott–Rallison	Caucásica
FTO	16q12.2	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
FXN	9q21.11	Análisis de ligamiento	Ataxia de Friedreich	Europea
GCK	7p13	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
GCKR	2p23.3	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
HFE	6p22.1	Estudios de asociación	Diabetes tipo 2	Caucásica
HHEX	10q23.33	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
HMGA2	12q14.3	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
HNF1A	12q24.31	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
HNF1B	17q12	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
HNF4A	20q13.12	Análisis de ligamiento	MODY	Caucásica
IGF2BP2	3q27.2	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
INS	11p15.5	Análisis de ligamiento	DMNP, MODY	Caucásica
INSR	19p13.2	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica

Cuadro 6–1. Lista de genes asociados a la diabetes tipo 2 (continuación)

Gen	Localización	Estrategia de estudio	Enfermedad asociada	Población
IRS1	2q36.3	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
JAZF1	7p15.1	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
KCNJ11	11p15.1	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
KCNQ1	11p15.4	GWAS	Diabetes tipo 2	Oriental
KLF14	7q32.2	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
LMNA	1q22	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
LMNB2	19p13.3	Estudios de asociación	Síndrome de Barraquer–Simons	Caucásica
MTNR1B	11q21	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
NEUROD1	2q31.3	Análisis de ligamiento	MODY	Caucásica
NOTCH2	1p12	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
PDX1	13q12.2	Análisis de ligamiento	DMNP	Caucásica
PLAGL1	6q24.2	Análisis de ligamiento	TNDM	Oriental
PPARG	3p25.1	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
PRC1	15q26.1	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
PROX1	1q41	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
PTPRD	9p23	GWAS	Diabetes tipo 2	Oriental
RBMS1	2q24.2	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
RFX6	6q22.2	Análisis de ligamiento	Síndrome de Mitchell–Riley	Caucásica
SIRT1	10q21.3	GWAS	Diabetes tipo 2	Mexicana
SLC30A8	8q24.11	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
SRR	17p13.3	GWAS	Diabetes tipo 2	Oriental
TCF7L2	10q25.2	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica, mexicana
THADA	2p21	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
TP53INP1	8q22.1	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
WFS1	4p16.1	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
ZBED3	5q14.1	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica
ZFAND6	15q25.1	GWAS	Diabetes tipo 2	Caucásica

DMNP = diabetes mellitus neonatal permanente; GWAS = *Genome Wide Association Study*.

riables genéticas, ambientales y hábitos que contribuyen al desarrollo de la enfermedad.

El componente genético de la DT2 queda claro cuando se observa la concordancia de la enfermedad entre gemelos univitelinos (entre 70 y 90%). El incremento del riesgo de padecer esta patología entre poblaciones de distinto origen étnico se ha identificado en más de 30 regiones cromosómicas de susceptibilidad.^{15,21}

En la actualidad la DT2 es un problema de salud mundial, motivo por el cual se han hecho esfuerzos para descifrar los factores genéticos que contribuyen a la

manifestación de la enfermedad. Los esfuerzos iniciales se basaron en análisis de ligamiento en familias y en estudios de genes candidatos, obteniéndose resultados modestos.

Actualmente los estudios se realizan con microchips de DNA y, como ya se mencionó, contienen secuencias de DNA, de 500 000 a 1 000 000 de marcadores, que se hibridan con el DNA genómico del paciente y permiten identificar qué variantes alélicas tiene el individuo. Los estudios genéticos han permitido entender con mayor precisión la fisiopatología de la DT2, con el fin de establecer mejores oportunidades para el tratamiento, el diagnóstico y el monitoreo de los pacientes.

Desde el punto de vista genético, la DT2 es una enfermedad multifactorial donde participa un conjunto de genes cuyo fenotipo es modulado por factores ambientales. Las variantes genéticas influyen en uno de los dos mecanismos fisiopatológicos que caracterizan a la DT2: la reducción de la secreción de insulina (ya sea por disfunción de las células beta pancreáticas o por reducción de la masa celular) o la resistencia a la insulina (debida a obesidad o no debida a obesidad). Entre los genes más importantes asociados a la DT2 están el gen de la calpaína-10, el gen TCFL2, el CDKAL1, el IGF2BP2 y el CDKN2A/B. Otros genes relacionados con la diabetes son el PPAR y el ABCC8.

El gen TCF7L2 codifica para un factor de transcripción asociado a la vía de señalización *Wingless Int* (WNT) localizado en el cromosoma 10q25. El TCF7L2 está involucrado en la secreción de GLP-1 en el intestino y del glucagón en células pancreáticas. El TCF7L2 participa también en la apoptosis de las células β del páncreas, en la reducción de la proliferación de células β y disminuye la secreción de insulina dependiente de glucosa. Este gen se relacionó inicialmente con el riesgo de desarrollar DT2 en la población de Islandia, posteriormente se evidenció su papel como gen de susceptibilidad para la DT2 en otras poblaciones. A pesar de que este gen parece contribuir al desarrollo de la DT2, su papel en el riesgo parece ser variable entre poblaciones de distinto origen étnico, siendo más importante su papel como alelo de susceptibilidad para DT2 en poblaciones caucásicas.

Los genes ABCC8 (*cassette* de unión ATP, subfamilia C, miembro 8) y KCNJ11 (canal de potasio *inwardly-rectifying*, subfamilia J, miembro 11) se localizan en el cromosoma 11p15.1; ambas proteínas forman un complejo de ocho péptidos para conformar un canal dependiente de potasio necesario para la secreción de la insulina, y versiones polimórficas de estos genes se asocian a desórdenes en la secreción de insulina.^{8,15,22-25}

El gen CAPN10, conocido como el gen común de la diabetes, se localiza en el cromosoma 2 y codifica para la calpaína-10, una cisteína-proteasa que participa en el mecanismo de secreción de la insulina, en la apoptosis de las células β y en la utilización oxidativa de la glucosa por el músculo esquelético.²⁵

PPAR presenta varios subtipos conocidos como PPAR α , PPAR β/δ y PPAR γ .

Este último es codificado por tres genes diferentes: PPAR γ 1, PPAR γ 2 y PPAR γ 3. Existe una variante del gen conocido como PPAR γ 2 que se expresa sólo en tejido adiposo, donde regula la diferenciación adipogénica y participa también en la sensibilidad a la insulina.²⁶

Los genes CDKAL1, CDKN2A y CDKN2B se asocian con la reducción de la masa de células beta pancreáticas, mientras que los genes MTNR1B, TCF1L2 y KCNJ11 lo hacen con la disfunción de dichas células. Ambas vías se relacionan con la reducción de la secreción de insulina.^{8,15,22,23}

El gen FTO se ha relacionado con la obesidad y los genes IRS1 y PPARG con la resistencia a insulina no debida a obesidad.⁸

Genética de la DT2 en México

Como ya se sabe, la población mexicana es el resultado de la mezcla que tuvo lugar cuando los nativos americanos y los ancestros europeos se encontraron en el Nuevo Mundo hace más de cinco siglos. Los últimos estudios muestran que la composición genética es diferente en cada región del país; por ejemplo, en la ciudad de México se identificó el siguiente porcentaje: nativo americano 65%, europeo 30% y africano 5%, mientras que en la ciudad de Monterrey, N. L., el porcentaje fue de nativo americano 56%, europeo 38% y africano 6%^{27,28} (figura 6-1). Es de llamar la atención que aun en la misma ciudad de México existan

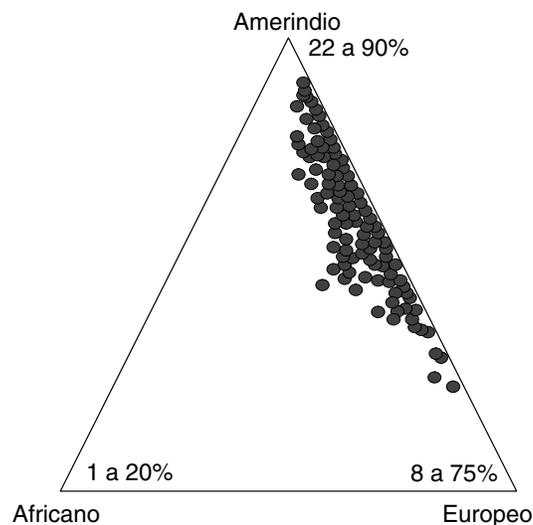


Figura 6-1. Porcentaje promedio de origen étnico (ancestría) en la población mexicana.

variaciones en las proporciones, como se demostró recientemente al comparar los estudios del grupo del IMSS con los estudios GALA y del INMEGEN.²⁹

En México hay un grado muy alto de estratificación, donde las diferencias de frecuencias alélicas entre el grupo de casos y los controles pueden llevar a falsas asociaciones. El método de *Admixture Mapping* evita estas asociaciones falsas y requiere marcadores que sean informativos para los ancestros; es decir, aquellos para los cuales las frecuencias alélicas difieran entre las dos poblaciones que se han mezclado. Con este método se combinan los datos de todos los marcadores para obtener información acerca de los alelos ancestrales de cada locus marcador, y después para la asociación de la enfermedad con los antecedentes ancestrales. Puede combinarse la información desde múltiples marcadores en un análisis multivariado para obtener información acerca de alelos ancestrales de cada locus en cada individuo de la mezcla descendiente.²⁷⁻²⁹

Recientemente se ha descrito que las variantes del gen TCF7L2 incrementan el riesgo de padecer diabetes en México, y la frecuencia de dichas variantes es más elevada en poblaciones europeas que en poblaciones amerindias como las de los nahuas, los tlapanecos y los mixtecos.^{30,31}

Por otro lado, la variante R230C del gen ABCA1 del receptor de HDL se asocia con diabetes de inicio temprano y obesidad exclusivamente en mexicanos y no en otras poblaciones.³² Otro gen relacionado con la vía de señalización de la insulina es el IRS1, el cual presenta el polimorfismo Gly972Arg asociado a DT2, con una frecuencia de la variante Arg de 2.6% en los controles y de 7.9% en los casos de diferentes grupos étnicos de la población mexicana. Se ha propuesto esta variante como el primer gen candidato claramente asociado a DT2 en mexicanos.^{31,33}

Mediante GWAS se ha avanzado en el esclarecimiento de la base genética de DT2 y a la fecha se han confirmado cerca de 60 *loci* asociados a DT2.³⁴ En un metaanálisis de muestras mexicanas y mexicanoamericanas para caracterizar genes asociados a DT2 en hispanos se identificaron los siguientes genes en la muestra de la ciudad de México, con valores de $p < 10^{-5}$: ATP2B2 localizado en el cromosoma 3; UNC5C en el cromosoma 4 y PIWIL4 en el cromosoma 11, además de tres regiones intergénicas independientes localizadas en el cromosoma 10 y una secuencia EST (*expressed sequence tag*) localizada cerca de la región del gen RXRA en el cromosoma 9. Al ajustar por el índice de masa corporal (IMC) se observaron dos grupos adicionales de marcadores: uno en la región intergénica del cromosoma 20 y otro dentro de los genes C22orf30/DEPDC5 localizados en el cromosoma 22.

En este metaanálisis se mostraron SNP con alto nivel de significancia en 10 regiones genómicas. Además, se identificaron dos regiones adicionales cuando se incorporó el IMC en el modelo, en particular una variante intrónica del gen ANK2 y dos variantes intrónicas del gen MCPH.

También se confirmó la presencia de varias regiones previamente demostradas por otros estudios internacionales como asociadas a DT2. Entre los genes identificados destacan el gen HNF1A, el gen KCNQ1 y el gen PTPRD. Además, otros dos genes identificados, CSMD1 y ANK2, son relevantes por su funcionalidad en la regulación metabólica. Otras regiones asociadas con DT2 mostraron significancia estadística, como los genes CDKN2A/CDKN2B e IGF2BP2.²⁵

Luego de la identificación de los genes asociados a una enfermedad lo que se busca es conocer su función biológica, así que de los genes antes mencionados se ha estudiado su expresión en el tejido adiposo, el músculo esquelético y las líneas celulares linfoblastoides (LCL). Una de las señales más significativas observadas en este análisis fue el SNP rs202983, localizado dentro del gen CIT del cromosoma 12, que mostró un importante efecto en la regulación del gen WFS1. Se ha documentado que mutaciones del gen WFS1 causan diabetes monogénica, y variantes comunes de este gen se han asociado con DT2. También se han realizado análisis de regresión lineal para evaluar la asociación de estos marcadores genéticos con cinco parámetros bioquímicos: IMC, colesterol-total, HDL-C, LDL-C y triglicéridos. Para triglicéridos se observaron valores de probabilidad indicativos de asociación a nivel genómico en polimorfismos cercanos al gen APOA5 que se localiza en el cromosoma 11. La variante rs964184 mostró el valor más pequeño de $p = 2.3 \times 10^{-9}$. Otras variantes de interés son las del gen SYNE1, que se encuentra en el cromosoma 6, para los triglicéridos (rs998147, $p = 5.3 \times 10^{-7}$) y una región cerca del gen MAD2L1 en el cromosoma 4 para HDL-C (rs4568220, $p = 7.1 \times 10^{-7}$).^{25,35}

CONCLUSIONES

La DT2 es una enfermedad compleja que presenta diferencias de prevalencia entre las poblaciones. Los datos epidemiológicos indican que el riesgo de padecer esta enfermedad es más alto en las poblaciones de origen amerindio que en las poblaciones de origen europeo. Existe evidencia de la influencia de los factores genéticos de riesgo, diferencias de la prevalencia de las variantes génicas en las poblaciones; sin embargo a la fecha existe muy poca información sobre los genes involucrados, lo cual no es de sorprender dada la complejidad de la DT2. *Admixture mapping* es un método nuevo de mapeo genético que ha sido específicamente diseñado para identificar genes involucrados en enfermedades complejas que muestran diferencias de prevalencia entre poblaciones. Dada la historia de mestizaje en la población mexicana, *admixture mapping* es el método ideal para la identificación de factores genéticos que incrementan el riesgo de padecer DT2. Es de resaltar que en el primer GWAS que los autores realizaron en pacientes

derechohabientes del IMSS con DT2, menos de 10% de los 46 genes candidatos reportados en el año 2011 en la población europea estuvieron asociados en la población mexicana. Es una prioridad establecer la propia historia genética del mexicano, con la finalidad de tener marcadores del riesgo de padecer DT2, marcadores asociados a complicaciones y a los desórdenes metabólicos, condición muy evidente en la población mexicana por los estilos de vida actual.

REFERENCIAS

1. **King H, Aubert RE, Herman WH:** Global burden of diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1414–1431.
2. **Gutiérrez JP, Rivera DJ, Shamah LT, Villalpando HS, Franco A et al.:** *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales*. Cuernavaca, Instituto Nacional de Salud Pública, 2012.
3. **Escobedo-de la Peña J, Santos-Burgoa C:** La diabetes mellitus y la transición de la atención a la salud. *Salud Pública Mex* 1995;37:37–46.
4. **Stern MP, González C, Mitchell BD, Villalpando E, Haffner SM et al.:** Genetic and environmental determinants of type II diabetes in Mexico City and San Antonio. *Diabetes* 1992;41:484–492.
5. **Vázquez RM, Romero RE, Escandón RC, Escobedo-de la Peña J:** Prevalencia de diabetes mellitus no insulino dependiente y factores de riesgo asociados en una población de México, D. F. *Gac Med Mex* 1993;129:191–199.
6. **Posadas RC, Yamamoto KL, Lerman GI, Zamora GJ, Fajardo GA et al.:** The prevalence of NIDDM and associated coronary risk factors in Mexico City. *Diabetes Care* 1994;17:1441–1448.
7. **Escobedo-de la Peña J, Islas S, Lifshitz GA, Méndez JD, Revilla C et al.:** Higher prevalence of diabetes in hypertensive subjects with upper body fat distribution. *Rev Invest Clin* 1998;50:5–12.
8. **Florez JC:** Does metformin work for everyone? A genome-wide association study for metformin response. *Curr Diab Rep* 2011;11:467–469.
9. **Florez JC, Hirschhorn J, Altshuler D:** The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2003;4:257–291.
10. **Irizarry K, Kustanovich V, Li C, Brown N, Nelson S et al.:** Genome-wide analysis of single-nucleotide polymorphisms in human expressed sequences. *Nat Genet* 2000;26:233–236.
11. **Kayser M, Brauer S, Stoneking M:** A genome scan to detect candidate regions influenced by local natural selection in human populations. *Mol Biol Evol* 2003;20:893–900.
12. **Groop L, Lyssenko V:** Genetics of type 2 diabetes. An overview. *Endocrinol Nutr* 2009; Suppl 4:34–37.
13. **McCarthy MI:** Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med* 2010;363:2339–2350.
14. **Travers ME, McCarthy MI:** Type 2 diabetes and obesity: genomics and the clinic. *Hum Genet* 2011;30:41–58.
15. **Lyssenko V, Groop L:** Genome-wide association study for type 2 diabetes: clinical applications. *Current Opinion in Lipidology* 2009;20:87–91.

16. **Collins A:** Allelic association: linkage disequilibrium structure and gene mapping. *Mol Biotechnol* 2009;41:83–89.
17. **Feng T, Zhu X:** Genome-wide searching of rare genetic variants in WTCCC data. *Hum Genet* 2010;128:269–280.
18. **Yang J, Ferreira T, Morris AP, Medland SE,** Genetic Investigation of Anthropometric Traits (GIANT) Consortium, DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium *et al.*: Conditional and joint multiple-SNP analysis of GWAS summary statistics identifies additional variants influencing complex traits. *Nat Genet* 2012;44:369–375.
19. **Horikawa Y:** Calpain-10 (NIDDM1) as a susceptibility gene for common type 2 diabetes. *Endocr J* 2006;53:567–576.
20. **Flores AE, Burguete GAI, Salazar ME:** Genetic epidemiology research designs. *Rev Panam Salud Pública* 2012;31:88–94.
21. **Shu L, Sauter NS, Schulthess FT, Matveyenko AV, Oberholzer J et al.:** Transcription factor 7-like 2 regulates beta-cell survival and function in human pancreatic islets. *Diabetes* 2008;57:645–653.
22. **Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y et al.:** A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007;316:1341–1345.
23. Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research, Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, Burt NP, de Bakker PI *et al.*: Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007;316:1331–1336.
24. **Cruz M, Valladares SA, García MJ, Ross K, Edwards M et al.:** Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:261–270.
25. **Parra EJ, Below JE, Krithika S, Valladares A, Barta JL et al.,** Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium, Kumate J, McKeigue PM, Escobedo J, Cruz M: Genome-wide association study of type 2 diabetes in a sample from Mexico City and a meta-analysis of a Mexican-American sample from Starr County, Texas. *Diabetologia* 2011;54:2038–2046.
26. **Estivalet AA, Leiria LB, Dora JM, Rheinheimer J, Bouças AP et al.:** D2 Thr92Ala and PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphisms interact in the modulation of insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Obesity* 2011;19:825–832.
27. **Martínez Marignac VL, Valladares A, Cameron E, Chan A, Perera A et al.:** Admixture in Mexico City: implications for admixture mapping of type 2 diabetes genetic risk factors. *Hum Genet* 2007;120:807–819.
28. **Martínez Fierro ML, Beuten J, Leach RJ, Parra EJ, Cruz M et al.:** Ancestry informative markers and admixture proportions in northeastern Mexico. *J Hum Genet* 2009;54:504–509.
29. **Galanter JM, Fernández López JC, Gignoux CR, Barnholtz SJ, Fernández RC et al.,** LACE Consortium: *Development of a panel of genome-wide ancestry informative markers to study admixture throughout the Americas.* 2012, PLoS Genet 8:e1002554.
30. **Parra EJ, Cameron E, Simmonds L, Valladares A, McKeigue P et al.:** Association of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in Mexico City. *Clin Genet* 2007;71:359–366.
31. **Martínez Gómez LE, Cruz M, Martínez NGA, Madrid MV, Parra E et al.:** A replication study of the IRS1, CAPN10, TCF7L2, and PPARG gene polymorphisms associated with type 2 diabetes in two different populations of Mexico. *Ann Hum Genet* 2011;75:612–620.

32. **Villarreal Molina MT, Flores Dorantes MT, Arellano CO, Villalobos CM, Rodríguez CM et al.** y The Metabolic Group: Association of the ATP-binding cassette transporter A1R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a Mexican population. *Diabetes* 2008; 57:509–513.
33. **Burguete GAI, Cruz M, Madrid MV, López RR, Hernández AM et al.**: Association of Gly972Arg polymorphism of IRS1 gene with type 2 diabetes mellitus in lean participants of a national health survey in Mexico: a candidate gene study. *Metabolism* 2010;59:38–45.
34. **Qi Q, Hu FB**: Genetics of type 2 diabetes in European populations. *J Diabetes* 2012;4: 203–212.
35. **Below JE, Gamazon ER, Morrison JV, Konkashbaev A, Pluzhnikov A et al.**: Genome-wide association and meta-analysis in populations from Starr County, Texas, and Mexico City identify type 2 diabetes susceptibility loci and enrichment for expression quantitative trait loci in top signals. *Diabetologia* 2011;54:2047–2055.

Enfermedades metabólicas

Sergio A. Islas Andrade, María Cristina Revilla Monsalve

El objetivo de este capítulo sobre enfermedades metabólicas es difundir entre los especialistas y médicos de primer contacto algunas de las patologías más frecuentes en esta área del conocimiento, por la trascendencia que tienen en esta época.

La elevada prevalencia de las enfermedades metabólicas, teniendo como prototipo al síndrome metabólico y la diabetes mellitus, ha motivado a los autores a intentar difundir dicha importancia.

La presencia cada vez mayor de obesidad y diabetes tipo 2 en niños y adolescentes es una situación grave que debe hacer reflexionar seriamente en estas enfermedades. Por ejemplo, la prevalencia de prediabetes en este estudio que se está presentando (y que ya fue publicado) muestra que en la población mexicana³ la prevalencia de AGA, IGT y AGA + IGT fue de 24.6, 8.3 y 10.3%, respectivamente. La prevalencia ajustada por edad de AGA en hombres y mujeres fue de 49.5 y 50.5%, y la de IGT + AGA fue de 57.3 y 42.7%, respectivamente.² La obesidad en PD predominó en mujeres: 48.8% vs. 42.1% en hombres. La *odds ratio* (OR) entre circunferencia de cintura (CC) y AGA (OR 3.1, CI 95% 1.4 a 9.7), IGT (OR 3.2, CI 95% 1.2 a 9.1), y AGA + IGT (OR 2.8, CI 95% 1.3 a 8.2) fue más alta que las medidas de obesidad por IMC.³⁻⁵ La conclusión es que la población mexicana tiene una alta prevalencia de PD, obesidad y SM.¹

El síndrome metabólico (SM) es una constelación de factores de riesgo lipídicos y no lipídicos que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo como manifestaciones de un estado de resistencia a la insulina. Consta de dislipidemia (hipertrigliceridemia, elevación de lipoproteínas de baja

densidad –LDL–, disminución de lipoproteínas de alta densidad –HDL–), presión arterial elevada, adiposidad central; sin embargo, con los recientes avances en el estudio de esta entidad se puede agregar a esta constelación de alteraciones un estado proinflamatorio y protrombótico.^{2,3} La prevalencia del síndrome metabólico varía dependiendo de la definición que se emplee para determinarla. En poblaciones de alto riesgo la prevalencia aumenta considerablemente hasta 50%, más de 80% en personas diabéticas y 40% en personas con intolerancia a la glucosa. Con criterios parecidos a los de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia del SM varía de 1.6 a 15% dependiendo de la población estudiada y del rango de edad. Al crecer el interés por esta enfermedad se inicia una serie de investigaciones en las que se reconoce su relación con otros padecimientos, como el hígado graso no alcohólico, el síndrome de ovarios poliquísticos, el cáncer y la apnea obstructiva del sueño.^{4,5} Sin embargo, el campo de estudio donde más se ha enfocado es su asociación con el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2.^{6,7}

Al incrementarse la evidencia de la existencia de esta entidad surgió un importante debate acerca de cuáles son los criterios que se debe utilizar para la identificación de esta enfermedad. Desde la publicación en 1988 de los criterios de la OMS, éstos han sido modificados por otras organizaciones; así, ahora existen los criterios del panel de expertos del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol (NCEP–ATP III), del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR), de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAACE), los establecidos por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y recientemente se dio la actualización de ATP III en conjunción con los Institutos del Corazón, Pulmón y Sangre y la Asociación Americana del Corazón. Todas estas definiciones tienen sus ventajas y desventajas, así como la inclusión de nuevos criterios en la enfermedad, como el estado protrombótico y proinflamatorio y la presencia de enfermedades concomitantes (p. ej., el hígado graso no alcohólico). De acuerdo con el Grupo Mexicano para el Estudio del Síndrome Metabólico y Resistencia a la Insulina, se recomienda utilizar la definición de la IDF, que es la más aplicable desde el punto de vista clínico–práctico e identifica a los individuos con síndrome metabólico, sugiriendo que el punto de corte de la circunferencia abdominal que se utilice sea de 80 cm en la mujer y de 90 cm en el hombre.^{7–12}

Una de las teorías que intentan explicar el desarrollo de SM relacionada con las alteraciones a nivel del adipocito es la teoría del “sobreflujo”, que considera el exceso de acúmulo de energía como un factor determinante cuando existe mayor aporte que utilización de energía, llámese ácidos grasos o triglicéridos; aquéllas normalmente se acumulan en el tejido adiposo y entonces se inicia un atesoramiento en los adipocitos viscerales (obesidad visceral), los hepatocitos (hígado graso) y las células del músculo esquelético. Esta acumulación anormal lleva al

desarrollo de adipocitos hipertróficos que cursan con resistencia a la insulina a través de la inflamación celular que se expresa mediante la activación de varias vías de señalización, activación que se da a nivel de la mitocondria y en específico del retículo endoplásmico (RE). Entre estas vías se encuentran la vía de la c-jun N-terminal cinasa (JNK) y la vía del factor nuclear kappa-beta ($\text{FN}\kappa\beta$), que al ser sobrerreguladas permiten la expresión de citocinas proinflamatorias, la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la activación de la apoptosis, todas éstas a su vez con implicación en la producción de un mayor estado inflamatorio y estrés del RE. Con esto hay mayor resistencia a la insulina por parte de la célula y al final existe presencia de un círculo vicioso de inflamación crónica.¹⁴⁻¹⁸

Otra de las teorías que intentan explicar el desarrollo del SM es la de la “inflamación”: considerando que no siempre el paciente con obesidad presenta resistencia a la insulina, queda la interrogante de cuál es el disparador. Normalmente la insulina acelera la entrada de glucosa a las células a través de la translocación del transportador GLUT 4; en forma simultánea regula una gran cantidad de otras enzimas metabólicas para promover el acúmulo de sustratos de energía. Estos mecanismos son llevados a cabo mediante la actividad del receptor de insulina con actividad tirosincinasa, fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3-k), que al activarse fosforila una familia de sustratos receptores de insulina (IRS), los cuales inician mecanismos metabólicos, antiapoptóticos y mitogénicos. Por lo tanto, la inhibición de esta señalización es el mecanismo primario para el desarrollo de resistencia a la insulina.

Como ya se explicó, al ser activados los mecanismos de estrés en el RE se desencadena la producción de citocinas inflamatorias, entre ellas el $\text{TNF-}\alpha$, mismo que inhibe la fosforilación de tirosina de los receptores IRS, con lo que disminuye la actividad de la insulina. Varias cinasas de serina/treonina son activadas durante el estrés y la inflamación presentes en el RE, con lo cual inhiben la señalización de las vías relacionadas con la insulina. Entre éstas se encuentran JNK, inhibidor de la cinasa del $\text{FN}\kappa\beta$ (IKK), este último de gran impacto pues es un activador vital de la vía del $\text{FN}\kappa\beta$, un sistema de segundo mensajero crucial en la señalización en el núcleo celular para la activación de genes inflamatorios.¹⁹⁻²⁴

Por otro lado, se ha demostrado que la infección y la inflamación se asocian comúnmente a resistencia a la insulina, y la obesidad visceral se asocia con un grado bajo de inflamación crónica, lo cual sugiere que la inflamación es uno de los mecanismos potenciales que llevan al desarrollo de resistencia a la insulina. Una de las propuestas como disparador de este proceso inflamatorio crónico es la ingesta de alimentos. La ingesta de 75 g de glucosa muestra un incremento en la generación de superóxidos, una dosis equicalórica de grasa resulta en un incremento del estrés oxidativo similar. La ingesta de glucosa desarrolla un estado inflamatorio con incremento intracelular de $\text{FN}\kappa\beta$, incremento en la expresión de

IKK y activación de receptores nucleares incluyendo PPAR, además de incremento en la expresión de metaloproteinasas, factor tisular y PAI-1.²⁵⁻²⁸

Desde el punto de vista clínico, el SM tiene una variación fenotípica muy amplia y puede manifestarse inicialmente con hipertensión u obesidad, y en otros individuos como alteración de la regulación de la glucosa o de los lípidos u otros trastornos tempranos. La presencia de algunas entidades clínicas asociadas, o de sólo un componente del SM, justifica el seguimiento de un paciente, ya que a pesar de que no se establezca el diagnóstico, el paciente persiste tanto con riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 como con cierto grado de riesgo cardiovascular. Por ejemplo, en un paciente joven es bien tolerado un sobrepeso u obesidad leve; sin embargo, con el paso de los años y sin las medidas adecuadas, este paciente incrementará su peso y la grasa corporal, tendrá alteraciones en el árbol arterial y en la secreción pancreática, cambios inflamatorios y disfunción endotelial, que al final lo llevarán al desarrollo de enfermedad vascular. Por lo tanto, siempre que el médico sospeche que un paciente cursa con SM, deberá considerar investigar todos y cada uno de sus componentes, considerando los criterios diagnósticos y las comorbilidades asociadas, en especial para determinar el riesgo cardiovascular con el que cursa el paciente, para así poder establecer en forma más adecuada un plan de tratamiento.²⁹⁻³⁴

EL RIESGO CARDIOVASCULAR

El riesgo cardiovascular es la probabilidad de que un individuo experimente un evento cardiovascular (llámese evento vascular cerebral, angina de pecho o infarto del miocardio) en un periodo dado de tiempo, por lo general estratificado a 10 años. Este riesgo cardiovascular dependerá del perfil del paciente en cuanto a edad, sexo, etc., y se verá afectado de acuerdo con la suma de todos los factores, ya que siempre se encuentran en diferentes combinaciones y actúan en forma multiplicativa.^{35,36}

Los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con resistencia a la insulina no sólo se relacionan con alteraciones en el perfil lipídico, también se relacionan con procesos inflamatorios, oxidativos y de hipercoagulabilidad producto de la disfunción endotelial, y contribuyen en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. La relación cuantitativa con poder predictivo aditivo de estos factores de riesgo y ECV ha sido mostrada por diversos estudios. La medición de los niveles de resistencia a la insulina predice el incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular; este riesgo se presenta hasta en una tercera parte de la población aparentemente sana que tiene defectos en el metabolismo y la disposición de la glucosa, además de incremento en el desarrollo a futuro de diabetes.^{31,32,38-40}

La clasificación del ATP III identifica seis componentes del síndrome metabólico que se relacionan con ECV:

1. Obesidad abdominal.
2. Dislipidemia aterogénica.
3. Incremento en las cifras de presión arterial.
4. Resistencia a la insulina o alteración en la tolerancia a la glucosa.
5. Estado proinflamatorio.
6. Estado protrombótico.

Esta combinación de componentes se denomina factores de riesgo cardiovascular, que se subdividen en factores de riesgo basal, obesidad abdominal, sedentarismo y dieta aterogénica, factores de riesgo mayor, tabaquismo, hipertensión, C-LDL alto, C-HDL bajo, historia familiar prematura de ECV y la edad, y factores de riesgo emergentes, triglicéridos elevados, resistencia a la insulina o alteración en la tolerancia a la glucosa, estado proinflamatorio y protrombótico.³⁹

El Grupo Mexicano para el Estudio del Síndrome Metabólico y Resistencia a la Insulina recomienda, con fines de prevención, identificar la presencia de factores de riesgo cardiovascular en la población general a través de la aplicación de un escrutinio utilizando la tabla ABC² (cuadro 7-1).

Todo lo expuesto hasta este nivel del manuscrito se debe al Grupo Multidisciplinario de Investigación en Diabetes (GRUMID) del IMSS, que se originó en el Grupo de Estudio de Diabetes Mellitus, A. C. (GEDIAB), fundado también en el IMSS en 1989; conduce el estudio de investigación el *Mexican Diabetes Prevention (MexDiab) Study*.

Se diseñó un estudio aleatorizado y se formó una cohorte con una población de 15 800 sujetos adultos y adolescentes de zonas urbanas y rurales de nueve ciudades de la República Mexicana, con factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus, para analizar algunos datos de algunos componentes del SM, como la obesidad, el IMC y trastornos de los lípidos.

Cuadro 7-1. Como identificar factores de riesgo cardiovascular, según el Grupo Mexicano para el estudio del SM y Resistencia a la Insulina

- A. Antecedentes de diabetes comprobada en familiares de primer grado, diabetes gestacional, prediabetes, tala baja: hombres < 1.60 m y mujeres < 1.50 m
En hombres de > 1.80m el punto de corte para perímetro de cintura es de 96 cm y en mujeres > 1.70 el punto de corte del perímetro de la cintura es de 96 cm
- B. Presión arterial > 130/85 mmHg
- C. Perímetro de cintura > 80 cm en la mujer y > 90 cm en hombres

La presencia de C o de A + B justifica la realización de un perfil lipídico con ayuno previo de 9 a 12 h y glucosa de ayuno. Esto es para búsqueda de SM o de individuos con riesgo cardiovascular.

El *MexDiab Study* es un estudio clínico aleatorizado para identificar a pacientes prediabetes. Los pacientes incluidos en el *MexDiab Study* firmaron el consentimiento informado para participar en él, así como para la identificación de polimorfismos de genes asociados a la diabetes y sus complicaciones, de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

La estrategia del muestreo para formar la cohorte fue en dos etapas. En la primera etapa, o de tamizaje, los sujetos aparentemente sanos (con antecedente de un familiar en primer grado con diagnóstico de DM2) se reclutaron para efectuarles las determinaciones demográficas a través de historia clínica completa, medición del perímetro de la cintura para determinar la adiposidad, peso y talla, así como la toma de muestras de sangre con ayuno de 12 h para determinación de perfil bioquímico, curva de tolerancia a la glucosa de 2 h, marcadores de inflamación, perfil de lípidos, marcadores de inflamación, medición de insulina basal y de 2 h, así como muestra para determinaciones genéticas.

Las ciudades participantes fueron: Distrito Federal, Puebla, Durango, Torreón, Guadalajara, Morelia, Ciudad Obregón, Veracruz y Mérida. Las edades de los sujetos iban de los 18 a los 65 años.

Las muestras de sangre fueron colectadas después de una noche de ayuno de 10 a 12 h. Se tomaron muestras basales y la curva de tolerancia a la glucosa se efectuó después de la administración de 75 g de glucosa.

Todos los estudios fueron realizados en el Laboratorio Central de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas del Hospital de Cardiología del CMN “Siglo XXI”, que es el Laboratorio Central del GRUMID.

El protocolo fue aprobado por la Comisión Nacional Científica del IMSS y financiado por el CONACYT con el No. SALUD-2004-C02-23/A-1 Convocatoria: Salud 2004, y por la Fundación IMSS.

De la cohorte estudiada de 15 800 sujetos se incluyeron para este análisis 9 369 sujetos. En cuanto al género, fueron 3 321 hombres y 6 048 mujeres. Se clasificaron por sede participante de acuerdo con la zona de la República Mexicana de acuerdo a la clasificación del *National Cholesterol Education Program*, versión III (NCEP-ATP III) o de la *International Diabetes Federation* (IDF). Según los criterios de las dos clasificaciones, 7 434 sujetos reunieron los criterios para el NCEP-ATP III, y 6 161 sujetos reunieron los criterios para IDF (cuadros 7-1 y 7-2). Se aprecia que están clasificadas de acuerdo a si reunían de uno a cinco criterios y se expresan en porcentajes correspondientes.

La prevalencia de sobrepeso y obesidad determinada por el IMC se expresa en el cuadro 7-3 y la figura 7-1 tanto para hombres como para mujeres de las nueve sedes. La prevalencia fue de 80.6 y 76.1%, respectivamente. En las figuras 7-2 y 7-3 se expresa la prevalencia de obesidad central en nueve sedes del país, tanto en hombres como en mujeres, determinada por la medición del perímetro de la cintura, y resultó de 87.1% en mujeres y de 74.1% en hombres.

Cuadro 7-2. Síndrome metabólico y el número de parámetros del SM según ATP-III, distribuidos por sede

Sede	0	1	2	3	4	5	Total
Cd. Obregón urb.	20	63	180	256	156	24	699
	2.86	9.01	25.75	36.62	22.32	3.43	100.00
Distrito Federal	0	0	2	2	0	0	4
	0.00	0.00	50.00	50.00	0.00	0.00	100.00
Durango urb.	132	207	260	236	131	46	1 012
	13.04	20.45	25.69	23.32	12.94	4.55	100.00
Guadalajara	85	178	215	213	119	19	829
	10.25	21.47	25.93	25.69	14.35	2.29	100.00
Mérida urbano	105	264	322	251	113	15	1,070
	9.81	24.67	30.09	23.46	10.56	1.40	100.00
Morelia	0	0	1	1	3	1	6
	0.00	0.00	16.67	16.67	50.00	16.67	100.00
Puebla	162	319	364	317	164	11	1,337
	12.12	23.86	27.23	23.71	12.27	0.82	100.00
Torreón	69	184	236	242	165	33	929
	7.43	19.81	25.40	26.05	17.76	3.55	100.00
Veracruz urb.	7	31	69	99	60	5	271
	2.58	11.44	25.46	36.53	22.14	1.85	100.00
Cd. Obregón rural	13	38	111	109	70	10	351
	3.70	10.83	31.62	31.05	19.94	2.85	100.00
Durango rural	43	115	89	93	50	9	399
	10.78	28.82	22.31	23.31	12.53	2.26	100.00
Mérida rural	15	70	162	182	87	11	527
	2.85	13.28	30.74	34.54	16.51	2.09	100.00
Total	651	1,469	2,011	2,001	1,118	184	7,434
	8.76	19.76	27.05	26.92	15.04	2.48	100.00

Criterios de ATP III: Obesidad abdominal: Circunferencia de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres. Triglicéridos altos \geq 150 mg/dL. Colesterol HDL bajo: < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres. Hipertensión arterial \geq 130/ \geq 85 mmHg. Hiperglucemia en ayunas \geq 100 mg/dL

La prevalencia del SM en las nueve sedes del país, de acuerdo con la Clasificación NCEP/ATPIII, fue de 79.34%. Estos resultados se aprecian en la figura 7-4 y se observa la mayor prevalencia en el Norte del país, en Ciudad Obregón. Con la clasificación de la IDF se aprecia en la figura 7-5 una prevalencia de 65.75% mayor en estados como Veracruz y Mérida, así como en Ciudad Obregón.

En las figuras 7-6 y 7-7 se observa la prevalencia del SM en el Distrito Federal según la Clasificación de la IDF, y de acuerdo con el número de componentes del síndrome. Con esta clasificación la prevalencia global en el D. F. es de entre 21.1 y 88%, dependiendo de la presencia de cada uno de ellos. En los cuadros 7-4 a 7-7 se expresa la prevalencia de dislipidemia aterogénica: colesterol total elevado, colesterol HDL disminuido y colesterol LDL elevado, así como los triglicé-

Cuadro 7-3. Síndrome metabólico y el número de parámetros del SM distribuidos por sede según la Clasificación de la Federación Internacional de diabetes (IDF)

Sede	0	1	2	3	4	Total
Cd. Obregón urb.	47	170	278	160	26	681
	6.90	24.96	40.82	23.49	3.82	100.00
Distrito Federal	0	0	3	0	0	3
	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
Durango urb.	116	233	257	167	51	824
	14.08	28.28	31.19	20.27	6.19	100.00
Guadalajara	105	210	224	148	20	707
	14.85	29.70	31.68	20.93	2.83	100.00
Mérida urbano	69	209	277	182	22	759
	9.09	27.54	36.50	23.98	2.90	100.00
Morelia	0	0	0	4	1	5
	0.00	0.00	0.00	80.00	20.00	100.00
Puebla	133	333	372	217	14	1,069
	12.44	31.15	34.80	20.30	1.31	100.00
Torreón	84	211	251	199	49	794
	10.58	26.57	31.61	25.06	6.17	100.00
Veracruz urb.	9	55	103	75	6	248
	3.63	22.18	41.53	30.24	2.42	100.00
Cd. Obregón rural	31	112	116	72	12	343
	9.04	32.65	33.82	20.99	3.50	100.00
Durango rural	22	73	107	59	9	270
	8.15	27.04	39.63	21.85	3.33	100.00
Mérida rural	12	121	203	111	11	458
	2.62	26.42	44.32	24.24	2.40	100.00
Total	628	1 727	2 191	1 394	221	6 161
	10.19	28.03	35.56	22.63	3.59	100.00

Criterios de IDF: Obesidad abdominal: Circunferencia de la cintura de acuerdo al grupo étnico. Triglicéridos altos ≥ 150 mg/dL. Colesterol HDL bajo: < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres. Hipertensión arterial $\geq 130/\geq 85$ mmHg. Hiperglucemia en ayunas ≥ 100 mg/dL

ridos, tanto en hombres como en mujeres de las nueve sedes. Los resultados son alarmantes por lo elevado de las alteraciones separadas y agrupadas; por ejemplo, tanto el colesterol total como la fracción LDL estuvieron elevados en la población de las nueve sedes y las cifras variaron de 35 a 42.5% de colesterol total y LDL, respectivamente. Para completar la triada de la dislipidemia aterogénica, la ocurrencia de triglicéridos elevados fue de 45% y hubo disminución de la fracción HDL en 60% de los casos.

De los resultados expresados en los cuadros, la obesidad abdominal tiene mayor correlación con factores de riesgo metabólicos que el aumento del índice de masa corporal, por lo que se recomienda la simple medición de la circunferencia de la cintura para identificar el peso corporal como componente del SM. La pre-

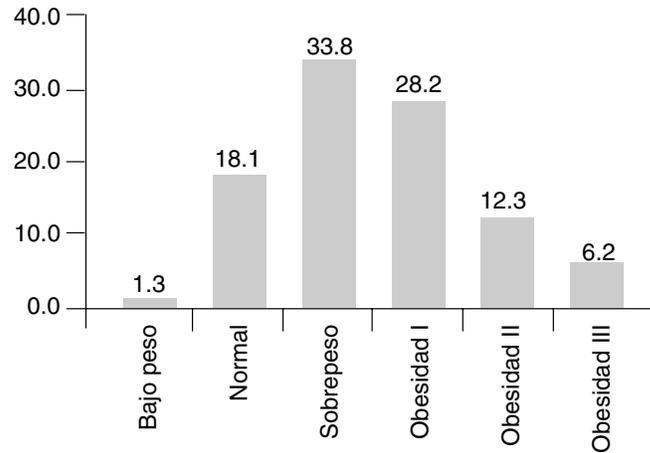


Figura 7-1. Distribución de peso según IMC en mujeres de nueve sedes urbanas y rurales del estudio GRUMID (n = 6 048) 80.6% tuvieron obesidad y sobrepeso.

valencia de SM en los sujetos que se analizaron con la clasificación del NCEP/ATP-III fue mayor (79.34%) que cuando se comparó con la clasificación de la IDF (65.75%), aunque con menor número de pacientes detectados con la clasificación de IDF. Aquí se incluye a hombres y mujeres. La prevalencia de obesidad y sobrepeso medida con el IMC fue de 80.6% en mujeres de las nueve sedes; en

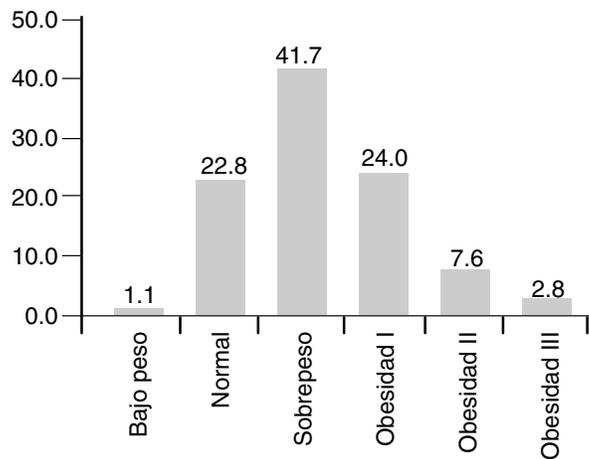


Figura 7-2. Distribución de peso según IMC en hombres de nueve sedes urbanas y rurales del estudio GRUMID (n = 3 321) 76-1% tuvieron obesidad y sobrepeso.

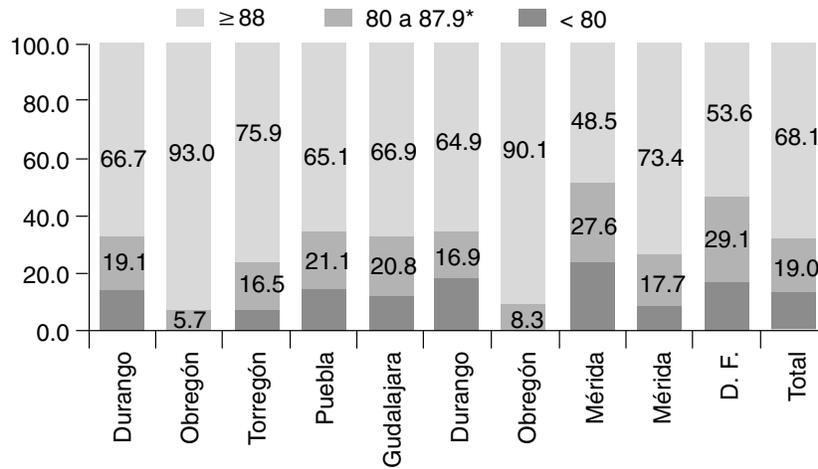


Figura 7-3. Obesidad abdominal según perímetro de cintura en mujeres de nueve sedes urbanas y rurales del estudio GRUMID (n = 6 048), tuvieron perímetro de cintura anormal, 87.1%

cambio, la obesidad y el sobrepeso medidos igualmente por el IMC en nueve sedes del país fue de 76.1% en varones. Lo anterior indica que las mujeres tienen más sobrepeso y son más obesas que los hombres, tal vez por los estilos de vida, relacionado con que en la sociedad mexicana una gran parte de las mujeres no

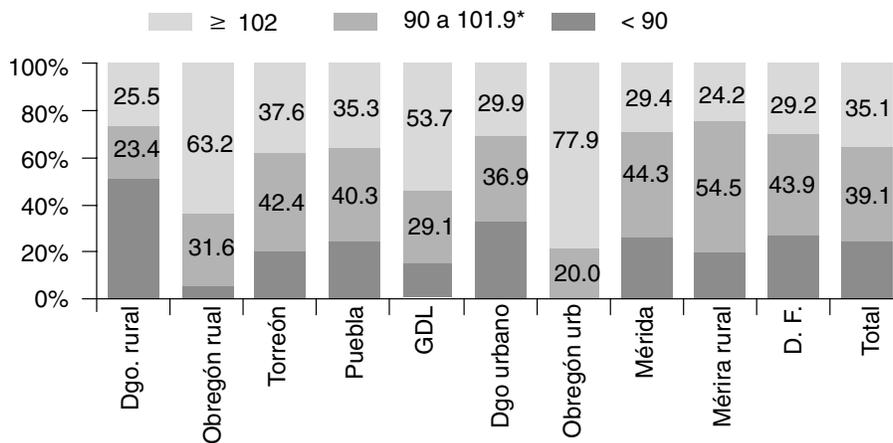


Figura 7-4. Obesidad abdominal según perímetro de cintura en hombres de nueve sedes urbanas y rurales del estudio GRUMID (n = 3 321), tuvieron perímetro de cintura anormal, 74.1%

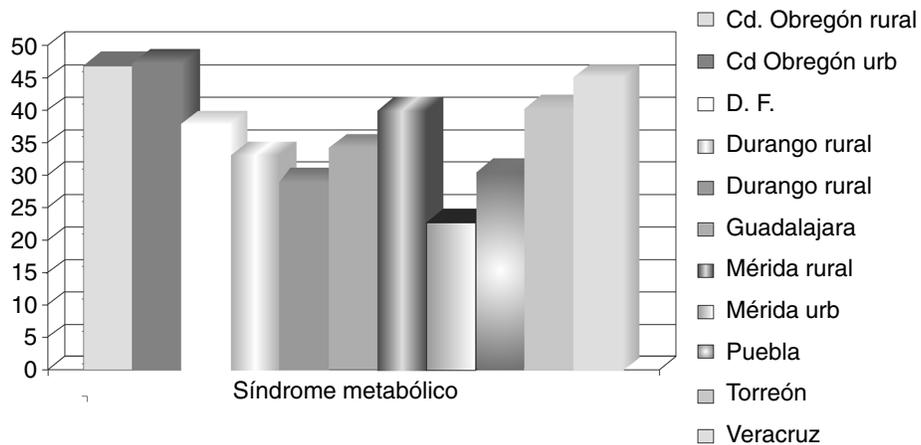


Figura 7-5. Prevalencia de SM de acuerdo a la clasificación NCEP/ATPIII, 79-34% se aprecia la mayor prevalencia en el norte del país, ciudad Obregón (n = 7 434).

tienen un empleo formal y entonces están más tiempo dedicadas a actividades de casa, cocina, limpieza, así como trabajo en determinadas condiciones que no les permiten realizar ejercicio regular; además, los embarazos hacen que gran cantidad de mujeres queden con sobrepeso después de que se termina la gestación.

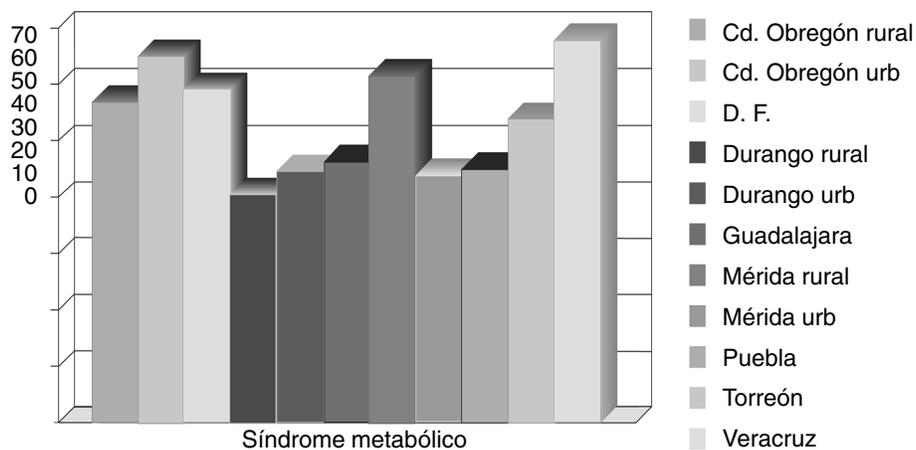


Figura 7-6. La prevalencia de SM según la clasificación de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), 65.76%. Con esta clasificación aumenta la prevalencia en estados del sureste como Mérida y Veracruz. Este último incluso con prevalencia mayor que Ciudad Obregón (n = 6 161).

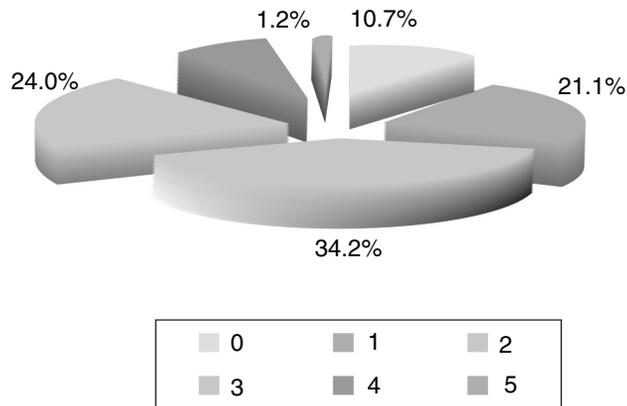


Figura 7-7. La prevalencia de SM en el Distrito Federal según la clasificación de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), y de acuerdo al número de componentes del síndrome (n = 6 161), con esta clasificación la prevalencia global en D. F. es de 21.1 a 88% dependiendo la presencia de cada uno de ellos.

Cuadro 7-4. Hipercolesterolemia en sujetos de todas las sedes

Colesterol total	Frecuencia	%	Cum
No	4 545	57.66	57.66
Si	3 337	42.34	100.00
Total	7 882	100.00	

Colesterol > 200 mg/dL, 42.34% de los sujetos tuvieron hipercolesterolemia.

Cuadro 7-5. Hipocolesterolemia HDL en sujetos de todas las sedes

HDL	Frecuencia	%	Cum
No	3 129	39.72	39.72
Si	4 748	60.28	100.00
Total	7 877	100.00	

Colesterol HDL < 40 mg/dL, 60.28% de los sujetos tuvieron HDL bajo.

Cuadro 7-6. Hipercolesterolemia LDL en sujetos de todas las sedes

LDL	Frecuencia	%	Cum
No	4 858	64.28	64.28
Si	2 700	35.72	100.00
Total	7 558	100.00	

Colesterol LDL > 130 mg/dL. 35.72% de los sujetos tuvieron LDL elevado.

Cuadro 7-7. Hipertrigliceridemia en sujetos de todas las sedes

Triglicéridos	Frecuencia	%	Cum.
No	4 330	54.94	54.94
Sí	3 551	45.06	100.00
Total	7 881	100.00	

Triglicéridos > 130 mg/dL, 45.06% de los sujetos tuvieron triglicéridos elevados.

El IMC como marcador de obesidad es sólo eso, no tiene más implicaciones que el aumento de peso. En cambio, el perímetro de cintura se ha asociado con un mayor riesgo cardiovascular.

La mayoría de los pacientes tienen SM con un gran incremento de la circunferencia de la cintura en todos los estados del país, principalmente en el norte, en Ciudad Obregón, tanto en población urbana como rural. Se da más incremento en las mujeres que en los hombres.

Los resultados de todo el estudio son alarmantes, por lo elevado de las alteraciones separadas y agrupadas; por ejemplo, tanto el colesterol total como la fracción LDL estuvieron elevados en la población de las nueve sedes: las cifras variaron de 35 a 42.5% de colesterol total y LDL, respectivamente. Para completar la tríada de la dislipidemia aterogénica, la ocurrencia de triglicéridos elevados fue de 45% y la disminución de la fracción HDL se dio en 60% de los casos. Esto, aunado a la prevalencia tan elevada del síndrome metabólico y la obesidad, debe hacer reflexionar en que como institución, como grupos o como individuos, algo se está haciendo mal, porque no se logra sensibilizar a los pacientes para poder disminuir estas comorbilidades por medio de cambios principalmente en los estilos de vida.

REFERENCIAS

1. Guerrero RF, Rodríguez MM, Pérez FR, Sánchez GM, González OM *et al.*: Prediabetes and its relationship with obesity in Mexican adults: The Mexican Diabetes Prevention (MexDiab) Study. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2008;6:15-23.
2. Balkau B, Valensi P, Eschwège E *et al.*: A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metabolism* 2007;405-413.
3. González CA, Velásquez MO, Lara EA *et al.*: Posición de Consenso. Recomendaciones para el diagnóstico, estratificación del riesgo cardiovascular, prevención y tratamiento del síndrome metabólico. *Rev Mex Cardiol* 2006;17:3-61.
4. Cameron A, Shaw J, Zimmet P: The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Clin North Am* 2004;33:23-30.
5. Grundy SM: Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:629-636.
6. Daskalopoulou S, Athyros V, Kolovou G *et al.*: Definitions of metabolic syndrome: where are we now? *Curr Vasc Pharm* 2006;4:185-197.

7. **Vasudevan AR, Ballantyne C:** Cardiometabolic risk assessment: an approach to the prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Clinical Cornerstone* 2005;7:7–16.
8. **Grundty S, Brewer B, Cleeman J et al.:** Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related Definition. *Circulation* 2004;109:433–438.
9. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 2002;106:3143–3421.
10. **Balkau B, Charles MA:** Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442.
11. **Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, el IDF Epidemiology Task Force Consensus Group:** The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–1062.
12. **Alonso A, Murguía M, Ramos P et al.:** Waist perimeter cutoff points and prediction of metabolic syndrome risk. A study in a Mexican population. *Arch Med Res* 2008;39:346–351.
13. **Brietze S:** Controversy in diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Med Clin N Am* 2007;91:1041–1061.
14. **Hotamisligil GS:** Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;44:860–867.
15. **Wellen KE, Hotamisligil GS:** Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111–1119.
16. **Xu H, Barnes GT, Yang Q et al.:** Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821–1830.
17. **Gregor MF, Hotamisligil GS:** Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res* 2007;48:1905–1914.
18. **Borradeile NM et al.:** Disruption of endoplasmic reticulum structure and integrity in lipotoxic cell death. *J Lipid Res* 2006;47:27726–23737.
19. **Esposito K, Giugliano D:** Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases. *Eur H J* 2006;27:15–20.
20. **Zulet AM, Puchau B, Navarro C et al.:** Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp* 2007;22:511–527.
21. **You T, Yang R, Lyles F et al.:** Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:741–747.
22. **Anderson PD, Mehta N, Wolfe M et al.:** Innate immunity modulates adipokines in humans. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2007;92:2272–2279.
23. **Schwartz EA, Reaven PD:** Molecular and signaling mechanisms of atherosclerosis in insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35:525–549.
24. **Donath M, Ellingsgaard H, Schumann D:** Islet inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:S161–S164.
25. **Festa A, D'Agostino R, Howard G et al.:** Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42–47.
26. **Rajala M, Scherer P:** Minireview: The adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation and the atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144:3765–3773.
27. **Nappo F, Esposito K, Cioffi M et al.:** Postprandial endothelial activation in healthy subjects and type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1145–1450.
28. **Ceriello A, Taboga C, Tonutti L et al.:** Evidence for an independent and cumulative effect

- of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycaemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation. *Circulation* 2002;106:1211–1218.
29. *Prevention of cardiovascular disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk.* World Health Organization, 2007.
 30. **Grundy SM:** Controversy in clinical endocrinology. Metabolic syndrome: A multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:399–404.
 31. **González CH, Malanco H, Sánchez Z et al.:** Inflamación y resistencia a la insulina: Mecanismos para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis. *Rev Mex Cardiol* 2006;17:71–82.
 32. **Mallita V, Goswami B, Rajappa M:** Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513–522.
 33. **Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A et al.:** Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448–1454.
 34. **Mallita V, Goswami B, Rajappa M:** Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513–522.
 35. **Assman G, Nofer JR, Schulte H:** Cardiovascular risk assessment in metabolic syndrome: view from PROCAM. *Endocrinol Metab Clin* 2004;33:43–54.
 36. **Sarti C, Gallagher J:** The metabolic syndrome. Prevalence, CHD risk and treatment. *J Diab Complic* 2006;20:121–132.
 37. **Galassi A, Reynolds K, He J:** Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:812–819.
 38. **Girman C, Rhodes T, Mercuri M et al.:** The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93:136–141.
 39. **Grundy S, Pasternak R, Greenland P et al.:** Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481–1492.
 40. **Grundy S, Cleeman J, Bairey N et al.:** Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.

Diabetes y magnesio

*Jesús Fernando Guerrero Romero, Luis E. Simental Mendía,
Martha Rodríguez Morán*

INTRODUCCIÓN

Como consecuencia de los cambios en la dinámica social y de la globalización de los medios de comunicación se ha generado en México un movimiento migratorio de las áreas rurales a las urbanas y un cambio en los hábitos y costumbres de la población. Este fenómeno social no sólo ha modificado la estructura poblacional, sino que ha promovido la “occidentalización” de la cultura mexicana, favoreciendo la adopción de estilos vida caracterizados tanto por la abundante ingesta de carbohidratos “vacíos” y grasas saturadas como por el incremento del sedentarismo, que propician el desarrollo de obesidad¹ y han dado lugar a un aumento dramático en la prevalencia de la diabetes tipo 2.

Según datos de la Federación Internacional de Diabetes se estima que 37.7 millones de personas con diabetes viven en la región de Norteamérica y el Caribe, y que para el año 2030 esta cifra habrá aumentado a 51.2 millones. En la región, Belice, Guyana, Jamaica y México tienen la mayor prevalencia, y EUA, con 237 millones de habitantes, tiene el mayor número de personas con diabetes, seguido de México, Canadá y Haití.² De acuerdo con esta misma encuesta, 36.9 millones de personas, que representan 11.5% de los adultos de la región, tienen intolerancia a la glucosa (IGT), circunstancia que los pone en alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2; se estima que este número aumente a 47.2 millones en el año 2030.²

A este escenario hay que agregarle que en México más de 90% de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un control inadecuado, considerando como tal la falla

en el control de los niveles de glucosa de ayuno, colesterol total, triglicéridos, presión arterial o del índice de masa corporal (de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994); esta cifra pone de relieve la elevada vulnerabilidad que tiene esta población para el desarrollo de las complicaciones microvasculares y macrovasculares propias de la diabetes.

Dada la magnitud de este problema de salud, surge la necesidad urgente de desarrollar alternativas terapéuticas que coadyuven al control de los pacientes con diabetes, así como a reducir o retardar el desarrollo de la enfermedad en los sujetos de alto riesgo.

En este contexto, en las últimas dos décadas ha emergido un sólido cuerpo de evidencias en apoyo a la hipótesis de que la ingesta adecuada de alimentos ricos en magnesio o de suplementos orales de sales de magnesio (o de ambos) debe considerarse como parte del manejo integral de los pacientes con diabetes y de los individuos con prediabetes.

Al respecto, el magnesio es el segundo catión intracelular más abundante y un cofactor esencial en las vías enzimáticas involucradas en el metabolismo energético y en la modulación del transporte de glucosa a través de la membrana. El magnesio es necesario para la síntesis mitocondrial de adenosina-trifosfato (ATP), que en un primer paso existe como un complejo de Mg (ATP) que participa como cofactor en más de 300 reacciones enzimáticas, entre las cuales se encuentran las reacciones de señalización celular para la fosforilación de proteínas y la síntesis y activación de la molécula de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), involucrada ésta en la mayoría de los procesos bioquímicos.

En términos generales, el magnesio participa en la regulación de funciones enzimáticas (enzimas glucolíticas, quinasas, ATPasas, etc.), en todos los procesos metabólicos de energía que requieren ATPasas (Na-K ATPasa, Ca ATPasa), en todos los procesos de fosforilación y las reacciones que implican la utilización y transferencia de ATP, en la función de la membrana y canales celulares (translocación de los canales iónicos, flujos de iones transmembrana; es decir, en la regulación de las concentraciones intracelulares de K y Ca), en la unión hormona-receptor, en la transducción de señales y el acoplamiento estímulo-contracción, en la acción antagonista del calcio (contracción y relajación muscular, liberación de neurotransmisores), en funciones estructurales (complejos multienzimáticos tales como proteínas G, receptores de ácido N-metil-D-aspartico, mitocondrias, polirribosomas, proteínas, síntesis de ácidos nucleicos) y en la activación de la respuesta de fase aguda (inflamación crónica leve). De esta forma, la disponibilidad de una cantidad adecuada de magnesio es un factor crítico para la función celular normal y la homeostasis de la glucosa.^{3,4}

En el organismo del adulto hay aproximadamente 24 g de magnesio, los que se distribuyen en la fase mineral del hueso (65%), el espacio intracelular (34%) y el espacio extracelular (1%). La concentración de magnesio en suero está estre-

chamente controlada y mantenida dentro de un rango de 1.8 a 2.5 mg/dL. En la fracción circulante de magnesio se identifican tres formas:

1. Unido a proteínas (25% unido a albúmina y 8% unido a globulinas).
2. Fracción quelada (12%).
3. Fracción ionizada, metabólicamente activa (55%).

El estatus del magnesio está determinado por el equilibrio entre su ingesta, su absorción en el tracto digestivo, su excreción renal y la pérdida a través del sudor. Se requiere una ingesta diaria de aproximadamente 400 mg de magnesio elemental para mantener su balance. Cualquier condición que incremente la pérdida de magnesio (p. ej., uso de diuréticos, poliuria, incremento en el sudor por ejercicio intenso) o disminuya su absorción intestinal (ingesta de alcohol, diarrea crónica, envejecimiento) o su ingesta en la dieta cotidiana, se traducirá en un estado de deficiencia de magnesio que puede ocasionar, entre otras, alteración de la homeostasis de la glucosa.

Teniendo en cuenta que las principales fuentes de magnesio se encuentran en granos enteros, hojas verdes, verduras, legumbres, frutos secos y pescado (alimentos que no se consumen todos los días debido a los cambios en los hábitos en la dieta que caracterizan el proceso de transculturalización), la deficiencia de magnesio es un evento cada vez más frecuente en la población mexicana.⁵

Finalmente, para complicar aún más este escenario, como consecuencia del uso indiscriminado de fertilizantes y la falta de rotación de los cultivos se ha reportado la presencia de depleción de magnesio en los suelos de cultivo, lo que implica que los productos del campo pueden ser deficientes en magnesio,⁶ por lo que ya no basta su consumo adecuado para garantizar el balance apropiado de magnesio en el organismo. Considerando lo anterior, entre las estrategias para alcanzar la ingesta diaria requerida de magnesio emerge el uso de suplementos orales de sales de magnesio como una estrategia de especial interés.

En este capítulo se revisa el cuerpo de evidencias clínicas relacionado con el papel del magnesio en la fisiopatología de la diabetes tipo 2, particularmente sobre la relación del magnesio con la disminución de la sensibilidad y la secreción de la insulina, así como el cuerpo de evidencias que apoya el uso de suplementos orales de sales de magnesio como coadyuvante en el manejo integral de la diabetes y su uso potencial en la prevención de la enfermedad.

MAGNESIO Y RESISTENCIA A LA INSULINA

El evento caracterizado por el deterioro de la respuesta biológica a la insulina, conocido como resistencia a la insulina, se produce cuando las concentraciones

de insulina circulante son insuficientes para regular de manera adecuada los procesos bioquímicos en los que participa,⁷ mientras que el síndrome de resistencia a la insulina se caracteriza por la presencia de obesidad, hipertensión, hiperglucemia, hiperinsulinemia y dislipidemia.

En la última década del siglo XX se describió que el síndrome de resistencia a la insulina (también llamado síndrome metabólico) es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.⁸ Es importante hacer notar que, a excepción de la obesidad, los determinantes del síndrome de resistencia a la insulina son los mismos que se han descrito en la presencia de hipomagnesemia, por lo que el grupo de los autores ha planteado la hipótesis de que esta similitud es más causal que casual en la cadena de eventos que culminan con el desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular.⁹

Se ha demostrado en estudios experimentales que las concentraciones de magnesio plasmático y magnesio intracelular están fuertemente reguladas y que la insulina, a través de la estimulación de la bomba adenosín trifosfato (ATPasa), es uno de los factores que modulan el paso de magnesio entre estos dos compartimentos.^{10,11}

La unión de la insulina al receptor específico de la superficie celular es el evento inicial de la acción de la insulina sobre los tejidos blanco; estos receptores son glucoproteínas heterotetraméricas constituidas por dos subunidades alfa y dos beta.¹² La unión de la insulina al receptor activa la fosforilación de la tirosincinasa en la unidad intracelular del receptor, lo que constituye un paso indispensable en la señalización transmembrana para la acción de la insulina.¹³

Estudios realizados en diferentes modelos experimentales aportan evidencias de que la actividad defectuosa de la tirosincinasa del receptor de insulina está vinculada al desarrollo de resistencia a la insulina,¹¹ y que la deficiencia de magnesio es uno de los mecanismos involucrados en la generación de alteraciones en la fosforilación de la tirosincinasa del receptor de insulina¹⁴ e interfiere en los mecanismos de señalización tanto en el transporte de glucosa como a nivel del posreceptor.^{15,16} De esta forma, el déficit de magnesio produce deterioro de la acción periférica de la insulina, reduciendo la utilización de glucosa en los tejidos sensibles, como el hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético.^{14,17}

En el ámbito clínico, de manera consistente los estudios realizados muestran que los niveles séricos bajos de magnesio se asocian con la presencia de resistencia a la insulina^{10,18–22} y que la administración de suplementos orales de magnesio mejora la sensibilidad a la insulina,^{23–27} resultados que se observan tanto en los sujetos con diabetes tipo 2 como en aquellos con prediabetes.

Al respecto, en un estudio transversal que incluyó a 15 248 participantes, Ma y col.¹⁹ demostraron que los niveles de magnesio sérico y la ingesta de magnesio en la dieta se asocian de manera inversa con los niveles insulinoséricos de ayuno en sujetos sin enfermedad cardiovascular. En este mismo contexto, en un ensayo

clínico aleatorio controlado en el que se incluyó a 60 individuos con resistencia a la insulina ($\text{HOMA-IR} \geq 3.0$) e hipomagnesemia que recibieron cloruro de magnesio o solución placebo durante tres meses, se observó que los individuos que habían recibido el suplemento con magnesio disminuyeron significativamente el índice HOMA-IR en comparación con el grupo control,²⁷ demostrándose que el tratamiento con magnesio modifica la sensibilidad a la insulina en los sujetos con prediabetes.

Estos hallazgos apoyan el importante papel que desempeña el magnesio en la regulación de la acción de la insulina y la utilización periférica de la glucosa.

MAGNESIO Y SECRECIÓN DE INSULINA

La interrelación de magnesio y calcio es un evento conocido en el que el magnesio extracelular inhibe de manera competitiva la entrada de calcio al espacio intracelular,²⁸ y de manera inversa la disminución de la concentración de magnesio resulta en un aumento del flujo de calcio, con el consecuente incremento en la concentración de calcio libre intracelular;²⁸ este efecto se presenta incluso durante una disminución leve del magnesio libre extracelular.²⁹

Teniendo en cuenta la estrecha relación entre las necesidades periféricas de insulina y la producción pancreática de la misma, la evaluación de los niveles séricos de insulina requiere un escenario que contemple no sólo los valores séricos de esta hormona en términos de su valor absoluto, sino una medición que involucre sus requerimientos periféricos. En este contexto se propuso el llamado Índice de Disposición, en el que se grafica la relación entre sensibilidad y secreción de insulina, gráfica que en condiciones normales se distribuye como una curva asintótica en la que la disminución de la sensibilidad periférica a la insulina produce un incremento compensatorio en la actividad de las células β del páncreas, con el consecuente incremento en los niveles de insulina; de manera inversa, el incremento de la sensibilidad a la insulina se refleja en el decremento de la secreción de insulina.³⁰ De esta manera, la evaluación de los niveles séricos de insulina se debe realizar en el contexto de sus requerimientos, lo que permite una evaluación integral.

En el ámbito clínico son escasos los estudios que han evaluado la relación entre magnesio y secreción de insulina. En uno de ellos, de corte transversal, el grupo de los autores demostró que, en los individuos con hipomagnesemia, el incremento en la función de la célula β no compensa de manera apropiada la disminución de la sensibilidad a la insulina, en comparación con un grupo control de individuos normomagnesémicos.³¹

El primer ensayo clínico para evaluar si el magnesio desempeña un rol crucial en la modulación de la célula β del páncreas en respuesta al incremento de la glu-

cemia fue reportado por Paolisso y col.³² quienes, en un ensayo clínico cruzado en el que se enroló a ocho pacientes sin diabetes y con sobrepeso, compararon el efecto de una dieta rica en magnesio vs. placebo. Ellos encontraron que la ingesta de magnesio produce una disminución significativa en los niveles plasmáticos de glucosa y un incremento en la respuesta secretora de insulina después de la administración intravenosa de glucosa.

Más recientemente, el grupo de los autores realizó un ensayo clínico aleatorio controlado al que se enrolaron 106 individuos sin diabetes y con hipomagnesiemia que fueron asignados aleatoriamente para recibir cloruro de magnesio o placebo.

El objetivo de este estudio era determinar si la administración de suplementos orales con sales de magnesio mejoraba la capacidad de la célula β del páncreas para compensar las variaciones en la sensibilidad periférica de la insulina. En condiciones basales, el área bajo la curva del modelo hiperbólico de la función β celular fue similar en los grupos con magnesio (7.591 cm²) y placebo (7.895 cm²), mientras que al final del periodo de tratamiento (3 meses) el área bajo la curva de los sujetos que recibieron magnesio (18.855 cm²) fue significativamente mayor que la del grupo placebo (7.631 cm²); adicionalmente, en los sujetos del grupo con magnesio.

Al final del tratamiento la curva del Índice de Disposición recuperó su distribución asintótica en comparación con la curva del grupo placebo, que permaneció sin cambios.³³

Finalmente, casi en la misma fecha del reporte del grupo de los autores,³³ Chacko y col.³⁴ realizaron un ensayo clínico cruzado en el que enrolaron a 14 individuos no diabéticos y con sobrepeso que recibieron citrato de magnesio y placebo.

El objetivo de este estudio era examinar el efecto de la administración de sales orales de magnesio en los biomarcadores metabólicos y en los perfiles genómicos y proteómicos de sujetos con sobrepeso. El hallazgo de este estudio fue que el tratamiento con magnesio disminuye la concentración sérica de insulina (-2.2 μ U/mL después de tratamiento con magnesio en comparación con 0.0 μ U/mL después de placebo, $p = 0.25$).

La diferencia principal entre el estudio de Chacko y col.³⁴ respecto al de Paolisso y col.³² y el grupo de los autores³³ fue que Chacko y col. evaluaron los valores absolutos de insulina y no en el contexto de la sensibilidad periférica de ésta, así como que no se reporta el estatus basal de déficit de magnesio, lo que hace difícil evaluar si la respuesta compensatoria de la célula β fue la apropiada de acuerdo con el estatus de resistencia a la insulina y como al estatus de deficiencia de magnesio.

No existen en la literatura otros reportes sobre la regulación de la célula β por los niveles de magnesio. Por lo tanto, en este campo existen más preguntas que respuestas.

Cuadro 8–1. Estudios de cohorte que evalúan la asociación entre la ingesta de magnesio y el desarrollo de diabetes tipo 2

	Duración*	N	Población	RR (IC95%)
Kao ³⁵	6	12 128	Adultos, EUA	Caucásicos 1.08 (0.78 a 1.49) Afroamericanos 0.98 (0.57 a 1.72)
Meyer ³⁶	6	35 988	Mujeres, EUA	0.67 (0.55 a 0.82)
Hodge ³⁷	4	34 641	Adultos, Australia	0.55 (0.32 a 0.97)
López-Ri- daura ³⁸	12, hombres 18, mujeres	127 932	Adultos, EUA	Hombres 0.72 (0.58 a 0.89) Mujeres 0.73 (0.65 a 0.82)
Song ³⁹	5	38 025	Mujeres, EUA	0.89 (0.71 a 1.10)
Van Dam ⁴⁰	6	41 186	Mujeres afroamericanas	0.65 (0.54 a 0.78)
Schulze ⁴¹	6	25 067	Adultos, Alemania	0.99 (0.78 a 1.26)
Villegas ⁴²	6.9	64 191	Mujeres, China	0.80 (0.68 a 0.93)
Hopping ⁴³	14	75 512	Japoneses–americanos Nativos de Hawai	Hombres 0.77 (0.70 a 0.85) Mujeres 0.84 (0.76 a 0.93)
Kirii ⁴⁴	5	17 592	Adultos, Japón	0.64 (0.44 a 0.94)
Nanri ⁴⁵	5	59 791	Adultos, Japón	Hombres 0.86 (0.63 a 1.16) Mujeres 0.92 (0.66 a 1.28)
Kim ⁴⁶	20	4 497	Adultos, EUA	0.53 (0.32 a 0.86)

* Años

MAGNESIO Y DIABETES TIPO 2

Un total de 476 759 individuos enrolados en 12 estudios de cohortes, con un seguimiento promedio de 7.5 años (rango de 4 a 20 años), que equivale a 4 915 personas–año de seguimiento, ha sido la base para evaluar prospectivamente la relación entre la ingesta de magnesio en la dieta habitual y el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2.^{35–46} En todos los estudios (a excepción del grupo de sujetos caucásicos evaluados en el estudio de Kao y col.) se demostró una asociación inversa, estadísticamente significativa, entre la ingesta de magnesio y el riesgo de diabetes (cuadro 8–1).

Este hallazgo es consistente en hombres y mujeres, así como en los diferentes grupos étnicos evaluados. De igual forma, en un estudio de cohortes en el que se enrolaron 1 122 individuos mexicanos de 20 a 65 años de edad que fueron seguidos durante 10 años para un promedio de 8 735 personas–año de seguimiento, se evaluó la asociación entre los niveles séricos de magnesio con la incidencia de alteración de la glucosa en ayuno (IFG), intolerancia a la glucosa (IGT) y diabetes tipo 2. La tasa de incidencia (número de eventos/personas–año) para la IFG (281 y 236 por cada 10 000 personas–año, $p = 0.11$), IGT (301 y 170 por cada 10 000

personas-año, $p = 0.06$) e IFG + IGT (233 y 152 por cada 10 000 personas-año, $p = 0.03$) fue consistentemente mayor en el grupo con hipomagnesemia en comparación con el grupo de sujetos normomagnesémicos. Además, la tasa de incidencia para diabetes tipo 2 fue más elevada en los sujetos con hipomagnesemia respecto a los sujetos normomagnesémicos (105 y 29 por cada 10 000 personas-año, $p < 0.001$).⁴⁷

Los resultados de los estudios de cohorte muestran de manera consistente una asociación inversa entre la ingesta y los niveles séricos de magnesio con el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, hallazgo que sugiere la necesidad de medir los niveles séricos de magnesio de manera rutinaria entre los sujetos de alto riesgo y, en su caso, de proporcionar la consejería de dieta, iniciar suplementos orales de magnesio para corregir la deficiencia o ambos.

La relación entre la ingesta de magnesio en la dieta habitual con el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 ha sido analizada también en estudios transversales de población (cuadro 8-2).

De manera consistente, estos estudios^{19,48-50} muestran que la ingesta adecuada de magnesio en la dieta mejora la sensibilidad a la insulina y reduce el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, así como que los niveles bajos de magnesio en la dieta constituyen un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la diabetes.

En relación a los ensayos clínicos aleatorios controlados que se conducen para evaluar la eficacia de los suplementos orales de sales de magnesio en la mejoría de los parámetros del control metabólico de pacientes con diabetes tipo 2, los reportes son escasos^{24,51-56} (cuadro 8-3).

A diferencia de los estudios de cohortes, los resultados de los ensayos clínicos no son consistentes. De esta forma, en cuatro de los estudios se demostró que el tratamiento con sales de magnesio mejora tanto el metabolismo de la glucosa como el de lípidos, mientras que en tres estudios no se demostró efecto sobre los

Cuadro 8-2. Estudios transversales de población que analizan la relación entre la ingesta de magnesio en la dieta y el desarrollo de diabetes

	N	Estudio	Hallazgo
Rumawas ⁴⁸	2 708	Framingham <i>offspring</i>	La ingesta adecuada de magnesio en la dieta se asocia de manera directa con la sensibilidad a la insulina y reduce el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2
Ma J ¹⁹	15 248	ARIC*	La ingesta baja de magnesio en la dieta está relacionada con la etiología de la diabetes tipo 2
Shi ⁴⁹	2 849	Jiangsu	La ingesta baja de magnesio en la dieta es un marcador de riesgo para la diabetes tipo 2
Ma B ⁵⁰	1 036	IRAS**	La ingesta adecuada de magnesio en la dieta se asocia de manera directa con la sensibilidad a la insulina

* Riesgo de aterosclerosis en las comunidades. ** *Insulin Resistance Atherosclerosis Study*.

Cuadro 8–3. Ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo para evaluar la eficacia del tratamiento con magnesio sobre los parámetros de control metabólico en pacientes con diabetes tipo 2

	Sal de magnesio	N	Diabetes en	Efecto
Paolisso ⁵¹	Pidolato	9	Ancianos no obesos	Mejoría en sensibilidad a la insulina*
Gullestad ⁵²	Citrato	56	Adultos	Ningún efecto en glucosa e insulina**
Purvis ⁵³	Cloruro	28	Adultos	Mejoría en glucosa y perfil de lípidos
De Valk ⁵⁴	Aspartato	50	Adultos	Disminución de la presión arterial Ningún efecto en glucosa o perfil de lípidos
De Lordes Lima ⁵⁵	Óxido	128	Adultos	Mejoría en glucosa y perfil de lípidos (uso prolongado y dosis elevadas)
Johnsen ⁵⁶	Óxido	11	Adultos controlados	Ningún efecto†
Rodríguez–Morán ²⁴	Cloruro	63	Adultos	Mejoría en sensibilidad a la insulina, glucosa y perfil de lípidos‡

* Diseño cruzado.

** El magnesio sérico basal dentro del rango de normalidad.

† Pacientes en control metabólico.

‡ Pacientes con hipomagnesemia.

niveles de glucosa; de estos últimos, en un estudio se reportó mejoría en la presión arterial (cuadro 8–2).

Las discrepancias entre estos estudios pueden atribuirse al tipo de sal de magnesio utilizada. Por un lado, los estudios que han utilizado cloruro de magnesio, que tiene la biodisponibilidad más alta, muestran un efecto benéfico en los niveles de glucosa, HDL–c y triglicéridos así como en la presión arterial;^{24,53} por otro lado, los estudios con óxido de magnesio, que tiene la biodisponibilidad más baja, muestran un efecto benéfico sólo en dosis elevadas y por tiempos prolongados. Otra de las razones que pueden explicar las inconsistencias es que no todos los estudios reportan el estatus de magnesio en condiciones basales; en este sentido, teniendo en cuenta el mecanismo de acción del magnesio, no cabe esperar que en condiciones de normomagnesemia el agregar una dosis suplementaria de magnesio se traduzca en mayores beneficios, ya que los mecanismos renales de regulación eliminarán el exceso de la sal. Finalmente, hay que considerar que en estos estudios no se reportaron los niveles urinarios de magnesio; considerando que los pacientes con diabetes (sobre todo aquellos con descontrol metabólico) tienen poliuria, con el consecuente incremento en la pérdida urinaria de magnesio, es posible que se requieran dosis mayores del suplemento oral con magnesio para alcanzar sus efectos terapéuticos. En apoyo de esta hipótesis está el hallazgo de que en los sujetos prediabéticos el uso de suplementos orales con magnesio pro-

duce de manera consistente disminución de la resistencia a la insulina y de los niveles de glucosa.^{23–27} Es indudable que se requieren más estudios en este campo.

El estudio de Paolisso y col.⁵¹ reportó la eficacia del tratamiento con magnesio en mejoría de la sensibilidad a la insulina y procesos oxidativos de la glucosa en ancianos con diabetes, evaluados con el uso de pinza euglicémica–hiperinsulinémica. Lo relevante de este estudio no está sólo en la técnica utilizada para evaluar los resultados, sino en la población blanco de ancianos con diabetes tipo 2. En este sentido hay que mantener en mente que la población mexicana muestra tendencia al envejecimiento y que el anciano, en virtud de una ingesta inadecuada de nutrientes, la disminución de la absorción intestinal y el incremento de la pérdida urinaria de magnesio (usualmente por el uso de diuréticos), la frecuencia elevada de enfermedades crónicas y el uso de múltiples medicamentos, es particularmente lábil para el desarrollo de hipomagnesemia. Los resultados del estudio de Paolisso y col. sugieren que el uso de magnesio en el anciano con diabetes podría ser útil en la prevención y control de las complicaciones crónicas.

En este sentido, otro ensayo clínico, al que se enrolaron 335 adultos, evaluó la eficacia de una dieta rica en magnesio sobre algunos marcadores bioquímicos. En este estudio, Bo y col.⁵⁷ reportaron que la ingesta de magnesio, independientemente de otros factores, disminuye de manera significativa los biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo, lo que potencialmente podría contribuir a disminuir el desarrollo de complicaciones crónicas.

Respecto a la hipertensión, que es una de las complicaciones crónicas más frecuentes entre los pacientes con diabetes tipo 2, la administración de suplementos orales de sales de magnesio ha mostrado ser eficaz en la reducción de la presión arterial. Un metaanálisis publicado en el año 2002⁵⁸ identificó 20 ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo en los que se enrolaron 1 220 pacientes; de estos 20 estudios, seis incluyeron a sujetos normotensos. El análisis demostró que el tratamiento con sales orales de magnesio produce una reducción leve tanto en la presión sistólica (-0.6 [-2.2 a 1.0] mmHg) como en la diastólica (-0.8 [-1.9 a 0.4] mmHg). De manera interesante, se encontró una relación dosisdependiente del efecto de magnesio en la reducción de la presión sistólica (4.3 mmHg, IC 95% 6.3 a 2.2 , $p < 0.001$) y diastólica (2.3 mmHg, IC 95% 4.9 a $0-0$, $p = 0.09$) por cada 25 mg/día de incremento en la dosis de magnesio.

Recientemente se reportaron dos estudios clínicos aleatorios controlados con placebo en los que se corroboró el efecto benéfico de las sales orales de magnesio en la hipertensión arterial.^{59,60} Hatzistavri y col.⁵⁹ demostraron que el tratamiento con magnesio reduce de manera leve, pero significativa en relación al grupo control, el promedio de la presión ambulatoria de 24 h, tanto para la presión sistólica (-5.6 ± 2.7 vs. -1.3 ± 2.4 mmHg, $p < 0.001$) como para la presión diastólica (-2.8 ± 1.8 vs. -1 ± 1.2 mmHg, $p = 0.002$); estos efectos fueron consistentes

en las mediciones tanto diurnas como nocturnas de la presión arterial. Guerrero–Romero y col.⁶⁰ evaluaron la eficacia del tratamiento con magnesio en pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión arterial e hipomagnesemia tratados con captopril y sin diuréticos; en este estudio, tanto la presión sistólica (-20.4 ± 15.9 vs. -4.7 ± 12.7 mmHg, $P = 0.03$) como la diastólica DBP (-8.7 ± 16.3 vs. -1.2 ± 12.6 mmHg, $P = 0.02$) mostraron una disminución significativa en relación al grupo control. Los resultados de estos estudios sugieren que el tratamiento con sales orales de magnesio disminuye la presión arterial en los sujetos hipertensos, lo que podría constituir una alternativa útil en el control de la presión arterial en los sujetos con diabetes tipo 2.

Finalmente, los ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo que evalúan la eficacia del tratamiento con sales orales de magnesio para mejorar los marcadores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 en los sujetos de alto riesgo,^{26,27,33,34,61} aunque escasos, muestran de manera consistente un efecto favorable (cuadro 8–4). Tres de estos estudios muestran que la administración de sales orales de magnesio mejora la sensibilidad a la insulina;^{27,34,61} otros dos estudios^{26,33} muestran que el tratamiento con sales de magnesio mejora la respuesta compensatoria de secreción de insulina, por parte de la célula β del páncreas, en respuesta a la disminución periférica de la sensibilidad de insulina. En todos los estudios hubo mejoría significativa en los indicadores de resistencia a la insulina. Estos resultados apoyan fuertemente el planteamiento de que el uso de suplementos orales con sales de magnesio tiene un lugar en las estrategias para disminuir o retardar el inicio de la diabetes tipo 2.

De forma interesante, los resultados documentados, a diferencia de aquéllos observados en pacientes con diabetes tipo 2, no dependen del tipo de sal utilizada,

Cuadro 8–4. Ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo para evaluar la eficacia del tratamiento con magnesio en sujetos adultos con prediabetes

	Sal de magnesio	N	Prediabetes en	Efecto
Guerrero–Romero ³³	Cloruro	106	Adultos hipomagnesémicos	Mejoría en la secreción de insulina
Mooren ⁶¹	Aspartato	52	Adultos normomagnesémicos	Mejoría en la sensibilidad a la insulina
Guerrero–Romero ²⁷	Cloruro	60	Adultos hipomagnesémicos	Mejoría en la sensibilidad a la insulina
Chacko ³⁴	Citrato	14	Adultos sanos con sobrepeso	Mejoría en varias vías metabólicas
Paolisso ²⁶	Pidolato	12	Ancianos	Mejoría en la secreción de insulina

lo que sugiere que otras alteraciones presentes en el paciente con diabetes (poliuria, disminución de absorción intestinal, interacción con medicamentos, etc.) pueden influir de manera negativa en la administración oral de magnesio.

CONCLUSIONES

El cuerpo de evidencias derivado de los estudios de cohorte y de los estudios transversales basados en población muestra inequívocamente una relación inversa entre la ingesta de magnesio en la dieta habitual y el riesgo de desarrollar diabetes. Este hallazgo es similar al del estudio de cohortes que analizó los niveles séricos de magnesio y el riesgo de desarrollar alteraciones del metabolismo de la glucosa. Además, de manera consistente los ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo muestran la eficacia de los suplementos orales de sales de magnesio en la reducción de la resistencia a la insulina y en la mejoría de los niveles séricos de glucosa en los individuos con prediabetes. Considerando el conjunto de estos hallazgos, la recomendación para el consumo de alimentos ricos en magnesio o el uso de sales de magnesio (o ambos) podría ser una estrategia útil en las políticas de prevención de la diabetes tipo 2, particularmente enfocada en los individuos de los grupos de riesgo que cursan con hipomagnesemia. A la fecha no hay reportes sobre la eficacia de la intervención con sales de magnesio en la reducción de la incidencia de diabetes tipo 2; sin embargo, el grupo de los autores conduce un estudio de intervención a largo plazo, del cual se tiene tres años de seguimiento, con resultados preliminares alentadores.

En lo que respecta al uso de magnesio en los pacientes con diabetes tipo 2, los resultados de los ensayos clínicos aleatorios muestran inconsistencias que, como se revisó en el capítulo, pueden atribuirse a factores propios de la enfermedad, a factores relacionados con el tipo de la sal de magnesio utilizada y al estatus de magnesio en condiciones basales. No obstante, el consenso general es que la administración de suplementos orales con sales de magnesio en los pacientes con diabetes tipo 2 podría ser un adyuvante útil para alcanzar los objetivos de control, no sólo de la glucemia sino del perfil de lípidos y la presión arterial.

REFERENCIAS

1. **Guerrero Romero F, Rodríguez Morán M, Simental Mendía LE:** Epidemiología de la diabetes en México. En: Castro Martínez MG, Aguilar-Salinas CA (eds.): *Complicaciones crónicas en la diabetes mellitus*. México, Alfil, 2009:1–19.
2. IDF: *Diabetes atlas*. 5ª ed. 2012. Edición actualizada, Bruselas, International Diabetes Federation, 2013.

3. **Barbagallo M, Domínguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, Cani C et al.:** Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med* 2003;24:39–52.
4. **Barbagallo M, Domínguez L:** Magnesium and aging. *Curr Pharm Des* 2010;16:832–829.
5. **Guerrero RF, Rodríguez MM:** One world, one hope: The role of magnesium supplementation, to facing the worldwide challenge of type 2 diabetes. En: Lignalli AT (ed.): *Type 2 diabetes in the middle-aged and elderly*. Nueva York, Nova Science Publishers, 2009.
6. **Cakmak Yazici AM:** Magnesium: A forgotten element in crop production. *Better Crops* 2010;94:23–25.
7. **Pessin JE, Saltiel AR:** Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:165–169.
8. **Haffner SM, Miettinen H:** Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997;103:152–162.
9. **Guerrero RF, Rodríguez MM:** The role of magnesium in the pathogenesis of insulin resistance. En: Molière J, Gauthier L (eds.): *Insulin resistance: Symptoms, causes and treatment*. Nueva York, Nova Science Publishers, 2010.
10. **Paolisso G, Barbagallo M:** Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. *Am J Hypertens* 1997;10:346–355.
11. **Romani A, Matthews VD, Scarpa A:** Parallel stimulation of glucose and Mg²⁺ accumulation by insulin in rat hearts and cardiac ventricular myocytes. *Circ Res* 2000;86:326–333.
12. **Haring HU:** The insulin receptor: signaling, mechanism and contribution to the pathogenesis of insulin resistance. *Diabetologia* 1991;34:848–861.
13. **Idris I, Gray S, Donnelly R:** Insulin action in skeletal muscle: isozyme-specific effects of protein kinase C. *Ann NY Acad Sci* 2002;967:176–182.
14. **Suares A, Pulido N, Casla A, Casanova B, Arrieta FJ et al.:** Impaired tyrosine-kinase activity of muscle insulin receptors from hypomagnesaemic rats. *Diabetologia* 1995;38:1262–1270.
15. **Whitelaw DC, Gilbey SG:** Insulin resistance. *Ann Clin Biochem* 1998;35:567–583.
16. **Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y:** Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnes Res* 2004;17:126–136.
17. **Kandee FR, Balon E, Scott S, Nadler JL:** Magnesium deficiency and glucose metabolism in rat adipocytes. *Metabolism* 1996;45:838–843.
18. **Tosiello L:** Hypomagnesemia and diabetes mellitus: a review of clinical implications. *Arch Intern Med* 1996;156:1143–1148.
19. **Ma J, Folsom AR, Melnick SL, Eckfeldt JH, Sharrett AR et al.:** Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: The ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Clin Epidemiol* 1995;48:927–940.
20. **Nadler JL, Buchanan T, Natarajan R, Antonipillai I, Bergman R et al.:** Magnesium deficiency produces insulin resistance and increased thromboxane synthesis. *Hypertension* 1993;21:1024–1029.
21. **Paolisso G, Scheen A, D’Onofrio F, Lefebvre P:** Magnesium and glucose homeostasis. *Diabetologia* 1990;33:511–514.
22. **Garland HO:** New experimental data on the relationship between diabetes mellitus and magnesium. *Magnes Res* 1992;5:193–202.
23. **Lima ML, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, Barbosa K et al.:** The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:682–686.

24. **Rodríguez MM, Guerrero RF:** Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects. A randomized, double-blind controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26:1147–1152.
25. **Paolisso G, Sgambato S, Pizza G, Passariello N, Varricchio M et al.:** Improved insulin response and action by chronic magnesium administration in aged NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1989;12:265–269.
26. **Paolisso G, Sgambato S, Gambardella A, Pizza G, Tesauro P et al.:** Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1161–1167.
27. **Guerrero RF, Tamez PHE, González GG, Salinas MAM, Montes VJ et al.:** Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes Metab* 2004;30:253–258.
28. **Murakami M, Ishizuka J, Sumi S, Nickols GA, Cooper CW et al.:** Role of extracellular magnesium in insulin secretion from rat insulinoma cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200:490–494.
29. **Rosolová H, Mayer Jr O, Reaven GM:** Insulin-mediated glucose disposal is decreased in normal subjects with relatively low plasma magnesium concentrations. *Metabolism* 2000;49:418–420.
30. **Bergman RN, Ader M, Huecking K, Van Citters G:** Accurate assessment of β -cell function. The hyperbolic correction. *Diabetes* 2002;51(Suppl 1):S212–220.
31. **Simental MLE, Rodríguez MM, Guerrero RF:** Failure of β -cell function for compensate variation in insulin sensitivity in hypomagnesemic subjects. *Magnesium Research* 2009;22:151–156.
32. **Paolisso G, Passariello N, Pizza G, Marrazzo G, Giunta R et al.:** Dietary magnesium supplements improve B-cell response to glucose and arginine in elderly non-insulin dependent diabetic subjects. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;121:16–20.
33. **Guerrero RF, Rodríguez MM:** Magnesium improves the beta-cell function to compensate variation of insulin sensitivity: double-blind, randomized clinical trial. *Eur J Clin Invest* 2011;41:405–410.
34. **Chacko SA, Sul J, Song Y, Li X, LeBlanc J et al.:** Magnesium supplementation, metabolic and inflammatory markers, and global genomic and proteomic profiling: a randomized, double-blind, controlled, crossover trial in overweight individuals. *Am J Clin Nutr* 2011;93:463–473.
35. **Kao WH, Folsom AR, Nieto FJ, Mo JP, Watson RL et al.:** Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 1999;159:2151–2159.
36. **Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR Jr, Slavin J, Sellers TA et al.:** Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:921–930.
37. **Hodge AM, English DR, O’Dea K, Giles GG:** Glycemic index and dietary fiber and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2701–2706.
38. **López RR, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ et al.:** Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* 2004;27:134–140.
39. **Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S:** Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004;27:59–65.
40. **van Dam RM, Hu FB, Rosenberg L, Krishnan S, Palmer JR:** Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in U.S. black women. *Diabetes Care* 2006;29:2238–2243.

41. **Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K et al.:** Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:956–965.
42. **Villegas R, Gao YT, Dai Q, Yang G, Cai H et al.:** Dietary calcium and magnesium intakes and the risk of type 2 diabetes: the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1059–1067.
43. **Hopping BN, Erber E, Grandinetti A, Verheus M, Kolonel LN et al.:** Dietary fiber, magnesium, and glycemic load alter risk of type 2 diabetes in a multiethnic cohort in Hawaii. *J Nutr* 2010;140:68–74.
44. **Kirii K, Iso H, Date C, Fukui M, Tamakoshi A, JACC Study Group:** Magnesium intake and risk of self-reported type 2 diabetes among Japanese. *J Am Coll Nutr* 2010;29:99–106.
45. **Nanri A, Mizoue T, Noda M, Takahashi Y, Kirii K et al.,** Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Magnesium intake and type II diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64:1244–1247.
46. **Kim DJ, Xun P, Liu K, Loria C, Yokota K et al.:** Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes Care* 2010;33: 2604–2610.
47. **Guerrero RF, Rascón PRA, Rodríguez MM, de la Peña JE, Wachter N:** Hypomagnesemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study. *Eur J Clin Invest* 2008;38:389–396.
48. **Rumawas ME, McKeown NM, Rogers G, Meigs JB, Wilson PW et al.:** Magnesium intake is related to improved insulin homeostasis in the Framingham offspring cohort. *J Am Coll Nutr* 2006;25:486–492.
49. **Shi ZM, Hu XS, Yuan BJ, Gibson R, Dai Y et al.:** Association between magnesium:iron intake ratio and diabetes in Chinese adults in Jiangsu Province. *Diabet Med* 2008;25:1164–1170.
50. **Ma B, Lawson AB, Liese AD, Bell RA, Mayer Davis EJ:** Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modelling a dose-dependent association. *Am J Epidemiol* 2006;164:449–458.
51. **Paolisso G, Scheen A, Cozzolino D, Di Maro G, Varricchio M et al.:** Changes in glucose turnover parameters and improvement of glucose oxidation after 4-week magnesium administration in elderly noninsulin-dependent (type II) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1510–1514.
52. **Gullestad L, Jacobsen T, Dolva LO:** Effect of magnesium treatment on glycemic control and metabolic parameters in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:460–461.
53. **Purvis JR, Cummings DM, Landsman P, Carroll R, Barakat H et al.:** Effect of oral magnesium supplementation on selected cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetics. *Arch Fam Med* 1994;3:503–508.
54. **de Valk HW, Verkaaik R, van Rijn HJ, Geerdink RA, Struyvenberg A:** Oral magnesium supplementation in insulin-requiring type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 1998;15:503–507.
55. **de Lordes Lima M, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, Barbosa K et al.:** The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:682–686.
56. **Johnsen SP, Husted SE, Ravn HB, Stødkilde JH, Peltz AE et al.:** Supplementation to patients with type II diabetes. *Ugeskr Laeger* 1999;161:945–948.
57. **Bo S, Milanesio N, Schiavone C, Villosio P, Durazzo M et al.:** Magnesium and trace ele-

- ment intake after a lifestyle intervention. *Nutrition* 2011;27:108–110.
58. **Jee SH, Miller ER III, Guallar E, Singh VK, Appel LJ et al.:** The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002;15:691–696.
 59. **Hatzistavri LS, Sarafidis PA, Georgianos PI, Tziolas IM, Aroditis CP et al.:** Oral magnesium supplementation reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension. *Am J Hypertens* 2009;22:1070–1075.
 60. **Guerrero RF, Rodríguez MM:** The effect of lowering blood pressure by magnesium supplementation in diabetic hypertensive adults with low serum magnesium levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hum Hypertens* 2009;23:245–251.
 61. **Mooren FC, Krüger K, Völker K, Golf SW, Wadepuhl M et al.:** Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects—a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:281–284.

Desarrollo de la investigación en nutrición en el IMSS. La Unidad de Investigación Médica en Nutrición del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”

Mardia López Alarcón

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la nutrición constituye una ciencia importante en el campo de la medicina y la patología humanas. El estudio de los alimentos y su aprovechamiento por el organismo desde una óptica científica se remonta a más de 200 años, y desde entonces se ha ido incorporando información nueva y métodos analíticos mejores en concordancia con los avances propios de otras ciencias afines, como química, biología, fisiología, análisis químico y tecnología de alimentos, lo que ha incrementado ostensiblemente la información en el campo.

Al ser la nutrición un componente básico de la salud del individuo, su incorporación como ciencia aplicada a los servicios integrados de salud es una necesidad. De ahí que la relevancia que se otorgue a la nutrición tanto a nivel clínico como de salud pública sea una responsabilidad de quienes organizan y dirigen los servicios de salud en el área hospitalaria y en la comunidad. De esta manera se podrá asegurar la utilización eficiente de los recursos científicos y técnicos para que trasciendan en beneficio de los individuos. Las perspectivas respecto a la disponibilidad de alimentos y la forma de atender los requerimientos nutricionales de una población en crecimiento como México, así como la atención al aumento rápido en la incidencia y la prevalencia de enfermedades asociadas al consumo excesivo de nutrimentos, incrementan la necesidad de prestar atención a la ciencia de la nutrición y especialmente a su aplicación como parte de los servicios de salud ofrecidos a los derechohabientes.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) la investigación en nutrición inició a principios de la década de 1970 en el Hospital General del Centro Médico Nacional (CMN). En aquellos tiempos, la investigación en el campo se ocupaba principalmente de mejorar la calidad de los alimentos en el área de bromatología, pero la investigación formal en nutrición se inició hasta 1984, cuando se estableció la División de Crecimiento y Desarrollo. Ésta se fundó con el objetivo primordial de hacer investigación en la salud materno–infantil para contribuir al mejoramiento de la nutrición materna y así disminuir la morbilidad y mortalidad del lactante. En 1992, con la inauguración del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” y coincidiendo con la reestructuración de la investigación en el Instituto, se le cambió el nombre a Unidad de Investigación Médica en Nutrición (UIMN). Desde su fundación en 1984 y hasta la fecha, la Unidad ha alcanzado grandes logros y realizado contribuciones importantes en el campo de la nutrición para beneficio de los derechohabientes del Instituto y de la población en general.

DEFINICIÓN

La nutrición como ciencia estudia todos los procesos bioquímicos y fisiológicos que suceden en el organismo para la asimilación del alimento y su transformación en energía y otras sustancias, lo que también implica el estudio del efecto de los nutrimentos sobre la salud y la enfermedad de las personas.¹ De manera coloquial, la nutrición es la forma en que el organismo aprovecha el alimento ingerido, ya que el ser humano come para vivir, crecer, mantenerse sano y tener la energía suficiente para trabajar o jugar. En este contexto, además de los mecanismos fisiológicos y bioquímicos involucrados en el metabolismo, la ciencia de la nutrición incluye el conocimiento de la composición de los alimentos y la integración de la dieta en estados de salud y enfermedad.

La nutrición clínica, por su parte, comprende también la forma de proporcionar a cada individuo los alimentos necesarios que prevengan o coadyuven en el tratamiento de determinadas enfermedades, involucrando la dietética aplicada a la terapéutica. Así, aparte de la nutrición como ciencia, debe reconocerse el “arte” de la nutrición, el cual se ocupa de la forma de inventar, planear y preparar los alimentos en los distintos niveles económicos, así como la manera de hacerlos llegar al individuo de un modo atractivo y agradable para que acepte ingerirlos y adoptarlos a su dieta.² Entonces, resulta indispensable combinar la ciencia y el arte de la nutrición para obtener mejores resultados al aplicarlos en la prevención y el tratamiento de las enfermedades.³ En consecuencia, la investigación en nutrición aborda ambos campos.

HISTORIA DE LA INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN

En el mundo

La nutrición es tan antigua como la búsqueda de alimento por el hombre. El ser humano más antiguo encontrado hasta la fecha era carroñero (y se dice que caníbal) y disputaba su alimento con otros animales de hábitos de alimentación similares, lo que lo obligó a dedicarse luego a la cacería; de esto hace más de 100 000 años.⁴ Muchos años después se inició la agricultura, al suponer que ésta era una fuente fija de proteínas, pero los cambios climáticos y las dificultades para almacenar las cosechas hacían que la disponibilidad de alimentos fuera muy irregular, por lo que poco a poco el hombre empezó a producir los alimentos que consumía para aliviar el hambre, hasta llegar a tener los conocimientos que le permitieron producir, seleccionar y combinar los alimentos para nutrir al organismo en forma adecuada y suficiente.⁴ Esto fue posible gracias a la investigación en nutrición.

Aunque desde los inicios de la civilización ha habido interés en la calidad y seguridad de los alimentos, y ya desde la época de Hipócrates (hacia el año 400 a.C.) la nutrición se relacionaba con la salud al decir “deja que la comida sea tu medicina y la medicina tu comida”, fue hasta muchos años después cuando se empezaron a identificar las enfermedades asociadas a la alimentación. Como ejemplos, en 1747 se describió una enfermedad hemorrágica que se presentaba en los marineros (escorbuto), la cual se cura con jugo de limón (cítricos), y en 1880 se describió una enfermedad neurológica (beriberi) que lograba curarse con el consumo de arroz marrón; sin embargo, no fue sino hasta dos décadas después que se descubrió la tiamina y años más tarde el ácido ascórbico.¹

Sin embargo, hace apenas unos 240 años que nació la ciencia de la nutrición y con ello la investigación en el campo. En 1770, en Francia, las primeras observaciones de Lavoisier en relación a la clasificación de los elementos químicos y la teoría de la combustión fueron las bases para iniciar y desarrollar la investigación científica en nutrición, estableciéndose los principios fundamentales del concepto energético de la alimentación, ya que él demostró que la oxidación de los alimentos era la fuente del calor corporal. Después de esto se fue avanzando en el conocimiento de las proteínas y en el descubrimiento de las vitaminas.^{1,5} Estos conocimientos nuevos sirvieron para empezar a producir cambios drásticos en la alimentación mundial y rápidamente se observó un avance decisivo en el conocimiento de la nutrición. En 1807 se inició la producción de las primeras latas en conserva; en 1860 se construyó la primera cocina de hierro, modificándose los conceptos de la cocción; en 1877 apareció la primera dietista, y en 1899 se definió el perfil de ésta. En 1912 Casimir Funk dio su nombre a las vitaminas y poco a poco se fueron descubriendo otras, como la A, la D y la E.

Como resultado de toda esta revolución en el campo de la nutrición, en 1947 se crearon los primeros organismos internacionales interesados en la seguridad de los alimentos y la nutrición, como la Organización de Alimentos y Agricultura de las Naciones Unidas (FAO), el Fondo Infantil de las Naciones Unidas (UNICEF) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁵

De esta manera nació la nutrición científica por la necesidad de resolver problemas de salud originados por los alimentos y como consecuencia natural del desarrollo de otras disciplinas afines, como la física, la química, la fisiología, la biología, y más tarde la ciencia y tecnología de los alimentos. El reconocimiento de la nutrición como ciencia contribuyó a la decisión de iniciar la formación de nutriólogos (en aquel tiempo dietistas); aunque al principio su perfil profesional era de servicio, poco a poco se fue integrando la investigación científica como parte fundamental de su formación.

En México

Las bases para la investigación científica en nutrición en el país se iniciaron en la década de 1930 a 1940, cuando el Dr. José Quintín Olascoaga Moncada reconoció la necesidad de formar a trabajadores de la salud interesados en el campo de la alimentación; por ello es considerado el pionero de la dietología en México.⁶ Posteriormente, en la década de 1940 a 1950 el Dr. Federico Gómez Santos le dio un impulso a la investigación en este campo, pues poco después de la fundación del Hospital Infantil de México en 1943, fundó y dirigió la Sala de Nutrición de dicho hospital, en la que se atendía la desnutrición desde sus aspectos biológicos, sociales, culturales y económicos, lo cual le dio la oportunidad de reunir y estudiar una amplia muestra de niños desnutridos. Como producto de este trabajo se elaboraron las pautas para la clasificación de la desnutrición infantil según el peso corporal del niño,⁷ se describió el síndrome de recuperación nutricional⁸ y se inició la utilización de dietas aplicadas al tratamiento del niño desnutrido.⁹ En 1963 el Dr. Gómez renunció al cargo de Director del Hospital Infantil de México para inaugurar y dirigir el Hospital de Pediatría del IMSS en el CMN.

En 1945 se inició la carrera de Nutriología en la Escuela de Dietética del Instituto Nacional de Cardiología a sugerencia del Dr. Ignacio Chávez. En 1946 se inauguró el Hospital de Enfermedades de la Nutrición (hoy Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”) como una institución médica modelo que combinaba las actividades asistenciales con la educación y la investigación, con la finalidad de que estas últimas sustentaran a la primera. En 1950 la Escuela de Dietética del Instituto de Cardiología fue trasladada al Instituto Nacional de Nutriología de la Secretaría de Salubridad y Asistencia; en 1971 se incorporó al ISSSTE bajo el nombre de Escuela de Dietética y Nutrición. En 1972

se creó la primera Licenciatura en Nutrición del país en la Universidad Iberoamericana.¹⁰

Todo esto en conjunto contribuyó al crecimiento de la investigación en nutrición en México, pero la investigación en nutrición aplicada a la clínica no habría tenido el avance que ahora se conoce sin la influencia del Dr. Rafael Ramos Galván, quien tuvo la visión científica de interesarse por el papel que desempeña la nutrición en el crecimiento de los niños poniendo especial énfasis en el estudio de la cinemática y la energética de los procesos de crecimiento y desarrollo, y utilizando la somatometría para describir alteraciones en la proporcionalidad corporal. Además, les dio importancia a la masa corporal previa y a la edad biológica en la evaluación del crecimiento. El Dr. Ramos Galván formó parte de los fundadores del Hospital Infantil de México y en 1972 se incorporó al IMSS, primero como asesor del Departamento de Enseñanza del Hospital de Pediatría y luego como jefe de la División de Pediatría Médica en el Hospital de Pediatría del CMN. Posteriormente fue coordinador técnico de la Comisión del Cuadro Básico de Alimentos en el Instituto.¹¹

En el IMSS

La investigación en nutrición en el IMSS se inició a principios de la década de 1970 en el departamento de Bioquímica de la División de Investigación dirigida por el Dr. Carlos Beyer, ubicada en el Hospital General del CMN. En ese tiempo se trabajaba primordialmente en el área de composición de alimentos, por lo que se creó la sección de Bromatología dirigida por la MC Ángela Sotelo. Los principales trabajos bromatológicos se enfocaron en el mejoramiento de las proteínas probando diferentes mezclas de cereales con leguminosas.

Más o menos al mismo tiempo, en el Hospital de Pediatría del CMN, en el Departamento de Endocrinología se inició la investigación en nutrición bajo la dirección del Dr. Silvestre Frenk. Uno de los primeros logros de ese grupo de investigación, conformado por el Dr. Adalberto Parra, el Dr. Enrique Pérez Pastén y el Dr. Salvador Villalpando Hernández, fue el aislamiento de la hormona de crecimiento. Posteriormente se agregó al grupo la Dra. Consuelo Barrón y se iniciaron los estudios sobre diabetes. Un poco más adelante, a finales de la década de 1970, se incorporó al grupo el Dr. Samuel Flores Huerta, quien junto con el Dr. Villalpando creó las “Unidades de Recuperación de la Desnutrición Aguda” en las clínicas de IMSS–Coplamar (luego Solidaridad), que dieron muy buenos resultados en la recuperación de los niños desnutridos. Es importante subrayar que se establecieron 72 de estas unidades y que todavía en el año 2001 se realizó una evaluación de algunas de ellas, confirmándose que continuaban operando con buenos resultados.

Con todos estos antecedentes se inició oficialmente la investigación en nutrición con la fundación de la División de Crecimiento y Desarrollo bajo la dirección del Dr. Salvador Villalpando, cuyo principal objetivo fue mejorar la nutrición materno-infantil. Estos antecedentes sentaron las bases de la actual Unidad de Investigación Médica en Nutrición.

HISTORIA DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN NUTRICIÓN

La actual Unidad de Investigación Médica en Nutrición del IMSS inició sus trabajos de manera informal en 1982 por iniciativa del Dr. Salvador Villalpando, acompañado del Dr. Samuel Flores Huerta y el Dr. Homero Hernández, aunque se fundó oficialmente en 1984 con el nombre de División de Crecimiento y Desarrollo. La División se formó con la incorporación de personal del laboratorio de Hormonas Proteicas y del Banco de Hormonas de la Unidad de Investigación Biomédica del CMN cuyos jefes originales, el Dr. Adalberto Parra y la Dra. Angélica Salas, se retiraron de sus puestos por diferentes razones. Asimismo, se integró personal del Servicio de Nutrición del Hospital de Pediatría. Los trabajos preliminares se iniciaron con la búsqueda de lo que sería el objetivo general, el cual quedó como: desarrollar investigaciones dirigidas a producir información que contribuya a mejorar la salud materno-infantil en grupos de población en situación de pobreza. Se aceptó como misión una línea general enfocada en la salud y la nutrición materna durante el embarazo y la lactancia, y otra vertiente estaba enfocada en la salud y la nutrición del lactante durante el primer año de vida. Para esto se inició la búsqueda de una comunidad en donde fuera factible estudiar estos fenómenos, y se eligió, de entre más de 100 comunidades, la de San Mateo Capulhuac en el Estado de México, ya que era una población otomí con aculturación occidental muy limitada, con alta mortalidad infantil y una prevalencia de lactancia materna muy alta, lo que la hacía un buen modelo de las poblaciones rurales de México y de otros países en desarrollo. En febrero de 1985 se iniciaron las actividades en esa población, las cuales se dieron por concluidas hasta el año 2001.

Desafortunadamente, en septiembre de 1985 el sismo que afectó a la ciudad de México obligó a la División a dejar los laboratorios del CMN para trasladarse al Hospital de Gineco-Obstetricia “Luis Castelazo Ayala” (Gineco 4), donde tuvo su sede por casi seis años. Desde un poco antes del sismo y durante la estancia en la Gineco 4 se incorporaron otros investigadores, entre ellos el Dr. Arturo Fajardo, la Dra. Soledad de Santiago, la Dra. Martha del Prado, la Dra. María de Jesús Hernández, y el Maestro Víctor Sánchez Hidalgo (figura 9-1).

En junio de 1992 la División regresó a los laboratorios construidos en el nuevo Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, que sigue siendo



Figura 9–1. Personal de la División de Crecimiento y Desarrollo ubicada en el Hospital de Gineco–Obstetricia “Luis Castelazo Ayala”, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en 1989.

su sede hasta la fecha, y coincidiendo con la reestructuración de la investigación en el IMSS recibió el nombre de Unidad de Investigación Médica en Nutrición. En este mismo año, debido a la jubilación de la Maestra Ángela Sotelo, el personal de la sección de Bromatología encabezado por el Maestro Miguel Hernández y junto con las Químicas Irene Montalvo y Virginia Souza, se incorporó a la UIMN, lo que enriqueció de manera importante la visión de la misma.

Entre 1998 y 2001 se jubilaron los fundadores de la Unidad, cambiaron de sede otros y se incorporaron nuevos investigadores. A partir de 2001 la Unidad quedó conformada por la Dra. Mardia López Alarcón, quien la ha dirigido desde entonces, y las doctoras Maricela Rodríguez Cruz, Mariela Bernabé García, María de Lourdes Barbosa Cortés y el Técnico en Investigación MC Jorge Maldonado Hernández; todos ellos ex alumnos de la Unidad (figura 9–2).

La UIMN ha ido evolucionando a la par de los adelantos científicos, de tal manera que actualmente la investigación en la Unidad se divide en tres ramas:

1. Clínica–epidemiológica.
2. De biología molecular.
3. Pruebas diagnósticas. Las líneas de investigación en el área clínica incluyen:
 - a. Nutrición y prevención de complicaciones en el neonato enfermo (sepsis, prematuridad, cirugía cardiovascular).



Figura 9–2. Personal de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición ubicada en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, en 2013.

- b.** Obesidad en edades pediátricas (resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperestrogenismo en adolescentes).
- c.** Nutrición del niño con cáncer (efectos de la quimioterapia, cambios en la composición corporal, intervención con suplementos).
- d.** Nutrición de la mujer y su asociación con algunas patologías (ovario poliquístico, preeclampsia y menopausia).
- e.** Fisiopatologías asociadas a deficiencia o exceso de nutrimentos (ácidos grasos, vitaminas B₆, B₁₂, A, E y ácido fólico) o sus metabolitos (homocisteína en sus tres formas, así como arginina y dimetil arginina asimétrica).

En la rama molecular:

- a.** Actividad de algunas enzimas asociadas con lactancia (desaturasas y elongasas).
- b.** Obesidad y resistencia a la insulina (lipoproteína lipasa).
- c.** Variantes genéticas en obesidad y resistencia a la insulina.
- d.** Alteraciones metabólicas asociadas con distrofia muscular de Duchenne y Becker. En el área de pruebas diagnósticas: validación de pruebas de aliento con isótopos estables para diagnóstico oportuno de resistencia a la insulina e hiperhomocisteinemia, determinación de vitaminas y homocisteína en gota de sangre recolectada en papel filtro, entre otras.

La infraestructura de la Unidad es de las más avanzadas en el campo de la nutrición, ya que cuenta con laboratorios equipados con tecnología de punta como: cromatógrafos (de gases, líquido de alta resolución y de ultra alta resolución), detectores de isótopos radioactivos (gamma y beta), espectrofotómetros (masas y colorimétrico), lectores de placas para ELISA, equipo para PCR tiempo real y para discriminación alélica, analizador de imágenes de material genético, termociclador para PCR, bombas calorimétricas, etc. Cuenta también con instalaciones equipadas para medición de composición corporal por los diferentes métodos (absorciometría de rayos X de doble haz-DXA, isótopos estables marcados, impedancia bioeléctrica y antropometría), sala para medición de calorimetrías y sala para la elaboración de *clamps*.

Logros

Éstos se pueden medir por el número de investigadores que son reconocidos por el Sistema Nacional de Investigadores (SNI), por los artículos publicados en revistas indexadas, libros y capítulos en libros, así como por los estudiantes graduados, los financiamientos obtenidos y los reconocimientos otorgados.

La mayoría de los investigadores que han pertenecido a la UIMN han sido miembros del SNI, desde candidatos hasta nivel 3. Por otra parte, se han publicado más de 150 artículos en revistas extranjeras, incluyendo *Nature*, y 30 en revistas nacionales; se han escrito 30 capítulos en libros (18 en inglés y 12 en español) y se han editado dos libros internacionales, uno de ellos para la OMS.

Todos estos estudios y las publicaciones resultantes han sido posibles gracias a los financiamientos obtenidos tanto del IMSS como de fuentes externas. Por ejemplo, los del *Baylor College of Medicine*, *The Trasher Foundation*, *Rockefeller Fund*, *Nestlé International* en Suiza, la Asociación Francesa contra las Miopatías en Lyon, Francia, varios de FUNSALUD, dos del Instituto de Ciencia y Tecnología del Distrito Federal y más de 20 de Conacyt. Estos trabajos se han realizado con la participación de alumnos de diferentes universidades, incluyendo la UNAM, la UAM, la Universidad Veracruzana, la del Estado de México, la Iberoamericana, la Universidad La Salle y la Anáhuac. De estas universidades han realizado tesis o están en proceso de hacerla: 110 alumnos de Licenciatura, 10 de Especialidad en Pediatría y en Genética, 35 de Maestría y 14 de Doctorado.

A partir de estos estudios se han recibido más de 50 premios y reconocimientos, entre ellos dos de la Academia Nacional de Medicina, cinco de la UNICEF y la Secretaría de Salud, varios de los concursos Glaxo, Wyeth, Kellogg y Nestlé, cinco premios internacionales para investigador joven, mejor tesis del año en 10 ocasiones, varias menciones honoríficas y últimamente dos de *The Top New Investigator Award* en Maastrich, Holanda, y en Vancouver, Canadá; *The Award for*

Pediatric Nutrition en Las Vegas, EUA, uno de la Academia Mexicana de Pediatría, dos de la Federación Mexicana de Neonatología y recientemente el Premio Bayer del Colegio Mexicano de Gineco-Obstetricia.

Contribuciones

Las contribuciones y logros de la UIMN han sido muchos, derivados de la importancia de las investigaciones y de su calidad. Entre las contribuciones se encuentran aquellas que son del orden científico y las que además son aplicables a la clínica. Las contribuciones científicas más importantes incluyen:

1. El conocimiento de que la concentración de lípidos de la leche humana guarda una relación directa con la adiposidad materna, pero que aun en mujeres pobres con poca adiposidad los niños reciben la cantidad de lípidos y energía adecuados.
2. Información obtenida con estudios de isótopos estables que muestra que el gasto energético durante la lactancia es mayor a medida que aumenta la concentración de lípidos en la leche; también con isótopos estables se demostró que los ácidos grasos poliinsaturados de la leche dependen de manera importante de la dieta materna, más que de la movilización de sus reservas corporales.
3. Se identificó y se publicó que la glándula mamaria tiene la maquinaria para la síntesis de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6.
4. En relación a las proteínas, se reveló con estudios de balance nitrogenado que durante la lactancia se debe incrementar el consumo de proteína de 0.8 a 1.1 mg/kg/día.
5. En cuanto al efecto de la lactancia en los niños, se reportó que los que son amamantados sufren menos infecciones, y que cuando se enferman, los episodios de infección duran menos tiempo. Además, se reportó que los niños amamantados alcanzan el carril de crecimiento de los niños de los países privilegiados que son alimentados con leche humana, mientras que los que son alimentados con fórmula pierden una desviación estándar en peso en los primeros tres meses de vida.
6. Se demostró también que los lactantes que toman leche materna no disminuyen la ingestión de energía cuando están enfermos, que este efecto protector del estado nutricional depende parcialmente del contenido de ácidos grasos omega-3 en la leche, y que los neonatos con sepsis que se suplementan con estos ácidos grasos no sólo preservan su estado nutricional, sino que además siguen creciendo, mientras que los que no reciben este ácido graso muestran un deterioro importante en la masa grasa.

7. Se detectó que los niños sobrevivientes de cáncer tienen mayor adiposidad y mayor riesgo de presentar síndrome metabólico.
8. Se identificó con estudios de balance en animales de experimentación que las mejores fuentes de hierro para fortificar la harina de trigo son el sulfato y el fumarato ferroso, mientras que para la harina de maíz lo es el hierro EDTA; además, se reveló que el horneado mejora de manera importante la biodisponibilidad de hierro de la harina fortificada, al disminuir el contenido de fitatos.
9. Se estableció un método por cromatografía líquida de alta resolución para determinar en la misma muestra biológica las concentraciones de vitaminas A y E; en este mismo sentido se establecieron las condiciones para detectar las vitaminas A, E, ácido fólico y homocisteína en gota de sangre conservada en papel filtro.
10. Recientemente se identificó que las determinaciones seriadas de dimetil arginina asimétrica se pueden utilizar para identificar tempranamente a las mujeres embarazadas que vayan a desarrollar preeclampsia.
11. En relación a las pruebas diagnósticas, se validó que se puede diagnosticar la resistencia a la insulina con una prueba de aliento con glucosa marcada de manera confiable en adultos y en niños.

Con respecto a la aplicación de la investigación al área clínica, es importante mencionar que:

1. Los estudios sobre los beneficios de la lactancia materna, tanto por su contenido energético aun en madres en situación de pobreza como por el efecto protector en la morbilidad por infecciones y en el crecimiento del lactante, fueron de los primeros que se realizaron con una metodología adecuada. Esta información ha sido publicada y ha recibido más de 200 citas (además de que fue incluida en un boletín de la OMS) y en ella se recomienda la alimentación exclusiva al seno materno hasta los cuatro meses de edad basándose en esta información y en la de otros estudios revisados.
2. La determinación de vitaminas A, E y ácido fólico en gota de sangre colectada en papel filtro ha sido ya utilizada en el campo, e incluso estas técnicas fueron utilizadas en la Encuesta Nacional de Nutrición 1999¹² por personal de la UIMN.
3. Los resultados obtenidos en varios de los estudios de la Unidad en relación a que los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 aportan beneficios a los neonatos, particularmente cuando éstos están enfermos, son evidencias que hay que tomar en cuenta al seleccionar las fórmulas infantiles incluidas en el Cuadro Básico de Alimentos, que deberán ser aquellas que contengan estos ácidos grasos.
4. La validación de pruebas diagnósticas cuya principal característica es que

son menos invasivas y se conservan bien el campo, como las pruebas de aliento o la recolección de muestras en papel filtro, están en camino de publicarse y patentarse.

De esta manera, los trabajos realizados en la UIMN desde su fundación han resultado en contribuciones trascendentes a nivel institucional, nacional e internacional en el campo de la nutrición, y muy importantemente, en beneficio de los individuos.

REFERENCIAS

1. *Nutrición: Definición, historia, y nutrición y salud*. http://es.wikipedia.org/wiki/Nutrici%C3%B3n#Historia_de_la_nutrici.C3.B3n. Consultado el 28 de junio de 2013.
2. **Krause MV, Hunscher MA:** *Nutrición y dietética en clínica*. 5ª ed. México, Interamericana, 1975.
3. **Martínez JA:** *Fundamentos teórico-prácticos de nutrición y dietética*. 1ª ed. Madrid, Universidad de Navarra, McGraw-Hill Interamericana, 1998.
4. *Breve historia de la nutrición*. Universidad de Murcia, España. <http://www.um.es/saop/nutricion/breve.php> Consultado el 27 de junio de 2013.
5. *La nutrición como ciencia*. <http://www.medicina.uady.mx/principal/docs/nut/dianut.pdf>. Consultado el 18 de junio de 2013.
6. *La enseñanza de la nutriología en México*. <http://nutricionuatx.es.tl/Nutrici%F3n-en-Mexico.htm>. Consultado el 26 de junio de 2013.
7. **Gómez F:** Desnutrición. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1946;3:543.
8. **Gómez F, Ramos Galván R, Cravioto J, Frenk S:** Malnutrition in infancy and childhood, with special reference to Kwashiorkor. *Adv Pediatr* 1955;7:131.
9. **Gómez F, Ramos Galván R:** La recuperación del niño desnutrido empleando proteínas de origen vegetal y proteínas de origen animal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1947;4:513.
10. **Valencia NA:** *Historia de la nutrición*. www.slideshare.net/omarm/historia-de-la-nutricion. Consultado el 18 de junio de 2013.
11. **Ramos Rodríguez RM:** *Crecimiento y desarrollo físico. Perspectiva humanista de Rafael Ramos Galván*. Asociación Mexicana de Antropología Biológica, A. C. <http://amab.mx.tripod.com/miembros/ramosg.html>. Consultado el 19 de junio de 2013.
12. **Rivera DJ, Shama Levy T, Villalpando HS, González de Cossío T, Hernández PB et al.:** *Encuesta Nacional de Nutrición*. Cuernavaca, Instituto Nacional de Salud Pública, 2001.

Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica: de la investigación clínica a la molecular

Constantino López Macías, Lourdes Arriaga Pizano, Eduardo Ferat, Laura Bonifaz Alfonzo, Armando Isibasi Araújo

INTRODUCCIÓN

La Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica (UIMIQ) tiene sus orígenes en el Laboratorio de Inmunoquímica establecido en 1981 en el Centro Médico Nacional por el Dr. Jesús Kumate Rodríguez y el Dr. Armando Isibasi. Debido a los sismos de 1985, el laboratorio se mudó al Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 de 1985 a 1986; después fue albergado en el Instituto Nacional de Higiene de la Secretaría de Salud hasta 1993, cuando finalmente retornó al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”. En el año 2011 la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Autoinmunitarias (UIMEA) fue anexada a la UIMIQ.

La estrategia empleada para los trabajos de investigación realizados en la UIMIQ ha sido vanguardista desde sus inicios; se estudian los problemas de salud en la población tanto a nivel clínico como molecular buscando la generación de conocimiento que permita el entendimiento de las enfermedades; a su vez, se busca que estos conocimientos permitan el desarrollo de estrategias preventivas o terapéuticas y de nuevas tecnologías y productos para el cuidado de la salud, así como la formación de capital humano altamente capacitado para el trabajo médico y de investigación en salud (figura 10–1). Esta estrategia ha permitido la generación de relevantes conocimientos reflejados en numerosos artículos publicados en revistas arbitradas de perfil tanto biomédico como clínico y con altos índices de impacto. También ha dado lugar al desarrollo de nuevas vacunas y adyuvantes que han sido patentados y probados en ensayos clínicos con voluntarios. En parti-

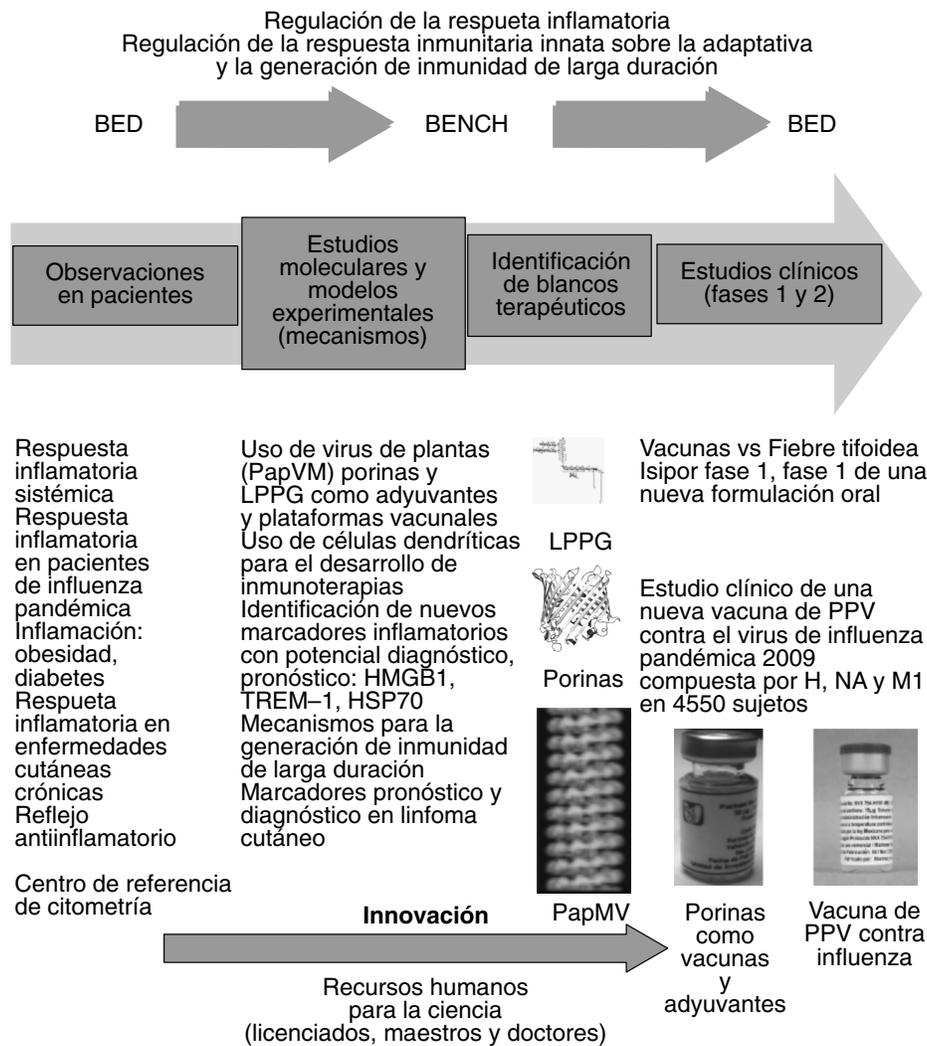


Figura 10-1. Líneas de investigación y estrategia de trabajo de la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica (UIMIQ). *Bed-Bench-Bed* se refiere a la medicina traslacional, que proviene de la observación del paciente para formular las preguntas de investigación, la investigación del fenómeno en el laboratorio a nivel molecular y con modelos experimentales, y finalmente buscar que los conocimientos generados se utilicen para el desarrollo de tecnología y productos que se apliquen en beneficio del paciente; PapMV: virus del mosaico de la papaya; LPPG: lipopeptidofosfoglicana; HMGB-1: *High Mobility Group Box-1*, proteína nuclear con función de alarmina; HSP70: proteína de choque térmico 70, proteína chaperona con función de alarmina; H: hemaglutinina; NA: neuraminidasa; M1: proteína de matriz-1, todas de los virus de influenza.

cular, una vacuna contra la influenza pandémica probada en la UIMIQ fue sometida al proceso de registro para su comercialización en México. De esta forma, la UIMIQ es pionera institucional y nacional en trabajos de investigación científica, innovación y desarrollo tecnológico en salud. Otra de las aportaciones relevantes de la UIMIQ es la formación de capital humano; sus egresados han contribuido en el área de la salud en México desde diversos niveles, e incluyen a especialistas médicos, jefes de servicio, investigadores biomédicos y clínicos, jefes de grupo de investigación, tecnólogos, directores y fundadores de compañías biotecnológicas, así como a un secretario de salud federal. A nivel internacional los egresados de la UIMIQ han participado en investigaciones publicadas en las revistas de ciencia y medicina más importantes, como *Nature* (Ortiz Navarrete, 1991 y 1992), *Lancet* (González Bonilla, 2009) y *Science* (López Macías, 2010; Salazar González, 2010; Rosas Ballina, 2011), entre otras. Varios han formado parte de grupos de trabajo de importantes líderes académicos mundiales, incluyendo dos premios Nobel de Medicina y Fisiología. Adicionalmente, la UIMIQ ha contribuido en la creación de una importante infraestructura para la investigación en salud, como un centro de referencia de citometría de flujo que apoya a los servicios hospitalarios institucionales así como a diferentes unidades de investigación dentro y fuera del IMSS. Este centro se ha convertido en uno de los líderes nacionales en el campo y en él se investigan nuevas estrategias diagnósticas y se desarrollan programas de educación continua (figura 10–1).

DEFINICIÓN Y OBJETIVOS

La UIMIQ tiene como misión desarrollar la investigación científica de alta calidad y a la vanguardia en importantes áreas de la salud, y su eje es la respuesta inflamatoria, así como utilizar los conocimientos generados como plataforma para el desarrollo de nuevas tecnologías, estrategias y maniobras para mejorar el cuidado de la salud. Se busca que algunos de estos conocimientos sirvan en la toma de decisiones médicas basadas en la evidencia, promoviendo la cultura científica en el personal institucional y la formación de recursos humanos altamente especializados que permita perfeccionar la calidad de los servicios de atención, promoción y prevención del IMSS.

DESARROLLO DEL TEMA

Contribución de la UIMIQ en el desarrollo de nuevas vacunas

Desde sus inicios, la investigación llevada a cabo en la UIMIQ se enfocó en el estudio de problemas de salud importantes en la población; en particular se desa-

rollaron trabajos sobre amebiasis y fiebre tifoidea, enfocados principalmente en la identificación y la caracterización de los componentes de los microorganismos causantes de estas enfermedades —*Entamoeba histolytica* (*E. histolytica*) y *Salmonella typhi* (*Typhi*), respectivamente—, capaces de inducir una respuesta inmunitaria en los pacientes y que por lo tanto pudieran ser candidatos para desarrollar vacunas.¹ Estas investigaciones dieron como resultado la identificación de la lipopeptidofosfoglicana (LPPG) de *E. histolytica* y las porinas de *Typhi* como antígenos inmunodominantes capaces de inducir protección contra el absceso hepático amebiano² y contra la fiebre tifoidea en modelos experimentales.^{3,4} Utilizando las porinas de *Typhi* se desarrolló una vacuna experimental denominada *Isipor* que fue producida bajo los estándares de las buenas prácticas de manufactura, y evaluada en ensayos de toxicidad en animales y en un ensayo clínico fase 1 en voluntarios. La vacuna fue segura, bien tolerada e inmunogénica.⁵ Se realizó la solicitud de patente del uso de las porinas como vacunas libres de adyuvantes (solicitud PA/A/2006/015159).

Actualmente se ha desarrollado una formulación oral de esta vacuna que en breve será evaluada en ensayos clínicos fase 1 en México y en el extranjero. Derivadas de los conocimientos adquiridos con *Isipor* se han desarrollado otras vacunas utilizando porinas de diferentes microorganismos, como una vacuna experimental contra la salmonelosis no tifoídica^{6,7} y contra la infección de *Salmonella* en pollos y gallinas.⁸

El brote pandémico de la influenza A(H1N1) del año 2009 que tuvo como epicentro a México evidenció la falta de capacidad internacional para generar vacunas suficientes para la población en el tiempo necesario. La UIMIQ estableció una alianza con la compañía mexicana AVIMEX y la compañía norteamericana NOVAVAX para probar una nueva vacuna contra el virus pandémico. La vacuna fue generada en 12 semanas utilizando un sistema recombinante de baculovirus en donde se clonaron los genes de las proteínas neuraminidasa, hemaglutinina y de matriz del virus pandémico; estos baculovirus se utilizaron para infectar células de insecto SF9 para producir las proteínas. Las proteínas se ensamblan formando partículas parecidas a los virus (PPV) que son el principio activo de la vacuna.⁹

En la UIMIQ se llevó a cabo un estudio clínico fase 2 en el que 4 500 voluntarios recibieron la vacuna o un placebo. Los resultados mostraron que la vacuna fue segura, bien tolerada e inmunogénica,¹⁰ y que los tiempos de producción de la vacuna superaron por mucho al tiempo empleado para la preparación de la vacuna utilizando la tecnología de huevo embrionado. Este ensayo clínico ha sido el más grande del mundo para una vacuna de PPV contra influenza; los resultados fueron presentados en el comité de moléculas nuevas de COFEPRIS para su registro en México. En EUA esta tecnología se encuentra en proceso para obtener la licencia para su uso comercial.

Para realizar estas investigaciones y desarrollos tecnológicos la UIMIQ ha formado un numeroso equipo multidisciplinario y transdisciplinario compuestos por:

- a. Ingenieros biotecnólogos y químicos para la planta piloto.
- b. Bioquímicos, biólogos, veterinarios y médicos para los trabajos de investigación.
- c. Médicos, enfermeras, monitores clínicos y personal de apoyo para los ensayos clínicos.

Estas personas obtuvieron sus títulos de licenciatura o posgrado a través de estos proyectos. Adicionalmente se creó una planta piloto para la producción de los antígenos, un sistema de gestión de la calidad y un laboratorio de control de calidad. A la vez, se adquirió experiencia en los procesos de protección intelectual y de gestión tecnológica. Finalmente, el aprendizaje adquirido ha permitido la colaboración con otras instituciones para estudiar la conveniencia de la vacunación con la vacuna antiinfluenza en pacientes pediátricos con cáncer. Los resultados muestran que, contrario a lo que se pensaba, los pacientes desarrollan una buena respuesta que les permite adquirir inmunidad. De esta forma estos trabajos permitirán hacer recomendaciones sobre políticas de vacunación.¹¹

Contribuciones de la UIMIQ en el estudio de los mecanismos de la respuesta inflamatoria involucrados en la generación de enfermedad

Derivada de los estudios de los mecanismos de generación de inmunidad se inició una estrecha colaboración con los servicios de medicina interna, gastroenterología, gastrocirugía, alergia e inmunología y reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, con la finalidad de abordar el estudio de los procesos inflamatorios que se desarrollan en un gran número de padecimientos, ya sean de origen infeccioso, posquirúrgico o traumático. El objetivo es que el personal institucional adquiriera los conocimientos, herramientas diagnósticas y terapéuticas que les permitan mejorar el control del proceso inflamatorio en los pacientes. De esta forma se realizaron investigaciones en donde se describió el comportamiento molecular de mediadores inflamatorios como Hsp70, TREM-1, HMGB1, citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, para la detección oportuna de problemas de índole infecciosa y como marcadores pronóstico.¹²⁻¹⁵ Estos trabajos han permitido que médicos especialistas como alergólogos, internistas, epidemiólogos y cirujanos hayan obtenido grados de maestría o doctorado en ciencias médicas o biomédicas, y que actualmente se

desempeñen con éxito en diferentes servicios o unidades de investigación dentro y fuera del IMSS, llevando a cabo importantes actividades de atención a la salud.

Los trabajos sobre la respuesta inflamatoria se han beneficiado con el análisis de múltiples marcadores celulares por medio de citometría de flujo. Estos análisis se encuentran ya disponibles para el personal de salud del IMSS y permiten estudiar el proceso inflamatorio en diversas patologías, con potencial aplicación como complemento diagnóstico y terapéutico en pacientes con:

1. Enfermedades con patología quirúrgica.
2. Enfermedades médicas agudas (infecciosas como VIH, tuberculosis, etc.) y crónico-degenerativas (diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, cardiopatía aterosclerótica). Lo anterior facilita la toma de decisiones oportunas en los casos en que se presenten complicaciones. Anualmente se procesan más de 15 000 muestras de citometría de protocolos de investigación y de pacientes.

Durante la pandemia de influenza en 2009 se estudió la respuesta inflamatoria de los pacientes y de mujeres embarazadas infectadas. Estos trabajos fueron reconocidos con el premio Glaxo–FUNSALUD de investigación clínica en 2010. Los autores esperan que estas pruebas se puedan incorporar en un futuro cercano a los laboratorios clínicos como una herramienta que le permita al personal de salud mejorar la atención al derechohabiente.

Estudios de la UIMIQ sobre el control de la respuesta inmunitaria y su aplicación en el desarrollo de adyuvantes e inmunomoduladores

Con el fin de estudiar los mecanismos involucrados en la inmunogenicidad y en la generación de protección contra la infección, el Dr. López Macías realizó una estancia en la Universidad de Zurich de 1996 a 1999 en el grupo del Dr. Rolf Zinkernagel (Premio Nobel de Medicina y Fisiología de 1996) y Hans Hengartner (premio Ernst–Jung de Medicina de 1997). Los conocimientos adquiridos se aplicaron al estudio de la inmunogenicidad de las porinas, encontrándose que estas proteínas inducen de manera eficiente la diversificación del repertorio de anticuerpos¹⁶ y una respuesta de anticuerpos protectores específicos que se mantiene de manera vitalicia en ratones.¹⁷ Con base en estos resultados se decidió investigar los mecanismos de la respuesta inmunitaria que participan en el establecimiento de esa respuesta tan peculiar. En particular, se estudió la activación de la respuesta inmunitaria innata inducida por las porinas y también por la LPPG. Se encontró que la LPPG es un eficiente activador de la respuesta inmunitaria

innata a través de los receptores tipo *toll* (TLR),^{18,19} que las porinas de *Typhi* son ligandos de TLR²⁰ y que los TLR modulan la respuesta de anticuerpos antiporinas.²¹ Los resultados muestran que las porinas y la LPPG son antígenos que estimulan de forma eficiente la respuesta inmunitaria innata. Estas características se presentan por lo general en moléculas utilizadas como adyuvantes, por lo que se investigaron las capacidades adyuvantes de las porinas, la LPPG y diversos antígenos con los que se trabaja en la UIMIQ. De esta forma se desarrollaron adyuvantes experimentales utilizando las porinas OmpC, OmpF, OmpS1 y OmpS2 de *Typhi*²⁰ y, en colaboración con un grupo de la Universidad de Laval en Quebec, Canadá, se desarrolló una plataforma adyuvante hecha con el virus de mosaico de la papaya (PapMV).²² Las composiciones adyuvantes generadas han sido patentadas (patentes PA/a/2006/015161 y *United States Patent* No. 8,101,189B2) y se encuentran en el proceso de transferencia tecnológica a compañías nacionales e internacionales. La modulación de la respuesta inmunitaria también se estudió utilizando *Salmonella typhimurium*. Durante la infección, el microorganismo modifica la estructura del lípido A del lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa; en la UIMIQ se identificó que estas modificaciones estructurales contribuyen a disminuir la respuesta inmunitaria tanto innata como adaptativa del hospedero. Estos resultados son de importancia para entender los mecanismos de este microorganismo para manipular la respuesta del hospedero y para el diseño de inmunomoduladores con estas moléculas.²³

Investigaciones de la UIMIQ sobre la neuromodulación de la inflamación

Una de las ramas de vanguardia derivadas del estudio del fenómeno inflamatorio es la participación del sistema nervioso como inmunomodulador. Se estableció una colaboración con el grupo del Dr. Kevin Tracey, del Instituto Feinstein de Investigación Médica en Nueva York, EUA, de la que se derivaron varios artículos que describen la participación de receptores beta adrenérgicos ($\alpha 7nAChR$) para aumentar la sobrevida en un modelo de endotoxemia, así como en la disminución de la producción de citocinas por activación de TLR en monocitos humanos. Un alumno de maestría y becario de la UIMIQ se formó en este campo y mientras trabajaba en el laboratorio del Dr. Tracey describió la participación del nervio esplénico en este circuito antiinflamatorio.²⁴ La estimulación directa del nervio vago en su rama eferente estimula la liberación por el nervio esplénico de nora-drenalina, que se une a sus receptores en linfocitos T CD4(CD44⁺⁺62L^{low}) de bazo, los cuales liberan acetilcolina que al ser reconocida por los monocitos/macrófagos residentes de este órgano linfoide disminuye su producción de TNF- α .²⁵ Estos trabajos ponen también de manifiesto la versatilidad de los neurotrans-

misores que además de ser reconocidos, pueden ser producidos por leucocitos. En colaboración con el Dr. Ulloa, de la Universidad de Nueva Jersey, EUA, se describió que la electroestimulación de nervios periféricos puede también tener efectos antiinflamatorios en un modelo murino de sepsis, donde la activación de glándulas adrenales y la señalización vía receptores dopaminérgicos, además de disminuir la concentración de citocinas inflamatorias en circulación, aumenta la supervivencia de los ratones sépticos (manuscrito en preparación).

Unión de la UIMEA a la UIMIQ y su contribución

La UIMEA fue creada en 1993 y dirigida por el Dr. José Moreno Rodríguez (investigador de la UIMIQ). En sus inicios, la UIMEA centró su línea de investigación al estudio del procesamiento y la presentación de antígenos endógenos por moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad,²⁶ con el fin de entender cómo antígenos propios podrían ser presentados para iniciar respuestas autoinmunitarias. De 2001 a 2004 el IMSS otorgó una beca a la Dra. Laura Bonifaz, investigadora de la Unidad, para que realizara una estancia posdoctoral en Nueva York, enfocada en el estudio de las células dendríticas en el laboratorio del Dr. Ralph Steinman (Premio Nobel de Medicina y Fisiología de 2010). Durante la estancia se publicaron artículos en revistas científicas de alto impacto como *Journal Experimental Medicine*²⁷ y *Nature Immunology*.²⁸ Al regreso a la Unidad se inició una línea de investigación enfocada en el estudio de la biología de las células dendríticas en condiciones de salud y enfermedad de la cual se han derivado publicaciones importantes.²⁹ En 2011 la UIMEA se fusionó con la UIMIQ y siguiendo sus objetivos, la investigación se ha centrado en explotar el potencial de las células dendríticas de la piel para el desarrollo de nuevas vacunas,³⁰ y en el estudio de respuestas inflamatorias crónicas con manifestación cutánea estudiando los mecanismos de regulación, así como marcadores con potencial diagnóstico y terapéutico.

Contribuciones académicas de la UIMIQ

El personal de la Unidad contribuye activamente a la vida académica nacional e internacional como miembros de diferentes sociedades académicas y científicas de alto renombre, entre ellas la Academia Mexicana de Ciencias, la Academia Nacional de Medicina, la Sociedad Mexicana de Inmunología (SMI), la Asociación Latinoamericana de Inmunología y la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología. Miembros de la UIMIQ han sido presidentes de la SMI (Kumate, 1982–1984; Moreno Rodríguez, 1994–1996; Ortiz Navarrete, 2002–2004; Gon-

zález Bonilla, 2004–2006; López–Macías, 2014–2016). La Dra. Arriaga fundó y dirige actualmente el capítulo de Citometría de Flujo de la SMI. A su vez, la UIMIQ ha organizado importantes eventos académicos, como cinco congresos nacionales de inmunología, dos jornadas de inflamación de lo molecular a lo clínico (coordinadas por el Dr. Ferat y el Dr. Isibasi) y el primer curso fundamental en citometría de flujo. Además, a través de la Dra. Arriaga colaboró en la organización del V Congreso Internacional y en tres simposios nacionales de aplicaciones en citometría de flujo. En la UIMIQ se dirigen tesis de doctorado, maestría y licenciatura a través de los proyectos de investigación, lo que ha permitido formar a cientos de licenciados y a decenas de especialistas médicos y de alumnos de posgrado. De esta forma la UIMIQ es uno de los principales centros institucionales para la formación de investigadores; muchos de ellos laboran en el IMSS y otros se desempeñan como líderes de grupos en otras instituciones nacionales y en el extranjero. Además, los investigadores de la UIMIQ realizan actividades de docencia en diversas licenciaturas y posgrados de las principales instituciones de educación de México, como la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y el Instituto Politécnico Nacional (IPN), entre otras.

CONCLUSIONES

La UIMIQ emplea una estrategia de investigación que va de lo clínico a lo molecular, buscando usar los conocimientos generados para el desarrollo tecnológico y la innovación. Estos trabajos han impactado directamente en cuatro áreas fundamentales para mejorar la atención médica institucional (figura 10–1):

1. Generación de conocimiento científico aplicado a la mejora de la atención médica, reflejado en cientos de artículos científicos publicados en revistas clínicas y biomédicas indexadas, con arbitraje; algunos de ellos han sido publicados en las revistas de mayor prestigio mundial.
2. Desarrollos tecnológicos para mejorar la atención médica, lo que ha sido evidenciado por las patentes, los desarrollos tecnológicos y los servicios de citometría de flujo.
3. Formación de personal de salud altamente capacitado que se encuentra realizando importantes tareas de atención a la salud.
4. El ingreso al Instituto de importantes recursos de diferentes fuentes externas de financiamiento que se han utilizado para fortalecer la infraestructura y el equipamiento institucional. De esta forma, a lo largo de su historia, la UIMIQ ha contribuido fortaleciendo a la Institución para la atención de los problemas de salud de la población.

REFERENCIAS

1. **Ortiz V, Isibasi A, García OE, Kumate J:** Immunoblot detection of class-specific humoral immune response to outer membrane proteins isolated from *Salmonella typhi* in humans with typhoid fever. *J Clin Microbiol* 1989;27:1640–1645.
2. **Wong BI, Alcántara HM, Mancilla HI, Ramírez SI, Arriaga PL et al.:** The role of lipopeptidophosphoglycan in the immune response to *Entamoeba histolytica*. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:254521.
3. **Isibasi A, Ortiz V, Vargas M, Paniagua J, González C et al.:** Protection against *Salmonella typhi* infection in mice after immunization with outer membrane proteins isolated from *Salmonella typhi* 9,12,d, Vi. *Infect Immun* 1988;56:2953–2959.
4. **Isibasi A, Ortiz NV, Paniagua J, Pelayo R, González CR et al.:** Active protection of mice against *Salmonella typhi* by immunization with strain-specific porins. *Vaccine* 1992;10:811–813.
5. **Salazar GRM, Maldonado BC, Ramírez CNE, Ríos SN, Beltrán NJ et al.:** Induction of cellular immune response and anti-*Salmonella* enterica serovar *typhi* bactericidal antibodies in healthy volunteers by immunization with a vaccine candidate against typhoid fever. *Immunol Lett* 2004;93:115–122.
6. **Gil CC, Bobat S, Marshall JL, Kingsley RA, Ross EA et al.:** The porin OmpD from nontyphoidal *Salmonella* is a key target for a protective B1b cell antibody response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:9803–9808.
7. **MacLennan CA, Gilchrist JJ, Gordon MA, Cunningham AF, Cobbold M et al.:** Dysregulated humoral immunity to nontyphoidal *Salmonella* in HIV-infected African adults. *Science* 2010;328:508–512.
8. **Gómez Verduzco G, Téllez G, Quintana AL, Isibasi A, Ortiz-Navarrete V:** Humoral immune response in breeding hens and protective immunity provided by administration of purified *Salmonella gallinarum* porins. *Poult Sci* 2010;89:495–500.
9. **López Macías C:** Virus-like particle (VLP)-based vaccines for pandemic influenza: performance of a VLP vaccine during the 2009 influenza pandemic. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2012;8:411–414.
10. **López Macías C, Ferat OE, Tenorio CA, Isibasi A, Talavera J et al.:** Safety and immunogenicity of a virus-like particle pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine in a blinded, randomized, placebo-controlled trial of adults in Mexico. *Vaccine* 2011;29:7826–7834.
11. **Wong Chew RM, Frías MN, García Leon ML, Arriaga PL, Sanson AM et al.:** Humoral and cellular immune responses to influenza vaccination in children with cancer receiving chemotherapy. *Oncology Letters* 2012;4:329–333.
12. **González RN, Ferat OE, Aduna VR, Wong BI, Esquivel CN et al.:** Expression of triggering receptor on myeloid cell 1 and histocompatibility complex molecules in sepsis and major abdominal surgery. *World J Gastroenterol* 2005;11:7473–7479.
13. **Wong BI, González RN, Ferat OE, Esquivel CN, Aduna VR et al.:** Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM-1) is regulated post-transcriptionally and its ligand is present in the sera of some septic patients. *Clin Exp Immunol* 2006;145:448–455.
14. **Ferat OE, Esquivel CN, Wong BI, Aduna VR, Arriaga PL et al.:** The increased expression of TREM-1 on monocytes is associated with infectious and noninfectious inflammatory processes. *J Surg Res* 2008;150:110–117.
15. **Ferat OE, Wong BI, Esquivel CN, Figueroa FS, Duarte RA et al.:** Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 expression on monocytes is associated with inflammation but not with infection in acute pancreatitis. *Crit Care* 2009;13:R69.

16. **Senn BM, López MC, Kalinke U, Lamarre A, Isibasi A et al.:** Combinatorial immunoglobulin light chain variability creates sufficient B cell diversity to mount protective antibody responses against pathogen infections. *Eur J Immunol* 2003;33:950–961.
17. **Secundino I, López MC, Cervantes BL, Gil CC, Ríos SN et al.:** *Salmonella* porins induce a sustained, lifelong specific bactericidal antibody memory response. *Immunology* 2006; 117:59–70.
18. **Maldonado BC, Kirschning CJ, Rosenstein Y, Rocha LM, Ríos SN et al.:** The innate immune response to *Entamoeba histolytica* lipopeptidophosphoglycan is mediated by toll-like receptors 2 and 4. *Parasite Immunol* 2005;27:127–137.
19. **Vivanco CH, Alpuche AC, Wong BI, Rocha RLM, Ríos SN et al.:** Lipopeptidephosphoglycan from *Entamoeba histolytica* activates human macrophages and dendritic cells and reaches their late endosomes. *Parasite Immunol* 2007;29:467–474.
20. **Moreno EMA, Tenorio CA, Pastelin PR, Pérez SC, Gil CC et al.:** *Salmonella typhi* OmpS1 and OmpS2 porins are potent protective immunogens with adjuvant properties. *Immunology* 2013;139:459–471.
21. **Cervantes BL, Gil CC, Pastelin PR, Lang KS, Isibasi A et al.:** TLR2 and TLR4 signaling shapes specific antibody responses to *Salmonella typhi* antigens. *Eur J Immunol* 2009;39: 126–135.
22. **Acosta RE, Pérez FR, Majeau N, Pastelin PR, Gil CC et al.:** Translating innate response into long-lasting antibody response by the intrinsic antigen-adjuvant properties of papaya mosaic virus. *Immunology* 2008;124:186–197.
23. **Pastelin PR, Gil CC, Pérez SCI, Moreno EMA, Cervantes BL et al.:** Subversion of innate and adaptive immune activation induced by structurally modified lipopolysaccharide from *Salmonella typhimurium*. *Immunology* 2011;133:469–481.
24. **Rosas BM, Ochani M, Parrish WR, Ochani K, Harris YT et al.:** Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:11008–11013.
25. **Rosas BM, Olofsson PS, Ochani M, Valdés Ferrer SI, Levine YA et al.:** Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science* 2011;334:98–101.
26. **Bonifaz LC, Arzate S, Moreno J:** Endogenous and exogenous forms of the same antigen are processed from different pools to bind MHC class II molecules in endocytic compartments. *Eur J Immunol* 1999;29:119–131.
27. **Bonifaz L, Bonnyay D, Mahnke K, Rivera M, Nussenzweig MC et al.:** Efficient targeting of protein antigen to the dendritic cell receptor DEC-205 in the steady state leads to antigen presentation on major histocompatibility complex class I products and peripheral CD8+ T cell tolerance. *J Exp Med* 2002;196:1627–1638.
28. **Hugues S, Fetler L, Bonifaz L, Helft J, Amblard F et al.:** Distinct T cell dynamics in lymph nodes during the induction of tolerance and immunity. *Nat Immunol* 2004;5:1235–1242.
29. **Méndez RA, Pérez MG, Alcántara HM, Martínez EV, Cazarin BJR et al.:** Pathogenic CCR6+ dendritic cells in the skin lesions of discoid lupus patients: a role for damage-associated molecular patterns. *Eur J Dermatol* 2013;23:169–182.
30. **Meza SD, Pérez MG, Sánchez GJ, Moreno J, Bonifaz LC:** Intradermal immunization in the ear with cholera toxin and its non-toxic beta subunit promotes efficient Th1 and Th17 differentiation dependent on migrating DCs. *Eur J Immunol* 2011;41:2894–2904.

Desarrollo de la Unidad de Investigación Médica en Inmunología

Francisco Blanco Favela

INTRODUCCIÓN

La Unidad como tal se fundó con la reconstrucción del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” en 1992. Originalmente las instalaciones de la Unidad las deberían haber compartido dos grupos de investigación: el grupo del Dr. Roberto Kretschmer y el grupo del Dr. Armando Isibasi. Sin embargo, por razones de logística la Unidad se conformó únicamente con el grupo del Dr. Kretschmer, integrado por la Dra. Martha López Osuna, el Dr. Jorge Arellano Blanco, la Dra. Ma. Guadalupe Rico Rosillo y el Dr. Álvaro Aguilar Septián. Ellos trabajaban juntos desde la División de Inmunología de la Unidad de Investigaciones Biomédicas del Centro Médico Nacional y debido al terremoto de 1985 se habían refugiado en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), en el laboratorio del Dr. Ruy Pérez Tamayo; regresaron al IMSS en 1992.

OBJETIVO

Lo que pretende este capítulo es hacer una colección de las aportaciones científicas más importantes que ha generado la Unidad de Investigación Médica en Inmunología de la UMAE, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” a lo largo de su historia. (Se exceptúa al Dr. Álvaro Aguilar Septián, quien aparecerá en otro capítulo de este libro.)

DESARROLLO DEL TEMA

La investigación del grupo del Dr. Kretschmer consistía básicamente, como él mismo lo escribió, en encontrar las razones de por qué se presenta una inmunodeficiencia selectiva y transitoria que, aparentemente, acompaña y quizás permite el efecto invasivo y las posibles propiedades antiinflamatorias de la amiba, ello como explicación de la exigua inflamación que suele acompañar a la invasión hepática y la consecuente falta de cicatrización que caracteriza a los casos curados de abscesos hepáticos amebianos.^{1,2} La hipótesis en la cual giraban estas investigaciones era si la amiba era capaz de producir alguna sustancia que le permitiera evadir la respuesta inmunitaria, y encontraron que el medio de cultivo de las amibas era capaz de inhibir la locomoción de los monocitos; a aquél se le denominó FILM (factor inhibidor de la locomoción de los monocitos).³ Ante estas evidencias el grupo pasó los siguientes años tratando de purificar este factor de los cultivos axénicos. Finalmente hallaron un pentapéptido⁴ que secuenciaron y posteriormente, al realizar experimentos, encontraron el grupo farmacóforo: los últimos tres aminoácidos del pentapéptido.⁵ Una vez establecido el FILM, las investigaciones se desarrollaron en dos sentidos:

1. Al establecer el mecanismo de acción los autores encontraron que el FILM era capaz de desregular la expresión de quimosinas proinflamatorias⁶ y alteraba la expresión de genes relacionados con inflamación, angiogénesis, neuroprotección y citocinas que participan en la recuperación de lesiones.⁷
2. En cuanto a sus posibles aplicaciones como probable antiinflamatorio, encontraron *in vivo* que el FILM es una molécula con capacidad de disminuir el proceso inflamatorio en un modelo de artritis inducida en ratón.⁸

Este péptido ya está patentado y se espera que sea un antiinflamatorio que forme parte del Cuadro Básico de Medicamentos del IMSS.⁹

Una línea paralela de investigación de este grupo está relacionada con la susceptibilidad genética de las enfermedades; de hecho, este grupo dirigido por el Dr. Arellano Blanco durante muchos años realizó la tipificación de las moléculas de HLA para los trasplantes que se realizaron en el IMSS y posteriormente se transfirió esta tecnología al Banco de Sangre. Encontraron una asociación entre HLA-DR3 con absceso hepático amebiano y actualmente la Dra. Martha Pérez Rodríguez investiga las diferencias génicas entre los haplotipos compatibles de receptor y donador, a fin de determinar las causas moleculares de los rechazos. El grupo además está estudiando la familia de los genes MIC, TNF, Hsp70 en cáncer y lesiones precursoras de cáncer gástrico y cervicouterino que pudieran servir como marcadores pronósticos de estas enfermedades.

En 1994 el autor regresó de su estancia en el *University College of London* y se integró a la Unidad de Investigación Médica en Inmunología. Sus inquietudes

estaban y están relacionadas con el lupus eritematoso sistémico, una enfermedad reumática autoinmunitaria que se presenta con mayor frecuencia en mujeres en una proporción de 10:1, por lo general en edad reproductiva; el embarazo puede activar o disparar la enfermedad. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos y el diagnóstico se establece si el paciente cumple con al menos cuatro de los 11 criterios clínicos establecidos por el *American College of Rheumatology*. La etiología de la enfermedad se desconoce, aunque se ha asociado con factores ambientales, genéticos y hormonales; entre ellos la prolactina (PRL) pareciera tener un papel importante. y en esa época había información controversial acerca de si la hiperprolactinemia está asociada con la actividad de la enfermedad en lupus. El autor pensó que el entender el comportamiento de la PRL podría orientar hacia el origen de la enfermedad o bien controlar mejor la actividad del fenómeno de autoinmunidad. El autor y su equipo decidieron realizar un metaanálisis de lo publicado en ese momento y encontraron que la mayoría de los artículos tenían inconsistencias en cuanto al cálculo del poder del estudio, la sensibilidad de las técnicas utilizadas para determinar la PRL sérica, lo que no permitía hacer una buena evaluación. Sin embargo, alcanzaron a determinar dos escenarios: uno en el cual no se encontraba ninguna asociación y el otro donde sí la había,¹⁰ por lo que les pareció conveniente realizar un ensayo clínico. Realizaron dos estudios (en adultos y en niños) en los cuales describieron la asociación entre los niveles séricos de PRL e hiperprolactinemia con la actividad de la enfermedad en pacientes con lupus; los estudios les permitieron aclarar la controversia que existía desde hace muchos años, especialmente en lo referente a usar las concentraciones séricas de PRL como un marcador de actividad de la enfermedad, como se aprecia en el cuadro 11–1.^{11,12} Paralelamente describieron los anticuerpos antiprolactina en este tipo de pacientes y sus implicaciones en la enfermedad^{11,12} y encontraron que la

Cuadro 11–1. Características clínicas y demográficas de 103 pacientes pediátricos con LES distribuidos en dos grupos (activos e inactivos)

	Con actividad	Sin actividad	
Tamaño de muestra	64	39	
Edad (años)	13.64 ± 2.01	13.87 ± 1.78	** p > 0.005
Mujeres	58 (90.6%)	60 (76.9%)	* p > 0.05
Duración de la enfermedad	24 meses	18 meses	** p > 0.05
Media de niveles séricos de PRL	17.71 ± 11.29	12.79 ± 6.92	P = 0.01
Pacientes con hiperprolactinemia	25 (39.6%)	7 (17.9%)	p = 0.04
Pacientes con anti-PRL	5 (7.85)	2 (5.1%)	** p > 0.05
SLEDAI	1 a 26	0	
Prednisona mg/día	25	15	p < 0.05
X2 test with yates correction of	** Mann-Whitney U test		

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los niveles séricos de PRL y los grupos estudiados. Tomado de: Lupus 2001;11:803–808.

presencia de estos anticuerpos en un pequeño porcentaje de pacientes con lupus podría corresponder a un subgrupo de pacientes. La presencia de anticuerpos anti-PRL parecería perpetuar la hiperprolactinemia¹³ y ser un factor protector en cuanto a la actividad de la enfermedad.¹³

Partiendo de la idea de que la mayor actividad de la enfermedad en los pacientes con lupus refleja una mayor actividad del sistema inmunitario, decidieron investigar si la PRL participa en el proceso de activación de la respuesta inmunitaria, para lo cual diseñaron un modelo *in vitro* con células provenientes de sujetos sanos y de pacientes con lupus, las cuales estimularon en presencia o ausencia de PRL. En los ensayos de proliferación encontraron que al agregar PRL se presenta un efecto aditivo de alrededor de 30% con respecto al estímulo sin PRL, y al bloquear la PRL producida por los propios linfocitos con anticuerpos anti-PRL encontraron una disminución en la proliferación de alrededor de 30%, lo que sugiere que en los pacientes con lupus la presencia de PRL (hiperprolactinemia) aumenta la proliferación de los linfocitos que están respondiendo, que debieran de ser las células que escaparon a la tolerancia (es decir, las autorreactivas), mientras que la depleción de la PRL pudiera controlar esta proliferación. También encontraron que las células del sistema inmunitario producen su propia PRL en forma de dosis-respuesta, es decir: a mayor estímulo, mayor PRL.

En cuanto al proceso de activación de los linfocitos T, establecido a través de la expresión de moléculas coestimuladoras usando un modelo similar con células provenientes también de sujetos sanos y pacientes, estimuladas en presencia o ausencia de PRL, encontraron que la PRL por sí sola no es capaz de activar las células del sistema inmunitario; incluso al agregar PRL a los medios de cultivo con células activadas vía mitógenos o anti-CD3 no se favorece una sobreexpresión de las moléculas estudiadas. Sin embargo, al bloquear la PRL autocrina producida por las propias células en su modelo encontraron que la depleción de PRL disminuye la expresión de estas moléculas, así como la producción de interleucina 2 e interferón γ , lo que sugiere que la PRL por sí sola es incapaz de activar a los linfocitos T, pero que una vez activados éstos, la PRL participa en la expresión de las moléculas coestimuladoras y las interleucinas, actuando probablemente como un factor de crecimiento en la proliferación celular. Utilizando el mismo modelo para el linfocito B encontraron que la adición o depleción de la PRL en los cultivos no modificó la expresión de CD40 y CD86. Sin embargo, en los cultivos a los que se agregó PRL se produjo una mayor producción de anticuerpos, y en particular en los linfocitos provenientes de pacientes con lupus la producción de anticuerpos fue elevada, como se aprecia en la figura 11-1.^{14,15}

Con base en estos resultados decidieron estudiar los mecanismos a través de los cuales la prolactina estaría participando en la regulación de la actividad del sistema inmunitario, en particular en la mediada por las células T reguladoras (Treg). Encontraron que las células Treg expresan constitutivamente el mensaje-

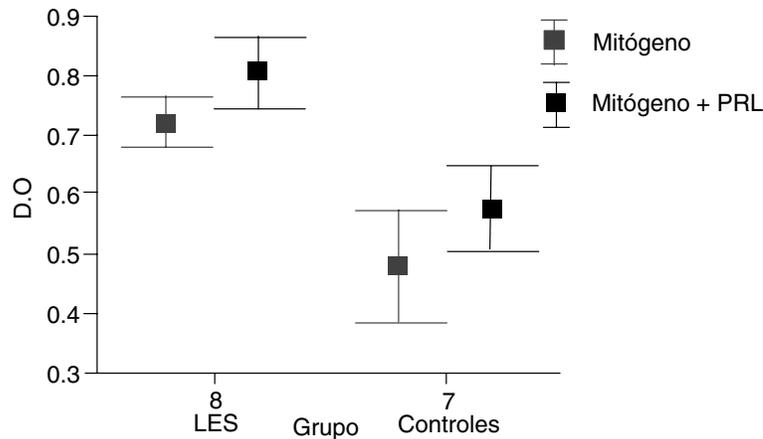


Figura 11–1. Secreción de inmunoglobulinas en cultivos de células mononucleares provenientes de pacientes con lupus eritematoso sistémico y sujetos sanos como control. (Tomado de: *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:769–777.)

ro del receptor de prolactina, a diferencia de las células T efectoras, que requieren estimulación previa con anticuerpos anti-CD3/CD28 para inducir la expresión de dicho receptor. Esta expresión diferencial entre una subpoblación y otra sugiere también una participación diferente de la PRL en la función de estas subpoblaciones celulares. En ensayos funcionales de la regulación ejercida por las células Treg encontraron que la adición de prolactina inhibe el efecto supresor mediado por estas células; la reducción de la supresión en el cocultivo Treg:Teff disminuyó de 37.4 a sólo 13% ($p < 0.05$), como se aprecia en la figura 11–2. Este efecto se acompaña de un incremento en la secreción de citocinas como TNF e IFN- γ , sugiriendo que la prolactina inhibe la función de las células T reguladoras y favorece la proliferación de las células T activadas a través de la inducción de un perfil de secreción de citocinas tipo Th1 como una posible explicación de cómo el estado hiperprolactinéxico en pacientes con lupus podría estar favoreciendo la mayor actividad de la enfermedad al inhibir la regulación de las células Treg.¹⁶

En 2005 se reincorporó a la Unidad la Dra. Karina Chávez Rueda (Maestría y Doctorado en Ciencias Biomédicas), alumna del autor, después de su estancia posdoctoral en el *University College of London*. La Dra. Chávez Rueda abordó esta línea de investigación de la PRL desde la perspectiva de la respuesta de los linfocitos B utilizando modelos de ratón que desarrollan una enfermedad semejante al lupus eritematoso sistémico. Se demostró que la interacción de la prolactina con su receptor participa en el proceso de maduración de los linfocitos B, que los linfocitos B expresan el receptor de prolactina en los diferentes estadios de maduración y que mientras más inmaduros (tanto de bazo como de médula), más

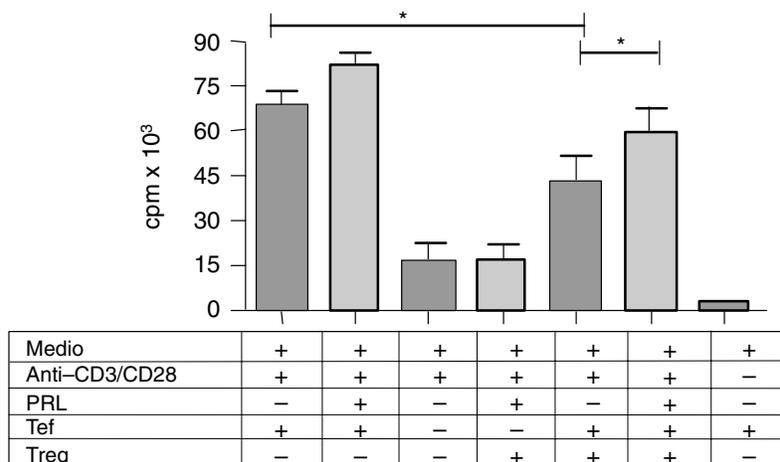


Figura 11–2. Efecto de la prolactina sobre la función de células Treg. (Tomado de: *J Mol Endocrinol* 2012;48:77–85.)

receptores expresan tanto en ratones silvestres como en cepas MRL y MRL/lpr. También se demostró que el incremento de los niveles séricos de prolactina (hiperprolactinemia) en los ratones que tienen el fondo genético para desarrollar lupus (MRL y MRL/lpr) exagera la enfermedad, acompañada de un incremento en la expresión del gen antiapoptótico BIRC5 en los linfocitos B inmaduros (estadio en el que son eliminadas las clonas autorreactivas) y de una disminución de su número absoluto, además de incrementar el número absoluto de los linfocitos B transitorios–1, lo que sugiere fuertemente que las clonas autorreactivas podrían ser rescatadas por la prolactina en la médula ósea y llegar a su siguiente estadio de maduración en el bazo (linfocitos B transitorios–1), porque hay una disminución de linfocitos B inmaduros y un incremento de linfocitos B transitorios–1 en el bazo, evento que no sucede en las cepas control.^{17,18}

Actualmente el autor y su grupo continúan explorando la participación de esta hormona del sistema endocrino en la respuesta inmunitaria y especialmente como un mecanismo que explique los procesos de activación del sistema inmunitario en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias, pero en particular con lupus eritematoso sistémico.

Con el ingreso a la Unidad del Dr. Luis Chávez Sánchez en el año 2005 el autor abrió otra línea de investigación basada en la enfermedad cardiovascular, ya que es la principal causa de muerte de adultos en el mundo, pues causa la muerte a cerca de 17 millones de personas al año. En México constituye un problema creciente que explica más de un tercio del total de las muertes registradas en los últimos años. Esta enfermedad suele ser asintomática y su primera manifestación

puede ser un infarto o la muerte en 62% de los casos en hombres y en 46% en mujeres. Recientemente se demostró que la formación de ateromas esta intrínsecamente relacionada con la respuesta inflamatoria que se establece en la íntima y la media de las arterias. Esta respuesta inflamatoria se inicia con alteraciones en el endotelio vascular que inducen el reclutamiento de células del sistema inmunitario innato (monocitos/macrófagos). En este punto existe controversia en cuanto a cuál o cuáles son los antígenos que disparan la activación de los macrófagos; sin embargo, hay consenso en que a través de los receptores *scavenger* internalizan lipoproteína de baja densidad oxidada (oxLDL) e inducen su activación, caracterizada por la expresión de moléculas coestimuladoras, proteasas, especies reactivas de oxígeno y citocinas proinflamatorias, y finalmente la diferenciación a células espumosas, favoreciendo así el desarrollo de la placa aterosclerosa, la cual conduce a trombosis o infarto agudo de miocardio. La investigación del autor y su grupo va dirigida a que el antígeno que dispara y mantiene esta inflamación es la lipoproteína de baja densidad oxidada, y que lo hace además de los receptores *scavenger* vía moléculas tipo *toll* en el macrófago, favoreciendo el estado de inflamación crónica. Hasta ahora han encontrado que efectivamente los receptores tipo *toll* 2 y 4 reconocen a la LDL oxidada y activan tanto a monocitos como a macrófagos provenientes de sujetos sanos, que esta activación vía receptores tipo *toll* con oxLDL dispara la secreción de citocinas proinflamatorias e incrementa la expresión de HLA-DR y CD86, sugiriendo que la oxLDL es capaz de iniciar la respuesta inflamatoria que se observa en la enfermedad aterosclerosa. Además, con el conocimiento de que los monocitos son una población heterogénea, han sido capaces de definir que los monocitos “intermedios” y los “no clásicos” son los principales productores de TNF- α e IL-6 en respuesta a la LDL mínimamente modificada vía receptores tipo *toll*.^{19,20}

CONCLUSIONES

Desde su conformación, la Unidad de Investigación Médica en Inmunología ha venido desarrollando una cultura de la investigación en su entorno realizando diferentes investigaciones que tratan de encontrar respuestas a los diferentes problemas que se han abordado de acuerdo con el momento histórico. Inicialmente estudiaron la respuesta inmunitaria a la amiba y posteriormente se diversificaron desde la susceptibilidad genética en enfermedades como cáncer gástrico y papilomavirus hasta las enfermedades autoinmunitarias y la aterosclerosis. Actualmente la Unidad cuenta con una base de investigadores jóvenes que permiten pensar que la Unidad podrá continuar evolucionando.

REFERENCIAS

1. **Kretschmer R:** El doctor Bernardo Sepúlveda y la inmunología de amibiasis. En: *Del médico: Homenaje a Bernardo Sepúlveda*. UNAM, 1987:95–101.
2. **Pérez TR, Brandt H:** Amebiasis. En: Marcial Rojas (ed.): *Pathology of protozoan and helminthic diseases*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1971:147–188.
3. **Kretschmer RR, Collado ML, Pacheco MG, Salinas MC, López OM et al.:** Inhibition of human monocyte locomotion by products of axenically grown *Entamoeba histolytica*. *Parasite Immunol* 1985;7:527–543.
4. **Rico G, Ximénez C, Ramos F, Kretschmer R:** Production of the monocyte locomotion inhibitory factor (MLIF) by axenically grown *Entamoeba histolytica*, synthesis or degradation? *Arch Med Res* 1997;28:235–236.
5. **Kretschmer RR, Rico G, Jiménez JA:** A novel anti-inflammatory oligopeptide produced by *Entamoeba histolytica*. *Mol Biochem Parasitol* 2001;112:201–204.
6. **Utrera BD, Velásquez JR, Enciso A, Muñoz CS, Rico G et al.:** An anti-inflammatory oligopeptide produced by *Entamoeba histolytica* down-regulates the expression of proinflammatory chemokines. *Parasite Immunol* 2003;25:475–482.
7. **Silva GR, Morales MME, Blanco FF, Torres SA, Ríos OJ et al.:** The monocyte locomotion inhibitory factor (MLIF) produced by *Entamoeba histolytica* alters the expression of genes related to the wound-healing process. *Int J Pept Res Ther* 2012;18(4):391–401.
8. **Godina GS, Furuzawa CJ, Utrera BD, Alcocer VJ, Terán LM et al.:** Amebic monocyte locomotion inhibitory factor peptide ameliorates inflammation in CIA mouse model by downregulation of cell adhesion, inflammation/chemotaxis, and matrix metalloproteinases genes. *Inflamm Res* 2010;59:1041–1051.
9. Patente (United States Patent) No. 6,524,591 B1; Center for Blood Research Harvard Medicine School. Boston, EUA.
10. **Blanco FF, Quintal MG, Leños A:** Analysis of the association between prolactin and the activity in systemic lupus erythematosus. Influence of statistical power. *J Rheumatol* 1999;26:55–59.
11. **Leños MA, Pascoe LD, Chávez RK, Blanco FF:** Antiprolactin antibodies in systemic lupus erythematosus patients: frequency and correlation with prolactinemia and disease activity. *J Rheumatol* 2001;28:1546–1553.
12. **Blanco FF, Quintal MG, Chávez RK, Leños MA, Berrón PR et al.:** Anti-prolactin autoantibodies in pediatric systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2001;11:803–808.
13. **Blanco FF, Chávez RK, Leños MA:** Analysis of anti-prolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:757–761.
14. **Chávez RAK, Hernández J, Zenteno E, Leños MA, Legorreta HMV et al.:** Identification of prolactin as a novel immunomodulator on the expression of co-stimulatory molecules and cytokine secretions on T and B human lymphocytes. *Clin Immunol* 2005;116:182–191.
15. **Chávez RK, Legorreta HMV, Cervera CH, Sánchez L, Jara LJ et al.:** Prolactin effect on CD69 and CD154 expression by CD4+ cells from systemic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:769–777.
16. **Legorreta HMA, Chávez RK, Montoya DE, Arriaga PL, Silva GR et al.:** Prolactin down-regulates CD4⁺CD25^{hi}CD127^{low}/K regulatory T cell function in humans. *J Mol Endocrinol* 2012;48:77–85.
17. **Ledesma SY, Blanco FF, Fuentes PE, Tesoro CE, Hernández GR et al.:** Increased levels of prolactin receptor expression correlate with the early onset of lupus symptoms and in-

- creased numbers of transitional-1B cells after prolactin treatment. *BCM Immunol* 2012; 13:11.
18. **Legorreta HMV, Flores FR, Blanco FF, Fuentes PEM, Chávez SL *et al.***: Prolactin levels correlate with abnormal B cell maturation in MRL and MRL/lpr mouse models of systemic lupus erythematosus-like disease. Enviado a *Clin. Dev. Immunol.* 2013
 19. **Chávez SL, Chávez RK, Legorreta HMV, Madrid MA, Tesoro CE *et al.***: The activation of TLR2 and TLR4 by minimally modified LDL in human macrophages and monocytes triggers the inflammatory response. *Human Immunol* 2010;71:737-744.
 20. **Chávez SL, Chávez RK, Legorreta HMV, Zenteno E, Ledesma SY *et al.***: The activation of CD14, TLR4, and TLR2 by mmLDL induces IL-1 β , IL-6, and IL-10 secretion in human monocytes and macrophages. *Lipids Health Dis* 2010;9:117.

La investigación en reumatología en el Instituto Mexicano del Seguro Social

Antonio Fraga Mouret, Francisco Aceves Ávila, Leonor Barile Fabris, Rolando Borbón Rosas, Patricia Clark Peralta, Fidencio Cons Molina, María Margarita Deleze Hinojosa, Luis Jaime Elizondo Alanís, Luis Javier Jara Quezada, Francisco Medina Rodríguez, Juan Manuel Miranda Limón, José Moreno Rodríguez, César Ramos Remus, Olga Lidia Vera Lastra, Daniel Xibille Friedmann, Abraham Zozana Nacach

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en general y en los servicios de reumatología en particular, la investigación científica, ya sea básica, epidemiológica o clínica, ha sido y es una de las actividades que junto con la docencia y la atención a los pacientes sustentan la alta calidad del servicio; también forma parte de una herramienta estratégica para estimular la actividad del médico (residente de base o de confianza) y contribuye a mejorar el desempeño institucional de la especialidad.

Durante el sexenio 1946–1952, con la expansión del Instituto se inauguran el primer Hospital General “La Raza” y el Hospital de Gineco–Obstetricia No. 1 y se inicia de manera informal la investigación institucional.

Hace 50 años que se inició el Centro Médico Nacional y se creó el Servicio de Reumatología (1963) a cargo de los doctores Gregorio Mintz Spiro y Antonio Fraga Mouret; a ellos los siguieron el Dr. José Moreno y la Dra. Leonor Barile. Posteriormente se creó el Servicio de Reumatología en el Centro Médico de Occidente, con el Dr. Humberto Orozco como Jefe y después con los doctores César Ramos Remus y Adriana Sánchez Ortiz. Se formalizó en 1972 el Servicio de Reumatología en el Centro Médico “La Raza” a cargo del Dr. Antonio Fraga Mouret, seguido de los doctores Carlos Lavalle, Juan Manuel Miranda y Miguel Ángel Saavedra. También se iniciaron los servicios de reumatología pediátrica en “La Raza” y en el Centro Médico Nacional. Con esta base asistencial y la creación de las Unidades de Investigación Médica se consolidó a través de los años la formación de múltiples generaciones de residentes de la especialidad y médi-

cos de base, quienes con un espíritu inquisitivo y probatorio desarrollan y publican sus hallazgos.

La constante evolución de esta rama de la medicina permitió el desarrollo de las investigaciones epidemiológicas, clínicas, históricas y básicas.

En un estudio bibliométrico de la Institución¹ que abarca la producción científica de 1996 a 2006, las 201 publicaciones en reumatología ocupan el tercer lugar después de la investigación básica y experimental, de salud pública y ocupacional. En dicha publicación destacan cuatro reumatólogos de los treinta con mayor número de publicaciones y de citas acumuladas.

La investigación en reumatología se inicia en la década de 1960 con descripciones de casos clínicos realizadas por un grupo de distinguidos reumatólogos, acompañados de otros especialistas: patólogos, hematólogos, cardiólogos, entre otros.^{2,3} Es importante mencionar que estas publicaciones aparecieron en revistas con arbitraje, en inglés, y en revistas de reconocido prestigio internacional. Así se inició una etapa de alta productividad científica y de reconocimiento internacional a la reumatología mexicana y al IMSS.

Posteriormente, después de la consolidación de los servicios de reumatología del Centro Médico Nacional y del Centro Médico “La Raza”, se inició una etapa de oro de desarrollo académico, que se tradujo en publicaciones hoy consideradas como clásicas en la literatura.⁴⁻⁶

El objetivo de este capítulo es proporcionar a los lectores una visión histórica de la investigación reumatológica del IMSS, así como de las aportaciones de los servicios de reumatología en el país y las contribuciones de los reumatólogos en el progreso de la especialidad.

A través del recorrido de los 50 años se publicaron y difundieron trabajos acerca de distintas enfermedades. Con el paso del tiempo se concretaron distintas áreas de investigación y así emergieron observaciones históricas, clínicas, epidemiológicas y básicas.

Cabe señalar que no es posible tener el registro exacto de los más de 300 trabajos publicados, ya que éstos se imbrican entre autores, servicios, publicaciones con otras instituciones y aquéllos elaborados con grupos de trabajo en el extranjero, por lo que en este escrito se incluirán los artículos que los autores consideran los más importantes de su producción.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artritis reumatoide

Se realizó en conjunto con el Instituto Nacional de Antropología un estudio de paleopatología y la revisión de códices y escritos,⁷ los cuales permitieron suponer

que la artritis reumatoide (AR) ya existía con el continente americano antes de la Conquista. En el Códice Badiano se separa el *morbus articularis* de la gota. En otro documento se describe la primera artrocentesis terapéutica.⁸

Importantes han sido los estudios del impacto familiar, socioeconómico y de incapacidad⁹ de este padecimiento. Se publicaron las manifestaciones variables semanales de la artritis reumatoide temprana. Se determinó la frecuencia de amiloidosis en la artritis reumatoide; se obtuvieron datos interesantes acerca del impacto psicológico y de percepción de la sexualidad causado por la incapacidad debida a artritis reumatoide. En el área terapéutica se comunicaron las experiencias con el uso de sales de oro, ciclosporina, benzotriazina, ciclofosfamida, corticosteroides, inhibidores de Cox-2 y distintas terapias biológicas. Se estudia la posibilidad de tratamiento basado en su patogenia molecular.¹⁰ Se publicaron efectos colaterales poco frecuentes, como miastenia *gravis* con penicilamina o bloqueo cardíaco por cloroquina; además se publicaron los resultados y las complicaciones del uso de las prótesis metacarpofalángicas¹¹ y de agujas de biopsia.

Hiperuricemia y gota

Los escritos de López Hinojosa de 1578 describen con toda puntualidad el cuadro clínico de la gota, descripción hecha un siglo antes que la de Thomas Sydenham.

Se determinan los niveles séricos de plomo en estos pacientes. Por primera vez en la literatura se describe la presencia de tofos oculares y el primer caso con deficiencia de hipoxantina guanina fosforribosil transferasa en México. Se describe¹² la falla del tratamiento hipouricemiente en la nefropatía gotosa establecida.

Osteoporosis

Importantes han sido los estudios epidemiológicos de este padecimiento donde se analizan la prevalencia de fracturas de columna en población asintomática, la prevalencia de osteoporosis y osteopenia¹³ en el país, las diferencias de su frecuencia de acuerdo con la localización geográfica de los pacientes,¹⁴ la frecuencia de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas,¹⁵ así como los factores de riesgo de fractura vertebral en lupus eritematoso sistémico o por el uso de corticosteroides.¹⁶

De gran importancia fue la adecuación de la osteodensitometría empleando valores de referencia mexicanos de acuerdo con la densidad mineral ósea, lo que permitió la estandarización de los densitómetros para el país. De igual importancia fue la determinación de niveles séricos de vitamina D en mujeres posmenopáusicas.¹⁷ Se publicó la utilidad de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo.

Desde el punto de vista terapéutico se estudiaron diferentes bifosfonatos y el apego al tratamiento mensual.

Espondilitis anquilosante

A pesar de que la espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad poco frecuente, se hicieron contribuciones en este campo. Se estudió la posible relación entre factores reumatoides y el cuadro clínico de la enfermedad, y la transferencia del HLB-B27 de la madre al hijo,¹⁸ así como la influencia de HLA DRB1*08 para el desarrollo de EA en mestizos mexicanos. Llamó la atención la descripción del *tamale foot* debido a la acumulación de mucopolisacáridos, la valoración del ecoDoppler en la enfermedad y su relación con uveítis. Se publicó la frecuencia de subluxación atlantoaxoidea y la afectación neurológica,¹⁹ así como los cambios en la articulación temporomandibular. Se demuestra la eficiencia de etanercept en pacientes con daño periférico.

Lupus eritematoso sistémico

Ha sido la enfermedad más estudiada por los reumatólogos mexicanos; en 1961 apareció la primera publicación sobre el significado de las pruebas de laboratorio. Posteriormente se dio a conocer una serie de observaciones clínicas nunca antes publicadas o clínicamente poco descritas, como la arteritis en LES, la presencia de hemorragias en astilla y las publicaciones de una serie de casos de hemorragia pulmonar²⁰ y su tratamiento con dosis masivas de metilprednisolona. Se publicó²¹ el tratamiento de la mielitis transversa en un estudio controlado que hasta ahora se considera como el estándar de oro.

Un área investigada hasta la actualidad sigue siendo el estudio del embarazo, su efecto sobre el LES y viceversa. En ese sentido la primera pregunta de investigación por resolver fue: ¿La fertilidad de las pacientes con lupus eritematoso sistémico es normal o está disminuida? Para responder a esta pregunta se realizó en 1974 el primer estudio⁶ en la literatura mundial que demostraba que la fertilidad de las pacientes era similar a la de las mujeres normales, aunque tenían más complicaciones materno-fetales. Se realizaron en el IMSS importantes estudios en pacientes con LES^{22,23} que analizaban prospectivamente la relación recíproca entre el embarazo y el LES durante un periodo de nueve años en 102 embarazos correspondientes a 75 pacientes con LES. Se observó exacerbación del LES en 60% de las pacientes que iniciaron el embarazo con enfermedad inactiva; sin embargo, este aumento de la actividad era fácilmente controlado y la morbimortalidad de la paciente y su producto disminuyó.

Se estudiaron las alteraciones hormonales durante el embarazo y se encontraron bajos el estradiol y la testosterona, que se correlacionaron con la actividad clínica e inmunitaria y el sufrimiento fetal. En la década de 1980 se estudió la reserva pituitaria con secreción de gonadotropinas y las hormonas LH y FSH fueron normales. Con este estudio funcional se demostró la integridad del eje hipotálamo–pituitaria–ovario.

El estudio controlado de abdomen agudo en LES demuestra la importancia que la laparotomía temprana tiene para la supervivencia del paciente en comparación con la conducta tradicional de observación del paciente.²⁴ Varios estudios recalcan la frecuencia de infecciones en estos pacientes, incluso cuando el enfermo está fuera del hospital.²⁵ En relación a la neuropatía lúpica, fue esencial describir las lesiones microangiopáticas así como la importancia de la trombosis glomerular, ya que representó un hallazgo del mal pronóstico y un antecedente de la descripción de nefropatía por antifosfolípido.²⁶

Desde el punto de vista terapéutico se describió por primera vez el uso de bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida en las manifestaciones neurológicas; asimismo, en un estudio controlado se estudió el efecto favorable de la bromocriptina. De importancia fue la aplicación terapéutica del danazol en las manifestaciones hematológicas del padecimiento.

Síndrome antifosfolípido

A partir de la década de 1990 se inició la línea de investigación de síndrome antifosfolípido, describiéndose exhaustivamente las manifestaciones clínicas y la alteración renal y en el corazón. Se realizó estudio longitudinal de anticuerpos anticardiolipina en mujeres embarazadas. También se describe el síndrome catastrófico incluyendo la participación neurológica²⁷ y se reporta el impacto de género y las manifestaciones clínicas; se incorporó la investigación de este síndrome al registro internacional. Se valida el índice de daño crónico en estos pacientes, se describe la asociación con el síndrome metabólico, así como la disfunción endotelial por tomografía. Se documenta la disminución de pérdida fetal con el uso de prednisona y aspirina, y en un estudio prospectivo el uso de anticoagulantes para evitar las trombosis recurrentes en este síndrome.

Dermatomiositis y polimiositis

Se estudian y se describen por primera vez la ultraestructura y las alteraciones de los músculos en la polimiositis.⁴ Se reporta la estimación isotópica del flujo arterial en este padecimiento, así como su uso para localizar el área de biopsia. Se

describieron por primera vez los trastornos de motilidad esofágica. Se demuestra el polimorfismo de ACTNSR 577X asociado a este padecimiento en la población mexicana, el papel de la inmunidad celular mediada por células contra la mioglobina,²⁸ así como el beneficio de la terapia inmunosupresora y la diferencia de anticuerpos contra anti-Mi-2 y p155/140 en la Ciudad de México y Guadalajara. Se corrobora el beneficio del tratamiento inmunosupresor y de inmunoglobulina IV en casos refractarios.

Esclerosis sistémica progresiva

En este padecimiento se puntualizan las alteraciones endocrinas, incluyendo la hiperprolactinemia y su asociación con hipotiroidismo autoinmunitario. Se correlaciona la cirrosis biliar primaria con la esclerodermia. Se corroboran las alteraciones gastrointestinales y se describen los hallazgos endoscópicos y manométricos en los pacientes. La hipertensión arterial pulmonar y su tratamiento se publican; se reporta el estrés oxidativo en esta enfermedad. Usando suero de esclerodermia se demuestra que la proteína CEP-B es importante para la sobrevivencia del centrómero.

Se evalúan los tratamientos de este padecimiento, así como la administración subcutánea de colágeno polyvinylpyrrolidina²⁹ en lesiones cutáneas, demostrándose que regula hacia la baja las citocinas proinflamatorias.

Vasculitis

En poliarteritis nodosa se informa por primera vez en la literatura mundial la ruptura espontánea de las arterias esplénica y renal, así como un caso de agenesia renal con buena respuesta al tratamiento inmunosupresor.

Takayasu

La enfermedad tiene mayor frecuencia en México en comparación con la literatura sajona. En un estudio con 22 pacientes se observó una respuesta favorable a la terapia con esteroides y con dosis bajas de mantenimiento;⁵ este artículo cambió totalmente la percepción del tratamiento en este padecimiento. Se demostró la ausencia de ANCA³⁰ en los pacientes con este padecimiento. Se crearon los indicadores clínicos para medir su actividad.

Lepra

La descripción de las manifestaciones sistémicas de la lepra lepromatosa, así como su cuadro clínico parecido al LES, permitió definir la vasculitis presente

en este padecimiento durante la reacción leprosa.³¹ Se demostraron anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos.

Enfermedad por adyuvante

Se efectuaron estudios clínicos, radiográficos, histopatológicos y terapéuticos de prótesis de silicón y de aceites. Estos estudios llamaron la atención de las autoridades de salud para reglamentar a las instituciones donde se aplican con fines estéticos.

Psoriasis

Se describe con gran exactitud la artritis psoriásica así como su excelente respuesta a los bloqueadores de factor de necrosis tumoral.

Wegener

En 1966 se describió la granulomatosis de Wegener y posteriormente las características clínicas e inmunitarias, así como su tratamiento en un mayor número de casos.

Behçet

Se reportó por primera vez la perforación del paladar. Se demostró la asociación con HLA-B5 en la población mexicana.

Reiter

Se describe hiperprolactinemia, así como el papel limitado de la sulfasalazina y la discreta mejoría de bromocriptina.

CONCLUSIONES

Llama la atención que los médicos reumatólogos formados en los servicios de la institución, a pesar de conformar un grupo pequeño, sigan conservando el espíritu académico en los lugares donde laboran en la República Mexicana.

La creación de unidades de investigación en el IMSS permitió que varios reumatólogos formaran parte de ellas, y contribuyó a cerrar el espacio entre los investigadores básicos y los clínicos, incrementando la producción científica.

La investigación clínica y epidemiológica es el sustento fundamental para el desarrollo sostenido de la mejoría de la salud de los derechohabientes.

La producción científica de esta especialidad en el IMSS ha sido ampliamente reconocida a nivel local e internacional, y junto con otras instituciones se encuentra en un alto nivel mundial. Para ello se ha trabajado desde un principio en establecer sinergias con otros hospitales, sociedades, grupos colegiados en estas y en otras disciplinas, con lo que se logra incrementar la excelencia en estudios multicéntricos y en consensos locales e internacionales.

En el devenir de los años se han establecido líneas de investigación enfocadas en dilucidar las causas, la evolución, las complicaciones y la terapéutica de los padecimientos más frecuentes o con mayor morbimortalidad, entre ellos LES, AR, síndrome antifosfolípido, osteoporosis, etc., temas inagotables para el estudio.

Es de vital importancia de redefinir o crear líneas de investigación para las enfermedades por envejecimiento de la población.

El IMSS debe propiciar la formación de investigadores clínicos básicos para favorecer el aprendizaje y el intercambio a nivel nacional e internacional, y apoyar con financiamiento metodológico, etc., dentro de sus posibilidades, lo cual redundará en un mayor y mejor prestigio de los médicos y de la reumatología a través de la producción científica en beneficio del paciente.

Los reumatólogos participantes en este ensayo piensan que la reumatología del Instituto sigue cumpliendo con las altas expectativas que ha tenido desde su fundación.

REFERENCIAS

1. **García Gómez F, Maldonado Castillo C, Escamilla Alanís M, Ramírez Méndez F:** *Estudio de la producción científica de los investigadores del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la base de datos Science Citation Index en el periodo 19996–2006: estudio bibliométrico.* IV Seminario Internacional sobre estudios cuantitativos y cualitativos de la ciencia y tecnología.
2. **Mintz G, Fraga A:** Arteritis in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1965;116:55–66.
3. **Tinajero L, Fraga A, Mintz G:** Gold therapy in rheumatoid arthritis. *Prensa Med Mex* 1967;55–66.
4. **Mintz G, González AA, Fraga A:** Ultrastructure of muscle in polymyositis. *Am J Med* 1968;44:216–224.
5. **Fraga A, Mintz G, Valle L, Flores IG:** Takayasu's arteritis: Frequency of systemic manifestations (study of 22 patients) and favorable response to maintenance steroid therapy with adrenocorticosteroids (12 patients). *Arthritis Rheum* 1972;15:617–624.

6. **Fraga A, Mintz G, Orozco J, Orozco JH:** Sterility and fertility rates, fetal wastage and maternal morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1974;1:293–298.
7. **Aceves Ávila FJ, Medina F, Fraga A:** Evidencias paleopatológicas que sugieren la existencia de artritis reumatoide en América desde el 8000 a.C. y en Europa desde el siglo VII. Boletín de la Liga Panamericana contra el Reumatismo.
8. **Aceves Ávila FJ, Delgadillo Ruano MA, Ramos RC, Gómez Vargas LA, Gutiérrez US:** The first descriptions of therapeutic arthrocentesis. A historical note. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(1):180–183.
9. **Lavalle C, Chávez M, Barile L, Fraga A:** Efectos socioeconómicos de la artritis reumatoide. *Rev Med IMSS (Mex)* 1987;25:269.
10. **Moreno J, Vázquez OG, López RR, Medina F:** Hacia un tratamiento no empírico de la artritis reumatoide basada en su patogenia molecular. *Reumatol Clin* 2008;4:19–31.
11. **Fraga A, Reyes CA, Mintz G:** Ruptura de prótesis metacarpofalángicas de silastic. *Anales de Ortopedia y Traumatología* 1975;11:175–179.
12. **Mintz G, Fraga A:** The effect of allopurinol on the gouty kidney. *Arthritis Rheumat* 1968; 11:498 (abstract).
13. **Cons F, Delezé M, Villa A, Calva J et al.:** The prevalence of osteoporosis in an apparently healthy Mexican population. A multicenter study. *J Bone Miner Res* 1997;12(Suppl 1): S248.
14. **Delezé M, Aguirre E, Villa A, Calva J et al.:** Geographic variations in bone mineral density by DEXA in México. *J Bone Miner Res* 1997;12(Suppl 1):247.
15. **Clark P, Cons MF, Delezé M, Morales TJ:** The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin–American countries. The Latin–American Vertebral Osteoporosis Study LA-VOS. *Osteoporos Int* 2009;20(2):275–282.
16. **Morales J, Delezé M, Cons F:** Osteoporosis por corticosteroides: el dilema cotidiano. *Rev Mex Reumat* 1999;14:7–15.
17. **Elizondo AU, Espinoza Zamora JR, Zayas Jaime FJ:** Niveles séricos de vitaminas D en mujeres posmenopáusicas sanas en 4 ciudades de México. *Revista Metabolismo Óseo y Mineral* 2006;4:389–398.
18. **Jiménez BFJ, Arellano J, Pérez RME, Fraga A:** Maternal HLB–B27: Preferential transmission of juvenile ankylosing spondylitis to male offspring. *Arthritis Rheumatism* 1999; 42:S374.
19. **Aceves Ávila FJ, Medina F, Fraga A:** Evidencias paleopatológicas que sugieren la existencia de artritis reumatoide en América desde el 8000 a.C. y en Europa desde el siglo VII. Boletín de la Liga Panamericana contra el Reumatismo.
20. **Barile LA, Jara LJ, Medina RF, García FJL, Miranda LJM:** Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:445–448.
21. **Barile L, Juárez H et al.:** Long term outcome of transverse myelitis in SLE and PAPS. *Arthritis Rheum* 1997;Suppl 40:159.
22. **Mintz G, Niz J, Gutiérrez G, García AA, Karchmer S:** Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 1986;13:732–739.
23. **Saavedra Salinas MA, Carrillo Vázquez SM, Jara Quezada LJ, Miranda Limón JM:** Treatment of systemic lupus erythematosus in the pregnant patient. *Reumatol Clin* 2005;1 (Suppl 2):S46–S51.
24. **Medina F, Ayala A, Jara LJ, Becerra M, Miranda JM et al.:** Acute abdomen in systemic lupus erythematosus: the importance of early laparotomy. *Am J Med* 1997;103:100–105.
25. **Zonana NA, Camargo CA, Yáñez P, Sánchez L, Jiménez Balderas FJ et al.:** Infections

- in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study (Journal Article). *Lupus* 2001;10(7):505–510.
26. **Miranda JM, García TR, Jara LJ, Medina F, Cervera H et al.:** Renal biopsy in systemic lupus erythematosus: significance of glomerular thrombosis. Analysis of 108 cases. *Lupus* 1994;3:25–29.
 27. **Olguín OL, Barile FL, Espinoza L:** Catastrophic antiphospholipid syndrome need for reappraisal. *J Rheumatol* 2001;28:1934.
 28. **Herrera ER, Magaña L, Moreno J, Fraga A, Lavalle C:** Cell-mediated immunity to myoglobin in polymyositis. *Ann Rheum Dis* 1983;42:182–186.
 29. **Furuzawa CJ, Krötzcd E, Barile FL, Alcalá M, Espinosa MR:** Subcutaneous administration of collagen-polyvinylpyrrolidone down regulates IL 1B, TNFa, TGF-B1, ELAM-1 and VCAM-1 expression in scleroderma skin lesions. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:83–86.
 30. **García TR, Noel LH, Reyes PA, Vera Ol, Silveira LH et al.:** Absence of ANCA in Mexican patients with Takayasu's arteritis. *Scand Rheumatol* 1997;26:55–57.
 31. **Medina RF, Bravo G, Jara LJ, Miranda JM, Barile L et al.:** Systemic manifestations in lepromatous leprosy that mimic connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1992;(Suppl 2): A105.

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias

Francisco J. Torres López, Alejandro Gómez Salgado, Margarita Camorlinga Ponce, Federico R. Velázquez Castillo, Lilian Yépez Mulia, María T. Muñoz Álvarez, Samira Muñoz Cruz, Guadalupe Gordillo Pérez, María X. Duque López, Verónica Ponce Castañeda, Ezequiel Fuentes Panana, Rosalía Lira Carmona, Francisco Avilés Jiménez, Nora I. Ríos Sarabia, Carmen Maldonado Bernal, Leopoldo Muñoz Pérez, Onofre Muñoz Hernández

LOS PRIMEROS AÑOS

La UIMEIP nació el 2 de mayo de 1979, cuando el entonces Jefe de los Servicios de Enseñanza e Investigación, el Dr. Carlos Campillo Sáinz, comunica mediante oficio la creación de la División de Investigación de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Aparato Digestivo (DIEIPAD), con el Dr. Onofre Hernández como jefe.

La Unidad se creó atendiendo las necesidades más apremiantes de salud en México en ese entonces, cuando “enteritis y otras enfermedades diarreicas” representaban la segunda causa de mortalidad en el país. Todavía en la década de 1980 las “enfermedades infecciosas intestinales” se mantenían como la segunda causa de mortalidad en el país. La UIMEIP se creó como una extensión del Servicio de Infectología (SI) del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, con la activa participación de médicos infectólogos y residentes del servicio, destacando la labor de los doctores Onofre Muñoz, Héctor Guiscafrec Gallardo y Gonzalo Gutiérrez Trujillo.

Los primeros estudios fueron protocolos clínico–epidemiológicos cuyo objetivo era resolver los problemas clínicos más comunes y los más severos que se atendían en el SI. Para complementar este esfuerzo se integraron a la DIEIPAD

los laboratorios de Virología, bajo el cargo del Dr. Juan Ruiz Gómez, el laboratorio de Parasitología y Bioquímica, con el Dr. Rafael Hernández al frente, y el laboratorio de Bacteriología, entonces dirigido por la Química Aurora D'Amico. Este capítulo pretende describir sólo algunos de los estudios más relevantes publicados por investigadores de la UIMEIP.

Los esfuerzos iniciales estuvieron enfocados en identificar los enteropatógenos asociados a los cuadros severos de deshidratación, a los casos de diarrea crónica y a los de diarrea con sangre. En enterobacterias se buscó la participación de la recién descrita infección por *Campylobacter jejuni* y del grupo poco estudiado de *E. coli* enteropatógena. En uno de los primeros estudios en colaboración internacional se comparó la prevalencia de diversos enteropatógenos en niños con diarrea atendidos en la ciudad de México y en Houston.¹ El estudio mostró que:

- a. Los casos de diarrea eran más severos en los niños mexicanos (probablemente como reflejo de las diferencias nutricionales).
- b. Que *Shigella* fue más común en Houston y rotavirus y *Salmonella* en México.
- c. Mientras que *Shigella* era más frecuente en el verano, rotavirus no presentaba un patrón estacional definido (estudios de esta infección ocuparían a los autores por muchos años, como se describe más adelante).
- d. Ausencia de *E. coli* toxígena en diarrea endémica de ambas poblaciones.
- e. La adquisición de anticuerpos contra *E. coli* toxígena estuvo significativamente asociada a la edad (una observación que los autores confirmarían y extenderían a la mayoría de los enteropatógenos). Por muchos años la infección por *E. histolytica* fue una de las más frecuentes y severas en países como México y un reto era la diferenciación de cepas patogénicas. El problema se abordó en una serie de estudios donde se proponían métodos para diferenciar cepas y usar pruebas serológicas con el mismo fin.²

El modelo de estudiar problemas apremiantes mediante proyectos clínicos que incluían a infectólogos, epidemiólogos y microbiólogos, con la participación continua de residentes, hacía que el conocimiento generado se moviera rápidamente de la investigación clínica a la práctica. Un ejemplo de esto es cuando les tocó a los autores vivir la epidemia de cólera en Latinoamérica y era necesario identificar métodos de hidratación oral que fueran aceptados por las comunidades. Además de identificar alternativas, el grupo se involucró en campañas en hospitales y en comunidades para cambiar las prácticas clínicas en el manejo de la diarrea aguda,³ una acción que después mostró ser muy útil para el manejo de la diarrea asociada a rotavirus, un agente que causa deshidratación severa y que iría cobrando más importancia en los años siguientes; algunos de los estudios al respecto se mencionarán más adelante.

Otro ejemplo fue el estudio de diarrea con sangre en niños donde el análisis microbiológico demostró que en los cuadros de disentería no podía identificarse el agente etiológico en ausencia de cultivos; además, se alertó de la alta frecuencia de resistencia a ampicilina y metronidazol en los agentes más comúnmente asociados, *Shigella*, *Salmonella* y *E. coli* enterohemorrágica.⁴

Desde sus inicios y hasta hace poco tiempo, el grupo de los autores fue laboratorio de referencia para el diagnóstico y el estudio de infecciones virales en el IMSS, en particular de infecciones por VIH, HBV, HCV y otros virus del grupo herpes. Las muestras de pacientes son enviadas desde diferentes partes del país, incluyendo poblaciones rurales, con la dificultad logística y el costo correspondientes. El grupo ha evaluado y comprobado la utilidad del método de gota de sangre en papel filtro, una técnica que permite que unas gotas de sangre obtenidas con lanceta y secadas sobre papel filtro se puedan transportar sin cadena fría, en correo normal, a un laboratorio de referencia, y son suficientes para determinar carga viral y en ocasiones hasta secuenciación de genes asociados a resistencia a antivirales.⁵

INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

A principios de la década de 1980 se describió la emergencia de una infección en algunos países del Norte y se documentó que se comportaba como un oportunista después del uso de antibióticos, sobre todo en adultos mayores. En México, como en otros países, el uso de antibióticos por médicos y pacientes (entonces su prescripción no era controlada) era una práctica muy común y sin ningún apoyo microbiológico, lo que hizo plantear la hipótesis de que en el país la infección por *C. difficile* y los casos asociados de diarrea con sangre o colitis pseudomembranosa serían muy frecuentes, en particular en niños, que eran una población con alta prescripción y automedicación de antibióticos. El primer trabajo mostró que, en efecto, la frecuencia de la infección era alta en niños con diarrea asociada al uso de antibióticos, pero, contrario a lo esperado, su frecuencia fue similar en niños con diarrea no asociada a antibióticos y en niños sanos.⁶ Fue una observación difícil de publicar porque no había ningún antecedente en niños y resultaba poco creíble que este enteropatógeno fuera tan común en niños sanos; sin embargo, estudios posteriores en otros países confirmaron la observación del grupo. Se sabía que *C. difficile* causaba colitis principalmente por la producción de dos toxinas, pero no existía un modelo animal que permitiera estudiar y caracterizar estas enterotoxinas. Junto con un grupo de investigadores de la Universidad de Gotemburgo, Suecia, el grupo desarrolló un modelo experimental en rata donde describieron la capacidad diarreogénica y el daño a la pared intestinal causada por las

toxinas A y B.⁷ Este modelo animal sería usado por diferentes grupos internacionales involucrados en el estudio de este patógeno. Uno de los trabajos más citados es el reporte que hizo el grupo sobre la existencia de una cepa que producía toxinas atípicas genéticamente y que presentaba una actividad modificada sobre células en cultivo y en modelos animales.⁸ En años siguientes publicaron una serie de observaciones en el estudio de esta infección y debido a esta trayectoria los invitaron a dirigir un esfuerzo para desarrollar una vacuna en una iniciativa con investigadores de las Universidades de Harvard y Boston, que culminó con una formulación muy eficaz para prevenir enfermedad en un modelo animal altamente sensible, el hámster.⁹ Esta formulación terminó como patente internacional y es una propuesta que ha vuelto a generar interés ante la reemergencia de la infección, ahora por una cepa con mayor virulencia que las circulantes inicialmente cuando se describió en la década de 1980. En México también se ha observado un aumento importante de casos tanto en población adulta como en niños, y el laboratorio de los autores ha sido buscado para hacer el diagnóstico en casos sospechosos.

INFECCIÓN POR ROTAVIRUS

Las enfermedades diarreicas continúan siendo una de las principales causas de enfermedad y muerte en niños menores de cinco años de edad en todo el mundo, en particular en países menos desarrollados, como México. En este país se confirmó que el mejoramiento de las medidas de saneamiento ambiental ha contribuido al descenso de las tasas de morbimortalidad por diarrea. Sin embargo, la persistencia de picos de mayor mortalidad por diarrea durante la temporada de otoño–invierno sugirió la participación de rotavirus como agente causal e hizo evidente la necesidad de un programa de vacunación específico.¹⁰ Un estudio de costo–efectividad que realizaron en niños mexicanos mostró que un programa de vacunación universal contra rotavirus en México sería una medida de prevención adecuada.¹¹

En ruta para el desarrollo de una vacuna, los primeros estudios del grupo de los autores fueron clínico–epidemiológicos para conocer la historia natural de la infección. Con este objetivo construyeron una cohorte de 200 niños que siguieron desde el nacimiento hasta los dos años de edad, en la que observaron la presencia de infecciones repetidas por rotavirus. La primoinfección se asoció a casos más graves, mientras que las subsecuentes reinfecciones fueron menos severas, hasta llegar a ser asintomáticas. Se demostró que dos infecciones por rotavirus, ocurridas de manera natural, previenen 100% el riesgo de padecer un episodio subsecuente de diarrea grave por rotavirus, aunque no previenen en su totalidad el ries-

go de nuevos episodios de diarrea por rotavirus de menor gravedad, ni tampoco el de infección asintomática. Esta información contribuyó al desarrollo de nuevas vacunas contra rotavirus, al sugerir que al menos se requerirían dos dosis de una vacuna para prevenir las formas más graves de la enfermedad, pero advirtiendo que no se evitarán todos los episodios causados por rotavirus ni se logrará la erradicación de las cepas salvajes circulantes.¹²

En el desarrollo de una nueva vacuna contra rotavirus participaron en el diseño, el desarrollo y el análisis de un estudio de fase III, con la participación de 13 países de América Latina y Finlandia, el cual mostró que la vacuna humana atenuada es una vacuna eficaz y segura.¹³ Con estos resultados participaron activamente en la gestión ante la Secretaría de Salud para promover la inclusión de esta vacuna en el Programa Nacional de Vacunación Universal. Asimismo, una vez implementado el Programa de Vacunación contra rotavirus en niños mexicanos, realizaron el estudio de fase IV más grande realizado para cualquier vacuna contra rotavirus en el mundo, en el cual se mostró que la vacuna de rotavirus humana atenuada tiene un riesgo significativo menor de invaginación intestinal que el observado previamente con la vacuna recombinante de mono *Rhesus*-humano, retirada del mercado luego de su uso universal en EUA, y que su beneficio supera los potenciales riesgos.¹⁴ Estos resultados contribuyen a aclarar dudas sobre la seguridad de esta vacuna y refuerzan el continuar con su aplicación tanto en poblaciones mexicanas como en otros países.

INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

En 1982 se publicó la infección por *H. pylori* en el estómago de pacientes con úlcera péptica y muy pronto se describió su asociación con el cáncer gástrico; este descubrimiento tuvo un impacto muy importante en la práctica médica y sus descubridores se hicieron acreedores al Premio Nobel de Medicina en 2005. Desde 1995 los autores se han enfocado en el estudio de *H. pylori*, un bacilo gramnegativo, pleomórfico, que se encuentra en la mucosa gástrica del estómago humano y se ha asociado con diferentes enfermedades digestivas. La implicación de estas bacterias en la gastritis crónica activa, su asociación con la úlcera gastroduodenal y su inclusión en 1994 entre los agentes carcinogénicos tipo 1 por parte de la IARC (grupo de estudio del cáncer, perteneciente a la Organización Mundial de la Salud) lo ha convertido en uno de los microorganismos de mayor interés en la patología humana.

En uno de los primeros trabajos del grupo con esta infección, estudiaron más de 11 000 sueros de individuos de todas las edades y todos los estados de la República Mexicana y describieron que la infección ocurre muy temprano en la vida,

y a los 10 años de edad casi 50% de los niños ya adquirieron la infección y aproximadamente 80% de los adultos la presentan.¹⁵ Este reporte se ha convertido en una referencia nacional e internacional para describir la prevalencia de la infección en México. La infección por *H. pylori* tiene una alta prevalencia en países en desarrollo y se adquiere durante la niñez, aunque las consecuencias de esta infección sobre la salud de los niños han sido poco estudiadas. Una vez reconocida la alta prevalencia de la infección en niños, realizaron estudios para conocer la fisiopatogenia de la infección a esta edad. En un periodo de 10 años estudiaron a casi 600 niños atendidos en el servicio de gastroenterología del Hospital de Pediatría en el Centro Médico Nacional, principalmente por dolor abdominal recurrente, y sólo identificaron cuatro casos de úlcera péptica, y éstos tuvieron otra etiología. No observaron un solo caso de atrofia gástrica o de MALT–linfoma; además, mediante ensayos clínicos con diferentes esquemas de tratamiento llegaron a la conclusión de que *H. pylori* tampoco tiene un papel en el desarrollo de dolor abdominal recurrente. Estas observaciones fueron resumidas en una exhaustiva revisión que hicieron junto con otros expertos de diferentes países y donde presentaron diversos aspectos epidemiológicos, inmunitarios, morfológicos y clínicos de la infección en niños, con una serie de recomendaciones para su manejo; es también una publicación de las más referidas en el área.¹⁶ En estudios posteriores analizaron la respuesta de la mucosa gástrica a la infección en edad pediátrica y encontraron una respuesta inflamatoria aguda, con infiltración de neutrófilos, eosinófilos y aumento de interleucina 8, además de un incremento significativo en la proliferación a lo largo de las glándulas epiteliales.^{17,18}

A través de diferentes estudios epidemiológicos en población escolar de bajo nivel socioeconómico los autores se han acercado al conocimiento de esta infección en edad pediátrica, donde han hecho varias observaciones. Han descrito que la prevalencia de esta infección en población escolar de bajo nivel socioeconómico en la ciudad de México es alta: 38% (IC 95% 34.9 a 41.1), y que la frecuencia de cepas CagA positivas, uno de los principales factores de virulencia de la bacteria asociados a enfermedad grave, es mayor de 70%. La tasa de incidencia anual de la infección por *H. pylori* fue de 6.4 casos por cada 100 escolares seguidos durante un año y la tasa de reversión espontánea de la infección es de 4.7 casos/año. Por ello estas observaciones sugieren que en los niños suceden eventos de adquisición y de eliminación espontánea de la bacteria con una frecuencia mayor de la que hasta ahora se conocía.¹⁹ Encontraron que la deficiencia de hierro muestra asociación específica con infección activa por *H. pylori* en niños de baja estatura para su edad. Además, observaron que se logra mayor incremento en la hemoglobina en niños con infección activa por *H. pylori* y deficiencia de hierro o anemia (o de ambos) si como parte del tratamiento, además de la suplementación con hierro, se incluye la erradicación de la bacteria. En escolares con la infección y con deficiencia de hierro al inicio del seguimiento, la suplementación con hierro se

asoció con una mayor tasa de eliminación espontánea de la infección.²⁰ También encontraron que la infección tiene un efecto negativo sobre el crecimiento de la estatura en la población escolar y que la magnitud del efecto depende del tiempo durante el cual los escolares presentan la infección. Esta asociación se encontró tanto en el análisis de datos transversal de los datos basales como en el análisis de datos longitudinales durante el seguimiento.²¹

En México el cáncer oscila actualmente entre la segunda y la tercera causa de muerte por cualquier causa y el cáncer gástrico es el segundo en mortalidad, razón por la cual en los últimos años los autores le han dedicado un gran esfuerzo al estudio de este tumor. Un área de interés de sus estudios fue caracterizar la respuesta inmunitaria en pacientes con diferentes grados de enfermedad, y encontraron que en los pacientes con cáncer la respuesta de tipo IgG a *H. pylori* y al factor de virulencia CagA disminuye significativamente comparada con la respuesta de los individuos con gastritis,²² lo que refuerza la hipótesis de que una mucosa gástrica con lesiones precancerosas deja de ser un hábitat permisible para la colonización por *H. pylori* y la infección va desapareciendo de la mucosa gástrica. Actualmente un área de particular interés para el grupo es la búsqueda de biomarcadores que les permitan identificar a individuos en riesgo de desarrollar cáncer gástrico, así como a individuos que presenten lesiones tempranas de cáncer y en los que todavía se pueda prevenir o curar la enfermedad. Han buscado polimorfismos en genes responsables de la respuesta inflamatoria e identificado mutaciones en genes de TLRs y genes de cromosoma 6 en que se asocian significativamente con cáncer gástrico, y son biomarcadores con potencial de uso clínico que deberán valorarse en estudios clínicos.^{23,24} En el mismo sentido, valoraron la utilidad de pruebas serológicas como biomarcadores de lesiones precancerosas y cáncer gástrico en pacientes de tres países de Latinoamérica y encontraron que su desempeño varía entre los países, aunque la respuesta IgG a la proteína CagA mostró ser útil en la identificación de lesiones precancerosas y cáncer gástrico en los tres países.²⁵

A pesar de existir evidencias experimentales de la importancia de algunos genes de *H. pylori* en el desarrollo de cáncer gástrico, no existían reportes de la expresión *in vivo* en pacientes de los genes asociados a virulencia. Mediante el uso de RT-PCR se realizó un análisis de la expresión de los genes de la isla de virulencia cag PAI *in vivo* en pacientes con gastritis no atrófica, úlcera duodenal y cáncer gástrico, y encontraron que la expresión de los genes de virulencia fue mayor en las biopsias de los pacientes con cáncer gástrico que en las biopsias de los pacientes con úlcera duodenal y gastritis no atrófica. Estos resultados sugieren que probablemente la expresión de los genes de la isla sea una respuesta a las condiciones ambientales que prevalecen en la mucosa gástrica en los pacientes con cáncer como una forma de adaptación de la bacteria al elevado pH y a condiciones hostiles que prevalecen en el cáncer gástrico, en comparación con la aci-

dez presente en la mucosa de pacientes con gastritis y ulcera duodenal.²⁶ En el estudio de genes de virulencia han encontrado un polimorfismo en el gen *cagE* que mostró estar significativamente asociado a cáncer gástrico, lo que sugiere su potencial uso como biomarcador.²⁷

Las tasas más altas de mortalidad por cáncer gástrico se presentan en Latinoamérica, particularmente en los países andinos y en Centroamérica. Recientemente los autores han participado en un esfuerzo multinacional para evaluar la factibilidad de programas de erradicación masiva en estos países y probado diferentes esquemas de tratamiento usando en todos los países medicamentos genéricos para abatir costos, en un diseño basado en población abierta. Sus resultados mostraron que un esquema triple (inhibidor de bomba de protones más amoxicilina más claritromicina) por 14 días mostró superioridad vs. otros esquemas.²⁸ Este estudio también les permitió la consolidación de una red de estudio latinoamericano mediante la cual estudiaron la reinfección a un año de la campaña de erradicación y reportaron recurrencia de la infección en aproximadamente 10% de los casos, con algunas diferencias entre países.²⁹ Los autores han revisado en reuniones regionales la situación clínica, la patología y la microbiológica de enfermedad asociada a *H. pylori* y elaborado un consenso latinoamericano para el manejo clínico de casos asociados a la bacteria con recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento, basados en evidencias (manuscrito sometido a publicación).

INFECCIÓN POR EPSTEIN–BARR

El cáncer gástrico permanece como la segunda causa de mortalidad por cualquier tumor, con una sobrevivencia a los cinco años menor de 20%; considerando el impacto de este cáncer, los autores ampliaron el estudio de otros agentes asociados a este tumor. El virus de Epstein–Barr (EBV) es un virus oncogénico de la familia de los herpesvirus que exhibe tropismo por linfocitos B y células epiteliales del tracto digestivo superior; en ambos tipos celulares el EBV ha sido asociado con procesos tumorales: linfomas de Hodgkin, de Burkitt y de individuos inmunocomprometidos en linfocitos B, carcinomas de lengua, nasofaríngeos y en el cáncer de estómago.³⁰

Un metaanálisis encontró que cerca de 10% de los cánceres gástricos son EBV positivo, de preferencia asociado a la región proximal del estómago (cardias o cuerpo) y al tipo difuso de Lauren y es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres.³¹ Aunque estos datos son controversiales, porque la mayoría de los estudios se basan en el cáncer gástrico tipo LEL y las características de los tumores EBV positivos de los tipos más comunes son menos claras. Buscando encontrar la relación de EBV con cáncer gástrico en México, el grupo de los autores

analizó por PCR 98 muestras de tumor y 162 de tejido control no tumoral, aislado de pacientes con cáncer gástrico. En este análisis encontraron nueve muestras de tumor positivas y dos de tejido control, lo que corresponde a 9.7 y 1.2% de las muestras analizadas, respectivamente. La relación de momios entre el tejido tumoral y el control indica que existe un riesgo 10 veces mayor de que el tumor esté infectado por EBV, lo cual apoya la especificidad de la infección. Interesantemente, los tumores positivos a EBV se encuentran enriquecidos por patrones histológicos raros en cáncer gástrico, como el patrón de bordado (o *lace pattern*), el patrón cribiforme y la presencia de células tumorales grandes con citoplasmas claros. Estos patrones histológicos no se encontraron en las muestras EBV negativas (sometido a publicación).

También se analizaron 333 niños con dolor abdominal recurrente, se les tomó una biopsia para análisis histopatológico y una muestra de suero en la que se midieron anticuerpos contra EBV, contra *H. pylori* y contra el principal factor de virulencia bacteriano CagA. Este análisis encontró que el estar infectado por ambos, *H. pylori* y EBV, confiere 3.9 veces más riesgo de desarrollar gastritis con actividad severa que el estar infectado con sólo *H. pylori*. Este análisis sugiere que ni siquiera los pacientes infectados con las cepas bacterianas más patogénicas CagA positivas desarrollan gastritis severa, y que la presencia del virus es necesaria para desarrollar un daño más severo a la mucosa gástrica.³² En resumen, el trabajo de los autores sugiere una participación importante de EBV en el desarrollo de CG, iniciando desde lesiones inflamatorias tempranas durante la niñez; indica además la importancia de hacer una evaluación conjunta de *H. pylori* y EBV en lesiones gástricas como probable factor pronóstico de su evolución a lesiones más severas.

PARTICIPACIÓN DE INFECCIONES VIRALES EN SARCOMAS PEDIÁTRICOS

El retinoblastoma es un tumor intraocular maligno de la infancia temprana que se origina en la retina, afecta a uno o a ambos ojos, y la forma bilateral o hereditaria de esta enfermedad es considerada como el modelo más robusto en el que se ha estudiado la predisposición genética a padecer cáncer en humanos. Sin embargo, existen observaciones epidemiológicas que sugieren la participación de factores ambientales. De particular interés para el grupo, estas observaciones indican la participación de agentes infecciosos, probablemente de carácter viral y de transmisión sexual, así como aspectos nutricionales maternos. Un miembro de esta Unidad, junto con un grupo de la Universidad de Columbia, fue el primero en reportar secuencias de virus de papiloma humano en retinoblastoma.³³ Esta

aportación se encuentra ya referida en diversos libros de texto tanto de la oncología como de la oftalmología pediátrica. (*Retina*. 5ª ed. Elsevier Ryan & Schachat & Wilkinson & Hinton & Sadda & Wiedemann. Cap. 128. Retinoblastoma 2012; *Pediatric hematology and oncology*. 1ª ed. Estlin EJ, Gilberston RJ, Wynn RF (eds.). Cap. 18. Retinoblastoma 2010). Para comprender estos factores etiológicos y la probable participación de un virus en el origen de este tumor los autores estudiaron a los pacientes afectados desde lo epidemiológico hasta lo biológico a través de un ambicioso estudio de casos y controles. Para lograr esto reclutaron prospectivamente a familias de niños afectados por retinoblastoma que son atendidos tanto en el Hospital de Pediatría del IMSS del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” como en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” de la Secretaría de Salud, a través del invaluable apoyo de los oftalmólogos, patólogos y oncólogos pediatras de estos hospitales. El equipo de trabajo es interdisciplinario y multiinstitucional, en el que además colaboran epidemiólogos y especialistas en nutrición de la Universidad de Columbia, Nueva York, así como del Instituto Nacional de Salud Pública de la Secretaría de Salud. En el estudio de los casos y sus familias emplearon herramientas epidemiológicas que les han permitido delinear y profundizar en los factores de riesgo para la forma no hereditaria de la enfermedad.³⁴⁻³⁶ En el aspecto biológico la búsqueda de agentes virales los ha conducido a estudiar tejidos tumorales con diversos métodos experimentales, entre ellos cultivos primarios y herramientas de biología molecular incluyendo el estudio del transcriptoma, del genoma y del miRNOMA, así como la aplicación de herramientas bioinformáticas. La meta es encontrar las causas de este tumor, con la esperanza de poder prevenir su aparición o detectar a los pacientes en etapas más tempranas.

INFECCIÓN POR *BORRELIA BURGDORFERI*

En las últimas décadas la incidencia de enfermedad de Lyme se ha incrementado y en Europa se reporta una incidencia de 100 a 130 casos por cada 100 000 habitantes, y la prevalencia de infección por *Borrelia* en garrapatas es de 13.7%, mientras que en seres humanos varía de 10 a 27%. En el año 2010 se reportaron unos 65 500 casos nuevos anuales, principalmente en Norteamérica y Europa (*Centers for Disease Control and Prevention, Lyme disease*. Atlanta, 5 de abril de 2012. Disponible en: <http://www.cdc.gov/lyme/>.) Hasta hace poco tiempo se pensaba que ésta era una infección emergente que sólo existía en países del Norte, donde se documentó la infección en vectores y reservorios que sostienen el ciclo enzoótico de transmisión. En México desde la década de 1980 se describieron algunos casos sugerentes de enfermedad de Lyme, pero no se confirmó el diagnós-

tico con soporte de laboratorio. Buscando evidencias de la existencia de la infección en México, los autores hicieron un estudio inicial de seroprevalencia con sueros de todos los estados de la República Mexicana y encontraron una prevalencia nacional de 0.3%, aunque la frecuencia fue mayor en algunos estados del norte y el centro del país.³⁷ Esto los llevó a la búsqueda de la infección en casos clínicos y reportaron por primera vez casos de manifestaciones cutáneas asociadas a infección por *B. burgdorferi* en Latinoamérica;³⁸ este reporte representó la aceptación internacional de que Lyme existe también al sur de EUA. Para ampliar estas observaciones los autores buscaron la presencia de la infección en garrapatas permisibles y encontraron *B. burgdorferi* en estados del noreste de México.³⁹ En estudios posteriores se amplió la búsqueda del vector infectado a estados distribuidos en toda la República y se reportó un mapa de distribución nacional que modela las zonas donde potencialmente existe enfermedad de Lyme en el país.⁴⁰ En años recientes los autores han ampliado y confirmado casos de Lyme en pacientes mexicanos con manifestaciones neurológicas, tanto niños como adultos, principalmente en pacientes del centro y el norte del país.

Es importante señalar que la mayoría de los casos clínicos que han confirmado en el Centro del país han visitado los parques nacionales de La Marquesa y del Nevado de Toluca; más aún, en una búsqueda dirigida encontraron garrapatas y roedores infectados con *B. burgdorferi* en estos parques.

Esta información la han presentado en diferentes foros para alertar a sanitarias, médicos y microbiólogos sobre la existencia de zonas de riesgo en áreas de recreación muy visitadas.

En la actualidad se han convertido en el laboratorio de referencia en México y el único que ofrece pruebas diagnósticas para la enfermedad de Lyme, y reciben casos de toda la República. Muy recientemente han encontrado evidencias de infección mixta en garrapatas y roedores de tres parques nacionales, que además de *B. burgdorferi* presentan infección con *Ehrlichia* spp. (manuscrito en preparación).

INFECCIÓN POR *TRICHINELLA SPIRALIS* Y *GIARDIA LAMBLIA*

La triquinelosis y la giardiosis causadas por el nematodo *T. spiralis* y el protozoario *G. lamblia*, respectivamente, son consideradas actualmente como enfermedades reemergentes de considerable importancia en México y en países en vías de desarrollo. La respuesta inmunitaria tiene un papel importante en el control de estas parasitosis, con la participación de las células cebadas como una de las principales líneas de defensa temprana contra estos parásitos. El estudio de la res-

puesta inmunitaria inducida en el hospedero contra estos parásitos permitirá el diseño de vacunas y estrategias de control de estas parasitosis.

En el grupo de los autores han caracterizado moléculas específicas de estos parásitos que participan en la activación de células cebadas mediante un mecanismo de inmunidad innata.^{41,42}

Como marcadores de activación se ha medido la liberación de histamina y trip-tasa, así como de interleucinas que participan en la protección contra la triquinelosis (IL-4, TNF- α) y la giardiosis (IL-6, TNF- α). Una aportación de gran importancia en el área es la descripción que hicieron de la activación de las células cebadas por *T. spiralis* y *G. lamblia* de manera independiente de anticuerpos, que es el mecanismo generalmente estudiado.

Además, demostraron que la célula cebada estimulada por *G. lamblia* es productora de citocinas interleucina 6 y factor de necrosis tumoral, importantes en la protección contra estas infecciones.⁴³

En el estudio de estas parasitosis también se ha tenido la colaboración internacional de grupos de investigación del *Laboratoire Central de Recherches Vétérinaires*, CNEVA, Alfort, Francia, y de la Universidad de Alberta, Edmonton, Canadá.

En relación al diagnóstico de triquinelosis, en países europeos que cuentan con métodos diagnósticos eficaces se han reportado brotes de triquinelosis humana por consumo de carne de equino. Sin embargo, en México los mataderos rurales no inspeccionan la carne de caballo para la presencia del parásito *Trichinella spiralis*; esto sólo se hace en los mataderos TIF, que exportan carne de caballo a países europeos. La falta de sensibilidad del método de diagnóstico empleado en los mataderos TIF ocasionó que en 1994 se exportara a Francia una canal infectada con *T. spiralis* que causó la enfermedad a seis individuos. Los autores han implementado el empleo de métodos moleculares sensibles y específicos que han permitido diagnosticar la presencia del parásito en mataderos TIF y rurales,⁴⁴ y en donde parte de su producción se destina para el consumo de la población mexicana. Este estudio se hizo en colaboración con el INIFAP y con la Universidad Autónoma Metropolitana.

Aunque en la actualidad existen varios posibles candidatos para una vacuna contra la triquinelosis, a la fecha todavía no hay ninguna vacuna disponible. El grupo de los autores, en colaboración con la Unidad de Investigación Médica en Inmunología del Centro Médico “La Raza”, ha logrado desarrollar una vacuna empleando un modelo murino de triquinelosis que ofrece una protección contra la infección con *T. spiralis* de aproximadamente 62%. Este estudio demostró la utilidad de la *Salmonella* como un portador de epítopes de nematodos, proporcionando un sistema para la aplicación de vacunas contra parásitos intestinales.⁴⁵ Actualmente continúan con el estudio de marcadores inmunitarios con el objetivo de mejorar esta vacuna.

SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE NUEVOS COMPUESTOS ANTIPROTOZOARIOS Y ANTIHELMÍNTICOS

En la actualidad existe la necesidad de contar con alternativas en el tratamiento de parasitosis ocasionadas tanto por protozoarios como por helmintos, debido principalmente a la falla terapéutica observada en el tratamiento de estas parasitosis; dicha falla es ocasionada por un lado por la presencia de parásitos resistentes a los fármacos de elección y, por el otro, al abandono del tratamiento debido a los efectos secundarios que los fármacos en uso actual causan. En los últimos años los autores han desarrollado proyectos con el objetivo de diseñar y evaluar compuestos sintéticos con actividad antiparasitaria. En este esfuerzo han colaborado con la Unidad de Investigación Médica en Farmacología de Productos Naturales del IMSS, con la Facultad de Química de la UNAM, con la *Agricultural University* de Polonia, así como con la Universidad de Irlanda del Norte. A la fecha han sintetizado nuevos compuestos que presentaron actividad antiprotozoaria y antihelmíntica tanto *in vitro* como en modelos animales de infección intestinal y sistémica,⁴⁶ que además presentan mejores características fisicoquímicas como estabilidad y solubilidad. Estas propiedades físicas y biológicas permiten proponer su uso contra infecciones intestinales y sistémicas como: neurocisticercosis, tripanosomiasis, leishmaniosis, giardiasis, triquinelosis, entre otras. Actualmente están analizando los posibles mecanismos de acción de estos compuestos tanto en viabilidad como en alteración bioquímica y morfológica contra diferentes parásitos.

INFECCIÓN POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Considerando el creciente número de casos de tuberculosis multidrogorresistentes (MTMDR) en México y otros países, los autores colaboran con la Unidad de Investigación Médica en Farmacología de Productos Naturales en la búsqueda de compuestos activos contra MTMDR y reportaron la actividad del ácido ursólico contra cepas multidrogorresistentes.⁴⁷ Este descubrimiento llevó a registrar una patente en la cual se propone validar la utilidad clínica del compuesto en pacientes. Se logró la implementación de un método de diagnóstico molecular basado en un sistema de PCRs para la detección de infecciones extrapulmonares causadas por micobacterias pertenecientes al complejo *M. tuberculosis* y al complejo *M. avium*, las cuales son enfermedades de difícil diagnóstico debido a la baja carga bacteriana contenida en dichas muestras, y el cuadro clínico no es

específico para este tipo de infecciones. Además, aún no hay pruebas de laboratorio específicas y sensibles que aporten resultados confiables para realizar dicho diagnóstico y ofrecer el tratamiento adecuado a los pacientes. El método se aplica ya a pacientes pediátricos y adultos de diferentes hospitales y es usado como base para ofrecer un tratamiento más dirigido a pacientes; el trabajo aún está en revisión para publicarse y un registro de patente está en proceso.

PRODUCTIVIDAD

En su trayectoria, la Unidad ha graduado aproximadamente a 60 alumnos de licenciatura, 30 de especialidad, 35 de maestría y 20 de doctorado; asimismo, se han hecho tres estancias posdoctorales. Se han publicado cerca de 200 artículos en revistas con índice internacional e impacto registrado en el JCR. Se ha participado en desarrollos que han generado patentes, uno ya registrado y dos en trámite. Investigadores de la UIMEIP han sido acreedores a unos 50 premios nacionales e internacionales.

REFERENCIAS

1. **Pickering LK, Evans DJ Jr, Munoz O, DuPont HL, Coello RP et al.:** Prospective study of enteropathogens in children with diarrhea in Houston and Mexico. *J Pediatr* 1978;93:383–388.
2. **Gómez DA, Martínez GMD, Garduno EJ, Garduno RG, Valadez SA et al.:** Humoral immune response to *E. histolytica*/*E. dispar* during the first year of life. A cohort study. *Arch Med Res* 1997;Spec. No:325–326.
3. **Gutiérrez G, Guiscafre H, Bronfman M, Walsh J, Martínez H et al.:** Changing physician prescribing patterns: evaluation of an educational strategy for acute diarrhea in Mexico City. *Med Care* 1994;32:436–446.
4. **Torres J, González AS, Pérez R, Munoz O:** Inappropriate treatment in children with bloody diarrhea: clinical and microbiological studies. *Arch Med Res* 1995;26:23–29.
5. **Álvarez Muñoz MT, Zaragoza RS, Rojas MO, Palacios SG, Vázquez RG et al.:** High correlation of human immunodeficiency virus type-1 viral load measured in dried-blood spot samples and in plasma under different storage conditions. *Arch Med Res* 2005;36:382–386.
6. **Torres JF, Cedillo R, Sánchez J, Dillman C, Giono S et al.:** Prevalence of *Clostridium difficile* and its cytotoxin in infants in Mexico. *J Clin Microbiol* 1984;20:274–275.
7. **Torres J, Jennische E, Lange S, Lonnroth I:** Enterotoxins from *Clostridium difficile*; diarrhoeogenic potency and morphological effects in the rat intestine. *Gut* 1990;31:781–785.
8. **Torres JF:** Purification and characterization of toxin B from a strain of *Clostridium difficile* that does not produce toxin A. *J Med Microbiol* 1991;35:40–44.
9. **Torres JF, Lyerly DM, Hill JE, Monath TP:** Evaluation of formalin-inactivated *Clostridium difficile* vaccines administered by parenteral and mucosal routes of immunization in hamsters. *Infect Immun* 1995;63:4619–4627.

10. **Velázquez FR, García LH, Rodríguez E, Cervantes Y, Gómez A et al.:** Diarrhea morbidity and mortality in Mexican children: impact of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:S149–155.
11. **Constenla D, Velázquez FR, Rheingans RD, Antil L, Cervantes Y:** Economic impact of a rotavirus vaccination program in Mexico. *Rev Panam Salud Púb* 2009;25:481–490.
12. **Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL et al.:** Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996;335:1022–1028.
13. **Ruiz PGM, Pérez SI, Velázquez FR, Abate H, Breuer T et al.:** Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11–22.
14. **Velázquez FR, Colindres RE, Grajales C, Hernández MT, Mercadillo MG et al.:** Post-marketing surveillance of intussusception following mass introduction of the attenuated human rotavirus vaccine in Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:736–744.
15. **Torres J, Leal HY, Pérez PG, Gómez A, Camorlinga PM et al.:** A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998;178:1089–1094.
16. **Torres J, Pérez PG, Goodman KJ, Atherton JC, Gold BD et al.:** A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Med Res* 2000;31:431–469.
17. **Camorlinga PM, Avilés JF, Cabrera L, Hernández PR, Muñoz O et al.:** Intensity of inflammation, density of colonization and interleukin-8 response in the gastric mucosa of children infected with *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2003;8:554–560.
18. **Munoz L, Camorlinga M, Hernández R, Giono S, Ramón G et al.:** Immune and proliferative cellular responses to *Helicobacter pylori* infection in the gastric mucosa of Mexican children. *Helicobacter* 2007;12:224–230.
19. **Duque X, Vilchis J, Mera R, Trejo VB, Goodman KJ et al.:** Natural history of *Helicobacter pylori* infection in Mexican schoolchildren: incidence and spontaneous clearance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:209–216.
20. **Duque X, Morán S, Mera R, Medina M, Martínez H et al.:** Effect of eradication of *Helicobacter pylori* and iron supplementation on the iron status of children with iron deficiency. *Arch Med Res* 2010;41:38–45.
21. **Vilchis J, Duque X, Mera R, Morán S, Torres J et al.:** Association of *Helicobacter pylori* infection and height of Mexican children of low socioeconomic level attending boarding schools. *Am J Trop Med Hyg* 2009;81:1091–1096.
22. **Camorlinga PM, Flores LL, Lazcano PE, Herrero R et al.:** Age and severity of mucosal lesions influence the performance of serologic markers in *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal pathologies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2498–2504.
23. **Trejo de la OA, Torres J, Pérez RM, Camorlinga PM, Luna LF et al.:** TLR4 single-nucleotide polymorphisms alter mucosal cytokine and chemokine patterns in Mexican patients with *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases. *Clin Immunol* 2008;129:333–340.
24. **Partida RO, Torres J, Flores LL, Camorlinga M, Nieves RM et al.:** Polymorphisms in TNF and HSP-70 show a significant association with gastric cancer and duodenal ulcer. *Int J Cancer* 2010;126:1861–1868.
25. **Flores LL, Camorlinga PM, Hernández SG, Kasamatsu E, Martínez ME et al.:** The utility of serologic tests as biomarkers for *Helicobacter pylori*-associated precancerous lesions and gastric cancer varies between Latin American countries. *Cancer Causes Control* 2013;24:241–248.

26. **Avilés JF, Reyes LA, Nieto PE, Hansen LM, Burgueno J et al.:** *In vivo* expression of *Helicobacter pylori* virulence genes in patients with gastritis, ulcer, and gastric cancer. *Infect Immun* 2012;80:594–601.
27. **Rizzato C, Torres J, Plummer M, Munoz N, Franceschi S et al.:** Variations in *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated genes and their influence in progression to gastric cancer: implications for prevention. *PLoS One* 2012;7:e29605.
28. **Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD et al.:** 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomized trial. *Lancet* 2011;378:507–514.
29. **Morgan DR, Torres J, Sexton R, Herrero R, Salazar ME et al.:** Risk of recurrent *Helicobacter pylori* infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities. *JAMA* 2013;309:578–586.
30. **Iizasa H, Nanbo A, Nishikawa J, Jinushi M, Yoshiyama H:** Epstein–Barr virus (EBV)-associated gastric carcinoma. *Viruses* 2012;4:3420–3439.
31. **Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, Pfeiffer RM, Kim WH et al.:** Determinants of Epstein–Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis. *Br J Cancer* 2011;105:38–43.
32. **Cárdenas MMG, Carreón TR, Camorlinga PM, Gómez DA, Torres J et al.:** Epstein–Barr virus and *Helicobacter pylori* co-infection are positively associated with severe gastritis in pediatric patients. *PLoS One* 2013;8:e62850.
33. **Orjuela M, Castaneda VP, Ridaura C, Lecona E, Leal C et al.:** Presence of human papilloma virus in tumor tissue from children with retinoblastoma: an alternative mechanism for tumor development. *Clin Cancer Res* 2000;6:4010–4016.
34. **Orjuela MA, Titievsky L, Liu X, Ramírez OM, Ponce CV et al.:** Fruit and vegetable intake during pregnancy and risk for development of sporadic retinoblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1433–1440.
35. **Orjuela MA, Cabrera ML, Paul L, Ramírez OMA, Liu X et al.:** Risk of retinoblastoma is associated with a maternal polymorphism in dihydrofolatereductase (DHFR) and prenatal folic acid intake. *Cancer* 2012;118:5912–5919.
36. **Orjuela M, Orlow I, Dudas M, Ponce CMV, Ridaura C et al.:** Alterations of cell cycle regulators affecting the RB pathway in nonfamilial retinoblastoma. *Hum Pathol* 2001;32:537–544.
37. **Gordillo G, Torres J, Solórzano F, Cedillo RR et al.:** Serologic evidences suggesting the presence of *Borrelia burgdorferi* infection in Mexico. *Arch Med Res* 1999;30:64–68.
38. **Gordillo PG, Torres J, Solórzano SF, de Martino S, Lipsker D et al.:** *Borrelia burgdorferi* infection and cutaneous Lyme disease, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1556–1558.
39. **Gordillo PG, Vargas M, Solórzano SF, Rivera A, Polaco OJ et al.:** Demonstration of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* infection in ticks from the northeast of Mexico. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:496–498.
40. **Iloldi RP, Rivaldi CL, Sissel B, Trout FR, Gordillo PG et al.:** Species distribution models and ecological suitability analysis for potential tick vectors of Lyme disease in Mexico. *J Trop Med* 2012;959101.
41. **Arizmendi PNG, Enciso JA, Ortega PG, Zhao Z, Duszyk M et al.:** *Trichinella spiralis*: histamine secretion induced by TSL-1 antigens from unsensitized mast cells. *Exp Parasitol* 2006;114:67–76.
42. **Yépez ML, Montano EC, Fonseca LR, Munoz CS, Arizmendi PN et al.:** Differential activation of mast cells by antigens from *Trichinella spiralis* muscle larvae, adults, and newborn larvae. *Vet Parasitol* 2009;159:253–257.

43. **Munoz CS, Gómez GA, Millán IJ, Giono CS, Yépez ML:** *Giardia lamblia*: interleukin 6 and tumor necrosis factor- α release from mast cells induced through an Ig-independent pathway. *Exp Parasitol* 2010;126:298–303.
44. **Yépez ML, Arriaga C, Viveros N, Adame A, Benítez E et al.:** Detection of *Trichinella* infection in slaughter horses by ELISA and western blot analysis. *Vet Parasitol* 1999;81:57–68.
45. **Pompa Mera EN, Yépez ML, Ocana MA, García Zepeda EA, Ortega PG et al.:** *Trichinella spiralis*: intranasal immunization with attenuated *Salmonella enterica* carrying a gp43 antigen-derived 30mer epitope elicits protection in BALB/c mice. *Exp Parasitol* 2011;129:393–401.
46. **Matadamas MF, Noguera TB, Hernández CA, Hernández LF, Castillo R et al.:** Analysis of the effect of a 2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole derivative on *Trichinella spiralis* muscle larvae. *Vet Parasitol* 2013;194:193–197.
47. **Jiménez AA, Meckes M, Torres J, Luna HJ:** Antimycobacterial triterpenoids from *Lantana hispida* (Verbenaceae). *J Ethnopharmacol* 2007;111:202–205.

Enfermedades infecciosas emergentes

Fortino Solórzano Santos

INFECCIONES EMERGENTES

A pesar de los avances en la medicina, continúan presentándose a nivel mundial nuevas enfermedades emergentes debido a la adaptación o a la evolución de los microorganismos; en otros casos lo que se produce es la reemergencia de viejas enfermedades debido a la exposición a diversos factores ambientales, el uso de antimicrobianos o la exposición a diferentes sustancias. Posiblemente a la emergencia de nuevas enfermedades hayan contribuido factores ambientales como la mala urbanización o una urbanización no planeada, el rápido crecimiento de las poblaciones, una infraestructura inadecuada de los servicios de salud que facilitan a los humanos exponerse a vectores o reservorios transmisores de agentes bacterianos, virales o parasitarios. Otras condiciones que también influyen son la mayor facilidad para los viajes intercontinentales, la migración de poblaciones rurales hacia áreas urbanas, la urbanización de las áreas rurales, las guerras con desplazamiento de poblaciones civiles a nuevas áreas con diferentes factores ambientales, el incremento de la pobreza, el comercio globalizado (importaciones y exportaciones en el ámbito mundial), la alteración en los hábitat de animales y artrópodos, la resistencia a agentes antimicrobianos, así como el incremento de las poblaciones de individuos inmunocomprometidos, entre otros factores. Tanto las enfermedades emergentes como las reemergentes representan un reto a la salud pública en todo el mundo.¹

Se considera que una enfermedad es emergente o reemergente cuando su frecuencia aumenta en un periodo de tiempo y en una localización definidos. Si la

enfermedad no se conocía antes en una población, se considera emergente, mientras que si una enfermedad ya conocida se consideraba controlada o erradicada y vuelve a presentarse nuevamente en una magnitud considerable se considera reemergente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) las define así:

- **Infección emergente:** “...Aquella cuya incidencia en el ser humano ha aumentado en los dos últimos decenios o cuya incidencia amenaza con aumentar en un futuro próximo.”
- **Infecciones reemergentes:** “...La reaparición de una enfermedad después de una disminución importante de su incidencia.”

Se consideran enfermedades emergentes cuando se presentan o son detectadas por primera vez en una población o bien cuando se establece una asociación entre una enfermedad crónica o un síndrome conocidos con un agente infeccioso previamente no descrito.

Aunque existen muchas hipótesis de cómo se presentan las enfermedades emergentes o reemergentes, lo que es prioritario es la estructuración de medidas de diagnóstico, clínicas y epidemiológicas para reducir o controlar la magnitud del problema. Por desgracia los mayores avances han beneficiado principalmente a países industrializados; en países como México se sufre una mayor carga a los sistemas de salud debido a la transición epidemiológica con que cursan, con un incremento en las enfermedades crónico-degenerativas y una frecuencia persistente de las enfermedades infecciosas. La emergencia de enfermedades infecciosas nuevas, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, el SARS, las encefalitis asociadas al virus del oeste del Nilo, la influenza AH1N1, así como el posible riesgo de bioterrorismo, constituyen una razón de preocupación para el mundo. Ante este reto, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) participa con múltiples investigaciones e intervenciones en las unidades hospitalarias para un mejor diagnóstico, tratamiento y prevención de estas infecciones, algunas de las cuales se presentarán en este capítulo.

ENFERMEDADES EMERGENTES

Algunas enfermedades emergentes pueden agruparse en las siguientes condiciones:

1. Aquellos síndromes o enfermedades clínicas conocidas cuya etiología se desconocía y que las nuevas metodologías diagnósticas han permitido identificar, como la enfermedad por arañazo de gato y la angiomatosis bacilar

producidas por *Bartonella henselae*, la enfermedad acidopéptica y el cáncer gástrico asociados a *Helicobacter pylori*.

2. Cuadros clínicos o síndromes cuyo agente etiológico no era conocido, como en el caso de *Legionella pneumophila*, VIH, hepatitis C y *Borrelia burgdorferi*, entre otros.
3. Participación de microorganismos considerados como no patógenos, pero que en hospederos inmunocomprometidos causan graves infecciones oportunistas, como *Cyclospora*, *Cryptosporidium*, *Microsporidia*, *Pneumocystis jirovecii* y *Mycoplasmas*.

A través de los años se han descrito diversos microorganismos que no eran conocidos previamente y que son causantes de entidades clínicas infecciosas. En los siguientes párrafos se analizarán aquellos que han tenido mayor trascendencia en la salud pública.

NUEVOS AGENTES INFECCIOSOS BACTERIANOS

Helicobacter pylori

En 1983 se describió al *Helicobacter pylori* como una bacteria asociada a enfermedad acidopéptica y como un factor asociado para adenocarcinoma y linfoma gástrico. En 1998 se estableció que en México existe una seroprevalencia de 66% en toda la población; en el primer año de vida la población muestreada tuvo una prevalencia de 20% que aumentó a 50% a los 10 años de edad. En los niños los receptores *toll-like* 2, 4, 5 y 9 están expresados por diferentes células a lo largo del tubo digestivo y desempeñan un papel muy importante en la regulación de la respuesta inmunitaria innata.

En los pacientes escolares la infección es muy dinámica, observándose aclaramiento de la infección en forma espontánea y una mayor infección en aquellos que cursan con anemia por deficiencia de hierro.

Las cepas virulentas de *Helicobacter pylori* poseen la isla de patogenicidad de los genes asociados a citotoxinas, un fragmento de 40 kb (T4SS) codifica los componentes de un sistema de secreción tipo 4, a través del cual se inyecta una oncoproteína a las células huésped.²⁻⁵ Los conocimientos sobre fisiopatogenia y respuesta inmunitaria de los pacientes han permitido elaborar cada vez más esquemas antimicrobianos que han modificado el curso crónico y grave de la enfermedad. Medidas sencillas como el consumo de agua potable, evitar alimentos en la vía pública y el lavado de manos evitarán un porcentaje significativo de infectados.

Borrelia burgdorferi

En 1982 se describió la *Borrelia burgdorferi* como la causante de la enfermedad de Lyme. La enfermedad de Lyme o borreliosis de Lyme es la enfermedad infecciosa emergente transmitida por garrapatas; es más importante en Norteamérica y Europa por el número de casos y el efecto debilitante como padecimiento crónico en humanos. El agente causal es *Borrelia burgdorferi sensu lato*, la cual es transmitida por la mordedura de garrapatas del género *Ixodes*. El riesgo de borreliosis de Lyme está directamente relacionado con la prevalencia de garrapatas y de los reservorios infectados, así como con la exposición del hombre en zonas endémicas. Los reservorios de esta garrapata son los ratones silvestres y los venados, y se ha considerado que la emergencia de esta enfermedad está asociada a la urbanización de tierras dedicadas a la agricultura, lo que ha permitido el desplazamiento de los reservorios y sus garrapatas a zonas habitacionales.

La borreliosis de Lyme está distribuida en la mayoría de los países europeos, algunos países de Asia y tres zonas enzoóticas (Costa Noreste, Minnesota y California) de EUA. En los países europeos la infección es endémica. La prevalencia de infección en Alemania y Suecia en trabajadores forestales es de 8 a 27% y en la población general es de 4%. En EUA, en las áreas enzoóticas la prevalencia de infección varía de 1 a 10%.

En México se reportaron en 1991 los primeros casos sugestivos de eritema crónico migratorio, en Sinaloa y Monterrey. En 1999 se realizó en el IMSS la Encuesta Seroepidemiológica Nacional, donde se detectó una prevalencia de infección por *B. burgdorferi* de 1.1% en población general, y en venado cola blanca del noreste del país con una frecuencia de 3%. Ese mismo año fueron descritos los primeros casos con manifestaciones neurológicas en pacientes del Valle de México. En 2003 se reportó una seroprevalencia de infección de *B. burgdorferi* en la población general del noreste de la República Mexicana y de la ciudad de México, de 6.3 y 3.4% respectivamente. En 2007 se reportaron los primeros casos confirmados de enfermedad cutánea y neurológica procedentes del Valle de México.⁶⁻⁸ Ésta es una de las enfermedades emergentes que por movimientos poblacionales e invasión de las áreas urbanas a las aéreas rurales representa una amenaza potencial a futuro. En México y a nivel mundial deben estrecharse los métodos de vigilancia epidemiológica.

Legionella pneumophila

En 1976 se presentó en Filadelfia un brote de neumonía atípica en 221 personas que asistían a una convención de la Legión Americana; 34 de los 221 individuos murieron (15.4%). Se detectó que el agente causal era un bacilo gramnegativo

de crecimiento fastidioso al que se le llamó *Legionella pneumophila*. Actualmente se conocen dos síndromes clínicos producidos por esta bacteria: el primero es el neumónico y el segundo una forma extrapulmonar sistémica. La transmisión está asociada a contaminación de agua de los sistemas de ventilación, refrigeración y calefacción. Es más frecuente en individuos ancianos y en inmunocomprometidos. A partir de 1995 se iniciaron los reportes en México; aunque los brotes siguen siendo esporádicos, se tienen todas las condiciones para que se presenten en algún momento. A través de un sistema de vigilancia europeo se considera que la mayoría de los casos son de adquisición comunitaria, con una incidencia de 1.2 por cada 100 000 habitantes.⁹⁻¹⁰

Ehrlichia

La ehrlichiosis es una enfermedad zoonótica causada por una bacteria gramnegativa intracelular del género *Ehrlichia*, transmitida al humano a través de la mordedura de garrapatas infectadas. La mayoría de los casos se presentan en primavera-verano y los reservorios más comunes son animales de campo como roedores, perros y venados. El primer caso de infección humana fue descrito en Japón en 1954, pero hasta 1986 fue reconocido el primer caso en EUA y en 1989 se describió a *Ehrlichia chaffeensis* como la causante de ehrlichiosis monocítica. La otra variedad clínica es la ehrlichiosis humana granulocítica producida por *Ehrlichia* spp. En EUA se considera que los casos de ehrlichiosis humana son causados por *Ehrlichia chaffeensis* y *E. ewingii*; apenas en 2011 se describió una nueva especie, *E. muris*. La seroprevalencia de *E. canis*, *E. chaffeensis* y *E. ewingii* encontrada en perros fue de 0.8, 2.8 y 5.1%, respectivamente. La mayor parte de los casos de ehrlichiosis se han reportado en la parte central y oriental del sur de EUA, y en el Lejano Oriente y el Sureste de Asia se han reportado casos producidos por *Ehrlichia sennetsu*. En México se reportó el primer caso de ehrlichiosis humana en 1999 en el estado de Yucatán. Un análisis de garrapatas en EUA ha demostrado que *Amblyomma americanum* es el principal vector para *E. chaffeensis* y que la *Ehrlichia* productora de ehrlichiosis granulocítica se ha encontrado en *Ixodes scapularis* incluso conviviendo con *Borrelia burgdorferi*. Ambas especies de garrapatas se encuentran identificadas en varios estados de la República Mexicana.¹¹⁻¹³

Anaplasma

La anaplasmosis granulocítica humana es causada por *Anaplasma phagocytophilum* o *Anaplasma marginale*, que ha sido detectada en garrapatas de las especies

Ixodes persulcatus e *I. ovatus*. En Japón se ha identificado en *Haemaphysalis formosensis*, *H. longicornis*, *H. megaspinosa* y en *Amblyomma testudinarium*, siendo también transmitida a animales por *Dermacentor* spp. y *Rhipicephalus* (*Boophilus*) spp. Los géneros *Dermacentor*, *Ixodes* y *Amblioma* están ampliamente distribuidos en México. En virtud de que la ehrlichiosis y la anaplasmosis son transmitidas por garrapatas de géneros existentes en el país es muy probable que no se hayan diagnosticado muchos casos debido a que no en todos los laboratorios se tienen implementadas las técnicas de diagnóstico. *Ehrlichia* sp. y *Anaplasma* sp. no crecen en los medios de cultivo habituales, y precisan para su crecimiento líneas celulares (células promielocíticas HL-60 y precursores mielomonocíticos). No se tiñen con la tinción de Gram, aunque se pueden poner de manifiesto en las células que infectan en una especie de agregados citoplasmáticos mediante las tinciones de Wright y Giemsa. Los estudios de biología molecular han permitido en años recientes su mejor identificación. Estas bacterias, junto con otras especies de rickettsias, son motivo de vigilancia permanente. A semejanza de en México, en Europa son pocos los casos detectados.¹⁴

Bartonella henselae

En 1889 fue descrita una entidad denominada “enfermedad por arañazo de gato” pero no se conocía su etiología. En 1993 se describió *Bartonella* (*Rochalimaea*) *henselae* como el agente causal de esta enfermedad, basándose en datos serológicos, epidemiológicos, aislamiento e identificación por técnicas moleculares. Más recientemente se han asociado otros síndromes como la angiomatosis bacilar, y en menor proporción bacteremias y endocarditis. Se cree que el medio de transmisión más probable de *B. henselae* de gatos a humanos puede deberse a la inoculación con heces de pulga infectadas con *B. henselae* por medio de una herida producida por un rasguño de gato o a través de las mucosas. A nivel mundial existen múltiples reportes de casos, aunque éstos continúan siendo de presentación esporádica, semejante a lo que ocurre en México.¹⁵

***Vibrio cholerae* 0139**

En 1991 se inició en México una gran epidemia de cólera que formaba parte de la pandemia originada por *Vibrio cholerae* O1. En esta pandemia se detectó la presencia de una variedad de la especie, el *Vibrio cholerae* O139, que en 1992 se describió como una causa de epidemias en Asia y la India. Pronto esta cepa fue detectada en México y se diseminó por varias partes del país. Después del control con las diversas medidas sanitarias los casos de cólera han sido esporádicos, pero

continúan detectándose casos por *Vibrio cholerae* O1 y *Vibrio cholerae* O139. Se sabe que con cierta periodicidad pueden desencadenarse brotes epidémicos y pandemias, por lo que se mantiene un sistema de vigilancia nacional.¹⁶

***Streptococcus pneumoniae* altamente resistente a la penicilina**

Streptococcus pneumoniae es uno de los principales agentes causales de neumonía, otitis media, sinusitis y bacteremia en niños, adultos mayores e inmunocomprometidos. El tratamiento antimicrobiano de primera elección fue durante muchos años la penicilina natural así como algunas penicilinas semisintéticas. Debido al abuso en la prescripción de antibióticos pronto se observó un incremento de las cepas resistentes a la penicilina, encontrándose que en particular algunos de los serotipos poseían esta característica en forma predominante. En México, a través de un programa de vigilancia se pudo detectar la presencia de una clona internacional del serotipo 23F, que posee la característica de mayor virulencia y mayor resistencia, y se pudo evidenciar que al menos desde 1992 esta clona está circulando en el país. Gracias al uso de las nuevas vacunas conjugadas se ha logrado disminuir, mas no hacer desaparecer, la circulación de esta clona en la población.¹⁷

***Staphylococcus aureus* productor de toxinas (síndrome de choque tóxico)**

En 1981 se identificaron las cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de una toxina que actualmente se conoce como toxina-1 (TSST-1) que desencadenan un cuadro clínico conocido como síndrome de choque tóxico. Éste es una entidad clínica caracterizada por fiebre alta, exantema, descamación de la piel y falla orgánica múltiple que se presentaba en mujeres relacionada con la menstruación y el uso de tampones, pero que después fue observada en niños y adultos. La toxina es un superantígeno que conlleva una gran liberación de citocinas.

Otras bacterias por considerar y que se han englobado como parte de las bacterias emergentes incluyen:

***E. coli* 0157:H7**

En 1982 se describió un síndrome de colitis hemorrágica en el que de 5 a 10% de los casos podían complicarse con síndrome urémico hemolítico y que era cau-

sado por una *E. coli* a la que se le ha llamado enterohemorrágica (EHEC); el serotipo más frecuente asociado es el 0157:H7.

***Salmonella* spp. asociada a infección por alimentos**

Los brotes por *Salmonella* son un problema emergente en salud pública, ya que causan millones de casos al año a nivel mundial, siendo la *Salmonella no typhi* uno de los principales agentes etiológicos. Estos brotes se ven favorecidos por el comercio mundial, los viajes internacionales, la adaptación del microorganismo, así como una mayor facilidad en los cambios de hábitos de comida (comida cruda como huevos, carne, etc.).

***Staphylococcus aureus* meticilino–resistente adquirido en la comunidad**

Esta cepa bacteriana designada como USA 300 es responsable de producir un elevado número de enfermedades necrosantes en tejido pulmonar, tejidos blandos y prácticamente en cualquier tejido humano. A diferencia de la cepa de MRSA adquirida en medios hospitalarios, la cepa comunitaria ocurre por lo general en personas sin factores de riesgo identificable. Su distribución es mundial y su diseminación continúa en incremento.

NUEVOS AGENTES INFECCIOSOS VIRALES

En el año 2012 dos nuevos virus fueron descritos en México, uno denominado virus Ocozocoautla de Espinosa, que se asocia a fiebre hemorrágica, y un *Orthobunyavirus* cuyo espectro clínico no está totalmente esclarecido.^{18,19} Ambos requieren vigilancia ante las posibles repercusiones en la salud poblacional. En los últimos años han aparecido a nivel mundial diferentes virus que se resumen a continuación.

Arenavirus productores de fiebres hemorrágicas

Los arenavirus son virus de roedores, por lo que la infección humana parece determinarse por la distribución geográfica del roedor reservorio y las condiciones ecológicas roedor–humano que permiten el contacto con el virus excretado. En

septiembre de 1989 se describieron casos de fiebre hemorrágica en Venezuela y el agente causal descrito fue el virus Guanarito, y por lo tanto esta entidad ha recibido el nombre de fiebre hemorrágica venezolana. Este virus produce un cuadro semejante al descrito en la fiebre hemorrágica boliviana por el virus Machupo, la fiebre hemorrágica argentina por el virus Junin y la fiebre Lassa en el Oeste de África. Entre 1990 y 1994 se reportó en Brasil otro virus de este tipo, el Sabiá, que produce la fiebre hemorrágica brasileña. La diseminación de estas enfermedades puede verse facilitada por el incremento de los viajes internacionales.

Hantavirus

En 1981 se descubrió un nuevo virus que causaba una forma de fiebre hemorrágica con daño renal que se denominó virus Hanta. En 1993 en Nuevo México, EUA, se presentó un brote de una enfermedad pulmonar grave que no se conocía en la zona y que fue relacionada con el denominado desde entonces hantavirus; este género viral pertenece a la familia *Bunyaviridae*. Los hantavirus causan el síndrome pulmonar por hantavirus o síndrome cardiopulmonar por hantavirus (que predomina en América) y la fiebre hemorrágica con síndrome renal (que predomina en Asia y Europa; en el norte de Europa se ha descrito una forma moderada llamada nefropática epidémica). Se reconocen más de 10 000 casos al año en Europa.

Virus de inmunodeficiencia humana

En 1981 se informó de una nueva enfermedad en homosexuales que pronto se identificó que estaba relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Existe evidencia serológica desde 1950 y algunos modelos epidemiológicos postulan su existencia y tal vez el inicio en los humanos desde hace un siglo. Han transcurrido tres décadas en las que se han producido diversos cambios en el diagnóstico, el tratamiento, el pronóstico y la epidemiología mundial. Se calcula que en 2011 había 34.2 millones de personas que vivían con la infección por VIH vs. 29.1 millones en 2001; 2.5 millones de personas nuevas fueron infectadas en 2011 y murieron 1.7 millones. Las infecciones neonatales disminuyeron de 570 000 en 2003 a 330 000 en 2011 como resultado de la prevención de la transmisión madre-hijo.²⁰

Coronavirus asociado al SARS

En el año 2002 se inició en la parte sur de China una pandemia de infección respiratoria grave. A principios de febrero de 2003 la OMS comenzó a recibir reportes

de pacientes con un síndrome caracterizado por neumonía atípica con rápida progresión hacia insuficiencia respiratoria. Como causa se identificó un nuevo coronavirus (CoV) causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS). El SARS-CoV se diseminó rápidamente a más de 30 ciudades en 2003, infectando a cerca de 8 000 personas y causando 800 muertes. Después de un silencio de 10 años, en 2012 se detectó su nueva emergencia.

Virus del oeste del Nilo

Desde el año 2001, en el noroeste de EUA se identificó un brote autóctono de encefalitis y un síndrome motor similar a la poliomiелitis bulbar asociada a la infección por el virus del oeste del Nilo. Se ha encontrado una letalidad mayor de 20%. En México existe evidencia de la presencia del virus en animales en el año 2002 y hay reportes en humanos que, aunque esporádicos, muestran su circulación en el país.²¹

Influenza aviar

Las pandemias por virus de la influenza A pueden considerarse como infecciones nuevas producidas por las derivas antigénicas que se presentan en los antígenos de superficie “H” o “N”. En el año 2009 se inició en México una pandemia por el virus de la influenza AH1N1 que generó gran alarma internacional debido a la letalidad observada al inicio de la pandemia y los grupos poblacionales afectados. Los esfuerzos mundiales permitieron tomar medidas de control de gran impacto, tratamientos antivirales efectivos y la rápida elaboración de una vacuna específica que evitó un gran número de muertes. Después de la pandemia, en México se detectaron varias oleadas epidémicas en diferentes estados. En la actualidad se tiene en el IMSS un excelente sistema de vigilancia epidemiológica que permite alertar en cualquier variación.^{22,23}

Otros virus emergentes

Otros virus identificados como causantes de patología en humanos incluyen a los virus linfotrópicos de células T humanas (leucemia/linfoma), virus herpes humano 6, 7 y 8, virus Ébola y nuevos tipos de virus de la hepatitis (C, D, E, F, G).

NUEVOS AGENTES INFECCIOSOS PARASITARIOS

Algunos de los agentes emergentes más comunes se enlistan en el cuadro 14–1.

Cuadro 14-1.

Parásito	Enfermedad
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Causa diarrea aguda y crónica; es de distribución mundial. Afecta a población inmunocompetente, con mayor frecuencia en inmunocomprometidos
<i>Microsporidias (Encephalitozoon bienewisi, Encephalitozoon hellem)</i>	Diarrea persistente principalmente en individuos inmunocomprometidos. <i>E. hellem</i> causa queratoconjuntivitis y enfermedad diseminada
<i>Cyclospora cayatanensis</i>	Diarrea crónica en especial en individuos inmunocomprometidos
Babesia	La presentación clínica varía de formas asintomáticas a formas graves con severa hemólisis
Amibas de vida libre: <i>Acanthamoeba</i> , <i>Balamuthia mandrillaris</i> y <i>Naegleria fowleri</i>	Casos de queratoconjuntivitis (uso de lentes de contacto) e infecciones graves del SNC en pacientes inmunocomprometidos

Existen diferentes factores que influyen de manera directa o indirecta en la aparición y la perpetuación de las enfermedades emergentes. Los cambios en los factores conductuales pueden predisponer a patología infecciosa, como algunas nuevas prácticas de vida (drogadicción endovenosa, múltiples parejas sexuales con sexo no protegido). Las modificaciones en el equilibrio ambiental pueden causar un reflejo inmediato en el hábitat o nicho ecológico favoreciendo el intercambio de vectores, nuevos ambientes de reservorios y una exposición facilitada de los susceptibles. La terapéutica médica a través de medicamentos inmunosupresores ha permitido la aparición de infecciones por microorganismos oportunistas, y el uso de antimicrobianos la selección o inducción de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos de uso común. Por consiguiente, es importante considerar que las infecciones emergentes no son causadas por verdaderos nuevos microorganismos y que los microorganismos no son la única causa de una enfermedad emergente.

REFERENCIAS

1. Barreto SM, Miranda JJ, Figueroa JP, Schmidt MI, Munoz S *et al.*: Epidemiology in Latin America and the Caribbean: current situation and challenges. *Int J Epidemiol* 2012; 41:557-571.
2. Torres J, Leal HY, Pérez PG, Gómez A, Camorlinga PM *et al.*: A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998;178: 1089-1094.
3. Lagunes SH, Torres J, Maldonado BC, Pérez RM, Huerta YS *et al.*: Toll-like receptors and cytokines are upregulated during *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter* 2013.

4. **Duque X, Vilchis J, Mera R, Trejo VB, Goodman KJ et al.:** Natural history of *Helicobacter pylori* infection in Mexican schoolchildren: incidence and spontaneous clearance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:209–216.
5. **Rizzato C, Torres J, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S et al.:** Variations in *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated genes and their influence in progression to gastric cancer: implications for prevention. *PLoS One* 2012;7(1):e29605.
6. **Gordillo PMG, Solórzano SF, Torres LFJ, Cedillo RR, Tapia CR et al.:** Evidence serologic of Lyme disease in Mexico. *Arch Med Res* 1999;30:64–68.
7. **Gordillo PG, Torres J, Solórzano SF, Garduno BV, Tapia CR et al.:** Estudio seroepidemiológico de borreliosis de Lyme en la ciudad de México y el noreste de la República Mexicana. *Sal Pub Mex* 2003;45:351–355.
8. **Gordillo PG, Torres J, Solórzano SF et al.:** *Borrelia burgdorferi* infection and cutaneous Lyme disease, Mexico. *Emerg Inf Dis* 2007;13:1556–1558.
9. **Huerta TJ, Lisker HA, Núñez PR, Kimura F et al.:** Atypical pneumonia caused by *Legionella pneumophila*. Report of a second case in Mexico. *Gac Med Mex* 1995;131:587–590.
10. **Beauté J, Zucs P, de Jong B,** European Legionnaires' Disease Surveillance Network: Legionnaires disease in Europe, 2009–2010. *Euro Surveill* 2013;18:20417.
11. **Góngora BRA, Zavala VJ, Castro SCJ, González MP:** First case of human ehrlichiosis in Mexico. *Emerg Infect Dis* 1999;5:481.
12. **Beall MJ, Alleman AR, Breitschwerdt EB, Cohn LA, Couto CG et al.:** Seroprevalence of *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis* and *Ehrlichia ewingii* in dogs in North America. *Parasit Vectors* 2012;5:29.
13. **Gordillo PG, Vargas M, Solórzano SF, Rivera A, Polaco OJ et al.:** Demonstration of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* infection in ticks from the northeast of Mexico. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:496–498.
14. **Edouard S, Koebel C, Goehringer F, Socolovschi C, Jaulhac B et al.:** Emergence of human granulocytic anaplasmosis in France. *Ticks Tick Borne Dis* 2012;3:403–405.
15. **Hernández Da Mota S, Escalante RF:** Bartonellosis causing bilateral Leber neuroretinitis: a case report. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:307–309.
16. **Parveen S, Farrah SR, González BC, Zamudio AV, Tamplin ML:** Characterization of a clinical *Vibrio cholerae* O139 isolate from Mexico. *Can J Microbiol* 2003;49:65–70.
17. **Echániz AG, Velázquez MME, Carnalla BMN, Soto NA, DiFabio JL et al.:** Predominance of the multiresistant 23F international clone of *Streptococcus pneumoniae* among isolates from Mexico. *Microb Drug Resist* 1998;4:241–246.
18. **Blitvich BJ, Saiyasombat R, Talavera ALG, García RJE et al.:** *Orthobunyavirus* antibodies in humans, Yucatán Peninsula, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1629–1632.
19. **Cajimat MNB, Milazzo ML, Bradley RD, Fulhorst CF:** Ocozocoatlá de Espinosa virus and hemorrhagic fever, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2012;18:401–405.
20. **Piot P, Quinn TC:** Response to the AIDS pandemic—a global health model. *N Engl J Med* 2013;368:2210–2218.
21. **Ríos IC, Blitvich BJ, Farfán AJ, Ramos JJ, Muro ES et al.:** Fatal human case of West Nile disease, Mexico, 2009. *Emerg Infect Dis* 2010;16:741–743.
22. **Grijalva OI, Talavera JO, Solórzano SF, Vázquez RG, Vladislavovna DS et al.:** Critical analysis of deaths due to atypical pneumonia during the onset of the influenza A (H1N1) virus epidemic. *Arch Med Res* 2009;40:662–668.
23. **Borja AVH, Chowell G, Viboud C, Simonsen L, Miller MA et al.:** Epidemiological characterization of a fourth wave of pandemic A/H1N1 influenza in Mexico, winter 2011–2012: age shift and severity. *Arch Med Res* 2012;43:563–570.

Participación de los investigadores del IMSS en la atención a la epidemia de influenza en 2009

*Víctor Hugo Borja Aburto, César Raúl González Bonilla,
Clara Esperanza Santacruz Tinoco, Joaquín González Ibarra,
Miguel Ángel Pacheco Hernández*

INTRODUCCIÓN

La investigación científica es un componente fundamental para generar conocimiento confiable que permita entender cualquier enfermedad, y más aún si se trata de una enfermedad nueva como lo fue la pandemia de influenza en 2009.

México tuvo que tomar decisiones de control ante un panorama lleno de incertidumbres, porque fue uno de los países inicialmente afectados por esta variante del virus de la influenza. No se conocía con certeza el comportamiento del virus ni las consecuencias que su propagación tendría en la salud pública.

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), la institución responsable de la atención de la salud de casi la mitad de los mexicanos, tuvo que dar respuesta a la epidemia de manera inmediata y aprovechar la capacidad científica de investigadores y su infraestructura aun en un momento de transición en la administración de la investigación científica. En mayo de 2008 se constituyó el Fondo de Investigación en Salud (FIS) regido de acuerdo con la Ley de Ciencia y Tecnología, pero comenzó a operar hasta enero de 2009.¹ En consecuencia, la epidemia de influenza llegó al país en un contexto de transformación de la investigación del Instituto, por lo que no se contaba con recursos científicos inmediatos para afrontarla.

LA LLEGADA DEL NUEVO VIRUS Y LOS INVESTIGADORES DEL IMSS

En la primera década del siglo XXI había una creciente preocupación mundial por la posibilidad de una pandemia de influenza, pues se sabe que son recurrentes y ya habían transcurrido más de 30 años desde el último brote. En el siglo XX se presentaron en 1918, 1958, 1968 y 1976, por lo que la llegada de una pandemia era inminente. Los efectos de la influenza pueden ser claramente ejemplificados por la epidemia que comenzó en 1918, la cual se extendió a todo el mundo a lo largo de dos años, ocasionó al menos 40 millones de muertes y saturó los incipientes servicios de atención médica de aquel momento.

A partir de 2003 surgió una especial inquietud por la influenza aviar, ya que desde entonces se han presentado casos por el virus A(H5N1) en Asia, Europa y África de manera constante. La preocupación sigue vigente pues, además, en la actualidad se han presentado casos por virus A(H7N9) en China. Ambos tipos de influenza tienen una letalidad mayor de 50% y, aunque se han presentado sólo en personas que tuvieron contacto directo con aves o sus secreciones, la mutación en la hemaglutinina puede hacer viable la transmisión sostenida de humano a humano. Existen otras dos posibilidades de variabilidad antigénica del virus que conducen a las epidemias:

1. El proceso de “desplazamiento antigénico” (*antigenic shift*) implica la combinación de dos diferentes cepas del virus para formar un nuevo subtipo. En este caso la ruta de los rearrreglos genéticos pasa de las aves a los cerdos y de éstos al humano.
2. La segunda vía consiste en mutaciones puntuales mediante el mecanismo conocido como “deriva antigénica” (*antigenic drift*), que conlleva cambios en los determinantes antigénicos del virus o en funciones que incrementan su virulencia.

Por ello la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó la implementación de planes de preparación para epidemias. En México se conformó el Comité Nacional para la Seguridad en Salud en 2003 y se elaboró el Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza.² Es importante señalar que se conformó una reserva estratégica de antivirales, se elaboraron modelos matemáticos sobre los posibles escenarios de una epidemia y se realizaron varios simulacros de alcance nacional, con especial énfasis en la presentación de la variante A(H5N1).³

Los primeros casos confirmados de la epidemia de 2009 fueron dos niños residentes del estado de California en EUA, sin antecedentes de contacto con cerdos ni viajes a México, quienes enfermaron el 28 y el 30 de marzo, respectivamente,

y que fueron notificados por los *Centers for Disease Control* (CDC) el 21 de abril.⁴ Por lo tanto, hay evidencia de que el virus ya estaba circulando con anterioridad, pero encontró en México las condiciones para una rápida propagación. Casi de manera simultánea en el país, hacia el 18 de marzo se notó un aumento inusual en el número de casos de neumonías atípicas en jóvenes adultos y ancianos, principalmente en el Distrito Federal, y el alargamiento de la temporada de enfermedad tipo influenza (ETI) que fue atribuida a influenza B. Sin embargo, el Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (InDRE), Laboratorio Nacional de Referencia, envió muestras de influenza A no subtipificable al *National Microbiology Laboratory* (NML) en Canadá, el cual confirmó el 27 de abril que se trataba de una nueva variedad de virus A de origen porcino. El 24 de abril el Presidente de la República emitió el “Decreto por el que se ordenan diversas acciones en materia de salubridad general, para prevenir, controlar y combatir la existencia y transmisión del virus de influenza estacional epidémica” y ese mismo día la Secretaría de Salud declaró la emergencia sanitaria en el país.⁵

En los siguientes meses esta variedad de influenza recibió diversos nombres, tales como gripe o influenza porcina, gripe norteamericana, influenza mexicana, influenza por virus A(H1N1)SIV (*swine influenza virus*) o A(H1N1)S–OIV. Por ello, para evitar controversias e incluso las prácticas xenófobas observadas en otras epidemias de influenza, la OMS recomendó denominarla influenza A(H1N1)pdm09.

El virus mostró un genoma filogenéticamente relacionado con el virus de influenza A porcina de América del Norte; sin embargo, la secuencia de los genes que codifican para las proteínas neuraminidasa (NA) y de matriz (M) está estrechamente relacionada con el linaje del virus de influenza porcina eurasiático, combinación que no se había visto con anterioridad.^{4,6}

El diagnóstico confirmatorio requería métodos moleculares, pues las técnicas inmunitarias, como IFA (inmunofluorescencia indirecta), no eran capaces de diferenciar la influenza A estacional de la epidémica. El 28 de abril la OMS publicó la recomendación de utilizar el método desarrollado por el CDC, consistente en amplificación de ácidos nucleicos mediante retrotranscripción y reacción en cadena de la polimerasa (RT–PCR).⁷

Gracias al decreto presidencial del 25 de abril, el InDRE adquirió el equipo necesario e implementó rápidamente la técnica de diagnóstico confirmatorio, con la asesoría de personal del NML. Sin embargo, la magnitud de la emergencia sanitaria requirió personal adicional. A partir del sábado 2 de mayo, estudiantes de maestría y doctorado del IMSS recibieron capacitación y auxiliaron al InDRE para procesar el inusitado volumen de muestras. A partir de entonces la Secretaría de Salud reforzó la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública (RNLSP) y paulatinamente ese año montó el diagnóstico confirmatorio en todos sus laboratorios estatales.

La magnitud de la epidemia requirió que las instituciones del Sector Salud pertenecientes al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) realizaran ensayos confirmatorios bajo la supervisión del InDRE. Después de explorar varias opciones, el IMSS decidió implementar el ensayo en las instalaciones de la Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología (UIMII) del Hospital de Infectología, perteneciente a la UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza”. Se utilizó la infraestructura de la UIMII, la cual había sido desarrollada a partir de 1998 a través de proyectos institucionales y de CONACYT. En 2005 la Coordinación de Investigación en Salud (CIS) había terminado de reacondicionar el edificio que actualmente ocupa y que había pertenecido al Banco de Sangre del CMN “La Raza”. El laboratorio fue equipado con presupuesto proporcionado también por la CIS y se hicieron adecuaciones al área física con recursos de la UMAE. El laboratorio fue verificado y aprobado de manera conjunta por los NLM y el InDRE el viernes 22 de mayo y comenzó a operar el lunes 25, con capacidad de procesar casi 1 000 muestras por día, con estudiantes de maestría o doctorado de la UNAM y el CINVESTAV, todos becarios del IMSS y de CONACYT, quienes fueron contratados por el Instituto con plaza de Técnico de Investigación a partir del 16 de julio.

Durante las primeras etapas de la epidemia, ante la incertidumbre de contar con un laboratorio para el diagnóstico molecular, la DPM decidió utilizar pruebas rápidas para el diagnóstico de la influenza. La prueba rápida tuvo una sensibilidad de 79%, con 21% de falsos negativos.⁸ A mediados de año, el éxito del LCE reorientó el diagnóstico confirmatorio y permitió la toma de decisiones con menor nivel de incertidumbre.

Con la finalidad de incrementar la capacidad diagnóstica del Instituto, la UIMII capacitó a estudiantes graduados de otros tres Centros y Unidades de Investigación, quienes también fueron contratados con la misma plaza de Técnico en Investigación. De esta manera fue posible regionalizar el diagnóstico confirmatorio y conformar la primera red de laboratorios para la vigilancia epidemiológica en el IMSS. A pesar de que las gestiones administrativas para la compra de equipo y acondicionamiento de las áreas físicas en los centros de investigación se realizaron bajo el amparo del decreto presidencial del 25 de abril, el proceso se extendió casi todo el año. El laboratorio del Centro de Investigación Biomédica del Noreste en Monterrey comenzó a operar el 25 de noviembre, en tanto que el ubicado en la Unidad de Investigación Biomédica de Yucatán, en Mérida, el 9 de diciembre. El laboratorio del Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO) en Guadalajara comenzó a procesar muestras el 12 de enero de 2010.

Del 29 de marzo de 2009 al 30 de abril de 2010 el subtipo predominante de virus de influenza que circuló entre la población mexicana fue el A(H1N1) pdm09, que representó hasta 96% de los casos confirmados. En este periodo la

epidemia tuvo cuatro repuntes, dos en la primavera de 2009 (abril–mayo), la segunda durante el verano (junio–julio) y la tercera en el otoño (agosto–diciembre). La cuarta ola epidémica se presentó en el invierno de 2010 (enero–abril).⁶

En abril de 2009 la CVEAC y la CIS en conjunto integraron un grupo multidisciplinario que analizó los factores de riesgo de muerte por la influenza pandémica. En ese mes la mayoría de las defunciones habían ocurrido en personas adultas jóvenes que previamente habían estado sanas.⁹

Sin embargo, el primer análisis de la información disponible sobre la epidemia en el periodo de abril a julio de 2009 incluyó el registro de 63 479 casos de ETI, de los cuales 6 945 (11%) habían sido corroborados mediante la prueba confirmatoria por RTPCR. Se encontró mayor riesgo de muerte en los extremos de la vida, en especial en personas mayores de 70 años de edad y en personas con enfermedades crónicas.

Un hallazgo importante fue menor riesgo de enfermedad en personas vacunadas contra la influenza estacional.¹⁰

Esta información se corroboró en análisis posteriores. Además, fue posible establecer que la demora en el tratamiento y en el internamiento constituyó un factor de riesgo de muerte durante la epidemia.¹¹

En diciembre de 2011 se presentó una nueva onda epidémica en la que se observó un ligero cambio de los grupos de edad afectados y se confirmó la importancia del diagnóstico temprano y la hospitalización oportuna para evitar la muerte.¹²

El diagnóstico confirmatorio de influenza se consolidó en un periodo de tres años, pues a partir de la capacidad para detectar sólo el virus A(H1N1)pdm09, actualmente los cuatro laboratorios de la red pueden determinar también influenza AH1 estacional, AH3, parainfluenza y B con sus dos linajes: Victoria y Yamagata. Adicionalmente pueden determinar otros virus respiratorios mediante inmunofluorescencia.

De mayo de 2009 a junio de 2013 los centros de investigación del Instituto, actualmente integrantes de la red, procesaron 75 956 muestras para el diagnóstico confirmatorio de influenza, de las cuales 64 635 (85%) se trabajaron en el LCE, 5 775 (8%) en el CIBO, 3 099 (4%) en la UIM de Yucatán y 2 447 (3%) en el CIBIN. Del total de muestras, 45.56% fueron negativas, 40.21% resultaron influenza A(H1N1)pdm09, 6.6% influenza A estacional, 1.16% influenza A/H3, 0.64% influenza B y 0.02% influenza A no subtipificable; 5.81% muestras se rechazaron. Es importante señalar que las muestras no subtipificables se envían al InDRE para su caracterización. De esta manera el laboratorio en el CIBO encontró los primeros casos de influenza aviar A(H7N3) en México¹³ y se tiene capacidad para detectar otras variantes, como la A(H7N9) que circula en China y, por supuesto, la peligrosa A(H5N1). Por otro lado, los centros de investigación tienen desarrollos tecnológicos en vías de ser patentados. Por ejemplo, el CIBIN ob-

tuvo un sistema para la producción de los RNAs necesarios como controles en los ensayos de RTPCR en tiempo real.¹⁴

El 25 de noviembre de 2009 el Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social SSA/IMSS/ISSSTE/CONACYT aprobó 41 proyectos en la Convocatoria Específica de Influenza Pandémica A(H1N1); el IMSS obtuvo seis financiamientos.

El proyecto “Estudio Fase 2 para Evaluar la Seguridad e Inmunogenicidad de una Vacuna Contra la Influenza A(H1N1) 2009 a Base de Partículas Parecidas a Virus (PPV): Caracterización de los Anticuerpos Contra A(H1N1) que Confieren Protección Contra la Infección” llevó a la evaluación de un candidato a vacuna, elaborado a partir de PPVs, en un ensayo de fase dos que incluyó a 4 563 voluntarios adultos sanos.^{15,16} El proyecto “Relación entre los Polimorfismos de MIC-A, KIR Y HLA con Diferentes Presentaciones Clínicas de la Influenza Provocada por el Virus H1N1” resultó en un estudio de casos y controles donde se observó que los polimorfismos de genes asociados con el proceso inflamatorio pueden contribuir a las características clínicas de la influenza por el virus A(H1N1)pdm09, ya que se encontró asociación con los genotipos del TNF rs361525 AA, de la LTA rs909253 AG y del TNF rs1800750 AA.¹⁷

Otros tres proyectos han dado resultados preliminares que están en vías de publicación:

1. “Análisis de los Polimorfismos de Genes HLA, IFNAR1 y TLR, para el Estudio de Susceptibilidad al Desarrollo de la Influenza Pandémica A(H1N1) en Nuevo León, Incluyendo la Identificación de Patógenos Bacterianos Oportunistas Causantes de Neumonía.”
2. “Seroprevalencia de infección por el virus pandémico de la influenza A(H1N1) en Trabajadores del Instituto Mexicano del Seguro Social Durante el Periodo Febrero–Diciembre de 2009.”
3. “Eficacia y Seguridad del Tratamiento con Atorvastatina 80 mg/día, Como Adyuvante de la Terapia Antiviral en la Disminución de la Incidencia de Insuficiencia Respiratoria Grave en el Paciente con Neumonía Asociada al Virus de Influenza A(H1N1).”

El proyecto “Implementación y Evaluación de una Prueba Serológica de Infección por el Virus de la Influenza A(H1N1)S–OIV 2009” permitió al LCE montar técnicas serológicas para diferenciar los tres tipos de influenza que han estado circulando a partir de 2009: A(H1N1) estacional, A(H1N1)pdm09 y A(H3N2).

El cuadro 15–1 resume los hallazgos de las publicaciones hechas hasta ahora por parte de personal de salud e investigadores del IMSS. Una parte de estos reportes explotaron la base de datos generada por la vigilancia epidemiológica y otros son el resultado de proyectos experimentales generados ex profeso para la prueba de hipótesis específicas.

© Editorial Atili. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 15-1. Publicaciones por personal del IMSS, relacionadas con la influenza pandémica de 2009

Autor y año de publicación	Diseño del estudio	Población estudiada	Principales hallazgos	Observaciones
Ángeles-Garay U <i>et al.</i> , 2011 ¹⁹	Transversal	Se comparó la sintomatología y contagiosidad de la influenza epidémica y estacional en trabajadores de la salud (83) y otros pacientes con probable influenza (71)	El cuadro clínico de ambos subtipos de influenza fue similar. Los pacientes con inmunosupresión y con enfermedades crónicas desarrollaron neumonía fatal; la influenza epidémica fue más contagiosa	Los trabajadores de la salud no presentaron cuadros más severos de influenza epidémica
Bello-Carrera R <i>et al.</i> , 2010 ²⁰	Serie de casos	Describe el cuadro clínico de la influenza pandémica en 16 embarazadas hospitalizadas en 2009	La gravedad no se correlacionó con la positividad de las pruebas rápidas ni la confirmación por PCR. La mortalidad fue de 4.25 %	Confirma el mayor riesgo de muerte en embarazadas con obesidad
Borja Aburto VH <i>et al.</i> , 2011 ²¹	Epidemiológico	Se estimó la incidencia de la influenza epidémica en población derechohabiente del IMSS. Se consideró la desestimación asociada con el uso de los servicios de salud, prácticas para la confirmación y registro de casos	Cada caso sintomático confirmado de influenza representó 51 casos durante la primera onda epidémica y 18 en la segunda. Cada paciente hospitalizado representó 2.2 casos	Los casos confirmados durante la pandemia de influenza representan sólo una pequeña porción de la población infectada y pacientes sintomáticos
Borja Aburto VH <i>et al.</i> , 2012 ²²	Epidemiológico	Se analizaron 7 569 registros de pacientes con influenza a partir del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza del IMSS, correspondientes al periodo de abril de 2009 a marzo de 2012	Se documentó un incremento en las hospitalizaciones por complicaciones de la influenza y la confirmación de casos en personas de mayor edad en comparación con la primera ola de la epidemia	El cambio de la edad afectada en este periodo demuestra el desarrollo de inmunidad en personas jóvenes
Cabrera-Gaytán DA <i>et al.</i> , 2013 ²³	Revisión	Revisión de la literatura y descripción de acciones realizadas por el IMSS	Se describe la necesidad de mantener la vigilancia epidemiológica de enfermedad tipo influenza y de infección respiratoria aguda en todas las unidades de salud	Se hace énfasis en las medidas básicas para evitar el contagio por este tipo de infecciones

Cuadro 15-1. Publicaciones por personal del IMSS, relacionadas con la influenza pandémica de 2009 (continuación)

Autor y año de publicación	Diseño del estudio	Población estudiada	Principales hallazgos	Observaciones
Charu V <i>et al.</i> , 2011 ²⁴	Epidemiológico con base poblacional, para evaluar la carga de mortalidad por la influenza epidémica	Todos los casos registrados confirmados por laboratorio en el IMSS de enero de 2000 a abril de 2010	Las personas de 5 a 19 y de 20 a 59 años de edad fueron más afectadas por influenza estacional. Hubo mayor mortalidad en personas de la tercera edad en invierno de 2010; circuló también el virus sincicial respiratorio	Analiza dos años de mortalidad por influenza en derechohabientes del IMSS
Chowell G <i>et al.</i> , 2012 ¹¹	Epidemiológico con base poblacional, para evaluar la mortalidad por la influenza epidémica	Registros del Sistema de Vigilancia Epidemiológica del IMSS. Se analizaron los datos clínicos de pacientes hospitalizados y defunciones	La vacuna contra la influenza estacional y la atención oportuna reducen el riesgo de muerte	Los factores de riesgo como diabetes e inmunosupresión pueden explicar las diferencias de mortalidad
Chowell G <i>et al.</i> , 2012 ¹²	Analizar los cambios de los patrones epidemiológicos de la ola presentada en el periodo 2011-2012 en comparación con la ola de 2009, con la finalidad de orientar las estrategias de intervención de salud pública casi en tiempo real	Se analizaron los datos demográficos y geográficos de todos los pacientes hospitalizados y defunciones con infección respiratoria aguda y ensayo confirmatorio para influenza A(H1N1)pdm09 en población derechohabiente, durante el periodo del 1 de abril de 2009 al 10 de febrero de 2012	Se documentó que el pico de hospitalizaciones diarias por infección respiratoria aguda a principios de 2012 superó el pico de hospitalizaciones observadas en 2009. En el periodo de estudio se reportaron 5 795 pacientes hospitalizados con infección respiratoria aguda, de los cuales 685 tuvieron un resultado confirmatorio para influenza A(H1N1)pdm09. La proporción de los pacientes hospitalizados y defunciones con resultado confirmatorio fue mayor entre las personas de más de 60 años de edad	En diciembre de 2011 se presentó una nueva onda epidémica en la que se observó un ligero cambio de los grupos de edad afectados, observándose un desplazamiento o un aumento de la inmunidad en las poblaciones más jóvenes, lo que confirma la importancia del diagnóstico temprano y de la hospitalización oportuna para evitar la mortalidad
Chowell G <i>et al.</i> , 2011 ²⁵	Epidemiológico con base poblacional para describir la influenza epidémica en cuanto a	Registros del Sistema de Vigilancia Epidemiológica del IMSS, 117 626 casos de enfermedad tipo influenza registrados de abril a diciembre de 2009	Se documentaron tres olas epidémicas en diferentes lugares del país que afectaron a personas relativamente jóvenes. Los datos sugieren que las	Es el estudio extenso sobre el comportamiento de la epidemia

© Editorial Afili. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 15-1. Publicaciones por personal del IMSS, relacionadas con la influenza pandémica de 2009 (continuación)

Autor y año de publicación	Diseño del estudio	Población estudiada	Principales hallazgos	Observaciones
Chowell G <i>et al.</i> , 2011 ²⁵	tiempo, lugar y persona		medidas de aislamiento social, como el cierre de escuelas, pudieron haber sido útiles para evitar la transmisión	
Bermúdez MB <i>et al.</i> , 2013 ¹⁴	Básico, biotecnología	Se describe la obtención de RNA transcrito <i>in vitro</i> para ser utilizado como control positivo en el diagnóstico molecular de influenza	Se construyeron cuatro plásmidos recombinantes con las regiones que se amplifican durante el diagnóstico molecular de influenza para obtener moléculas de RNA a partir de transcripción <i>in vitro</i>	Reduce sustancialmente el costo del ensayo, así como la exposición del personal que realiza el diagnóstico, a cultivos virales altamente infecciosos
Echevarría-Zuno S <i>et al.</i> , 2009 ¹⁰	Epidemiológico con base poblacional para describir la influenza epidémica en cuanto a tiempo, lugar y persona	Registros del Sistema de Vigilancia Epidemiológica del IMSS para influenza, 63 479 casos de enfermedad tipo influenza reportados de abril a julio de 2009	La mayor proporción de casos se presentó en personas de 10 a 39 años de edad. La mortalidad tuvo una curva en forma de "J", con el mayor riesgo en personas de 70 años de edad en adelante. Se demostró un efecto protector de la vacuna contra la influenza estacional y mayor riesgo de morir en personas con enfermedades crónicas, así como en aquellos que se internaron de manera tardía	Es el reporte más amplio sobre el comportamiento de la epidemia en pacientes del IMSS
Echevarría-Zuno S <i>et al.</i> , 2010 ²⁶	Evaluación educativa, observacional, transversal y analítica	Se determinó el desarrollo de competencias clínicas posterior al abordaje de la guía de práctica clínica de influenza en línea. Incluyó a 860 médicos y enfermeras	Los únicos indicadores en los que no se identificó un incremento de conocimiento fueron el de crítica a acciones previas de los colegas y comisión con efectos iatrogénicos	La estrategia educativa en línea generó un adecuado desarrollo de conocimientos
Elizarrarás-Rivas J <i>et al.</i> , 2010 ²⁷	Descriptivo	Se realizó una evaluación psicológica en familiares con responsabilidad de atención a los pacientes hospitalizados por	No se demostraron respuestas de estrés, ansiedad o depresión importantes. Se aconseja tratamiento de so-	No se observó una respuesta de pánico o miedo excesivo a la influenza epidémica

Cuadro 15-1. Publicaciones por personal del IMSS, relacionadas con la influenza pandémica de 2009 (continuación)

Autor y año de publicación	Diseño del estudio	Población estudiada	Principales hallazgos	Observaciones
Elizarrarás-Rivas J <i>et al.</i> , 2010 ²⁷		influenza complicada en una sala de terapia intensiva, en noviembre 2009. Se realizó un análisis de regresión lineal para identificar factores de riesgo asociados con trastornos psicológicos	porte psicológico para los familiares	
González-Canudas J <i>et al.</i> , 2011 ²⁸	Costo-beneficio	Se evaluó la utilidad de los datos clínicos contra la prueba rápida para el diagnóstico de influenza. Se realizó un análisis del costo-beneficio	La definición de caso de enfermedad tipo influenza tuvo sensibilidad de 96% y especificidad de 21%. La prueba rápida tuvo sensibilidad de 76% y especificidad de 82%. Ambos criterios resultaron en 96 y 100% de sensibilidad y especificidad, respectivamente	Se evaluó el costo-beneficio de las pruebas rápidas que se utilizaron para diagnosticar la influenza durante la epidemia de 2009
Grijalva-Otero I <i>et al.</i> , 2009 ⁹	Análisis retrospectivo de una serie de pacientes	Serie de 38 pacientes que fallecieron por influenza complicada con neumonía entre el 7 y el 28 de abril de 2009 en hospitales del IMSS	Todos eran relativamente jóvenes, previamente sanos y no habían recibido la vacuna contra la influenza estacional	Debido a que fue un reporte rápido al principio de la epidemia, los pacientes no fueron confirmados por laboratorio
Gutiérrez G <i>et al.</i> , 2010 ²⁹	Encuestas epidemiológicas	Se realizaron en el periodo de 2003 a 2006 para evaluar el programa PREVENIMSS. Se entrevistaron 79 797 personas en 2003 y 117 036 en 2006	La cobertura de vacunación contra la influenza en el periodo se incrementó de 12.6 a 52.9%	No es un estudio específico sobre la epidemia de 2009, pero contiene información sobre la cobertura de vacunación en beneficiarios del programa PREVENIMSS
Iglesias-Lebrero J <i>et al.</i> , 2013 ³⁰	Serie de casos	50 niños menores de cinco años de edad hospitalizados de abril de 2009 a marzo de 2010 con diagnóstico de influenza A(H1N1)pdm09 confirmado por RT-PCR en tiempo real	Ninguno de los pacientes ameritó cuidados en terapia intensiva y no hubo defunciones. En 10 casos hubo evidencia radiológica de neumonía intersticial, en cuatro de condensación pulmonar y en seis de obstrucción aérea. Todos fue-	La evolución de los pacientes hospitalizados fue benigna, no se presentó ninguna defunción. El estudio analiza el ámbito de los hospitales privados

© Editorial Afili. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 15-1. Publicaciones por personal del IMSS, relacionadas con la influenza pandémica de 2009 (continuación)

Autor y año de publicación	Diseño del estudio	Población estudiada	Principales hallazgos	Observaciones
Iglesias-Leboireiro J <i>et al.</i> , 2013 ³⁰			dos con oseltamivir y cuatro con antibióticos. La estancia media hospitalaria fue de 48 h	
López-Macías C <i>et al.</i> , 2011 ¹⁶	Se realizó un estudio clínico fase I-II para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de una vacuna contra la influenza A(H1N1)pdm09	Se evaluaron número de dosis y reacciones colaterales de una vacuna elaborada a partir de partículas similares a virus (VLP)	La vacuna fue segura e inmunogénica a pesar de preexistir títulos de anticuerpos altos contra el virus de influenza A(H1N1)pdm09	Se sugiere que la tecnología de VLP es útil para elaborar vacunas contra la influenza
López-Macías C <i>et al.</i> , 2012 ¹⁵	Se realizó un estudio clínico fase II para probar una vacuna contra la influenza A(H1N1)pdm09	Se incluyeron 4 563 voluntarios sanos para analizar la efectividad de una vacuna hecha a base de partículas similares al virus (VLP, <i>virus like particles</i>)	Extiende los resultados del reporte de 2011	Se sugiere que esta tecnología es una alternativa útil para producir vacunas contra la influenza
Morales-García G <i>et al.</i> , 2012 ¹⁷	Casos y controles	Se investigó si los polimorfismos presentes en TNF, LTA, IL1B, IL6, IL8 y CCL1 afectan la severidad y el curso de la infección en pacientes con influenza A(H1N1)pdm09. Los casos fueron pacientes con diagnóstico confirmado de influenza A(H1N1)pdm09 por la técnica de RT-PCR en tiempo real, y los controles fueron pacientes con enfermedad tipo influenza y contactos de pacientes confirmados de influenza que no presentaban la enfermedad. Los	Los polimorfismos localizados en los genes involucrados en el proceso inflamatorio contribuyen a la severidad y el curso clínico de pacientes con influenza A(H1N1)pdm09	Se encontró que TNF rs361525 (AA), rs1800750 (AA) y LTA rs909253 (AG) están asociados con un alto riesgo durante la infección de influenza A(H1N1)pdm09

Cuadro 15-1. Publicaciones por personal del IMSS, relacionadas con la influenza pandémica de 2009 (continuación)

Autor y año de publicación	Diseño del estudio	Población estudiada	Principales hallazgos	Observaciones
Morales-García G <i>et al.</i> , 2012 ¹⁷ .	Transversal	dos grupos eran de nacionalidad mexicana, entre 18 y 85 años de edad	Se analizó la prescripción de antivirales y antibióticos en niños con infecciones respiratorias altas durante la epidemia de influenza. Se incluyó a 838 niños que fueron atendidos por enfermedad tipo influenza en un servicio de urgencias. Se estimó el costo por atención	Sólo una tercera parte de los pacientes fueron tratados con antivirales. La mayoría recibieron antibióticos
Rendón-Macias ME <i>et al.</i> , 2010 ³¹	Epidemiológico descriptivo	Se describen las características clínicas de 7 678 casos registrados en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica del IMSS correspondientes al estado de Querétaro	La prescripción de medicamentos cambió durante la epidemia, con un incremento en el uso de antivirales, sobre todo en pacientes con alta sospecha y positivos a la prueba rápida. El costo de la atención se incrementó alrededor de 30%	Se evaluó la sensibilidad y la especificidad de la prueba rápida
Romero-Márquez RS <i>et al.</i> , 2010 ⁸	Epidemiológico descriptivo	Se describen las características clínicas de 7 678 casos registrados en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica del IMSS correspondientes al estado de Querétaro	75.3% de las muertes se presentaron en pacientes de 10 a 59 años de edad. La sensibilidad de la prueba rápida fue de 79% y hubo 21% de falsos negativos	Se evaluó la sensibilidad y la especificidad de la prueba rápida

CONCLUSIONES

El juicio de la DPM sobre la investigación en el IMSS al principio del sexenio 2006–2012 fue muy severo. Sin embargo, efectivamente era entonces y es necesaria ahora una mayor vinculación de la investigación con la atención a los derechohabientes. La respuesta de los investigadores del IMSS se dio de manera natural, pero la interacción entre las diferentes dependencias del Instituto requiere una mayor anticipación ante posibles nuevas epidemias.

El diagnóstico confirmatorio de la influenza por el virus A(H1N1)pmm09 fue posible en el IMSS gracias a la infraestructura de investigación que la CIS había construido en la década anterior en la UMAE Hospital General/Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”. A partir de la experiencia de los investigadores y de la estructura del Instituto fue viable articular una red de laboratorios que actualmente es capaz de detectar todas las variedades de virus de influenza circulantes, de manera regionalizada.

La respuesta ante la epidemia sentó las bases de una mejor coordinación interinstitucional, en especial con la Secretaría de Salud, en materia de vigilancia epidemiológica por laboratorio. Se han modificado las normas y lineamientos del Instituto para alinear los métodos diagnósticos de enfermedades sujetas a vigilancia a la normatividad nacional e internacional.

Sin embargo, todavía hay importantes rezagos y tareas pendientes en esta materia. En el terreno internacional existe la opinión entre los expertos de que es necesario redefinir los criterios para calificar las fases de alarma de la próxima epidemia de influenza. En el caso de 2009 el criterio se basó en el número de casos y en la extensión geográfica de la epidemia. Este criterio debiera tomar en cuenta la peligrosidad, la virulencia y la patogenicidad del virus. Es difícil conjeturar sobre el impacto que hubiese tenido la epidemia en ausencia de medicamentos o de medidas de aislamiento social. Sin embargo, la idea general es que no resultó tan virulento como el de 1918 y actualmente circula junto con los otros dos virus con un comportamiento estacional.

La presión social y mediática resultado del natural temor a la epidemia¹⁸ influyó en la decisión de confirmar todos los casos de ETI. Esta estrategia de vigilancia demostró ser innecesaria; en el acmé de la segunda ola epidémica prácticamente todas las muestras fueron positivas al virus pandémico, que desplazó a otros virus respiratorios. Se implementó una vigilancia más racional a finales de 2009, consistente en la confirmación de una proporción representativa de las ETIs y la secuenciación para detectar mutaciones relacionadas con resistencia a antivirales. Actualmente no se cuenta con la estructura para hacer análisis del genoma viral.

La epidemia de 2009 también demostró la necesidad de contar con fondos de emergencia manejados por un comité de investigación que sienta las bases para

proyectos mediante convocatorias cerradas para resolver problemas específicos con la coordinación de las Unidades de Salud Pública y de Investigación, Educación y Políticas de Salud.

REFERENCIAS

1. **Hernández E:** Parálisis en laboratorios del IMSS. *El Universal* 11 de junio de 2009.
2. **Kuri Morales P, Betancourt Cravioto M, Velázquez Monroy O, Álvarez Lucas C, Tapia Conyer R:** Influenza pandemic: Mexico's response. *Salud Pùb Mex* 2006;48:72–79.
3. **Elizalde T, Cruz A:** Nueve horas de simulacro por pandemia de H5N1. *La Jornada*, 11 de octubre de 2006.
4. Swine influenza A (H1N1) infection in two children—Southern California, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:400–402.
5. Cronología de la epidemia de influenza en México. *La Jornada* 30 de marzo de 2009.
6. **Peiris JS, Poon LL, Guan Y:** Emergence of a novel swine–origin influenza A virus (S–OIV) H1N1 virus in humans. *J Clin Virol* 2009;45:169–173.
7. CDC protocol of real time RTPCR for swine influenza A(H1N1). 2013. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCrealtimeRTPCRprotocol_20090428.pdf.
8. **Romero Márquez RS, Romero Zepeda H:** Perfil epidemiológico de la influenza A H1N1 in Querétaro. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010;48:377–382.
9. **Grijalva Otero I, Talavera JO, Solórzano Santos F, Vázquez Rosales G, Vladislavovna Doubova S et al.:** Critical analysis of deaths due to atypical pneumonia during the onset of the influenza A (H1N1) virus epidemic. *Arch Med Res* 2009;40:662–668.
10. **Echevarría Zuno S, Mejía Arangure JM, Mar Obeso AJ, Grajales Muniz C, Robles Pérez E et al.:** Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet* 2009;374:2072–2079.
11. **Chowell G, Echevarría Zuno S, Viboud C, Simonsen L, Miller MA et al.:** Epidemiological characteristics and underlying risk factors for mortality during the autumn 2009 pandemic wave in Mexico. *PLoS One* 2012;7:e41069.
12. **Chowell G, Echevarría Zuno S, Viboud C, Simonsen L, Grajales MC et al.:** Recrudescence wave of pandemic A/H1N1 influenza in Mexico, winter 2011–2012: Age shift and severity. *PLoS Curr* 2012;4:RRN1306.
13. Notes from the field: Highly pathogenic avian influenza A (H7N3) virus infection in two poultry workers—Jalisco, Mexico, July 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:726–727.
14. **Bermúdez de León M, Peñuelas Urquidesa K, Aguado Barrera BM, Currás Tualab M, Escobedo Guajardo B et al.:** *In vitro* transcribed RNA molecules for the diagnosis of pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus by real–time RT–PCR. *J Virol Met* En prensa, 2013.
15. **López Macías C:** Virus–like particle (VLP)–based vaccines for pandemic influenza: performance of a VLP vaccine during the 2009 influenza pandemic. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:411–414.
16. **López Macías C, Ferat Osorio E, Tenorio Calvo A, Isibasi A, Talavera J et al.:** Safety and immunogenicity of a virus–like particle pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine in a blinded, randomized, placebo–controlled trial of adults in Mexico. *Vaccine* 2011;29:7826–7834.
17. **Morales García G, Falfan Valencia R, García Ramírez RA, Camarena A, Ramírez Venegas A et al.:** Pandemic influenza A/H1N1 virus infection and TNF, LTA, IL1B, IL6, IL8,

- and CCL polymorphisms in Mexican population: a case-control study. *BMC Infect Dis* 2012;12:299.
18. **Jiménez R:** Influenza: IMSS eleva la alerta. *El Universal* 17 de octubre de 2009.
 19. **Angeles GU, Gayosso RJA, Zacate PY, Rechy LM, Terrazas EJJ et al.:** Características y contagiosidad de influenza A (H1N1) y estacional en trabajadores sanitarios y pacientes de un hospital en la ciudad de México. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2011;29:679-682.
 20. **Bello Carrera R, Romero López Z, Ochoa Vázquez MD, Reyes Calderón H, Rico Méndez FG:** Infección por virus influenza A H1N1 en pacientes embarazadas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010;48:399-404.
 21. **Borja Aburto VH, Grajales MC, González LM, Mejía Arangure JM:** Estimación de la incidencia de influenza pandémica A(H1N1) 2009 en derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Gac Med Mex* 2011;147:303-310.
 22. **Borja Aburto VH, Chowell G, Viboud C, Simonsen L, Miller MA et al.:** Epidemiological characterization of a fourth wave of pandemic A/H1N1 influenza in Mexico, winter 2011-2012: age shift and severity. *Arch Med Res* 2012;43:563-570.
 23. **Cabrera Gaytán DA, Krug Llamas E, Grajales Muniz C:** Influenza: Una enfermedad que está cambiando el mundo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013;51:248-250.
 24. **Charu V, Chowell G, Palacio Mejía LS, Echevarría Zuno S, Borja Aburto VH et al.:** Mortality burden of the A/H1N1 pandemic in Mexico: a comparison of deaths and years of life lost to seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2011;53:985-993.
 25. **Chowell G, Echevarría ZS, Viboud C, Simonsen L, Tamerius J et al.:** Characterizing the epidemiology of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in Mexico. *PLoS Med* 2011;8:e1000436.
 26. **Echevarría Zuno S, Monroy Ramírez de Arellano LE, Palacios Jiménez NM, Loria Castellanos J, Gallardo Candelas SA:** Estrategia educativa en línea durante el brote de influenza A H1N1. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010;48:383-392.
 27. **Elizarrarás RJ, Vargas Mendoza JE, Mayoral GM, Matadamas ZC, Elizarrarás CA et al.:** Psychological response of family members of patients hospitalized for influenza A/H1N1 in Oaxaca, Mexico. *BMC Psychiatry* 2010;10:104.
 28. **González CJ, Iglesias Chiesa JM, Romero AY, Chávez CC, Gay Molina JG et al.:** Costo-efectividad en la detección de influenza H1N1: datos clínicos versus pruebas rápidas. *Rev Panam Salud Publica* 2011;29:1-8.
 29. **Gutiérrez G, Pérez CR, Levy S, Reyes H, Acosta B et al.:** Strengthening preventive care programs: a permanent challenge for healthcare systems; lessons from PREVENIMSS Mexico. *BMC Public Health* 2010;10:417.
 30. **Iglesias Leboreiro J, Rendón Macías ME, Marín Romero M, Bernárdez Zapata I, Del CLE:** Hospitalización pediátrica por influenza A H1N1 El ámbito de la atención privada durante la pandemia en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013;51:130-135.
 31. **Rendón MME, Hernández RFA, Iglesias LJ, Bernárdez ZI:** Conducta terapéutica en niños atendidos en urgencias durante la epidemia de influenza A H1N1. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010;48:607-614.

Células troncales humanas en el ámbito de la hematopoyesis y el cáncer. Implicaciones en la medicina regenerativa

*Héctor Mayani Viveros, Eugenia Flores Figueroa,
Juan José Montesinos Montesinos, Antonieta Chávez González,
Rosana Pelayo Camacho*

INTRODUCCIÓN

Pocas veces en la historia de la humanidad ha tenido tanto impacto un tema científico en el ámbito médico, social, económico, político y religioso como el tema de las células troncales (CT). Durante las últimas dos décadas se han gestado numerosos debates en torno a estas células “maestras”, capaces de generar todo un organismo, de cambiar la fisiología de un individuo y de causar o curar una enfermedad. Sin embargo, más allá de cualquier controversia, es un hecho innegable que el estudio de las CT ha ayudado a comprender, de forma más clara y profunda, el proceso de la diferenciación celular, el desarrollo humano y el origen del cáncer. Y por si esto fuera poco, las CT han abierto el camino para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas contra enfermedades y trastornos tan complejos como la diabetes, el cáncer, las lesiones de la médula espinal, y trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson, por nombrar sólo algunos ejemplos. En 1994, en un laboratorio de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas (UIMEO), el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) inició su propia aventura en el mundo de las CT, una aventura que, casi 20 años después, está más viva que nunca.

CÉLULAS TRONCALES: DEFINICIÓN Y CONCEPTOS

Las células troncales han sido definidas como células inmaduras, totalmente indiferenciadas, con una alta capacidad de autorreplicación y que pueden diferen-

ciarse en uno o más tipos de células especializadas con funciones específicas en el organismo.¹ A lo largo del desarrollo de los mamíferos se generan diversos tipos de células troncales. El primero de ellos es el huevo fertilizado, o cigoto, el cual constituye una célula troncal totipotencial, capaz de producir tanto el embrión como las estructuras extraembrionarias (la placenta, el saco vitelino y el cordón umbilical). Conforme avanza el desarrollo, el embrión alcanza el estadio de blastocisto, en el que cada una de las células que forman parte de la masa celular interna, si bien es incapaz de generar al embrión completo o a las estructuras extraembrionarias, tiene la capacidad de formar células de cualquier tejido del organismo; de ahí que se les considere células troncales pluripotenciales (también llamadas CT embrionarias). A partir de las CT embrionarias se producen diferentes CT somáticas, incluyendo aquellas que dan origen al sistema nervioso central, los nervios periféricos, la sangre, el hígado, el páncreas, los músculos, los huesos, la piel, el corazón, etc. Dichas CT son consideradas multipotenciales, ya que pueden generar diversos linajes celulares en un mismo tejido.

Debido a cuestiones de tipo ético, moral y religioso, la investigación con CT totipotenciales y pluripotenciales humanas se ha visto afectada en varios países del mundo, aunque la tendencia actual busca que se quiten los obstáculos y se incremente el apoyo en este campo de estudio. En cambio, la investigación con CT somáticas, en particular las hematopoyéticas (CTH, productoras de las células de la sangre) y mesenquimales (CTM, productoras de adipocitos, osteocitos, condrocitos y fibroblastos), ha recibido gran aceptación desde hace varias décadas, de tal suerte que hoy en día son ampliamente utilizadas no sólo en el ámbito científico, sino en la clínica.

INVESTIGACIÓN SOBRE CÉLULAS TRONCALES EN LA UIMEO: PERSPECTIVA HISTÓRICA

La investigación sobre CT en el IMSS se inició en 1994, cuando el Dr. Héctor Mayani Viveros se incorporó como investigador de tiempo completo en la UIMEO; en ese entonces, dicha unidad estaba a cargo del Dr. Luis Benítez Bri-biesca. El Dr. Mayani acababa de regresar a México después de ocho años en el extranjero (uno en Gran Bretaña y siete en Canadá) durante los cuales había realizado su doctorado y posdoctorado estudiando a las CTH humanas y su progenie inmediata (células progenitoras CPH, tanto de pacientes con leucemia como de la sangre de cordón umbilical, SCU).

Con la llegada del Dr. Mayani se creó el Laboratorio de Hematopoyesis y Células Troncales. Al principio el laboratorio se enfocó en el estudio de las CTH de la SCU y paulatinamente la investigación se fue extendiendo hacia el estudio de

las CTH de pacientes con diversas enfermedades hematológicas, como mielodisplasia, anemia aplásica, linfoma y leucemia mieloide tanto crónica como aguda. Se establecieron colaboraciones con los servicios de hematología de diversos hospitales del IMSS (de Oncología, de Especialidades y de Pediatría del CMN “Siglo XXI”; General y de Especialidades del CMN “La Raza” y el Hospital “Gabriel Mancera”), así como del hospital de Gineco-Obstetricia “Troncoso”.

Durante los primeros 10 años el laboratorio creció de manera significativa en cuanto a integrantes y líneas de trabajo. Varios estudiantes de posgrado llevaron a cabo sus proyectos de investigación y obtuvieron sus grados académicos respectivos. Se obtuvieron apoyos financieros por parte de la Coordinación de Investigación Médica (más tarde Coordinación de Investigación en Salud), el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y algunas fuentes internacionales, como la Academia de Ciencias del Tercer Mundo, la Fundación Terry Fox y la compañía biotecnológica *Stem Cell Technologies, Inc.*

Entre 2005 y 2006 tres exestudiantes de posgrado del Dr. Mayani se incorporaron como investigadores asociados, los doctores Juan José Montesinos, Eugenia Flores Figueroa y Antonieta Chávez González. Con ellos se crearon tres nuevos laboratorios: el Laboratorio de Células Troncales Mesenquimales a cargo del Dr. Montesinos, el Laboratorio de Nicho y Microambiente de las Células Troncales a cargo de la Dra. Flores y el Laboratorio de Células Troncales Leucémicas a cargo de la Dra. Chávez. De esta forma el laboratorio del Dr. Mayani se enfocó en el estudio de las CTH de SCU. Hacia finales de 2006 la Dra. Rosana Pelayo Camacho, quien acababa de regresar de una estancia posdoctoral en el *Oklahoma Medical Research Fund*, en Oklahoma, EUA, se incorporó como investigadora asociada, creando el Laboratorio de Linfopoyesis. Un año más tarde, la Dra. Patricia Flores Guzmán, también ex alumna de posgrado, se incorporó como asistente científica del Dr. Mayani.

A partir de entonces estos cinco laboratorios han estado trabajando en el estudio de la biología de las CTH y las CTM humanas, buscando no sólo su caracterización en términos celulares, moleculares y genómicos (tanto en condiciones normales como patológicas), sino también su manipulación *ex vivo*, con la finalidad de desarrollar sistemas de cultivo y expansión que puedan ser aplicados dentro de esquemas terapéuticos para el tratamiento de diversas enfermedades.

CÉLULAS TRONCALES Y PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS DE SCU

El laboratorio del Dr. Mayani se ha dedicado al estudio de las células troncales y progenitoras hematopoyéticas de SCU, enfocándose en dos aspectos: su carac-

terización biológica y el desarrollo de sistemas para su expansión y manipulación *ex vivo*. En cuanto al primer aspecto, se ha analizado la capacidad de proliferación y expansión de dichas células en diversos sistemas de cultivo, tanto semisólido como líquido (este último en ausencia y presencia de estroma). Empleando estos sistemas se ha confirmado el alto potencial de proliferación y expansión de las CTH y CPH, el cual es superior al de las células de sujetos adultos. Los estudios realizados indican que, comparadas con las células de individuos adultos, las células primitivas de neonatos expresan mayores niveles de moléculas que son fundamentales en su fisiología, como el antígeno CD34 –marcador de las CTH y CPH– y algunas moléculas que favorecen el ciclo celular.² Por otra parte, se ha demostrado que al cultivar las células de la SCU en presencia de células estromales se favorece la capacidad de expansión de las CTH.^{3,4}

Es importante mencionar que el número de células hematopoyéticas presentes en una unidad de SCU es mucho menor que el que se obtiene en una unidad de médula ósea o de sangre periférica movilizada de adulto; de ahí el interés por expandir las CTH y CPH de SCU en condiciones *ex vivo*. En este aspecto, el grupo del Dr. Mayani ha desarrollado sistemas de cultivo en medios líquidos a partir de los cuales es posible incrementar en más de 2 000 veces el número de células nucleadas totales, en más de 80 veces el número de CPH y en más de 10 veces el número de CTH.^{5,6} El reto actual es implementar metodologías para la expansión de dichas células a escala clínica.

Por último, recientemente este grupo ha empezado a estudiar la capacidad de las CTH de SCU para generar células de linajes no hematopoyéticos, en particular del linaje neural y de linajes mesenquimales. Éste es un tema que ha generado gran controversia a nivel mundial; sin embargo, los resultados obtenidos hasta ahora han sido promisorios, en particular los referentes a la diferenciación hacia linajes neurales. Aunque todavía es muy pronto para poder evidenciar un impacto futuro en la clínica, estos procedimientos experimentales han resultado relevantes.

CÉLULAS TRONCALES LEUCÉMICAS

La evidencia actual indica que en muchos tipos de cáncer (tal vez en todos), células con características de CT son las responsables del desarrollo neoplásico. Este hecho ha sido ampliamente estudiado por el grupo de la Dra. Chávez González, centrado en el estudio de las CTH y CPH de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC). Estudios iniciales demostraron que, contrario a lo que ocurre *in vivo*, dichas células tienen deficiencias en sus capacidades de proliferación y expansión *in vitro* aún en presencia de moléculas estimuladoras de la hematopoyesis.⁷

Más tarde demostraron que las células troncales leucémicas no son eliminadas totalmente en los pacientes con LMC que han sido tratados con agentes antineoplásicos generados por diseño y que han dado muy buenos resultados clínicos.⁸

Esta información ha llevado a la Dra. Chávez y su grupo a enfocar sus estudios en describir qué moléculas reguladoras del ciclo celular están involucradas en el efecto de dichos agentes antineoplásicos y a elucidar por qué las células troncales son capaces de permanecer en un estado no proliferativo; al mismo tiempo, se busca evaluar si moléculas como la partenolida y las casiopeínas (todas ellas reportadas como agentes antitumorales) son capaces de eliminar, de manera selectiva, a las células troncales leucémicas sin afectar a su contraparte hematopoyética normal.

Cabe resaltar que, si bien es cierto que la biología de la leucemia mieloide ha sido ampliamente estudiada⁹ y se conocen importantes aspectos de su biología básica, sus vías de señalización y sus mecanismos de resistencia a fármacos,¹⁰ aún quedan importantes preguntas por responder. Es precisamente en este sentido que actualmente el grupo de la Dra. Chávez está enfocado en la caracterización biológica de las CTH leucémicas y en probar agentes capaces de eliminar la población troncal leucémica de manera selectiva. La finalidad es que dichos agentes puedan ser utilizados junto con agentes quimioterapéuticos convencionales. Esto, sin duda, brindaría mejores opciones terapéuticas a los pacientes con LMC.

LINFOPOYESIS

El trabajo de investigación que la Dra. Pelayo ha desarrollado en los últimos 10 años ha contribuido principalmente al conocimiento de los procesos de producción de las células del sistema inmunitario durante la ontogenia, así como a su reabastecimiento a lo largo de la vida adulta.^{11,12} La utilización de modelos de ratones transgénicos le permitió determinar que los progenitores linfoides tempranos, en los cuales se inicia el programa de diferenciación linfoide en la médula ósea, son células en su mayoría mitóticamente inactivas que entran en el ciclo celular de manera lenta e intermitente en condiciones normales, pero capaces de proliferar y restaurar el sistema inmunitario cuando son expuestas a agentes quimioterapéuticos. Estos hallazgos sugieren que dichas células tienen propiedades muy similares a las de las células troncales, y que la futura investigación de su estado metabólico en diversas circunstancias podría impactar directamente la práctica clínica del paciente oncológico y la biología del trasplante.

Actualmente, el grupo de la Dra. Pelayo está enfocado en dos líneas de investigación:

1. Optimización del reabastecimiento hematopoyético postrasplante.

2. Diseño de estrategias biológicas que modifiquen la hematopoyesis leucémica.

La importancia de la primera radica en el creciente empleo de progenitores hematopoyéticos para la reconstitución del sistema inmunitario en un número de neoplasias. El éxito de este proceso depende de varios factores, incluyendo los intrínsecos, como los potenciales de proliferación y de diferenciación de los progenitores, y los extrínsecos, determinados mayormente por el microambiente hematopoyético. De particular interés es el estudio de la consecuencia de señales continuas por las moléculas receptoras denominadas TLRs (que semejan interacciones con productos o componentes microbianos durante las infecciones) en las decisiones tempranas de linajes celulares.¹³ Por otro lado, la segunda línea es conducida a través del estudio de los mecanismos de daño a los programas de desarrollo linfoide y la intercomunicación de las células primitivas con posibles nichos microambientales leucémicos. Los sistemas controlados de diferenciación celular desarrollados en el laboratorio de la Dra. Pelayo han identificado algunos defectos en la biología de los progenitores leucémicos, y el grupo se encuentra investigando activamente los mecanismos reguladores intrínsecos y extrínsecos que facilitan su establecimiento.¹⁴

NICHO Y MICROAMBIENTE DE LAS CÉLULAS TRONCALES

Se ha establecido claramente que tanto en condiciones fisiológicas como neoplásicas las CT se desarrollan en sitios anatómicos específicos (nichos) en los que interactúan con células estromales, particularmente con CTM y macrófagos. Entender dichas interacciones es, precisamente, el interés de la Dra. Flores y su grupo. Ellos buscan identificar y descifrar las señales e interacciones celulares que requieren las CT para su supervivencia, proliferación y diferenciación. Comprender los mecanismos que regulan y dictan el destino celular de las CT permitirá, en un futuro, desarrollar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas hacia sus nichos.

La Dra. Flores es pionera en México en el estudio de las CTM de médula ósea, tanto *in vitro* como *in situ*. Con su grupo ha caracterizado las CTM de pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD, también llamados preleucemia), demostrando que estas células poseen alteraciones cromosómicas y que al cocultivarse con macrófagos son capaces de secretar elevadas concentraciones de citocinas proinflamatorias.^{15,16} En colaboración con la Dra. Dita Graztinger, del Departamento de Patología de la Universidad de Stanford, California, demostraron que las CTH/CPH mantienen un estrecho contacto con CTM productoras de la qui-

miocina CXCL12 y que estas células se encuentran incrementadas en pacientes con SMD y LM aguda.¹⁷

Actualmente la Dra. Flores y su grupo están llevando a cabo estudios sobre el efecto del fármaco imatinib en el potencial de diferenciación y soporte hematopoyético de las CTM, tanto *in vitro* como *in vivo*, en pacientes con LMC tratados con este medicamento. Debido a que la mayor parte de los estudios sobre el nicho hematopoyético se realizan en modelos murinos, han comenzado un proyecto para comparar marcadores de CTM y macrófagos en médula ósea murina y humana. En colaboración con el grupo del Dr. John Dick (Toronto, Canadá), están estudiando si las células leucémicas son capaces de inducir cambios en el microambiente medular en un modelo de xenotrasplante en ratones inmunodeficientes. Por otra parte, dentro de la línea de tumores sólidos han comenzado el estudio de marcadores de CT en adenocarcinoma de páncreas, y el estudio del microambiente tumoral y su impacto en la supervivencia del paciente y su respuesta al tratamiento.

CÉLULAS TRONCALES MESENQUIMALES

El Dr. Montesinos y su grupo se han dedicado al estudio de las CTM, las cuales son capaces de diferenciarse hacia adipocitos, osteoblastos y condroblastos.¹⁸ Además de su importancia biológica, la relevancia clínica de las CTM radica en que son capaces de suprimir la respuesta inmunitaria y de sostener el crecimiento de las CTH y CPH.¹⁸ Por lo anterior se han aplicado en procedimientos terapéuticos para mejorar el trasplante de médula ósea, dado que favorecen el injerto, la recuperación hematopoyética y disminuyen la enfermedad injerto contra hospederio.

La principal fuente de CTM es la médula ósea; sin embargo, ha sido necesario buscar fuentes alternativas debido a que existen pocos donadores de médula ósea, y su obtención es un procedimiento clínico invasivo y doloroso para el donador. En este laboratorio se ha logrado obtener CTM a partir de SCU y placenta, y se ha demostrado que las CTM provenientes de ambas fuentes presentan características morfológicas, inmunofenotípicas y de diferenciación muy similares a las de CTM provenientes de médula ósea.¹⁹ Por otra parte, se ha determinado que las CTM de las tres fuentes presentan capacidades similares para mantener la hematopoyesis en cultivo. De manera interesante se ha encontrado que las CTM de SCU, pero no las de placenta, presentan un potencial de inmunosupresión similar a las de médula ósea.²⁰ Estos dos aspectos sugieren que las CTM de SCU y placenta podrían ser aplicadas en trasplantes hematopoyéticos.

Recientemente el Dr. Montesinos empezó a estudiar la capacidad de diferenciación de las CTM hacia el linaje neural. Los resultados obtenidos sugieren la

posibilidad de que exista una subpoblación con potencial de diferenciación neural, la cual se favorece en presencia de inductores neurogénicos. Ésta es, sin duda, una línea que pudiera tener implicaciones importantes en medicina regenerativa. Por otro lado, se ha empezado a estudiar la presencia de CTM en otros tejidos, en particular en el tejido cervical, tanto sano como en cáncer cervicouterino. Los resultados obtenidos hasta ahora sugieren que las CTM pudieran jugar un papel importante en la progresión de esta neoplasia.²¹ Finalmente, el grupo ha empezado a desarrollar la metodología para la expansión preclínica de las CTM.

BANCO DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

Con base en el programa de investigación en células troncales de SCU llevado a cabo en la UIMEO, el Dr. Mayani diseñó una iniciativa para la creación de un Banco de Células de SCU, el cual serviría para apoyar y fortalecer los programas de trasplante de células hematopoyéticas existentes en el IMSS. El Dr. Mayani presentó el proyecto ante el CONACYT y la Coordinación de Investigación en Salud del IMSS, obteniendo financiamiento de las dos fuentes. Con dichos apoyos fue establecido el Banco dentro del Banco Central de Sangre del CMN “La Raza”, bajo la dirección de la Dra. Bárbara Novelo Garza.

En enero de 2005 el Banco inició labores y desde entonces el grupo de trabajo se ha desempeñado bajo los más elevados y estrictos estándares establecidos por agencias internacionales como NETCORD y FACT. A la fecha se cuenta con un inventario de casi 900 unidades almacenadas, de las cuales se han empleado cerca de 100 para la realización de más de 70 trasplantes.^{22,23} La mayoría de los trasplantes han sido realizados en pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas. Aun cuando la experiencia es todavía pequeña, los resultados obtenidos son alentadores, pues las tasas de supervivencia reportadas han sido comparables a las reportadas por grupos en Norteamérica y Europa.²³ La importancia de este desarrollo ha sido evidente y ahora la idea es continuar incrementando el inventario existente y establecer estrategias que permitan el empleo más frecuente de la SCU en trasplantes de sujetos adultos.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El descubrimiento, el estudio y la aplicación clínica de las CT han representado una verdadera revolución tanto en la biología como en la medicina. Numerosos laboratorios en el mundo se han enfocado en entender la biología de dichas célu-

las y en utilizar ese conocimiento para el desarrollo de estrategias terapéuticas, de tal suerte que hoy en día los trasplantes de células hematopoyéticas son mucho más numerosos y exitosos que hace 10 o 20 años, y la medicina regenerativa (basada en el empleo de las CT) para el tratamiento de ciertos padecimientos no hematológicos es ya una realidad.²⁴

Desde hace casi 20 años el IMSS (a través del grupo de investigación de la UIMEO) se ha sumado a ese movimiento mundial. A lo largo de este tiempo el grupo dedicado al estudio de las CT ha crecido —incrementando de manera significativa el número de investigadores y de alumnos de posgrado— y se ha fortalecido en cuanto a su infraestructura y su capacidad académica; sus aportaciones en el ámbito de la hematopoyesis y las neoplasias hematológicas han sido evidentes, así como su participación en la formación de recursos humanos. Aunado a todo lo anterior, se ha creado un banco de SCU que cuenta con un acervo cercano a las 1 000 unidades y que ha permitido la realización de más de 70 trasplantes en pacientes con enfermedades hematológicas.

¿Qué falta por hacer? ¿Cuáles son los retos para el futuro? Evidentemente son todavía muchas las preguntas que deben ser respondidas en cuanto a la biología de las CT tanto hematopoyéticas como mesenquimales. Cada uno de los laboratorios continuará trabajando para dar respuesta a dichas preguntas, buscando trascender en el ámbito de la generación de conocimiento y en la formación de nuevos investigadores interesados en las CT. Esto último es fundamental para que se les pueda dar continuidad a las líneas y los programas de investigación.

Sin embargo, uno de los retos más importante es, sin lugar a dudas, lograr que la información generada y las metodologías establecidas puedan encontrar aplicación en el desarrollo de terapias. Por un lado, es fundamental vincular el trabajo que se lleva a cabo en la UIMEO con los servicios y departamentos clínicos para fortalecer los programas de diagnóstico y tratamiento ya existentes; esto es algo que ya se ha hecho, pero es importante consolidarlo. Por otro lado, y tomando como antecedentes el Banco de SCU y los programas de expansión y manipulación *ex vivo* de CTH y CTM, será importante tomar a dicho Banco como punta de lanza y buscar utilizar esa plataforma para tratar de llevar a la clínica nuevos enfoques y estrategias metodológicas basadas en los distintos desarrollos alcanzados en el laboratorio.

REFERENCIAS

1. **Mayani H:** A glance into somatic stem cell biology: Basic principles, new concepts and clinical relevance. *Arch Med Res* 2003;34:3–15.
2. **Alvarado MA, Chávez GA, Cébulo A, Arriaga L, Mayani H:** Cell cycle differences *in vitro* between primitive hematopoietic cell populations from adult and umbilical cord blood. *Stem Cells Dev* 2007;16:223–230.
3. **Flores GP, Flores FE, Montesinos JJ, Martínez JG, Fernández SV et al.:** Individual and

- combined effects of Mesenchymal Stromal Cells and recombinant stimulatory cytokines on the in vitro growth of primitive hematopoietic cells from human umbilical cord blood. *Cytotherapy* 2009;11:886–896.
4. **Fernández SV, Pelayo R, Flores GP, Flores FE, Villanueva TJ et al.:** *In vitro* effects of stromal cells expressing different levels of Jagged–1 and Delta–1 on the growth of primitive and intermediate CD34⁺ cell subsets from human cord blood. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 47:205–213.
 5. **Flores GP, Martínez JG, Montesinos JJ, Valencia I, Mayani H:** Growth kinetics of progenitor cell–enriched hematopoietic cell populations in long–term liquid cultures under continuous removal of mature cells. *Cytotherapy* 2006;8:299–307.
 6. **Flores GP, Fernández SV, Valencia PI, Arriaga PL, Alarcón SG et al.:** Comparative *in vitro* analysis of different hematopoietic cell populations from human cord blood: In search of the best option for clinically–oriented *ex vivo* cell expansion. *Transfusion* 2013;53:668–678.
 7. **Chávez GMA, Rosas CA, Vela OJ, González JC, Mayani H:** Severe functional alterations *in vitro* CD34⁺ cell subpopulations from patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2004;28:639–647.
 8. **Chávez GA, Ayala SM, Sánchez VE, Ruiz SE, Arana TR et al.:** Functional integrity *in vitro* of hematopoietic progenitor cells from patients with chronic myeloid leukemia that have achieved hematological remission after different therapeutic procedures. *Leuk Res* 2006;30:286–295.
 9. **Mayani H, Flores FE, Chávez GA:** *In vitro* biology of human myeloid leukemia. *Leuk Res* 2009;33:624–637.
 10. **Chávez GA, Avilés VS, Moreno LD, Mayani H:** Hematopoietic stem cells in chronic myeloid leukemia. En: Alimoghaddam K (ed.): *Stem cell biology in normal life and diseases*. INTECH, 2013;137:16.
 11. **Pelayo R, Miyazaki K, Huang J, Garrett KP, Osmond DG et al.:** Cell cycle quiescence of early lymphoid progenitors. *Stem Cells* 2006;24:2703–2713.
 12. **Welner RS, Pelayo R, Kincade PW:** Evolving views on the genealogy of B lymphocytes. *Nat Rev Immunol* 2008;8:95–106.
 13. **Vadillo E, Pelayo R:** Toll–like receptors in development and function of the hematopoietic system. *Rev Inv Clin* 2012;64:461–476.
 14. **Purizaca J, Meza I, Pelayo R:** Early lymphoid development and microenvironmental cues in B–cell acute lymphoblastic leukemia. *Arch Med Res* 2012;43:89–101.
 15. **Flores FE, Gutiérrez EG, Montesinos JJ, Arana TRM, Mayani H:** *In vitro* characterization of hematopoietic microenvironment cells from patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2002;26:677–686.
 16. **Flores FE, Arana TRM, Gutiérrez EG, Pérez CA, Mayani H:** Mesenchymal stem cells in myelodysplastic syndromes: phenotypic and cytogenetic characterization. *Leuk Res* 2005;29:215–224.
 17. **Flores FE, Varma S, Montgomery K, Greenberg PL, Gratzinger D:** Distinctive contact between CD34⁺ hematopoietic progenitors and CXCL12⁺ CD271⁺ mesenchymal stromal cells in benign and myelodysplastic bone marrow. *Lab Invest* 2012;92:1330–1341.
 18. **Flores FE, Montesinos JJ, Mayani H:** Mesenchymal stem cells: history, biology and clinical application. *Rev Invest Clin* 2006;58:498–511.
 19. **Montesinos JJ, Flores FE, Castillo MS, Flores GP, Hernández EE et al.:** Human mesenchymal stromal cells from adult and neonatal sources: comparative analysis of their morphology, immunophenotype, differentiation patterns and neural protein expression. *Cyto-*

- therapy 2009;11:163–176.
20. **Castro MME, Mayani H, Monroy GA, Flores FE, Chávez RK et al.:** Human mesenchymal stromal cells from adult and neonatal sources: a comparative *in vitro* analysis of their immunosuppressive properties against T cells. (Enviado a publicación, 2013.)
 21. **Montesinos JJ, Mora GMD, Mayani H, Flores FE, García RR et al.:** *In vitro* evidence of the presence of mesenchymal stromal cells in cervical cancer and their role in protecting cancer cells from cytotoxic T cell activity. *Stem Cells Dev* 2013. (En prensa.)
 22. **Novelo GB, Limón FA, Guerra MA, Luna BF, Montero I et al.:** Establishing a cord blood banking and transplantation program in Mexico: A single institution experience. *Transfusion* 2008;48:228–236.
 23. **Guerra MA, Novelo GB, Malagón MA, Limón FA, Luna BF et al.:** Cord blood banking and transplantation at the Mexican Institute of Social Security: The first five years. *Transfusion* 2011;51:328–332.
 24. **Mayani H:** Umbilical cord blood: Lessons learned and lingering challenges after more than twenty years of basic and clinical research. *Arch Med Res* 2011;42:645–651.

Farmacología

María Guadalupe Campos Lara

ANTECEDENTES: LA DIVISIÓN DE FARMACOLOGÍA

La investigación en Farmacología en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) data de la década de 1960, cuando el Dr. José Carranza Acevedo fue nombrado Jefe de la División de Farmacología, la cual integraba investigación en toxicología, farmacología experimental y farmacología clínica vinculada a la Comisión del Cuadro Básico de Medicamentos. En aquel entonces colaboraron investigadores como el Dr. Augusto Bondani y la Dra. Bertha Ortega. En algún momento en las décadas de 1960 y 1970 la División de Farmacología dejó de existir como tal y los investigadores activos se adhirieron a la División de Biología Molecular, dirigida por el Dr. Alfredo Gallegos. En esta época la directriz de la investigación en salud, incluida la farmacológica, marcó el interés por disminuir la alta tasa de natalidad que había en México. Por ello, el Dr. Gallegos lideró la investigación en plantas con aplicación ginecológica, como el zoapatle, “medicina de mujer” (*Montanoa tomentosa*).

REFUNDACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA EN EL IMSS

Tras el terremoto de 1985 los investigadores de la Unidad de Investigación Biomédica se vieron en la necesidad de recurrir a sus colegas de otras instituciones,

como la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM), y otras más, para pedir asilo en sus instalaciones. Esta etapa constituyó un gran reto para los investigadores, pues la mayoría vieron interrumpidas investigaciones que tenían meses o años de desarrollo y perdieron gran parte de sus recursos, pues sólo tenían para trabajar lo poco que pudieron rescatar del Centro Médico Nacional. Aun así, la productividad no se detuvo: se establecieron o se enriquecieron las relaciones con otros grupos de investigación fuera del IMSS, quienes además de haber compartido generosamente su espacio, también lo hicieron con sus, con frecuencia limitados, recursos. Esto permitió que poco a poco continuaran las investigaciones y se desarrollaran proyectos nuevos para poder seguir publicando.

En particular, los investigadores de la todavía existente División de Biología Molecular se trasladaron a la Facultad de Medicina Veterinaria de la UNAM, que les brindó espacio en una de las aulas-laboratorio, mientras que los investigadores de la llamada División de Neurociencias fueron recibidos en el Instituto de Investigaciones Biomédicas. Para los que tienen a la UNAM como su *Alma Mater* fue una época productiva y regocijante.

Los trabajos de reconstrucción y la generación de las condiciones adecuadas para el regreso de los investigadores requirieron años de trabajo y negociaciones, y fue entre 1991 y 1992 cuando los investigadores empezaron a regresar a su sede original, el Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Como toda crisis, el terremoto resultó ser una oportunidad para el cambio, y las autoridades la aprovecharon para reestructurar la investigación médica en el IMSS y en particular en el CMN. Es así como desaparecen las anteriores Divisiones de Investigación y se forman la Unidades de Investigación Médica, que ya no volverían a concentrarse en un mismo edificio independiente de los hospitales sino que tendrían asignadas instalaciones dentro de los hospitales del nuevo Centro Médico Nacional, el “Siglo XXI”, y del Centro Médico “La Raza”. La inserción de los investigadores en los hospitales buscaba favorecer una mayor relación entre la clínica y la investigación y el desarrollo de investigaciones que incidiera de manera más directa y pronta en el bienestar de los derechohabientes.

Cuando los investigadores de las Divisiones de Investigación en Biología Molecular y Neurociencias aún trabajaban en la UNAM, las autoridades decidieron que sus miembros se integrarían para formar la Unidad de Investigación Médica en Farmacología (UIM Farmacología), bajo la dirección del Dr. Héctor Antonio Ponce Monter. Con su visión y su experiencia, el Dr. Ponce supo que la farmacología era el hilo conductor que unía los en apariencia disímiles intereses de los investigadores que pasaron a formar parte de la Unidad: la Dra. Bertha Ortega y su experiencia en neurofarmacología, el Dr. Miguel Cervantes y su conocimiento de la actividad eléctrica del cerebro y los cambios inducidos por conductas como el amamantamiento o algunos fármacos, las Dras. María Luisa Cruz

Rueda y Gabriela Morali de la Brena con su amplia experiencia en esteroides gonadales, el Dr. Antonio Valencia y su trabajo en monoaminas y sulfatasa, y el conocimiento del propio Dr. Ponce en la farmacología del músculo liso.

Como consecuencia del auge de la investigación en el IMSS en la década de 1990 se incorporaron a la UIM Farmacología otros investigadores: la Dra. María Guadalupe Campos Lara, ex becaria del Instituto, que se especializó en inmunofarmacología del asma en el Centro Johns Hopkins de Asma y Alergia y en el Grupo de Farmacología Clínica e Inmunofarmacología de la Universidad de Southampton; la M. en Biol. Reprod. Martha V. Oropeza, también exbecaria del Instituto, quien ha utilizado la regulación hormonal del músculo liso uterino, de conducto deferente, de aorta y tráquea como modelos para la evaluación de los mecanismos de acción tanto de fármacos alopáticos como de principios activos o extractos de plantas medicinales; el Dr. José Antonio Palma Aguirre, proveniente de la División de Control de Calidad del propio Instituto y doctorado en Farmacología en el CINVESTAV. Durante su estancia en la UIM Farmacología, tanto durante la gestión del Dr. Ponce como en la de la Dra. Campos, el Dr. Palma hizo un gran esfuerzo por abrir una Unidad de Farmacología Clínica especializada en estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. El Dr. Palma es actualmente experto en la dirección de Centros de Terceros Autorizados para estudios en Farmacología Clínica.

En marzo de 2002 el Dr. Ponce terminó su ciclo laboral en el Instituto y, por lo tanto, su gestión como Jefe de la Unidad. A partir de entonces es la Dra. María Guadalupe Campos Lara quien ha cumplido con dicha labor. Bajo la dirección de la Dra. Campos, en el año 2006 se integró a la Unidad el Dr. Christian Guerra Araiza, proveniente de la UNAM y especialista en los mecanismos moleculares que participan en las taupatías, con especial énfasis en la enfermedad de Alzheimer.

A partir de noviembre de 2011 la UIM Farmacología se enriqueció con la incorporación de los doctores Adelina Jiménez y Fernando Calzada, quienes pertenecían a la anterior Unidad de Investigación en Farmacología de Productos Naturales, cuya jefa era la Dra. Mariana Meckes, y que se fusionó con la UIM Farmacología. Más recientemente, en marzo de 2013, la Dra. Maira Huerta, proveniente del Centro de Investigación Biomédica del Sur, pasó a formar parte del cuerpo de investigadores de la UIM Farmacología.

ACTUALIDAD: LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN Y PRODUCTIVIDAD

La farmacología es una rama muy generosa de la medicina. Esto, aunado a la diversidad de investigadores e intereses, ha permitido que a lo largo del tiempo la

UIM Farmacología haya abordado diferentes aspectos del estudio de los fármacos involucrados en las enfermedades más frecuentes en los derechohabientes del IMSS, así como el estudio de fuentes potenciales de nuevos fármacos. A continuación se describen algunos de los temas que se han estudiado y se ofrecen ejemplos de los trabajos publicados después en revistas de alto impacto, con un alto número de citas si ya ha transcurrido el tiempo pertinente.

- 1. Síndrome metabólico.** Se han realizado estudios de farmacogenómica en relación con la hipercolesterolemia del síndrome metabólico en mexicanos.¹
 - a. Farmacocinética de pravastatina.** La pravastatina es uno de los fármacos más prescritos en el IMSS. Por ello, se les ha estudiado desde la optimización de métodos para la evaluación de pravastatina hasta la determinación de la misma en muestras de pacientes derechohabientes.^{2,3}
- 2. Enfermedad cerebrovascular.** Como ya se mencionó, una de las áreas de experiencia de varias de los investigadores que han pertenecido a la Unidad son las hormonas gonadales, y esta experiencia en conjunto con el conocimiento en neurología y neurofarmacología también ha dado frutos, ya que se han estudiado los efectos neuroprotectores de la progesterona y algunos de sus metabolitos ante el daño cerebral inducido por isquemia.^{4,5}
- 3. Envejecimiento.** Entre las diferentes maneras en que se puede abordar el estudio de una enfermedad está el enfoque molecular. Al respecto se desarrolla en la Unidad una línea de investigación sobre taupatías como la presente en la enfermedad de Alzheimer.^{6,7}
- 4. Posmenopausia y fisiología uterina.** El conocimiento de la regulación hormonal de los procesos fisiológicos en el organismo también ofrece un campo para explorar los efectos de agonistas, fármacos y las propias hormonas, y contribuir al conocimiento tanto de sus efectos como de sus mecanismos de acción.^{8,9}
- 5. Enfermedades crónicas:** asma y contaminación atmosférica. En farmacología es necesario conocer a fondo las características fisiopatológicas de cualquier enfermedad. El asma es un síndrome entre cuyas principales características está la hiperreactividad bronquial. Cuando los niveles de ozono y partículas suspendidas en el aire son altos, hay mayor incidencia de asma.^{10,11}
- 6. Fitofarmacología.** Ante el resurgimiento de enfermedades que se creía erradicadas, como el paludismo, la tuberculosis y la influenza, así como la existencia de enfermedades para las cuales no existen medicamentos efectivos, la resistencia de los agentes patógenos, los efectos secundarios producidos por algunos fármacos, los diversos tipos de cáncer, es necesario y urgente intensificar la búsqueda de nuevos fármacos con utilidad terapéutica,

capaces de ejercer acciones específicas y potentes. Por esta razón, en la UIM Farmacología están estudiando las plantas medicinales de todas partes del mundo para encontrar nuevas moléculas que puedan servir como base de nuevos fármacos a fin de lograr un tratamiento farmacológico más eficaz y con menos efectos secundarios. La incorporación de los investigadores provenientes de la anterior Unidad en Farmacología de Productos Naturales ha favorecido de manera significativa las aportaciones de la UIM Farmacología en este ámbito.¹²⁻¹⁵

FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS Y COLABORACIÓN CON OTRAS INSTITUCIONES

Quien realmente ha trabajado en investigación científica sabe dos cosas:

1. Que es un trabajo de equipo donde los estudiantes son indispensables por su ímpetu y su mente sin prejuicios científicos.
2. Que sólo en colaboración con colegas intrainstitucionales y extrainstitucionales es posible hacer realidad los proyectos.

En la UIM Farmacología ha habido numerosos egresados del Programa de Formación de Recursos Humanos para la Investigación del propio Instituto. Algunos alumnos de posgrado que han continuado su carrera como investigadores son: el Médico Internista y M. en C. Antonio Absalón Reyes, quien labora en el Hospital de Oncología CMN “Siglo XXI”, IMSS, y es un gran conocedor de los estudios de Farmacología Clínica; el Dr. Arturo Contreras, actual rector de la Universidad de Guerrero; la Dra. Marisela Hernández González, quien actualmente trabaja en el Laboratorio de la Conducta Reproductiva, Instituto de Neurociencias, Universidad Autónoma de Guadalajara; la Dra. Marcela Arteaga Silva, quien se incorporó al Departamento de Biología de la Reproducción de la UAM; la Dra. Jaquelina Fernández Vargas, adscrita al Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM; la Dra. Julia Moreno Aguilar, quien ha trabajado en el Centro Médico “La Raza” y en el Instituto Nacional de Psiquiatría; la Dra. Verónica Carbajal Salinas, adscrita al Laboratorio de Hiperreactividad Bronquial del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Alrededor de 100 alumnos de pregrado y posgrado graduados ha generado la UIM Farmacología en 20 años.

Hay asignaturas pendientes, como la realización de estudios de farmacología clínica de comparación de fármacos genéricos vs. innovadores que redundarían en un beneficio inmediato para los pacientes. En la UIM Farmacología ha habido tres intentos serios y avanzados para implementar este tipo de estudios. También

queda pendiente la persistente tarea de que la investigación en farmacología permanezca vigente y se reconozca siempre en esa honorable y generosa Institución que los estudios farmacológicos son una de las piedras angulares de la investigación en salud.

REFERENCIAS

1. **Mendoza EJA, Sierra PE, Campos LMG:** Detection of ApoE ϵ 2, ϵ 3, and ϵ 4 alleles using denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) in Mexican hypercholesterolemic patients. Enviado a publicación.
2. **Campos LMG, Pinto R, Oropeza M, Mendoza JA:** Optimization of a pravastatin quantification method using HPLC with ultraviolet detection in human serum for monitoring dyslipidemic patients. *J Liq Chromatography & Related Technologies* 2008;31:667–674.
3. **Campos LMG, Mendoza EJA:** Development of a selective extraction method for pravastatin quantification in tablets using HPLC with ultraviolet detection. *J Liq Chromatography & Related Technologies* 2008;31:619–623.
4. **Moralí G, Montes P, Hernández ML, Monfil T, Espinosa GC et al.:** Neuroprotective effects of progesterone and allopregnanolone on long-term cognitive outcome after global cerebral ischemia. *Restor Neurol Neurosci* 2011;29:1–15.
5. **González VMD, Cervera GM, Ruelas R, Escobar A, Moralí G et al.:** Progesterone: Protective effects on the cat hippocampal neuronal damage due to acute global cerebral ischemia. *Arch Med Res* 1998;29:117–124.
6. **Guerra AC, Álvarez MAL, Sánchez TS, Farfán GE, Mondragón LR et al.:** Effect of natural exogenous antioxidants on aging and on neurodegenerative diseases. *Free Radic Res* 2013;47:451–462.
7. **Pinto AR, Calzada MCC, Campos LMG, Guerra AC:** Effect of chronic administration of estradiol, progesterone, and tibolone on the expression and phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 β and the microtubule-associated protein tau in the hippocampus and cerebellum of female rat. *J Neurosci Res* 2012;90:878–886.
8. **Oropeza M, Calzada C, Guerra AC, Bazán PB, Mendoza EJA et al.:** Tibolone induces serotonin, estrogens, and progesterone receptor expression but not contractile response to serotonin in the rat uterus. *Horm Metab Res* 2013;45:490–494.
9. **Oropeza MV, Ponce H, Villanueva T, Palma JA, Campos MG:** Anatomical differences in uterine sensitivity to prostaglandin F $_{2\alpha}$ and serotonin in non-pregnant rats. *European J Pharmacology* 2002;446:161–166.
10. **Campos MG, Segura P, Vargas M, Vanda B, Ponce H et al.:** Ozone-induced airway hyperresponsiveness to non-cholinergic system and other stimuli. *J Applied Physiol* 1992;73:354–361.
11. **Pretolani M, Ruffie C, Joseph D, Campos MG, Church MK et al.:** Role of eosinophil activation in the bronchial reactivity of allergic guinea-pigs. *A J Respir Crit Care Med* 1994;149:1167–1174.
12. **Velázquez C, Correa BJ, García HN, Barbosa E, Tesoro CE et al.:** Anti-diarrheal activity of (–)-epicatechin from *Chiranthodendron pentadactylon* Larreat: experimental and computational studies. *J Ethnopharmacol* 2012;143:716–719.
13. **León DR, Meckes FM, Valdovinos ML, Campos MG, Hernández PR et al.:** Antitubercular activity and the subacute toxicity of (–)-Licarin A in BALB/c mice: a neolignan isolated from *Aristolochia taliscana*. *Arch Med Res* 2013;44:99–104.

14. **Campos MG, Oropeza M, Torres SC, Jiménez EM, Reyes CR:** Sesquiterpenoids from antidiabetic *Psacalium decompositum* block ATP sensitive potassium channels. *J Ethnopharmacol* 2009;123:489–493.
15. **Fernández J, Reyes R, Ponce H, Oropeza M, Valcalsteren MR et al.:** Isoquercitrin inhibits carbachol and leukotriene D4-induced contraction in guinea-pig airways. *Eur J Pharmacol* 2005;522:108–115.

Biología de la reproducción

*Carlos Emiro Morán Villota, Fabián Jesús Arechavaleta Velasco,
Guadalupe Maya Núñez*

INTRODUCCIÓN

La biología de la reproducción es actualmente una especialidad biomédica multidisciplinaria en la que convergen prácticamente todas las áreas médicas, ya que además de estudiar la función reproductiva humana, se encarga de investigar, diagnosticar y tratar sus alteraciones. Es una disciplina en donde participan biólogos, químicos y médicos especialistas en endocrinología o ginecología y obstetricia, con subespecialidad en biología de la reproducción y endocrinología reproductiva.

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

La biología de la reproducción ha contribuido sustancialmente al conocimiento científico con logros destacados en los últimos siglos, tiempo durante el cual ha encontrado los fundamentos de la reproducción, como el descubrimiento del espermatozoide, los procesos de maduración y fertilización del óvulo y el desarrollo del embrión, entre otros.

En un recuento breve, Anton van Leeuwenhoek mencionó en 1677 por primera vez la existencia de los espermatozoides en una carta enviada a la *Royal Society*.¹ Un siglo después Lazzaro Spallanzani logró la inseminación artificial en mamíferos.² Sin embargo, fue hasta 1843 cuando Martin Barry describió por

primera vez la unión del espermatozoide con el óvulo.³ Oscar Hertwig demostró en 1875 que el proceso de fertilización consta de la penetración del óvulo por el espermatozoide seguida de la fusión de ambos núcleos,⁴ mientras que Édouard van Beneden descubrió en 1883 que cada núcleo contiene la mitad de los cromosomas encontrados en el ovocito fecundado.⁵ En conjunto, estos hallazgos fortalecieron los conocimientos de la genética y la evolución.

Durante el siglo XX acontecieron descubrimientos fundamentales en endocrinología y biología de la reproducción, ya que durante ese tiempo se reconoció la participación de otros tejidos y sus productos en la regulación de la función gonadal. Harvey Cushing estableció en 1910 el enlace entre la hipófisis y las gónadas.⁶ Selmar Aschheim y Bernhard Zondek publicaron en 1928 la primera prueba de embarazo.⁷ En 1929 Edward Adelbert Doisy logró aislar e identificar los primeros estrógenos.⁸ George W. Corner, James B. Collip y John S. L. Browne describieron de 1929 a 1933 la progesterona, la presencia de factores aislados de la hipófisis y el estriol en la placenta, respectivamente.⁹⁻¹¹ Russell Marker, Carl Djerassi y Gregory G. Pincus, durante las últimas décadas del siglo XX, realizaron trabajos de investigación que permitieron el desarrollo de los anticonceptivos.^{12,13}

Otra etapa importante de la biología de la reproducción fue el desarrollo de las técnicas de reproducción asistida. La aportación más relevante fue realizada por Robert Edwards y Patrick Steptoe, quienes en 1966 fecundaron por vez primera un óvulo humano *in vitro*, permitiendo así que el 25 de julio de 1978 naciera la primera niña concebida por esta técnica.¹⁴ Posteriormente, Ian Wilmut y Keith Campbell lograron la clonación del primer mamífero en 1996.¹⁵ La historia de la biología de la reproducción es amplia y fructífera, y ha cosechado logros que han llevado a varios investigadores a ser galardonados con el Premio Nobel de Fisiología o de Medicina (cuadro 18-1).

ANTECEDENTES NACIONALES

En México, uno de los primeros aportes fue la publicación del Dr. Eliseo Ramírez Ulloa acerca de los cambios celulares relacionados con la función ovárica que se presentan en el exudado vaginal a lo largo del ciclo menstrual.¹⁶ Ya en la segunda mitad del siglo XX, el estudio de la biología de la reproducción contó con investigadores como el Dr. Jorge Martínez Manautou, quien hizo aportaciones en el campo de la anticoncepción,¹⁷ el Dr. Carlos Gual Castro, que estudió la regulación hormonal del ciclo menstrual,¹⁸ y el Dr. Ramón Aznar Ramos, quien participó en el conocimiento de los métodos anticonceptivos.¹⁹ Fue muy importante el aporte del Dr. Arturo Zárate Treviño, quien contribuyó a los estudios sobre la re-

Cuadro 18–1. Premios Nobel de Fisiología o de Medicina con impacto en la biología de la reproducción

Nombre	Año Nobel	País reconocimiento/nacimiento	Aportación al conocimiento
Robert G. Edwards	2010	Inglaterra	Desarrollo de la fertilización <i>in vitro</i>
Harald zur Hausen	2008	Alemania	Descubrimiento de que el VPH puede causar el cáncer cervicouterino
Eric F. Wieschaus	1995	EUA	Descubrimientos relacionados con el control genético del desarrollo embrionario temprano
Christiane Nüsslein-Volhard	1995	Alemania	
Edward B. Lewis	1995	EUA	Desarrollo del radioinmunoanálisis para hormonas peptídicas
Rosalyn Yalow	1977	EUA	
Andrew V. Schally	1977	EUA/Polonia	Descubrimientos relacionados con las hormonas peptídicas del cerebro
Roger Guillemin	1977	EUA/Francia	
Charles B. Huggins	1966	EUA/Canadá	Descubrimientos relacionados con el tratamiento hormonal del cáncer prostático
Adolf F. J. Butenandt	1939	Alemania	Trabajo en hormonas sexuales

gulación hormonal de la secreción de las gonadotropinas,²⁰ la inducción de la ovulación²¹ y sobre algunas neoplasias de la adenohipófisis.²² Posteriormente, el Dr. Gregorio Pérez Palacios realizó estudios sobre los trastornos de la diferenciación sexual y sobre algunos anticonceptivos.^{23,24} Además, el Dr. Arturo Zárate Treviño, junto con los doctores Elías Canales Pérez y Jorge Soria, y más recientemente el Dr. Fernando Larrea Gallo, participaron en el conocimiento de la función de la prolactina.^{25–27} Por otra parte, los doctores Rodolfo Quiñones Guerrero y Alberto Alvarado Durán contribuyeron al desarrollo de los procedimientos endoscópicos para la oclusión tubaria.²⁸ Los doctores Vicente Cortés Gallegos y José A. Bermúdez participaron en el estudio de los esteroides,^{29,30} en tanto que el Dr. Alfredo Ulloa Aguirre ha realizado estudios sobre la hormona estimulante del folículo.³¹ Cabe mencionar que existen otros grupos de investigación que también han realizado aportaciones importantes en el campo de la biología de la reproducción.

DEPARTAMENTOS Y SERVICIOS

Durante la década de 1960 se inicia en México la práctica clínica con la creación de las primeras clínicas de regulación de la fertilidad, así como la formación de

recursos humanos al empezar la especialización en biología de la reproducción humana en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición y en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).³² Actualmente esta especialización médica cuenta con el reconocimiento de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y se imparte en diversas instituciones del país.³³

En el IMSS la especialidad de biología de la reproducción se inició en 1969 siendo entonces profesor titular el Dr. Jorge Martínez Manautou y profesor adjunto el Dr. Juan Giner Velázquez. Además, en 1968 el Dr. Jorge Martínez Manautou estableció y dirigió la maestría en esta área médica.³²

La División de Biología de la Reproducción del IMSS fue fundamental para la creación del Departamento de Investigación Científica,^{34,35} el cual se convirtió sucesivamente en Subjefatura de Investigación y Jefatura de Investigación para finalmente conformar la Coordinación de Investigación en Salud. Dicho Departamento de Investigación Científica fue dirigido durante el periodo de 1966 a 1970 por el Dr. Jorge Martínez Manautou.³⁵ Por su parte, la División de Biología de la Reproducción desde su inicio integró investigadores especializados en bioquímica, inmunología, neurofisiología, patología, genética y nutrición, conformando así un grupo multidisciplinario indispensable para su estudio. Se consiguieron aportes para la investigación biomédica y clínica, para líneas de investigación en anticoncepción hormonal y mecanismos de reproducción.^{34,35}

Después de esta etapa la investigación se dirigió a cubrir áreas del campo médico, incorporándose a los centros hospitalarios, haciendo patente su necesidad para mejorar la calidad de la atención de los derechohabientes.³⁵ Surgieron diversos departamentos clínicos de biología de la reproducción para atender la demanda de servicios por trastornos de la fertilidad, los primeros de los cuales se ubicaron en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 1, localizado en la calle Gabriel Mancera, y en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 2 del Centro Médico Nacional, ambos departamentos ya desaparecidos. Actualmente la UNAM avala el programa de especialización médica en biología de la reproducción de la UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional "La Raza".

En relación con las Unidades de Investigación Médica actuales, éstas surgieron en hospitales de alta especialidad para promover la investigación clínica y apoyar la atención clínica con laboratorios de alta tecnología. Se concibieron pensando en que la temática estaría determinada por las necesidades propias de cada hospital, que los residentes se rotarían por estas unidades y que los jefes de las unidades de investigación formarían parte del cuerpo de gobierno.³⁵ Una de estas unidades se ubicó en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"; denominada inicialmente Unidad de Investigación Médica en Biología de la Reproducción, después del terremoto de 1985 recibió y apoyó a investigadores de otras unidades de investigación médica. Esta unidad de investigación

pasó a ser la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva. Actualmente también existe un Laboratorio de Biología de la Reproducción localizado en el Centro de Investigación Biomédica de Oriente en Metepec, Puebla.

VERTIENTES DE LA BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

De una forma general se puede decir que la biología de la reproducción ha tomado dos vertientes en el mundo y México no es la excepción. Por una parte, está la biología de la reproducción con una aproximación clínica, desarrollada por los servicios de atención médica del IMSS, de donde han surgido especialistas en biología de la reproducción y endocrinología reproductiva, quienes han aportado conocimiento fisiopatológico, diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la fertilidad. Por otra parte están los químicos, médicos y biólogos con maestrías y doctorados en el área de la biología de la reproducción, quienes han contribuido al conocimiento clínico–básico de los procesos moleculares implicados en la reproducción. Si bien en algunos hospitales del IMSS continúan los servicios clínicos de biología de la reproducción, también existen actualmente unidades con una amalgama de investigadores clínicos y biomédicos, empeñados en generar conocimiento científico.

ASOCIACIONES Y SOCIEDADES

La biología de la reproducción ha sufrido una evolución tanto en el nombre de los programas donde se forman los recursos humanos como en los departamentos y servicios donde se integran a laborar estos clínicos e investigadores. De igual manera, las asociaciones académicas donde confluyen los profesionales de la biología de la reproducción han decidido cambiar o crear nuevos grupos acordes a esta evolución. Todos estos cambios son consistentes con la ampliación de los quehaceres y áreas de interés de los investigadores, biólogos y médicos en esta disciplina.

Esta evolución ha sido congruente con los cambios de la disciplina en otros países. Si bien comenzó como biología de la reproducción, su integración con la endocrinología reproductiva y con la ginecología endocrina determinó la evolución en algunos centros de Norteamérica, donde actualmente se conoce como *reproductive biology and endocrinology* o también *reproductive medicine*.

Por otra parte, las principales asociaciones mundiales del campo se denominan ahora —acordes con los cambios en el campo— *American Society for Reproduc-*

tive Medicine (ASRM) y *European Society for Human Reproduction and Embryology* (ESHRE). En América Latina, si bien permanece la Asociación Latinoamericana de Investigación en Reproducción Humana (ALIRH), la Federación Latinoamericana de Sociedades de Esterilidad y Fertilidad se reestructuró para formar la Asociación Latinoamericana de Medicina de la Reproducción (ALMER), y en México, si bien existe la Academia de Investigación en Biología de la Reproducción (AIBIR), también la Asociación Mexicana para el Estudio de la Fertilidad y la Reproducción Humana evolucionó en la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción (AMMR).

PRINCIPALES APORTACIONES CIENTÍFICAS DEL IMSS

En el IMSS se han hecho importantes aportes en biología de la reproducción. En el campo clínico como la anticoncepción, su principal aporte fue su participación en el conocimiento sobre el efecto clínico de los progestágenos como anticonceptivos y del dispositivo intrauterino liberador de progesterona.^{36,37} También es conveniente mencionar los trabajos sobre anticoncepción, cuya contribución fue el estudio de los cambios hormonales inducidos por el uso de anticonceptivos hormonales en el endometrio.²⁹

En el campo de la endocrinología reproductiva tuvo lugar el estudio de las hormonas liberadoras hipotalámicas, siendo el principal aporte el trabajo clínico del efecto de estas hormonas en deficiencias específicas³⁸ y en inducción de la ovulación.²¹ Posteriormente se dilucidaron algunas alteraciones hormonales por trastornos neuroendocrinos con impacto en la reproducción.³⁹

Se debe considerar las aportaciones sobre la estructura–actividad de variantes moleculares de los receptores de membrana para la hormona estimulante del folículo y la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas.⁴⁰ Además, cabe mencionar las contribuciones en el campo del hiperandrogenismo en la mujer, cuyo principal aporte es la participación en el conocimiento de la disfunción gonadotrópica y la resistencia a la insulina y su impacto en la producción anormal de andrógenos.^{41–43}

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN ACTUALES EN EL IMSS

En el IMSS existen actualmente varias líneas de investigación en biología de la reproducción y endocrinología reproductiva. Una de ellas es la línea de investigación clínica sobre el hiperandrogenismo en la mujer, que representa la principal

endocrinopatía de la mujer en edad reproductiva. El aporte principal de estos estudios es la participación en el conocimiento fisiopatológico del síndrome de ovarios poliquísticos.⁴¹⁻⁴³ Estos trabajos se han complementado con el desarrollo de estudios multicéntricos para el conocimiento de entidades clínicas de baja frecuencia, como la hiperplasia suprarrenal congénita de aparición tardía, en colaboración con centros de investigación de EUA y Europa.^{44,45}

Existen líneas de investigación para el estudio de las características biológicas e inmunitarias de la hormona estimulante del folículo y de la hormona luteinizante en distintos procesos fisiológicos y patológicos; también se ha contribuido al conocimiento de los mecanismos de acción de la hormona liberadora de gonadotropinas y de su receptor.^{46,48} Los estudios se iniciaron con el hipogonadismo hipogonadotrópico en humanos, línea en la que aún se sigue trabajando.^{49,50} Además, se explora el estudio de los efectos del receptor de la hormona liberadora de gonadotropinas del humano sobre la migración en líneas celulares derivadas del cáncer de mama; en este sentido se ha mostrado que la activación de este receptor promueve la disminución de la migración celular a través de proteínas reguladoras del citoesqueleto y la formación de un mayor número de uniones al sustrato.^{51,52} También se ha identificado y caracterizado la función de elementos y factores que regulan la transcripción de genes sensibles a hormonas sexuales como la uteroglobina y el receptor de la hormona estimulante del folículo.⁵³ Otras contribuciones relevantes son la vinculación del factor SRY como un represor transcripcional del receptor de la hormona estimulante del folículo y el hallazgo de una mutación que activa la función independiente de su ligando.^{54,55}

Otras líneas de investigación incluyen el estudio de complicaciones del embarazo, como la preeclampsia, cuyo aporte principal se ha relacionado con la identificación de biomarcadores para la severidad de esta entidad clínica.⁵⁶⁻⁵⁹ También se han realizado estudios en busca de marcadores genéticos para identificar a mujeres embarazadas en riesgo de desencadenar parto pretérmino.^{60,61}

Por otra parte, también se realizan estudios sobre la participación de los glicosaminoglicanos sulfatados en el proceso de la fertilización, así como el desarrollo de anticonceptivos masculinos a partir de productos de origen vegetal. Además, se estudia la maduración *in vitro* de ovocitos de mamíferos y la microinyección de espermatozoides y nucleones de mamíferos en el ooplasma de ovocitos homólogos y heterólogos.⁶² Otros estudios involucran el efecto del inhibidor de la ciclooxigenasa-2 sobre el crecimiento de células tumorales derivadas de la próstata.⁶³

Otra línea de investigación en el IMSS es el cáncer de ovario, en donde se ha estudiado principalmente un factor de crecimiento llamado progranulina, proteína que inicialmente se demostró como indispensable en el desarrollo embrionario y que hoy en día es considerada como un marcador pronóstico del cáncer de ovario. Por otra parte, recientemente se ha comenzado el estudio del efecto de qui-

mioterpéuticos en la expresión y la modificación epigenética de los genes supresores de tumores.^{64,65}

Finalmente, el estudio de la toxicología reproductiva es un área que hoy en día empieza a desarrollarse en esta unidad a través del estudio del efecto de pesticidas y metales pesados sobre el tejido trofoblástico.⁶⁶

CONCLUSIÓN

La biología de la reproducción es una especialidad dinámica de las ciencias biomédicas en la que se estudian los eventos biológicos más trascendentes para la conservación de la especie humana, por lo que las aportaciones científicas son de suma importancia. En este sentido, el IMSS ha realizado contribuciones relevantes a través del tiempo, siendo las más notables en el campo de la anticoncepción, de la endocrinología reproductiva, de la regulación gonadotrópica hormonal, de la endocrinología del embarazo y, más recientemente, en la medicina reproductiva a nivel molecular.

REFERENCIAS

1. **Ford BJ:** The van Leeuwenhoek Specimens. *Notes and Records of the Royal Society of London* 1981;36:37–59.
2. **Gacto M:** The bicentennial of a forgotten giant: Lazzaro Spallanzani (1729–1799). *Int Microbiol* 1999;2:273–274.
3. **Asherson GL:** Barry, Martin (1802–1855). En: Goldman L (ed.): *Oxford Dictionary of National Biography*. Oxford University Press, 2004.
4. **Laubichler MD:** *Hertwig, Wilhelm August Oscar*. John Wiley & Sons, 2001.
5. **Hamoir G:** The discovery of meiosis by E. Van Beneden, a breakthrough in the morphological phase of heredity. *Int J Dev Biol* 1992;36:9–15.
6. **MacCallum WG:** Harvey Cushing, 1869–1939. *Biogr Mem Natl Acad Sci* 1940;22:49–70.
7. **Evans HM, Simpson ME:** *Aschheim–Zondek test for pregnancy—its present status*. California and Western Medicine, 1930.
8. **Rittner D, Bailey RA:** *Encyclopedia of Chemistry (Facts on File Science Dictionary)*. Facts on File, 2005:352.
9. **Collip JB:** Placental hormones. *Br Med J* 1930;2:1080–1081.
10. **Collip JB, Thomson DL, Browne JSL, McPhail MK, Williamson JE:** Placental hormones. *Endocrinology* 1931;15:315–323.
11. **Gosden RG:** George Washington Corner. *Biol Reprod* 2013;88:136.
12. **Ingle DJ:** Gregory Goodwin Pincus, April 9, 1903–August 22, 1967. *Biogr Mem Natl Acad Sci* 1971;42:229–270.
13. **Speroff L, Darney P:** *A clinical guide for contraception*. Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011:19.
14. **Gosden R:** Robert Edwards (1925–2013). *Nature* 2013;497:318.

15. **Campbell KH, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I:** Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature* 1996;380:64–66.
16. **Ramírez E:** El ritmo sexual vaginal en la mujer. *Rev Mex Biol* 1928;8:1–11.
17. **Coutinho EM:** Latin America's contributions to contraceptive development. *Fertil Steril* 1993;60:227–230.
18. **Gual C, Morato T, Hayano M, Gut M, Dorfman RI:** Biosynthesis of estrogens. *Endocrinology* 1962;71:920–925.
19. **Aznar RR, Ginger VJ, Lara RR, Martínez MJ:** Incidence of side effects with contraceptive placebo. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:1144–1149.
20. **Zárate A, Canales ES, Soria J, MacGregor C, Maneiro PJ et al.:** Pituitary responsiveness to synthetic luteinizing hormone–releasing hormone during pregnancy: effect on follicle–stimulating hormone secretion. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116:1121–1123.
21. **Zárate A, Canales ES, Schally AV, Ayala VL, Kastin AJ:** Successful induction of ovulation with synthetic luteinizing hormone–releasing hormone in anovulatory infertility. *Fertil Steril* 1972;23:672–674.
22. **Zárate A, Morán C, Kleriga E, Loyo M, González AA et al.:** Bromocriptine therapy as pre–operative adjunct of non–functional pituitary macroadenomas. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985;108:445–450.
23. **Garza F, Moraks del Olmo A, Fuziwara J, Figueroa J, Alonso A et al.:** Introduction of cyclofem once–a–month injectable contraceptive in Mexico. *Contraception* 1998;58:7–12.
24. **Kofman AS, Ulloa AA, Méndez JP, Angeles A, Schiavon R et al.:** Studies on gonadal dysgenesis: variable expressivity of the XY testicular dysgenesis syndrome; two case reports. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;32:265–274.
25. **Canales ES, Garrido JT, Zárate A, Mason M, Soria J:** Effect of ergonovine on prolactin secretion and milk let–down. *Obstet Gynecol* 1976;48:228–229.
26. **Zárate A, Villalobos H, Canales ES, Soria J, Arcovedo F et al.:** The effect of oral administration of thyrotropin–releasing hormone on lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:301–305.
27. **Larrea F, Escorza A, Valero A, Hernández L, Cravioto MC et al.:** Heterogeneity of serum prolactin throughout the menstrual cycle and pregnancy in hyperprolactinemic women with normal ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:982–987.
28. **Quinones GR, Alvarado AD, Ley EC:** Tubal electrocoagulation under hysteroscopic control (three hundred and fifty cases). *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:1111–1113.
29. **Sojo Aranda, Carrano LA, Navarrete AM, Cortés GV:** Ethynyl–estradiol (EE–2) retained in blood and endometrium during and after steroidal contraception. *Contraception* 1985;31:43–49.
30. **Bermúdez JA, Morán C, Herrera J, Barahona E, Pérez MC et al.:** Determination of the steroidogenic capacity in premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1993;60:668–671.
31. **Ulloa AA, Timossi C:** Structure–function relationship of follicle–stimulating hormone and its receptor. *Hum Reprod Update* 1998;4:260–283.
32. **Larrea Gallo F, Ulloa Aguirre A:** Biología de la reproducción humana. En: Fajardo Dolci G, Graue Wiechers E, Kershenobich Stalnikowitz D, Vilar Puig P (eds.): *Desarrollo de las especialidades médicas en México*. México, Alfil, 2012.
33. **Kabli Ambe A, Ayala Ruiz A, Larrea Gallo F, Gaviño Gaviño F:** *Plan único de especializaciones médicas en biología de la reproducción humana*. México, Unidad de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM, 2009
34. **Zárate Treviño A:** Evolución de la investigación científica en el IMSS. *Infogineco* 4 2011;5(1):7.

35. **Zárate A:** Notas históricas sobre la investigación científica en el IMSS. En: Echevarría Zuno S, Lifshitz A, Salamanca Gómez F (eds.): *La reforma de la investigación en el IMSS 2006–2012*. México, Intelligent Print Vicencio, 2012:17–29.
36. **Martínez MJ, Cortez V, Giner J, Aznar R, Casasola J et al.:** Low doses of progestogen as an approach to fertility control. *Fertil Steril* 1966;17:49–57.
37. **Martínez Manautou J:** Contraception by intrauterine release of progesterone clinical results. *J Steroid Biochem* 1975;6:889–894.
38. **Zárate A, Soria J, Canales ES, Kastin AJ, Schally AV et al.:** Pituitary response to synthetic luteinizing hormone–releasing hormone in Prader–Willi syndrome, prepubertal and pubertal children. *Neuroendocrinology* 1974;13:321–326.
39. **Canales ES, Forsbach G, Soria J, Zárate A:** Infertility due to hyperprolactinemia and its treatment with ergocryptine. *Fertil Steril* 1976;27:1335–1336.
40. **Ulloa AA, Conn PM:** Targeting of G protein–coupled receptors to the plasma membrane in health and disease. *Front Biosci* 2009;14:973–994.
41. **Morán C, Hernández E, Ruiz JE, Fonseca ME, Bermúdez JA et al.:** Upper body obesity and hyperinsulinemia are associated with anovulation. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:1–5.
42. **Morán C, García HE, Barahona E, González S, Bermúdez JA:** Relationship between insulin resistance and gonadotropin dissociation in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:1466–1472.
43. **Morán C, Rentería JL, Morán S, Herrera J, González S et al.:** Obesity differentially affects serum levels of androstenedione and testosterone in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;90:2310–2317.
44. **Morán C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F et al.:** 21–Hydroxylase–deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1468–1474.
45. **Morán C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V et al.:** Reproductive outcome of women with 21–hydroxylase–deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3451–3456.
46. **Olivares A, Soderlund D, Castro Fernández C, Zarinan T, Zambrano E et al.:** Basal and gonadotropin–releasing hormone–releasable serum follicle–stimulating hormone charge isoform distribution and in vitro biological–to–immunological ratio in male puberty. *Endocrine* 2004;23:189–198.
47. **Olivares A, Méndez JP, Zambrano E, Cárdenas M, Tovar A et al.:** Reproductive axis function and gonadotropin microheterogeneity in a male rat model of diet–induced obesity. *Gen Comp Endocrinol* 2010;166:356–364.
48. **Zarinan T, Pérez Solís MA, Maya Núñez G, Casas González P, Conn PM et al.:** Dominant negative effects of human follicle–stimulating hormone receptor expression–deficient mutants on wild–type receptor cell surface expression. Rescue of oligomerization–dependent defective receptor expression by using cognate decoys. *Mol Cell Endocrinol* 2010;321:112–122.
49. **Maya NG, Janovick JA, Ulloa AA, Soderlund D, Conn PM et al.:** Molecular basis of hypogonadotropic hypogonadism: restoration of mutant (E(90)K) GnRH receptor function by a deletion at a distant site. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2144–2149.
50. **Maya NG, Janovick JA, Aguilar RA, Jardon VE, Leanos MA et al.:** Biochemical mechanism of pathogenesis of human gonadotropin–releasing hormone receptor mutants Thr104Ile and Tyr108Cys associated with familial hypogonadotropic hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol* 2011;337:16–23.
51. **Aguilar RA, Huerta RM:** Human gonadotropin–releasing hormone receptor–activated

- cellular functions and signaling pathways in extra-pituitary tissues and cancer cells (Review). *Oncol Rep* 2009;22:981–990.
52. **Aguilar RA, Huerta RM, Maya NG, Arechavaleta VF, Conn PM et al.:** Gonadotropin-releasing hormone receptor activates GTPase RhoA and inhibits cell invasion in the breast cancer cell line MDA-MB-231. *BMC Cancer* 2012;12:550.
 53. **Acosta Montes de Oca A, Zarinan T, Macías H, Pérez SMA, Ulloa AA et al.:** Cloning the uteroglobin gene promoter from the relic volcano rabbit (*Romerolagus diazi*) reveals an ancient estrogen-response element. *Mol Reprod Dev* 2012;79:337–345.
 54. **Casas GP, Scaglia HE, Pérez SMA, Durand G, Scaglia J et al.:** Normal testicular function without detectable follicle-stimulating hormone. A novel mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene leading to apparent constitutive activity and impaired agonist-induced desensitization and internalization. *Mol Cell Endocrinol* 2012;364:71–82.
 55. **Pérez SMA, Macías H, Acosta Montes de Oca A, Pasapera AM, Fierro R et al.:** Molecular cloning and functional analysis of the FSH receptor gene promoter from the volcano mouse (*Neotomodon alstoni alstoni*). *Endocrine* 2010;37:98–105.
 56. **Chavarría ME, Lara GL, González GA, Sojo I, Reyes A:** Maternal plasma cellular fibronectin concentrations in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study for early prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:595–601.
 57. **Chavarría ME, Lara GL, González GA, García PY, Vital RVS et al.:** Prostacyclin/thromboxane early changes in pregnancies that are complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:986–992.
 58. **Leanos MA, Márquez AJ, Cárdenas MGM, Chinolla AZL, Rivera LR et al.:** Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2492–2499.
 59. **Leanos MA, Campos GI, Ramírez VKL, Chinolla AZL, Isordia SI:** Circulating angiogenic factors and urinary prolactin as predictors of adverse outcomes in women with preeclampsia. *Hypertension* 2013;61:1118–1125.
 60. **Díaz CL, Domínguez LP, Cantillo CJ, Pérez FG, Arechavaleta VM et al.:** Progesterone receptor gene polymorphisms are not associated with preterm birth in a Hispanic population. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;103:153–157.
 61. **Díaz CL, Domínguez LP, Cordoba ZC, Casas GP, Arechavaleta VF:** Lack of association between two polymorphisms in the corticotropin-releasing hormone gene promoter and preterm birth in a Hispanic population. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;118:173–174.
 62. **Flores AJC, Lezama ML, Sánchez VML, Reyes R, Delgado NM:** Heparin effect on in vitro nuclear maturation of bovine oocytes. *Zygote* 2008;16:1–8.
 63. **Katkoori VR, Manne K, Vital Reyes VS, Rodríguez BC, Shanmugam C et al.:** Selective COX-2 inhibitor (celecoxib) decreases cellular growth in prostate cancer cell lines independent of p53. *Biotech Histochem* 2013;88:38–46.
 64. **Cuevas A, Cancino C, Arechavaleta V, Andrade A et al.:** Expression of progranulin (Acrogranin/PCDGF/Granulin-Epithelin Precursor) in benign and malignant ovarian tumors and activation of MAPK signaling in ovarian cancer cell line. *Cancer Invest* 2010;28:452–458.
 65. **Díaz CL, Arechavaleta VF, Díaz AA, Domínguez LP, Robles FM:** PKC signaling is involved in the regulation of progranulin (acrogranin/PC-cell-derived growth factor/granulin-epithelin precursor) protein expression in human ovarian cancer cell lines. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:945–950.
 66. **Domínguez LP, Díaz CL, Olivares A, Ulloa AA, Arechavaleta VF:** Differential effect of DDT, DDE, and DDD on COX-2 expression in the human trophoblast derived HTR-8/SVneo cells. *J Biochem Mol Toxicol* 2012;26:454–460.

Modificaciones en el estilo de vida del sujeto prehipertenso, el mejor momento para la prevención del riesgo cardiovascular

Adolfo Chávez Negrete, Adolfo Chávez Mendoza

La hipertensión arterial afecta aproximadamente a 25% de la población adulta en el mundo y se predice que se elevará a 60% en el año 2025 si antes no se toman medidas preventivas.¹ Es el principal factor de riesgo para enfermedad cardiovascular² a pesar de los avances en el tratamiento farmacológico que desde hace más de seis décadas se han venido aplicando a los portadores de hipertensión arterial; sin duda sigue siendo la enfermedad más prevalente en México, reportándose como una de las más altas del mundo (31.6%).³

Las complicaciones de la hipertensión arterial se relacionan con la magnitud y su cronicidad; esta concordancia es estrecha, continua y consistente, ya que a pesar del control adecuado de las cifras de presión, el daño vascular sigue su curso hacia la aterosclerosis.⁴ Hoy se sabe que la dieta alta en sal, el consumo excesivo de alcohol, el sedentarismo, el tabaquismo y la falta de actividad física se asocian con mayor frecuencia a daño vascular; de hecho, la asociación con la obesidad y la diabetes es también un factor que empeora su control y ensombrece su pronóstico.

Aunque la hipertensión arterial (> 90/> 140 mmHg) es menos frecuente antes de los 40 años de edad, la prehipertensión (80 a 89/120 a 139 mmHg) es más común;⁵ sin embargo, en la práctica la presión arterial que se encuentra por debajo de las cifras de 140/90 mmHg por lo general es ignorada,⁶ no obstante haberse demostrado la presencia de calcio coronario en un porcentaje elevado de sujetos prehipertensos.⁷

Cuanto más temprano se intervenga, menor riesgo habrá para la presencia de aterotrombosis cardíaca o cerebrovascular; sin embargo, debido a que la hiperten-

Cuadro 19–1. Clasificación de la hipertensión arterial (JNC VII)⁸

	Presión arterial sistólica	Presión arterial diastólica
Normal mmHg	< 120	< 80
Prehipertensión mmHg	120 a 139	80 a 89
HTA estado 1 mmHg	140 a 159	90 a 99
HTA estado 2 mmHg	> 160	> 100

sión es indolente, alrededor de 50% de los hipertensos ignoran que la tienen, lo que retrasa su oportuna intervención y por lo tanto que se evite la presencia de aterogénesis y daño vascular irreversible.

En 2003, *The Seventh Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* propuso la categoría de prehipertensión, cuyas cifras de presión arterial oscilan entre 80 y 89 mmHg para la presión diastólica y entre 120 y 139 mmHg para la sistólica⁸ (cuadro 19–1). En este Consenso se sugiere que los individuos que se encuentren en cifras de prehipertensión inicien su intervención con cambios en el estilo de vida. Esta recomendación estuvo basada en los resultados de estudios epidemiológicos en los que se demostró que cifras superiores a 120/80 mmHg incrementan el riesgo cardiovascular y la progresión hacia la hipertensión.⁹ En esta nueva categoría se agrega a 20% de sujetos potenciales que deberán someterse a esta estrategia preventiva.

Algunos estudios encaminados al tratamiento de sujetos con prehipertensión demostraron que la administración de candesartán (un bloqueador de angiotensina II) por un periodo de dos años retrasó el desarrollo hacia la hipertensión en 15% vs. placebo,¹⁰ mientras que con el simple cambio en el estilo de vida, dieta baja en sal y actividad física regular se redujo la incidencia de hipertensión por varios años, aun habiendo dejado el cambio en el estilo de vida.¹¹

F. Márquez Celedonio y col., al estudiar a sujetos con prehipertensión en población veracruzana, en México, mostraron un descenso de la presión arterial media de 11 mmHg y una disminución de 1.5 puntos en el riesgo cardiovascular evaluado a través de la escala de Framingham.¹²

Aunque estas investigaciones han manifestado ser factibles y eficaces en la prevención de la hipertensión, la sola estrategia de modificaciones en el estilo de vida parece insuficiente.

En un estudio de cohorte realizado en Massachusetts en 2008 se estableció mediante un análisis multivariado una escala de predicción para el desarrollo de hipertensión arterial donde la edad, el género, la presión arterial, el tabaquismo y el índice de masa corporal incrementaron el riesgo para el desarrollo de hipertensión.¹³

A. Chávez–Negrete y col. demostraron que en el riesgo hacia la progresión de hipertensión están involucrados también rasgos sociodemográficos y de comor-

bilidad, como la elevación en las cifras de glucosa y el índice de masa corporal (IMC).¹⁴

Es por ello que las guías de diagnóstico y manejo del paciente hipertenso sugieren algunos exámenes de laboratorio a fin de identificar otros factores de riesgo cardiovascular, como la hiperglucemia de ayuno, la hipercolesterolemia o alteraciones en el filtrado glomerular; la presencia de estos elementos no sólo incrementa el riesgo vascular, sino que dificulta el tratamiento y empeora el pronóstico.

INTERVENCIÓN

La meta en el tratamiento antihipertensivo es la reducción del riesgo vascular aterogénico y ha sido consistente en varios estudios y postulado que cuanto más tempranamente se controlen las cifras de la presión arterial, mejor será el pronóstico e incluso podría aplazar la aparición de hipertensión. Las recomendaciones de las guías y los resultados con modificaciones en el estilo de vida han mostrado que el sujeto prehipertenso no sólo mejora el pronóstico sino que logra disminuir el estado inflamatorio endotelial; de acuerdo con las recomendaciones de las guías, suspender el tabaco, disminuir el IMC (peso/talla²) en los sujetos con sobrepeso y obesidad, observar la dieta tipo DASH (dieta para el paciente hipertenso), rica en potasio, calcio, frutas, vegetales y baja en sodio (< 6 g/día), realizar actividad física diaria con caminatas de por lo menos 30 min diarios, y la reducción en el consumo de alcohol (< 30 mL de etanol, equivalentes a una cerveza, una copa de vino tinto, 25 mL de whisky) logran aplazar la hipertensión hasta por 5 a 10 años.

El Instituto Nacional de Salud de EUA (NIH) a través de su programa *National High Blood Pressure Education Program* (NHBPEP)¹⁵ ha coordinado el esfuerzo de la comunidad médica para llevar a efecto el programa desde 1993 y propuesto la siguiente estrategia:

Moderada actividad física, mantener un peso ideal, limitar la cantidad de bebidas alcohólicas, reducir el consumo de sal, incrementar el consumo de potasio, frutas y vegetales, y suspender el tabaco, todos ellos muy alineados con la propuesta del JNC-7.⁸

Sin embargo, la aplicación de las modificaciones en el estilo de vida no es del todo eficaz por la falta de apego que muestra un elevado porcentaje de miembros de la población, lo que ha dificultado el obtener mejores resultados; por ello deben ser estrechamente supervisadas, para lograr una adherencia adecuada. Una reducción de 2, 3 y 5 mmHg logra una disminución de 3, 4 y 5%, respectivamente, en la mortalidad por evento cerebrovascular o cardiovascular.¹⁶

Por otro lado, sólo la mitad de los sujetos saben que tienen hipertensión y muchos de ellos la han tenido por años, lo que ha condicionado daño vascular, y la

estrategia de vida saludable tiene menor impacto en la disminución del riesgo cardiovascular ya que el daño endotelial ya está establecido. Por ello es importante la intervención oportuna o en el momento en el que se detecte prehipertensión; desafortunadamente, las cifras marginales (81 a 89/121 a 139 mmHg) que identifican al sujeto prehipertenso sólo pueden ser visualizadas con un cuidadoso escrutinio a través de baumanómetros analógicos o digitales.

PÉRDIDA DE PESO

He y col. reportaron el efecto de la pérdida de peso en 181 sujetos normotensos durante un periodo de 18 meses, logrando un descenso de 3.5 kg en promedio acompañado de disminución de la presión arterial sistólica y diastólica de 5.8 y 3.2 mmHg, respectivamente, después de siete años de seguimiento. La incidencia de hipertensión fue de 18.9%, mientras que para el grupo control fue de 40.5%, lo que demuestra que el efecto de la pérdida de peso puede perpetuar la normotensión aun habiendo dejado la dieta.¹⁷

REDUCCIÓN EN EL CONSUMO DE SAL E INCREMENTO EN LA SUPLEMENTACIÓN DE POTASIO

En un análisis en población abierta (INTERSALT) se demostró que el incremento en el consumo de cloruro de sodio por arriba de los 6 g/día (50 mmol) se asociaba a elevación de 5 mmHg en la presión sistólica y de 3 mmHg en la diastólica.¹⁸ El incremento de la sal en la dieta ha sido consistente en los estudios de chimpancés, al demostrar que el suplemento de 15 g de sal en la dieta ocasionó elevación de 33 mmHg en la presión sistólica y de 10 mmHg en la diastólica; dicha elevación fue reversible al suspenderse la sobredosis de sal en la dieta.¹⁹

En otro estudio en humanos con la dieta baja en sal para detener la hipertensión (DASH), que consiste en la administración de menos de 6 g/día de cloruro de sodio, se logró un descenso de 4 mmHg en la presión sistólica y de 2.5 mmHg en la diastólica en sujetos normotensos.²⁰ Whelton y col. publicaron sus resultados del descenso de 4.3 mmHg en la presión sistólica en adultos con hipertensión arterial refractaria a medicamentos.²¹

Al comparar las dietas basada en alimentos naturales (como la que llevan normalmente las familias en el campo, con elevado contenido en potasio, jugo de naranja y frutas) con la de los alimentos procesados propia de las ciudades (con alto contenido en sodio y bajo en potasio), la hipertensión arterial se presentó en 1%

de las primeras al compararla con la tercera parte de las familias que viven en las grandes concentraciones.²⁰

Los mecanismos por los cuales la ingesta elevada de sodio provoca elevación de la presión arterial han sido ampliamente estudiados;²² una de las hipótesis más atractiva es la disminución en la síntesis de óxido nítrico y el incremento en los niveles plasmáticos de dimetil-L-arginina, un inhibidor endógeno de la producción de óxido nítrico, mientras que la restricción de sodio tiene un efecto opuesto.²³

Por otro lado, estudios basados en una dieta alta en potasio han demostrado vasodilatación dependiente de endotelio por hiperpolarización de la célula endotelial a través de la estimulación de los canales de potasio, y con ello descenso de la presión arterial.²⁴

INCREMENTO DE LA ACTIVIDAD FÍSICA

En un metaanálisis realizado por Whelton y col. a 27 estudios que incluyeron a 1 108 sujetos normotensos sometidos a moderada actividad física, se demostró una reducción de 4 mmHg en la presión arterial sistólica *vs.* el grupo control; este descenso parece ser independiente de la intensidad del ejercicio.^{12,25}

MODERADO CONSUMO DE ALCOHOL

Xin y col. demostraron, a través de un metaanálisis en el que incluyeron 15 estudios con reducción en el consumo de alcohol, una reducción de la presión arterial de 3.5 mmHg en la presión arterial sistólica en sujetos normotensos, al compararlos con el grupo control. El consumo de alcohol consistió en 30 mL o menos de etanol (< 2 cervezas, o < 2 copas de vino tinto o < 60 mL de whisky) por día.²⁶

CONCLUSIÓN

La prehipertensión es el estado clínico más oportuno para la intervención con modificaciones en el estilo de vida con el objeto de evitar el desarrollo hacia la hipertensión, ya que una vez que ésta se instala, es irreversible el daño vascular que el tratamiento vasodilatador no corrige. Los pacientes hipertensos tratados, si bien mejoran su pronóstico, no evitan la cicatriz posinflamatoria endotelial ha-

cia la aterogénesis, causa condicionante de la vasculopatía isquémica, principal causa de muerte en el mundo y en México.

REFERENCIAS

1. **Kearny PM, Whelton M, Reynolds K, Munter P, Whelton PK et al.:** Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–223.
2. **Ezzati M, López AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ:** Select mayor risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347–1360.
3. **Barquera S, Campos NI, Hernández BL, Villalpando S, Rodríguez GC et al.:** Hypertension in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pùb Mex* 2010;52(Suppl 1):S63–S71.
4. **Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Vasan RS, Wilson PW et al.:** Elevated midlife blood pressure increase stroke risk in elderly person: the Framingham study. *Arch Intern Med* 2001; 161:2343–2350.
5. **Ostchega Y, Yoon SS, Hughes J, Louis T:** *Hypertension awareness, treatment, and control—continued disparities in adults: Unites States 2005–2006*. NCHS data brief N° 3 Hyattsville MD: National Center for Health Statistics; 2008. En: www.cdc.v/nchs/data-brief/db03.pdf. Consultado el 28 de mayo de 2008.
6. **Wang GY, Wang QJ:** The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new Joint National Committee guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med* 2004;164:2126–2134.
7. **Pletcher MJ, Bibbins Domingo K, Lewis CE, Wei GS, Sidney S et al.:** Prehypertension during young adulthood and coronary calcium later in life. *Ann Intern Med* 2008;149:91–99.
8. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA et al.,** National Heart, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure, The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Bloor Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
9. **Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D:** Assessment of frequency of progression to hypertension in non–hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;358:1682–1686.
10. **Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EI et al.:** Trial of preventing hypertension (TROPHY) study investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin–receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685–1697.
11. **He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ:** Long–term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence hypertension. *Hypertension* 2000;35:544–549.
12. **Márquez Celedonio FG, Texón Fernández O, Chávez Negrete A, Hernández López S, Marín Rendón S et al.:** Eficacia clínica de la modificación del estilo de vida en el riesgo cardiovascular en prehipertensos: estudio PREHIPER I. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(1):86–90.
13. **Parikh NI, Pencina MJ, Wang TJ, Benjamin EJ, Lanier KJ et al.:** A risk for predicting near–term incidence of hypertension: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2008; 148:102–110.
14. **Chávez Negrete A, Márquez Celedonio FG, Soler Huerta E, Rojas Carrera SI, González Santes M et al.:** Factores demográficos y de comorbilidad asociados a prehipertensión

- arterial. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013;51(3):276–283.
15. National High Blood Pressure Education Program Working Group: National High Blood Pressure Education Program Working Group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med* 1993;153(2):186–208.
 16. **Stamler R:** Implications of the INTERSALT study. *Hypertension* 1991;17(Suppl 1):I16–I20.
 17. **He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ:** Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000;35(2):544–549.
 18. Intersalt Cooperative Research Group: Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure: results for 24 hours urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988;297:319–328.
 19. **Denton D, Weisinger R, Mundy NI et al.:** The effect of increased salt intake on blood pressure in chimpanzees. *Nat Med* 1995;1:1009–1016.
 20. **He FJ, MacGregor GA:** How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003;42:1093–1099.
 21. **Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA et al.** para el TONE Collaborative Research Group: Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of non-pharmacologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA* 1998;279(11):839–846.
 22. **Adrogé HJ, Madias NE:** Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med* 2007;356:1966–1978.
 23. **Fujiwara N, Osani T, Kamada T, Katoh T, Takahashi K et al.:** Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation* 2000;101:856–861.
 24. **Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou M:** Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290:R546–R552.
 25. **Whelton SP, Chin A, Xin X, He J:** Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136(7):493–503.
 26. **Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI et al.:** Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001;38(5):1112–1117.

Aportaciones del IMSS en la investigación en nefrología

José Ramón Paniagua Sierra

INTRODUCCIÓN

La nefrología ha sido siempre una especialidad destacada en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Con la fundación del Centro Médico Nacional (CMN) en la década de 1960 esta disciplina floreció de manera notable. En el CMN se instauró la primera unidad de hemodiálisis, se realizó el primer trasplante renal y, casi en paralelo con el Hospital de Especialidades del Centro Médico “La Raza”, se inició el programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria al final de la década de 1970.

Con la reconstrucción del ahora Centro Médico Nacional “Siglo XXI” se decidió el establecimiento de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas (UIMEN) en 1993 y hace unos 10 años se estableció en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente la Unidad de Investigación en Enfermedades Renales. Estas dos unidades de investigación han tomado como tema central de sus actividades la enfermedad renal crónica (ERC), padecimiento que ha ocupado un lugar preponderante para el IMSS por tratarse de un padecimiento que demanda una gran cantidad de recursos financieros, de recursos humanos y de tecnología altamente sofisticada. Actualmente la ERC se encuentra entre las tres principales causas de erogaciones del Instituto y presenta un crecimiento sostenido por tratarse de un desenlace esperado de otras dos enfermedades de rápido crecimiento, como lo son la diabetes y la hipertensión arterial.¹

OBJETIVO

Las aportaciones científicas de las dos unidades de investigación abarcan diferentes aspectos de la ERC, desde investigación epidemiológica hasta ensayos clínicos controlados, así como estudios experimentales, todos ellos orientados a dar respuesta a las necesidades de atención médica que demanda el Instituto. El objetivo de este trabajo es exponer por rubros las aportaciones de investigación que se han realizado en el campo de la nefrología.

Epidemiología de la enfermedad renal crónica

Un aspecto fundamental para el análisis de los problemas de salud es el conocimiento de la epidemiología básica. En relación a la ERC, un problema reconocido y sensible es la carencia de un registro de pacientes que permita el análisis de la incidencia, la prevalencia, la mortalidad y los costos, como se hace en los países desarrollados. En México se cuenta tan sólo con registros en Jalisco y en Morelos. Sin ser un sustituto, las encuestas epidemiológicas complementan a los registros y pueden ser en sí mismas un instrumento para evaluar las dimensiones de un problema de salud.

En la UIMEN se realizó una encuesta en población derechohabiente del IMSS para evaluar la prevalencia de la ERC. Este trabajo se desarrolló en población urbana seleccionada al azar en las listas de asegurados y beneficiarios en la ciudad de Morelia, Michoacán. Los resultados de esta encuesta confirmaron la sospecha de una prevalencia elevada de la ERC, con más de 1 200 pacientes por cada millón de habitantes, comparable a la reconocida en los países desarrollados.² Independientemente de la frecuencia, un motivo de preocupación es que una proporción muy importante de los pacientes desconocían su padecimiento incluso entre la población de alto riesgo, como los diabéticos y los hipertensos. Se estableció también que cerca de la mitad de los diabéticos y los hipertensos desconocían que tenían estas enfermedades.

En un estudio dirigido a la búsqueda de ERC en población de alto riesgo en Guadalajara se pudo demostrar que dos tercios de los pacientes con diabetes tienen nefropatía, y de ellos, 40% tienen ERC en sus diferentes etapas.³

Factores de riesgo para enfermedad renal crónica

Estudios de la Unidad de Investigación en Enfermedades Renales (Guadalajara) mostraron que si bien la atención de la nefropatía diabética es más cuidadosa y efectiva cuando es proporcionada por el nefrólogo que por el médico familiar, en

otros aspectos este último es más efectivo, como en el caso del control metabólico,⁴ y que el enfoque multidisciplinario, incluyendo la educación al médico de primer contacto y al paciente, permite una mayor efectividad en el tratamiento y se retrasa la progresión de la ERC.⁵

La búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas es obligada ante problemas como la nefropatía diabética. Con estudios realizados por el IMSS en Durango, con la colaboración de la UIMEN se demostró mediante un ensayo clínico controlado con pentoxifilina vs. placebo que se puede disminuir significativamente tanto la microalbuminuria como la macroalbuminuria en pacientes con nefropatía diabética.⁷ Los resultados de este trabajo pionero han sido reproducidos por otros investigadores y se ha corroborado experimentalmente que la pentoxifilina reduce el nivel de inflamación crónica en ratas con ERC inducida.⁸ Aunque debe señalarse que la albuminuria y la inflamación son variables subrogadas de la mortalidad, el riesgo cardiovascular y la progresión de la ERC, estos resultados son alentadores para la planeación de estudios clínicos orientados a la prevención farmacológica de la progresión de la ERC y para posponer el inicio de tratamientos como la diálisis y el trasplante.

En la misma línea de trabajo y con el apoyo de ensayos clínicos previos con pacientes en diálisis peritoneal,^{9,10} se demostró recientemente que el empleo de bromocriptina disminuye la progresión de la ERC en pacientes diabéticos. Se demostró también que la bromocriptina reduce la presión arterial y la masa ventricular izquierda. Los datos permiten establecer que la capacidad de la bromocriptina para disminuir la liberación de norepinefrina y reducir la concentración de prolactina reduce los efectos tróficos y proinflamatorios de estas dos moléculas, confiriéndoles propiedades como nefroprotector y cardioprotector en pacientes diabéticos con ERC.¹¹ Además de la importancia ya señalada de la diabetes en el desarrollo de la ERC, la hipertensión arterial esencial es otra enfermedad de base que genera ERC a largo plazo. En la UIMEN, en colaboración con el Hospital General Regional del IMSS en Morelia, se encontró que el porcentaje de pacientes hipertensos con cifras de presión en rangos de control es mayor de 50%. El dato aunque alentador no es suficiente, puesto que también se encontró que la frecuencia con la que se vigilan otras condiciones asociadas a la hipertensión (como las hiperlipidemias) está por debajo de lo recomendado en las guías internacionales de práctica clínica. En conjunto, estos trabajos muestran que existen oportunidades de retrasar la progresión de la ERC mediante programas de educación y atención multidisciplinarios aplicados en medicina familiar.

Inicio del tratamiento con diálisis

La progresión de la ERC es inexorable cualquiera que sea la enfermedad inicial y el tratamiento con diálisis y trasplante están en el largo plazo para todo paciente;

de ahí que la preparación sea una medida obligatoria de toda unidad de atención de pacientes renales. La preparación incluye la exposición de las opciones de tratamiento, la selección del mismo en forma conjunta con el paciente, la familia y el equipo de salud, así como la educación del paciente en la modalidad elegida. Un aspecto fundamental es la colocación temprana de los accesos para la diálisis, ya sea la fístula arteriovenosa para la hemodiálisis (HD) o la colocación del catéter abdominal para la diálisis peritoneal (DP).

Es todavía motivo de debate la superioridad de una modalidad de diálisis sobre la otra. Durante muchos años, datos derivados de estudios comparativos pero sin ser ensayos clínicos aleatorizados y controlados mostraron que la HD tenía ventajas importantes en la supervivencia de los pacientes y la técnica; la ventaja era más notoria en mujeres diabéticas de más de 60 años de edad. La DP tenía como desventaja adicional el que los pacientes se complicaban con peritonitis, se reducía la eficiencia del peritoneo como membrana de diálisis y el paciente debía ser transferido a HD. En años recientes, con la mejora en los sistemas de desconexión, el inicio temprano del tratamiento para las peritonitis y la introducción de soluciones de diálisis menos tóxicas para el peritoneo, la ventaja parece estar del lado de la DP, al menos en los primeros cinco años de tratamiento.

En México, por razones no claramente comprensibles, la DP es el tratamiento de primera intención en contraste con lo que ocurre en muchos otros países. Con excepción de Hong Kong, México tiene la penetración más amplia de DP, actualmente con 60% del total de pacientes en diálisis.

Un dato adverso para la DP en México es la frecuencia inusualmente alta de complicaciones tempranas en la colocación de los catéteres peritoneales, sobre todo en pacientes diabéticos. La percepción y la comprobación de este dato dieron motivo a un análisis de la histología peritoneal en pacientes en quienes se colocaba por primera vez un catéter y que nunca habían sido expuestos a las soluciones de DP.

El estudio se realizó en Durango con la participación de la UIMEN. Se tomaron biopsias de peritoneo parietal en el momento de la colocación del catéter en pacientes con y sin diabetes, y se compararon con biopsias de peritoneo parietal obtenidas de pacientes no urémicos no diabéticos que requirieron cirugía peritoneal electiva no derivada de procesos inflamatorios. Con los resultados del análisis mediante microscopía de luz y por inmunohistoquímica se pudo concluir que la ERC en sí misma produce cambios importantes en la histología del peritoneo, caracterizada por pérdida de la morfología y continuidad de la capa de células mesoteliales, transformación mesenquimal, engrosamiento de la capa submesotelial, engrosamiento y fibrosis de los vasos sanguíneos y aparición de focos inflamatorios. Los cambios fueron aún más importantes en los pacientes diabéticos, en quienes además se encontró presencia de focos de inflamación aguda y crónica. Un dato de gran importancia fue que la presencia de inflamación se aso-

ció a mayor mortalidad durante el seguimiento de los pacientes luego del inicio de la DP. Estos datos permiten suponer que el inicio no planeado de la DP predispone a falla temprana en el funcionamiento de los catéteres debido a la susceptibilidad del peritoneo ya dañado a formar adherencias en torno a cuerpos extraños.¹²

Diálisis peritoneal

Como se señaló en párrafos anteriores, la DP es la modalidad de diálisis más empleada en México y en el IMSS y por lo tanto se tiene la primera o segunda mayor población de pacientes en DP en el mundo. Éste fue un argumento central para efectuar en el IMSS el estudio más grande realizado en DP hasta ahora. En el momento de su planeación existía una gran controversia acerca de si mayores dosis de diálisis (es decir, mayores volúmenes y frecuencia de recambios de las soluciones de DP) se asociaban a supervivencias más prolongadas, menor comorbilidad y mejor calidad de vida. La controversia se originó en un estudio sin intervención realizado en Canadá y en EUA en el cual se encontró que la mayor supervivencia se asociaba a la mayor depuración de moléculas pequeñas como la urea y la creatinina. En ese estudio se suponía que la depuración de urea y creatinina obtenida en la DP tenía un valor equivalente a la obtenida en forma natural por los riñones.

El estudio mexicano se planeó cuidadosamente; para lograr la potencia estadística necesaria se incluyó a casi 1 000 pacientes que se aleatorizaron en dos grupos: uno recibió tratamiento convencional con cuatro recambios de 2 L/día y el otro recibió volúmenes optimizados de cuatro o cinco recambios de 2.5 L/día o cuatro recambios de 3 L/día según el tamaño corporal del paciente. La meta del tratamiento era lograr una depuración peritoneal de creatinina de 60 L/semana, cantidad considerada mínima indispensable en las guías de práctica clínica vigentes en ese momento. Después de dos años de seguimiento y con la seguridad de una diferencia sostenida de la dosis de diálisis entre los dos grupos, se demostró que la depuración de creatinina lograda con volúmenes de líquido de diálisis mayores de 8 L distribuidos en cuatro recambios diarios no repercutía en mayor supervivencia, en mejor calidad de vida o en menor morbilidad.

Los resultados obtenidos liberaron a los médicos de la enorme presión por alcanzar metas numéricas en la depuración de solutos de bajo peso molecular y les permitieron fijar su atención en la evaluación clínica integral, considerando el estado nutricional, el balance de líquidos y las complicaciones cardiovasculares, entre otros factores. Se pudo establecer que la depuración renal de solutos (función renal residual) aun en valores mínimos es más importante para la vida del paciente que la depuración de solutos por vía peritoneal. Los resultados también impactaron en aspectos económicos, al establecerse que no se requieren volúme-

nes adicionales de soluciones de diálisis para el manejo adecuado del paciente. Simultáneamente se realizó un estudio similar patrocinado por los Institutos Nacionales de Salud en EUA, pero dirigido a pacientes en hemodiálisis, y se obtuvieron conclusiones similares. Con base en estos dos estudios se cambió el concepto de prescripción de diálisis y se modificaron las guías de práctica clínica.¹³⁻¹⁵

Con los análisis secundarios de los datos y con otros estudios realizados en la UIMEN que arrojaron resultados en el mismo sentido se pudo apreciar que el control adecuado del balance de sodio y agua es fundamental para prevenir las complicaciones cardiovasculares y prolongar la vida de los pacientes en DP.¹⁶⁻¹⁸

Diálisis peritoneal en el paciente diabético

Las soluciones de DP con dextrosa como agente osmótico se han utilizado durante muchos años. Sin embargo, su utilidad es limitada en pacientes con transporte peritoneal elevado, es decir, con peritoneos excesivamente permeables, porque la glucosa se difunde desde el peritoneo hacia la sangre del paciente y se pierde el gradiente de concentración. Por otra parte, se acepta que estas soluciones tienen un grado importante de toxicidad directa sobre la membrana peritoneal derivada de la presencia de productos de degradación de la glucosa. Se sabe también que son inconvenientes en el manejo de pacientes diabéticos, en particular cuando éstos tienen un transporte peritoneal elevado, porque tienen un aporte importante de dextrosa, lo cual complica el control metabólico. En la década de 1990 se introdujeron en el mercado las soluciones de diálisis con icodextrina. Estas soluciones utilizan las propiedades coloidosmóticas, el elevado coeficiente de reflexión y la vida media larga de la icodextrina en la cavidad peritoneal para lograr una ultrafiltración sostenida.

A pesar de sus ventajas teóricas, las soluciones de icodextrina no se habían probado específicamente en pacientes diabéticos con peritoneos con permeabilidad aumentada. En la UIMEN se realizó un ensayo clínico aleatorizado y controlado en el que se comparó la utilidad y la seguridad de la icodextrina en pacientes diabéticos con peritoneos con permeabilidad superior al promedio. Se estudió a 59 pacientes: 29 tratados con esquemas que incluían icodextrina y 30 solamente con soluciones de dextrosa. Después de un año de tratamiento se pudo probar que con icodextrina se obtiene un mejor control del agua extracelular, con lo que se mantiene al paciente libre de edema, con presiones arteriales dentro de valores aceptables y con un adecuado control metabólico de acuerdo con la concentración de hemoglobina glucosilada, colesterol y triglicéridos en la sangre.¹⁹ Otros autores han reproducido consistentemente dichos resultados.

En los análisis secundarios de este estudio se encontró menor afectación en el índice de masa del ventrículo izquierdo en el grupo de icodextrina, así como una

mejoría significativa de la neuropatía visceral evaluada mediante el análisis del espectro de la variabilidad R-R en el electrocardiograma de 24 h.^{20,21} Estos resultados ofrecen perspectivas alentadoras para mejorar los resultados clínicos de la DP en pacientes diabéticos utilizando soluciones libres de glucosa.

Monitoreo de la calidad de la diálisis peritoneal

En los últimos años se ha enfatizado el esfuerzo por mejorar la calidad de la atención del paciente con ERC, en especial de los que reciben tratamiento con diálisis. Una de las formas de vigilar y mejorar la calidad de la atención médica es mediante el análisis del apego a las guías de práctica clínica, las cuales tienen como objetivo reducir la variabilidad y mejorar la calidad del tratamiento. En nefrología las más conocidas son las desarrolladas por la *National Kidney Foundation* (NKF), la *Kidney Disease Quality Outcomes Initiative* (KDOQI) y la *Kidney Disease Global Outcomes Organization* (KDIGO).

Los estudios más conocidos corresponden al *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS), en los que se ha asociado el apego a las metas de manejo recomendado en las guías y los resultados clínicos. Los temas abarcan desde la dosis de diálisis, la anemia y la presión arterial hasta la nutrición y el metabolismo de calcio y fósforo; el inconveniente para el medio mexicano es que se han realizado en países desarrollados y sólo en pacientes en hemodiálisis.

En la UIMEN los médicos especialistas se propusieron analizar el apego a las guías de práctica clínica relacionadas con el manejo del metabolismo de calcio y fósforo.^{22,23} Se estudió una cohorte de 753 pacientes tratados con diferentes modalidades de diálisis (DP continua ambulatoria, DP automatizada, hemodiálisis en el IMSS y hemodiálisis en unidades subrogadas) y se les vigiló por 16 meses. De los pacientes, 35% tuvieron concentraciones de fósforo en los rangos sugeridos, 32% en los rangos sugeridos para calcio solamente y 12% para la hormona paratiroidea. El patrón bioquímico más frecuente fue de hiperfosfatemia, hipercalcemia y hormona paratiroidea baja. La hipercalcemia fue más frecuente en DP continua ambulatoria, probablemente asociada a diabetes y al empleo de soluciones con concentración elevada de calcio. La hipercalcemia fue un factor de riesgo independiente para mortalidad.

Estudios como éste permiten detectar oportunidades para modificar los criterios de manejo e incrementar la calidad de la atención médica.

CONCLUSIONES

De la información presentada se puede concluir que en el IMSS se desarrolla investigación científica de calidad en el área de la nefrología, apegada a temas de

importancia académica, pero con la generación de conocimiento de aplicación directa para la mejora de la calidad de la atención médica.

REFERENCIAS

1. *Informe al Ejecutivo Federal y al Congreso de la Unión sobre la situación financiera y los riesgos del Instituto Mexicano del Seguro Social 2009–2010*. <http://www.imss.gob.mx/instituto/informes/index.htm>.
2. Amato D, Álvarez AC, Castañeda LR, Rodríguez E, Ávila DM *et al.*: Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int* 2005;68(Suppl 97):S11–S17.
3. Cueto Manzano AM, Cortés SL, Martínez Rañírez HR, Rojas CE, Barragán G *et al.*: Detection of early nephropathy in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2005;(Suppl 97):S40–45.
4. Martínez Ramírez HR, Jalomo MB, Cortés SL, Rojas CE, Barragán G *et al.*: Renal function preservation in type 2 diabetes mellitus patients with early nephropathy: a comparative prospective cohort study between primary health care doctors and a nephrologist. *Am J Kidney Dis* 2006;47:78–87.
5. Cueto Manzano AM, Martínez Ramírez HR, Cortés SL: Management of chronic kidney disease: primary health-care setting, self-care and multidisciplinary approach. *Clin Nephrol* 2010;74(Suppl 1):S99–104.
6. Mejía Rodríguez O, Paniagua Sierra R, Valencia Ortiz M del R, Ruiz García J, Figueroa Núñez B *et al.*: Factores relacionados con el descontrol de la presión arterial. *Salud Pùb Mex* 2009;51:291–297.
7. Guerrero Romero F, Rodríguez Morán M, Paniagua Sierra R, García Bulnes G, Salas Ramírez M *et al.*: Pentoxifylline reduces proteinuria in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetic patients. *Clin Nephrol* 1995;43:116–121.
8. Gallardo JM, Prado Uribe MC, Amato D, Paniagua R: Changes of inflammation and oxidative stress markers by pentoxifylline treatment in rats with chronic renal failure and high sodium intake. *Arch Med Res* 2007;38:34–38.
9. Mejía RO, Álvarez AC, Ledezma RM, Paniagua SR: Therapeutic effect of bromocriptine together with the established treatment for hypertension in patients undergoing peritoneal dialysis. *Proc West Pharmacol Soc* 2004;47:122–124.
10. Mejía RO, Álvarez AC, Vega Gómez HE, Belio CF, Vargas Espinosa JM *et al.*: Bromocriptine induces regression of left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. *Proc West Pharmacol Soc* 2005;48:122–125.
11. Mejía Rodríguez O, Herrera Abarca J, Ceballos Reyes GM, Ávila Díaz M, Prado Uribe C *et al.*: Cardiovascular and renal effects of bromocriptine in diabetic patients with stage 4 chronic kidney disease. *Bio Med Research International* (Aceptado para publicación)
12. Contreras Velázquez JC, Soto V, Jaramillo RY, Samaniego Ríos LI, Quiñones PV *et al.*: Clinical outcomes and peritoneal histology in patients starting peritoneal dialysis are related to diabetic status, and serum albumin levels. *Kidney Int* 2008;73(Suppl 108):S34–S41.
13. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa RR, Ramos A *et al.*: Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1307–1320.
14. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Guo A, Mujais S: Health-related quality of life predicts outcomes but is not affected by peritoneal clearance: The ADEMEX trial. *Kidney Int* 2005;67:1093–1104.

15. **Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Mujais S, Horl WH para el Mexican Nephrology Collaborative Study Group:** Predictive value of natriuretic peptides in patients on peritoneal dialysis: results from the ADEMEX trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:407–415.
16. **Vicenté MM, Martínez RL, Muñoz R, Ávila M, Ventura MJ et al.:** Inflammation in patients on peritoneal dialysis is associated to increased extracellular fluid volume. *Arch Med Res* 2004;35:220–224.
17. **Ávila DM, Ventura M de J, Valle D, Vicenté MM, García GZ et al.:** Inflammation and extracellular volume expansion are related to sodium and water removal in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006;26:574–580.
18. **Paniagua R, Ventura MJ, Ávila DM, Hinojosa HH, Méndez DA et al.:** NT-proBNP, fluid volume overload, and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrology, Dialysis & Transplantation* 2010;25:551–557.
19. **Paniagua R, Ventura M de J, Ávila DM, Cisneros A, Vicenté MM et al.:** Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high average transport diabetic patients. *Perit Dial Int* 2009;29:422–432.
20. **Paniagua R, Orihuela O, Ventura MJ, Ávila DM, Cisneros A et al.:** Echocardiographic, electrocardiographic and blood pressure changes induced by icodextrin solution in diabetic patients on peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2008;73 (Suppl 108):S125–S130.
21. **Orihuela O, Ventura MJ, Ávila DM, Cisneros A, Vicenté MM et al.:** Effect of icodextrin on heart rate variability in diabetic patients on peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International* (Aceptado para publicación).
22. **Obrador GT, Paniagua R:** A decade after the KDOQI CKD Guidelines: a perspective from Mexico. *Am J Kidney Dis* 2012;60:736–737.
23. **Paniagua R, Ventura MJ, Ávila DM, Hinojosa HH, Méndez DA et al.:** Reaching targets for mineral metabolism clinical practice guidelines and its impact on outcomes among Mexican chronic dialysis patients. *Arch Med Res* 2013;44:229–234.

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas

*Israel Grijalva Otero, Ignacio Madrazo Navarro,
Sandra Orozco Suárez*

CREACIÓN Y EVOLUCIÓN DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

La Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas (UIMEN) tuvo sus inicios a finales de la década de 1980, a partir de la iniciativa del Dr. Ignacio Madrazo Navarro, quien fungía entonces como titular de la Subjefatura de Investigación Médica (equivalente a lo que actualmente es la Coordinación de Investigación en Salud).

En sus inicios la UIMEN se estableció como una unidad de investigación en el área clínica a la que se le denominó Unidad de Investigación en Neurología y Neurocirugía. Fue fundada por el Dr. Ignacio Madrazo y formada por investigadores jóvenes, entre ellos el Dr. Carlos Cuevas García, neurólogo y actual Director General de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”; la Dra. Carmen Aguilera Riestra, neurocirujana; el Dr. Noé Santiago Ramírez, neurocirujano, y el Dr. Hugo Castrejón Román, neurólogo. La Unidad de Investigación se situó en el lugar que hasta la fecha conserva, en la planta baja del ala C del Hospital de Especialidades. El trabajo de investigación se enfocaba en el manejo de la enfermedad de Parkinson a través de trasplantes de médula suprarrenal o de tejido mesencefálico fetal o coinjertos de médula suprarrenal y nervio periférico. El grupo de trabajo estudiaba a los pacientes con enfermedad de Parkinson, se seleccionaban los casos y se llevaban a cirugía para la realización del trasplante a “cielo abierto” a través de una craneotomía, con la implanta-

ción del tejido que correspondiera a nivel de la cabeza del núcleo caudado. Los trabajos del Dr. Madrazo y su grupo fueron reconocidos y citados ampliamente en la literatura mundial.¹⁻⁴

Desde principios de la década de 1990 se agregaron al grupo de investigación cuatro profesionales más, que en aquel entonces cursaban la maestría en ciencias: el Dr. Gabriel Guízar Sahagún, traumatólogo; el Dr. Israel Grijalva Otero, neurocirujano; la Dra. Hermelinda Salgado Ceballos, neuromorfóloga, y el Dr. Antonio Ibarra Arias, neuroinmunólogo. Este grupo de investigadores (bajo la tutoría del Dr. Madrazo los dos primeros, del Dr. Alfredo Feria la tercera y del Dr. Roberto Kretschmer el cuarto) empezó a realizar investigación biomédica, enfocando su trabajo en la lesión traumática de médula espinal en modelos experimentales en rata. En sus inicios los cuatro trabajaron en grupo, colaborando estrechamente tanto en la realización de los experimentos como en el cuidado de los animales, las presentaciones en congresos y las primeras publicaciones hacia 1994.

La interacción entre ambos grupos enriqueció la actividad académica que para entonces ya se denominaba oficialmente Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, dirigida por el Dr. Madrazo. La presencia de investigadores clínicos y biomédicos en la misma unidad de investigación le dio la característica principal que este grupo de investigadores ha conservado hasta la fecha: la interacción del trabajo de investigación en ambos campos, favoreciendo la transferencia del conocimiento del área básica a la clínica y la retroalimentación de los clínicos a los biomédicos, lo que permitió la realización de protocolos de investigación conjuntos.

Al mismo tiempo se establecieron nexos con otros investigadores establecidos en el propio Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, en la Unidad de Investigación en Patología Experimental, del Hospital de Oncología, en donde el Dr. Alfredo Feria Velasco, jefe del laboratorio, lideraba también a un grupo de investigadores en el área de neurociencia. La relación de amistad y profesional de los doctores Madrazo y Feria hizo posible la fusión de los dos grupos de trabajo, que incluyó en la UIMEN al propio Dr. Feria, a la Mtra. Socorro Oshea, al Dr. Gabriel Manjarez Gutiérrez, pediatra; a la Dra. María Trinidad Pacheco Cano, neurofisióloga, y a la Dra. Sandra Orozco Suárez, neuromorfóloga. Este grupo de investigadores se mudó de las instalaciones de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas del Hospital de Oncología a las instalaciones de la UIMEN del Hospital de Especialidades. Está de más decir que este nuevo grupo enriqueció la actividad académica de la UIMEN, incluyendo en el trabajo de investigación la epilepsia experimental y el estudio de la serotonina en modelos de desnutrición y diabetes.

Durante 1995 y 1996 se estableció la colaboración con el Dr. Xavier Lozoya Legorreta y su grupo de trabajo, derivado del interés mutuo por desarrollar medicamentos derivados de plantas medicinales que tuvieran potencial efecto sobre

el sistema nervioso central. Esta interacción favoreció que posteriormente, entre 1997 y 1998, el Dr. Lozoya y su grupo de trabajo (que incluía al Mtro. Marco Antonio Chávez, a la Dra. Erika Rivera Arce y a la Dra. Fabiola Domínguez Avilés) también se establecieran en la UIMEN. Al mismo tiempo se integró a la Unidad de Investigación el Dr. Jorge Antonio Sosa Melgarejo. De la interacción se obtuvieron algunas moléculas con efecto neuroprotector en modelos experimentales de epilepsia y lesión traumática de médula espinal.

A partir de la jubilación del Dr. Ignacio Madrazo Navarro en 1998, la dirección de la UIMEN quedó a cargo del Dr. Israel Grijalva Otero. Para entonces, la UIMEN dejó de realizar investigación en enfermedad de Parkinson, quedando únicamente dos investigadores clínicos, el Dr. Grijalva con pacientes con lesión traumática de médula espinal y el Dr. Jefferson Proaño Narváez con pacientes con neurocisticercosis; este último, especialista en neurología, ingresó a la UIMEN en 1994. La plantilla de investigadores, además de los dos ya citados, incluía al Dr. Guízar, la Dra. Salgado y el Dr. Ibarra del grupo del Dr. Madrazo; al Dr. Manjarrez, a la Dra. Pacheco y a la Dra. Orozco del grupo del Dr. Feria, quien también se había jubilado ya (1995), así como al Dr. Lozoya, a la Dra. Rivera, a la Dra. Domínguez y al Mtro. Marco Antonio. Para el año 2003 se integraron a la UIMEN la Dra. Patricia Campos Bedolla y la Dra. Iris Feria Romero.

Durante esta etapa se consolidaron las líneas de investigación sobre lesión traumática de médula espinal tanto en modelos experimentales como en pacientes; en epilepsia tanto en modelos experimentales como en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico; asimismo, también se continuaron trabajos biomédicos con serotonina y diabetes, y estudios en pacientes con los mismos paradigmas. Por otro lado, se continuó con el trabajo realizado en pacientes con neurocisticercosis y en investigación biomédica con fitomedicamentos.

En 2005 el grupo del Dr. Lozoya salió de la UIMEN para formar su propia unidad de investigación y a partir de 2006 el Dr. Grijalva pasó a la División de Desarrollo de la Coordinación de Investigación en Salud. Por otro lado, entre 2008 y 2009 otros investigadores salieron de la unidad de investigación ante los problemas con el Fondo de Investigación en Salud y las presiones laborales de la administración en turno.

A partir de 2006 la Unidad de Investigación ha quedado a cargo de la Dra. Sandra Orozco; durante este tiempo se realizó una estructuración de las áreas para que se establecieran los laboratorios de neurogenética, neuroquímica, neuromorfología y órganos aislados, en los cuales se trabajan las principales líneas de investigación anteriormente señaladas.

Luego de la redirección del trabajo de investigación de la Dra. Feria y con el ingreso de la Dra. Paola García de la Torre se formaron dos nuevas líneas de investigación:

1. Diagnóstico molecular en tumores cerebrales.
2. Enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y esclerosis múltiple.

APORTACIONES DE LA INVESTIGACIÓN REALIZADA EN LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

Derivadas del trabajo realizado por los investigadores de la Unidad (además de lo ya comentado anteriormente relacionado con el Dr. Madrazo) se han hecho aportaciones importantes a las enfermedades que aquejan a la población derechohabiente, entre las que, apoyados en la formación de grupos de investigación colaborativa dentro del IMSS y con otras instituciones a nivel nacional e internacional, se ha logrado formar sólidos grupos de trabajo que han generado conocimiento nuevo, del que se destaca lo que se presenta a continuación.

Lesión traumática de médula espinal

En México, con una población cercana a los 117 millones de habitantes, no se dispone de información precisa sobre la incidencia de trauma craneal y espinal aunque, según la Oficina de Representación para la Promoción e Integración Social para Personas con Discapacidad de la Presidencia de la República, cada año se suman 20 000 personas con secuelas de trauma craneoencefálico y 2 300 con parálisis por lesión medular. Para el IMSS, las consecuencias del neurotrauma representan un problema de salud prioritario, no sólo por lo complejo y costoso del manejo inicial y de la rehabilitación, sino también porque las personas que sobreviven al evento traumático tienen una esperanza de vida similar a la de la población general, pero con una demanda de servicios médicos mucho mayor debido a la predisposición a múltiples complicaciones por el resto de su vida, además del costo económico que representa en muchos casos el pago de pensión vitalicia por “incapacidad total y permanente”. El grupo de los autores ha identificado alteraciones anatómicas y mecanismos fisiopatológicos responsables de incrementar el daño atribuible al efecto mecánico del traumatismo, como los diferentes factores que bloquean la regeneración, e incluso se han probado nuevos tratamientos en pacientes afectados por este padecimiento.⁵⁻¹⁴

Se han realizado en pacientes estudios con fármacos como la 4-aminopiridina, cuyos resultados han sido beneficiosos y con riesgos menores;^{8,9} también se ha planteado utilizar la ciclosporina basándose en los estudios en modelos animales (este fármaco se administra hoy en día a pacientes con trasplante renal). La dosis propuesta de dicho fármaco en individuos con lesión medular es mucho menor

que la utilizada actualmente, así que los efectos secundarios se eliminan al máximo.^{6,11} Del mismo modo, se han probado materiales biocompatibles con el tejido nervioso para ayudar en los procesos de regeneración, se estudió la compatibilidad de dos nuevos materiales semiconductores, no biodegradables, obtenidos por polimerización de plasma: dopado con yodo pirrol (PPy/I) y pirrol–polietilenglicol (PPy/PEG). Ambos polímeros, por separado, se probaron en modelos de lesión traumática y se mostró que los implantes se integraron al tejido SC con baja respuesta inflamatoria y gliosis reactiva. De igual forma se observó una modesta mejoría motora, lo que abre la posibilidad de que sea utilizado en pacientes. Considerando los beneficios potenciales para estas estrategias, el riesgo es mínimo.^{12–14}

Cualquier estrategia efectiva que se diseñe en los modelos experimentales puede probarse en humanos, para los que hasta el momento no se cuenta con alternativas que reviertan el daño neurológico permanente. La aplicación de las terapias propuestas no es complicada: en el área de neuroprotección la aceptación es fácil y sencilla, mientras que en el área de regeneración neural la complejidad radica en que algunas estrategias requieren el implante de tejidos, células o biomateriales, por lo que se deberá hacer ciertas adaptaciones.

Enfermedades cerebrovasculares

Las enfermedades vasculares cerebrales se definen como enfermedad del encéfalo, focal o difusa, transitoria o permanente, provocada por una alteración de la circulación cerebral. Esta alteración puede deberse a un proceso patológico que afecte a los vasos del cerebro o a un trastorno de la sangre circulante. Las enfermedades cerebrovasculares constituyen un importante problema de salud en México. Son la segunda causa de muerte a nivel mundial y una de las tres primeras en los países desarrollados y en vías de desarrollo; además, son una de las principales causas de discapacidad y de años de vida potencialmente perdidos.

Cada año en EUA 700 000 personas padecen de un accidente cerebrovascular, de ellas, 200 000 son pacientes recurrentes. Se calcula que 270 000 personas mueren cada año debido a un evento cerebrovascular, lo que coloca a éste en el tercer lugar en mortalidad después de las enfermedades cardíacas y el cáncer. De los individuos que sobreviven, entre 15 y 30% resultan permanentemente discapacitados y 20% necesitan ser internados durante tres meses después del evento cerebrovascular.

En los últimos 10 años se han producido avances importantes en el conocimiento de estas enfermedades en etiología, fisiopatología, prevención y tratamiento en la fase aguda, por lo que han surgido nuevas estrategias para la rehabilitación y la reinserción de los pacientes en la sociedad, reduciendo las tasas de

mortalidad y morbilidad y elevando así la calidad de vida de la población. Sin embargo, en México los estudios son escasos, por lo que es necesario enfocar esfuerzos en la investigación clínica y experimental de las enfermedades cerebrovasculares. En la UIM en Enfermedades Neurológicas se está instaurando un sistema de órganos *in vitro* con el objeto de realizar estudios experimentales del músculo liso vascular de cerebro para determinar farmacológicamente los mecanismos de contracción y relajación del músculo liso vascular cerebral después de una hemorragia subaracnoidea, para después proponer estrategias para inhibir los mecanismos autodestructivos, favorecer la regeneración y la refuncionalización de vías con preservación anatómica y déficit funcional. La mayor parte de los trabajos se realizan en animales, con la meta de aplicar a humanos los conocimientos que se generen.^{15,16}

Neurocisticercosis

Un concepto clave en el manejo de la neurocisticercosis es la comprensión de que la infección y la enfermedad debida al parásito son variables y por lo tanto se requieren diferentes enfoques y tratamientos clínicos. A pesar de los avances recientes, los tratamientos se mantienen ya sea en un nivel subóptimo o basado en la experiencia mal controlada o anecdótica. Una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos básicos (incluyendo la supervivencia del parásito y la evolución, la naturaleza de la respuesta inflamatoria, y la génesis de las convulsiones, la epilepsia y mecanismos de acción antihelmíntica) debería conducir a terapias mejoradas; de esta forma la clínica de neurocisticercosis a cargo del Dr. Jefferson Proaño logró implementar nuevos esquemas de tratamiento y diagnóstico con impacto en los costos de atención por este padecimiento.¹⁷⁻¹⁹

Epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico

La epilepsia es un padecimiento neurológico de evolución crónica, recurrente y frecuentemente progresiva que afecta de 1 a 2% de la población mundial. En México su prevalencia oscila entre 1.8 y 2% de la población general, lo que representa más de un millón de pacientes (Programa Prioritario de Epilepsia, 2001).

La epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico se presenta en una tercera parte de pacientes epilépticos, quienes persisten con crisis a pesar del uso de dos o tres drogas antiepilépticas (DAE) y un monitoreo sérico adecuado del tratamiento. Las instituciones de salud atienden a más de 75% de los pacientes con epilepsia; en el IMSS el costo por paciente es de 2 700 dólares/año, que incluye principalmente consultas (39%), medicamentos (29%) y hospitalización (24%).

El incremento de la morbimortalidad, del costo económico (en adultos, por incapacidades y pensiones; en niños y adultos, por el costo de los medicamentos y de los estudios de control y seguimiento), social (en ambos, pero en especial en niños, el deterioro mental progresivo los hace incapaces de relacionarse con su entorno) y humano (el sufrimiento de los pacientes que son conscientes de su enfermedad y de sus familiares, aunque el paciente no lo entienda) hacen de esta patología un problema de salud severo. Aunque se sabe que el tratamiento quirúrgico no siempre es curativo, la resección del foco epiléptico o la interrupción de sus vías de diseminación mejora la frecuencia, la intensidad y la duración de las crisis, y puede disminuir el número y la dosificación de los medicamentos, mejorando la calidad de vida, en especial de los pacientes pediátricos.

Conociendo que la mayor proporción de este tipo de procedimientos quirúrgicos implica la resección del foco epiléptico, y que el principal obstáculo para el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento para la epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico es el pobre conocimiento de los mecanismos que la producen, en el grupo de los autores se hacen estudios celulares, bioquímicos y moleculares con el tejido cerebral obtenido, buscando identificar algunos de los mecanismos fisiopatológicos de la farmacorresistencia; entre éstos están las alteraciones de las proteínas transportadoras de fármacos, los cambios en los blancos moleculares de los fármacos y las modificaciones genéticas producidas ya sea por la epilepsia o por la politerapia. Interesados los médicos que atienden las clínicas de epilepsia en el CMN “Siglo XXI”, se formó un grupo multidisciplinario para el estudio de este tipo de patología, lo cual ha permitido realizar una buena relación básica clínica con diferentes servicios de los hospitales de Pediatría y Especialidades y del Departamento de Neurología Pediátrica del CMN “La Raza”. Sin embargo, una mayor población de pacientes adultos no ha podido incorporarse al estudio y sobre todo a la cirugía, por no contar los hospitales con la infraestructura necesaria para este tipo de abordaje terapéutico.

Dado que un mayor número de pacientes se vuelven refractarios al tratamiento y esto implica un aumento en los costos de atención por todas las secuelas que producen las crisis intratables, la idea es identificar oportunamente este tipo de pacientes y monitorear los fármacos utilizados para ajustar las dosis de acuerdo con el metabolismo que tiene cada paciente, lo que hace necesaria la urgencia de estos estudios. El gasto o anual promedio para este tipo de patología es elevado y con un pobre control de las crisis se incrementa la incapacidad de los pacientes para realizar una vida productiva. Los autores creen que es muy importante el apoyo de los tomadores de decisiones para la realización de las investigaciones que logren restablecer, lo más posible, la vida productiva de cada paciente, al lograrse un buen control de las crisis. Esto logrará, por una parte, disminuir los gastos en los centros de atención y, por otra, proporcionar una mejor calidad de vida a los pacientes.

De este modo se han visto beneficiados más de 40 pacientes provenientes de dos hospitales de tercer nivel. Con los procedimientos de cirugía de epilepsia se ha mejorado la calidad de la atención y se ha podido identificar algunas de las alteraciones celulares que producen farmacorresistencia, como en el caso de los pacientes con epilepsia de origen autoinmunitario, donde se logró ayudar al diagnóstico de este tipo de padecimiento.

Los resultados obtenidos de tejidos y fluidos biológicos dieron información relevante de los pacientes con este padecimiento que derivó en mejorar la calidad de vida de cada paciente, probablemente modificando los esquemas de tratamiento de pacientes que son refractarios si se sabe qué modificaciones moleculares se producen en los blancos farmacológicos, en los transportadores de fármacos, así como las alteraciones en las proteínas que transportan fármacos y en el metabolismo de éstos. Con la ayuda del grupo uruguayo se implementó el monitoreo salival de fármacos de tercera línea, con la finalidad de mejorar los esquemas de tratamiento. Se tiene genotipificada a la población y se han aportado nuevas mutaciones en la epilepsia pediátrica, principalmente en los genes ABC1, ABC2, CYPs y canal de sodio.²⁰⁻²⁶

Depresión en diabetes mellitus

La depresión mayor en México es dos o tres veces más frecuente en los pacientes con diabetes mellitus. La asociación de diabetes y depresión se ha relacionado principalmente con el descontrol metabólico. Los factores de riesgo de sufrir depresión además del descontrol metabólico son:

- a. Cambios en el estilo de vida.
- b. Presencia de complicaciones crónicas de la diabetes.
- c. Falla en los mecanismos defensivos y de afrontamiento del individuo al medio ambiente.
- d. Inadecuado apoyo social y familiar.

En el grupo de los autores se ha demostrado que la diabetes experimental produce una inhibición en la síntesis de la serotonina cerebral debido a una disminución en la actividad de la enzima que la sintetiza, y que no se revierte por tratamiento con insulina; esto sugiere que este padecimiento induce cambios epigenéticos en la enzima, lo que podría explicar la inhibición de la actividad enzimática durante la enfermedad. Los estudios derivados del trabajo en animales han planteado la necesidad de investigar en los humanos los cambios comentados en el párrafo anterior, por medio de métodos no invasivos y de bajo costo que ayuden al diagnóstico de la depresión asociada a un problema cerebral de este tipo. Esto sólo se pod-

rá realizar en un contexto clínico–básico y dentro de una unidad hospitalaria donde se atienda a la mayoría de estos pacientes. El diagnóstico y el tratamiento de la depresión en este tipo de pacientes mejorarán la calidad de vida y los costos de atención.^{27–29}

NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN DESARROLLO

Tumores cerebrales (gliomas)

El cáncer es un grupo de más de 200 enfermedades que se caracterizan por un crecimiento y una propagación descontrolados de células anormales presentes en cualquier tejido. Los gliomas constituyen más de 30% de los tumores intracraneales; entre ellos, los subtipos de glioblastoma multiforme constituyen 60%, seguidos del astrocitoma anaplásico con 10 a 15%. En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS, en el periodo de 2005 a 2011 se atendió a 1 257 pacientes con tumores intracraneales, 41.3% de los cuales tuvieron diagnóstico de glioma, y entre ellos el GBM fue el subtipo que predominó, con 46.8% (fuente directa).

Actualmente este grupo de neoplasias se abordan utilizando imágenes funcionales preoperatorias, tecnología intraoperatoria de punta, quimioterapia y radioterapia para el tratamiento de los gliomas malignos (grados III y IV); sin embargo, continúa siendo un reto para la medicina debido a la remisión de la enfermedad a pesar de los nuevos esquemas de tratamiento.

En la Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas se han implementado marcadores moleculares en los gliomas para poder descifrar perfiles genéticos y alteraciones metabólicas involucradas en la división celular, la muerte programada, los procesos inflamatorios y la reparación celular. Los resultados obtenidos en el glioma evidente y en el lecho quirúrgico (recolectados durante la cirugía resectiva) se integran con el tratamiento concomitante de radioterapia y quimioterapia, así como con las evaluaciones neurológicas y cognitivas antes y durante el tratamiento, para obtener información relevante respecto a la supervivencia y la calidad de vida del paciente.

De esta forma se pretende pronosticar la evolución clínica de acuerdo con el tipo de glioma y la respuesta al tratamiento utilizado, o en su defecto proponer nuevas opciones de tratamiento dirigido.

De forma paralela, en la Unidad de Investigación también se está desarrollando un modelo de glioma murino con la finalidad de probar nuevos compuestos como una alternativa en el tratamiento de estos pacientes, ya que por desgracia no se ha logrado el éxito esperado con las estrategias terapéuticas actuales.

Enfermedad de Alzheimer

El incremento en la expectativa mundial de vida promedio ha facilitado la llegada a una edad en la que las enfermedades neurodegenerativas son más comunes. Con ello, el interés por las enfermedades asociadas al envejecimiento se ha incrementado. Entre ellas, la enfermedad de Alzheimer es la forma más prevalente de deficiencia mental en los humanos. El fenotipo neuropatológico de la EA incluye la acumulación del péptido β -amiloide1-42 y la hiperfosforilación de la proteína Tau. Sin embargo, no se ha encontrado una relación directa entre estas características y la disfunción sináptica o la pérdida de neuronas que definen a esta enfermedad. Por ello, es necesario enfocar la investigación en datos relacionados con la muerte y la disfunción neuronal sin importar si están o no relacionados con Tau o β A. Con este fin los autores han adquirido un modelo murino de la enfermedad de Alzheimer que consiste en un ratón triple transgénico que a la fecha es el modelo cuya progresión de la enfermedad es la más parecida a la que ocurre en los humanos. En la Unidad se están realizando varios análisis moleculares con el fin de determinar algunas de las causas del deterioro ocasionado por esta enfermedad.

Esclerosis múltiple

La EM es un trastorno inflamatorio, progresivo y degenerativo del sistema nervioso central que afecta principalmente a la sustancia blanca, provocando desmielinización y degeneración axonal, con un curso recurrente-remitente, seguido a menudo por discapacidad progresiva secundaria; conduce inevitablemente a deficiencias en las actividades de la vida cotidiana y de la capacidad funcional. El curso de la EM se ha podido estudiar mediante la presencia y el número de lesiones en el cerebro medidos por resonancia magnética. Además, varias proteínas se han estudiado como potenciales predictores del desarrollo de la enfermedad; estos biomarcadores tienen el potencial de dar información cuantitativa, sensible y confiable acerca de la EM. Entre estos biomarcadores se encuentran BDNF y Tau, marcadores que se están evaluando en esta Unidad con el fin de mejorar el tratamiento del paciente una vez que se determinen los valores en sangre que podrán predecir, en parte, la progresión de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. **Madrazo I, Leon MV, Torres C, Aguilera MC, Varela G et al.:** Transplantation of fetal *substantia nigra* and adrenal medulla to the caudate nucleus in two patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1988;38:318-351.

2. **Madrazo I, Franco BR, Ostrosky SF, Aguilera MC, Cuevas C et al.:** Neural transplantation (auto-adrenal, fetal nigral, and fetal adrenal) in Parkinson's disease—The Mexican Experience. *Progress in Brain Research* 1990;82:593–602.
3. **Madrazo I, Franco BR, Ostrosky SF, Aguilera MC, Cuevas C et al.:** Fetal homotransplants (ventral mesencephalon and adrenal tissue) to the striatum of Parkinsonian subjects. *Arch Neurol* 1990;47:1281–1285.
4. **Madrazo I, Franco BR, Aguilera MC, Ostrosky SF, Cuevas C et al.:** Development of human neural transplantation. *Neurosurgery* 1991;29:165–177.
5. **Guízar SG, Grijalva I, Madrazo I, Franco BR, Salgado H et al.:** Development of post-traumatic cysts in the spinal cord of rats subjected to severe spinal cord contusion. *Surg Neurol* 1994;41:241–249.
6. **Rodríguez RV, Cruz AL, Franco BRE, Guízar SG, Castañeda HG:** Changes in renal function during acute spinal cord injury: implications for pharmacotherapy. *Spinal Cord* 2013;51(7):528–531.
7. **Reyes Alva HJ, Franco Bourland RE, Martínez CA, Grijalva I, Madrazo I et al.:** Spatial and temporal morphological changes in the subarachnoid space after graded spinal cord contusion in the rat. *J Neurotrauma* 2013;30(12):1084–1091.
8. **Grijalva I, Guízar SG, Castañeda HG, Mino D, Maldonado JH et al.:** Efficacy and safety of 4-aminopyridine in chronic spinal cord injured patients: randomized, double blind controlled clinical trial. *Pharmacotherapy* 2003;23:823–834.
9. **Grijalva I, García PA, Díaz J, Aguilar S, Mino D et al.:** High doses of 4-aminopyridine improve functionality in chronic complete spinal cord injury patients with MRI evidence of cord continuity. *Arch Med Res* 2010;41(7):567–575.
10. **Vértiz HA, Castañeda HG, Martínez CA, Cruz AL, Grijalva I et al.:** 14.L-arginine reverses alterations in drug disposition induced by spinal cord injury by increasing hepatic blood flow. *J Neurotrauma* 2007;24(12):1855–1862.
11. **Ibarra A, Hernández E, Lomelí J, Pineda D, Buenrostro M et al.:** Cyclosporin-A enhances non-functional axonal growing after complete spinal cord transection. *Brain Res* 2007;1149:200–209.
12. **Torres S, Salgado CH, Torres JL, Orozco SS, Díaz RA et al.:** Early metabolic reactivation versus antioxidant therapy after a traumatic spinal cord injury in adult rats. *Neuropathology* 2010;30(1):36–43.
13. **Olayo R, Ríos C, Salgado CH, Cruz GJ, Morales J et al.:** Tissue spinal cord response in rats after implants of polypyrrole and polyethylene glycol obtained by plasma.
14. **Torres S, Salgado CH, Guízar SG, Torres JL, Orozco SS et al.:** Deleterious versus neuroprotective effect of metabolic inhibition after traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2009;47(10):745–750.
15. **Campos BP, Vargas MH, Segura P, Carbajal V, Calixto E et al.:** Airway smooth muscle relaxation induced by 5-HT_{2A} receptors: role of Na⁽⁺⁾/K⁽⁺⁾-ATPase pump and Ca²⁺-activated K⁽⁺⁾ channels. *Life Sci* 2008;83(11–12):438–446.
16. **Segura P, Vargas MH, Córdoba RG, Chávez J, Arreola JL et al.:** Role of 5-HT_{2A}, 5-HT₄ and 5-HT₇ receptors in the antigen-induced airway hyperresponsiveness in guinea pigs. *Clin Exp Allergy* 2010;40(2):327–338.
17. **Proaño JV, Madrazo I, Avelar F, López FB, Díaz G et al.:** Medical treatment for neurocysticercosis characterized by giant subarachnoid cysts. *N Engl J Med* 2001;345(12):879–885.
18. **Nash TE, Singh G, White AC, Rajshekhar V, Loeb JA et al.:** Treatment of neurocysticercosis: current status and future research needs. *Neurology* 2006;67(7):1120–1127.

19. **Bhattarai R, Budke CM, Carabin H, Proaño JV, Flores RJ et al.:** Quality of life in patients with neurocysticercosis in Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84(5):782–786.
20. **Orozco SS, Feria RI, Grijalva O:** Immunology and epilepsy: clinical and experimental evidences. *Immunology Rev Currents* 2010;6(3).
21. **Fagiolino P, Vázquez M, Maldonado C, Ruiz ME, Volonté MG et al.:** Usefulness of salivary drug monitoring for detecting efflux transporter overexpression. *Curr Pharm Des* 2013 Mar 19.
22. **Lorigados PL, Morales Chacón LM, Orozco SS, Pavón FN, Estupiñán DB et al.:** Inflammatory mediators in epilepsy. *Curr Pharm Des* 2013 Mar 19.
23. **Auzmendi JA, Orozco SS, Bañuelos CI, González Trujano ME, Calixto GE et al.:** P-glycoprotein contributes to cell membrane depolarization of hippocampus and neocortex in a model of repetitive seizures induced by pentylentetrazole in rats. *Curr Pharm Des* 2013.
24. **Feria Romero IA, Escalante SD, López García MA, Orozco SS:** La farmacogenómica en la epilepsia refractaria a tratamiento. Tópicos de actualización en neurobiología. Excitotoxicidad y cognición en enfermedades neurodegenerativas: aspectos básicos, clínicos y sociales. En: Beas C, Ureña GM, Rivera CM., Pallás M, Camins A (eds.): Universidad de Guadalajara. Guadalajara Jal. México, 2010:437–456.
25. **Orozco SS, Feria RI, Rayo D, Diego PJ, Fraire MI et al.:** Adaptive immune response in epilepsy. En: Jagat R Kanwar (ed.): *Recent advances in immunology to target cancer, inflammation and infections*. Croacia, Intech open science open minds (edit)–2012. 135–158.
26. **Orozco SS, Escalante SD, Feria RI, Ureña GM, Rocha L et al.:** Abnormalities of GABA system and human pharmacoresistant epilepsy. En: Rocha L, Calvaheiro E (eds.): *Pharmacoresistance in epilepsy: from genes and molecules to promising therapies*. Nueva York, Springer, 2013:127–147.
27. **Manjarrez GG, Márquez RH, Mejenes ASA, Godínez LT, Hernández RJ:** Functional change of the auditory cortex related to brain serotonergic neurotransmission in type 1 diabetic adolescents with and without depression. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(4 Pt 3): 877–883.
28. **Manjarrez GG, Ramírez CR, Borrayo SG, Hernández R:** Disturbance of serotonergic neurotransmission in patients with postmyocardial infarction and depression. *Metab Brain Dis* 2013;28(1):15–20.
29. **Herrera MR, Hernández RJ, Medina SJ, Boyzo Montes de Oca A, Manjarrez GG:** Association of metabolic syndrome with reduced central serotonergic activity. *Int J Dev Neurosci* 2010.

Trombofilia en México

Abraham Majluf Cruz, Irma Isordia Salas

INTRODUCCIÓN

Un trombo es un coágulo en el lugar y el tiempo inadecuados.¹ Aunque los mecanismos por los que ambos se forman son exactamente los mismos, el coágulo es una respuesta homeostática de alto valor biológico que evita morir por hemorragia, mientras que el trombo es siempre patológico. Las trombosis son la principal causa de morbimortalidad en el mundo y México no es la excepción. Las trombosis arteriales o venosas son letales y discapacitantes, y debe insistirse en la importancia de identificar oportunamente la oclusión vascular y establecer criterios clínicos, métodos diagnósticos y decisiones terapéuticas que permitan efectuar el mejor tratamiento antitrombótico.

DEFINICIÓN

La trombofilia describe toda situación heredada o adquirida, aguda o crónica, propia del sistema de coagulación (primaria) o que aparece por una patología que incide sobre este sistema (secundaria), en la que está latente la posibilidad de que se forme un trombo (cuadro 22–1).² En una trombosis y, de acuerdo con la tríada de Virchow, coexisten tres alteraciones: estasis sanguínea, daño en la pared vascular e hipercoagulabilidad sanguínea. Trombofilia (antónimo de hemofilia) es el término apropiado de un estado fisiopatológico que antes se denominaba estado protrombótico o hipercoagulable. La mayoría de las trombofilias primarias son

Cuadro 22–1. Clasificación de la trombofilia

Primaria		Secundaria	
Aguda	Crónica	Aguda	Crónica
Hereditaria	Adquirida	Hereditaria	Adquirida

hereditarias (cuadros 22–1 y 22–2); la secundaria aparece en el marco de otra enfermedad o por procedimientos diagnósticos, terapéuticos o quirúrgicos, los cuales bajo condiciones personales especiales predisponen a la trombosis. Aunque algunas trombofilias adquiridas son primarias, la mayoría son secundarias.

En las trombofilias hereditarias primarias se pierde el balance entre anticoagulantes y procoagulantes de la sangre. En el mundo, las trombofilias hereditarias más frecuentes son las deficiencias de las proteínas C, S y antitrombina, la mutación Leiden del FV y su fenotipo (llamado resistencia a la PC activada) y las mutaciones 20210 del gen de la protrombina y de las enzimas cistationina β -sintetasa y metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Las trombofilias hereditarias aparecen hasta en 35% de sujetos en poblaciones no seleccionadas y hasta en 64% de las trombosis antes de los 45 años de edad. La frecuencia de la trombofilia hereditaria no se conoce con exactitud en México.

OBJETIVO

Revisar algunos aspectos fundamentales del estado actual de la trombofilia y la trombosis y cómo afectan a la población de México.

TROMBOSIS ARTERIAL Y VENOSA

Cada vez hay más evidencia de que las trombosis aparecen por la coexistencia de varias trombofilias heredadas o adquiridas. En una trombofilia, los factores de riesgo (FR) heredados y adquiridos interactúan dinámica y permanentemente. Por esto, en cada paciente debe estimarse el riesgo de acuerdo con todos los elementos presentes, para establecer la prevención pertinente a cada individuo.

La mayoría de las trombosis arteriales se presentan sobre una placa de aterosclerosis, por lo que a este fenómeno se le denomina aterotrombosis.³ En ésta, la ruptura de la placa aterosclerótica expone la sangre al subendotelio, lo cual inicia la formación de un trombo eminentemente plaquetario. Este trombo puede frag-

Cuadro 22–2. Estados trombofílicos más frecuentes y su fisiopatología

Causas	Mecanismo fisiopatológico
Hereditarias	
Resistencia a la proteína C activada	Mala inhibición del FV activado
Deficiencia de PC	Mala inhibición del FV y FVIII activados
Deficiencia de PS	Mala inhibición del FV y FVIII activados
Deficiencia de AT	Mala inhibición de factores hemostáticos activados
Mutación 20210 del gen de la protrombina	¿Hipertrombinemia? ¿Disminución de la inhibición de la trombina?
HHC secundaria a mutaciones en las enzimas de su metabolismo	Fundamentalmente lesión endotelial
Polimorfismos de la GPIIb/IIIa	Hiperagregación plaquetaria espontánea e inducida por agonistas
Deficiencia de plasminógeno	Disminución de la actividad fibrinolítica
Deficiencia del activador tisular del plasminógeno	Disminución de la actividad fibrinolítica
Aumento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1	Disminución de la actividad fibrinolítica
Síndrome de la plaqueta pegajosa	Hiperagregación plaquetaria
Disfibrinogenemias	Inhibición inadecuada de la trombina (?)
Aumento de factores prohemostáticos: FVIII, FII, FVII	Aumenta la activación hemostática espontánea
Deficiencia de FXII	Disminución de la actividad fibrinolítica
Adquiridas	
Cirugía y traumatismos	Liberación de factores procoagulantes Inmovilización y estasis venosa
Embarazo y puerperio	Aumenta la producción de procoagulantes Inmovilización y estasis venosa
Cáncer	Producción de procoagulantes del cáncer Efecto del tratamiento Inmovilización Uso de catéteres
HHC secundaria a medicamentos, deficiencia nutricional, embarazo, insuficiencia renal, síndrome nefrótico	Fundamentalmente lesión endotelial Pérdida de anticoagulantes naturales
Hemopatías: leucemia promielocítica, hemoglobinuria paroxística nocturna, policitemia vera, trombocitemia esencial	Liberación de procoagulantes Otros mecanismos
Hormonales	Aumenta la producción de procoagulantes
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	Inhibición de anticoagulantes naturales
Uso de catéteres intravenosos	Lesión endotelial
Quemaduras	Lesión endotelial Liberación de factores procoagulantes

mentarse y dar lugar a una embolia arterial distal. La aterotrombosis es la causa de muerte más importante en el mundo si se considera que el infarto agudo del miocardio y el infarto cerebral tienen un componente trombótico en al menos 90 y 66% de los casos, respectivamente. La aterotrombosis es la principal causa de muerte en el mundo. En el año 2010 el INEGI informó que en México fue la primera causa de muerte (16.9% del total de defunciones en ese año). Los síndromes coronarios agudos incluyen a la angina estable e inestable, así como al infarto agudo del miocardio (IAM), y son la primera causa mundial de muerte. En el cerebro la presentación clínica va desde episodios de isquemia transitoria hasta el infarto cerebral. Hasta 66% de los casos con trombosis coronaria o cerebral tienen secuelas graves o mueren, y 30% de ellos tienen alguna trombofilia primaria.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) incluye dos entidades antes separadas, la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP). Su incidencia llega a entre 0.5 y 1 paciente/1 000 habitantes/año.⁴ En EUA y Europa la incidencia anual es 7 a 10 y de 9 a 24 casos/10 000 habitantes, respectivamente.⁵ A pesar del tratamiento adecuado, la incidencia acumulada a dos años de la primera ETV llega a entre 17.2 y 22.8% y alcanza entre 36.9 y 50% a 10 años.⁶ En Europa la ETV representa de 3.5 a 12% de la mortalidad total y 11.8% de la mortalidad hospitalaria. Luego de un mes del diagnóstico ocurre la muerte en casi 6% de las TVP y en 12% de las TEP.⁶ El gasto directo es de 75 millones de euros con 9% de crecimiento anual, sin considerar gastos indirectos en incapacidad y calidad de vida. Además, causa 10% de las muertes hospitalarias (lo que la hace la primera causa de muerte intrahospitalaria prevenible) y, de éstas, 80% son pacientes no quirúrgicos (médicos). Cada año, en todo el mundo, la ETV es responsable de gran número de hospitalizaciones a las cuales imprime un riesgo alto de morbimortalidad en pacientes quirúrgicos y médicos⁷ (cuadro 22-3). Además, el riesgo de muerte después del alta hospitalaria es muy alto. A los problemas directos de la ETV se suman las secuelas crónicas, como síndrome postrombótico, hipertensión pulmonar secundaria y los eventos trombóticos recurrentes. El que 70% de las ETV sean asintomáticas dificulta el diagnóstico y subestima la incidencia y la gravedad del problema. Por esto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la considera un problema prioritario de salud y la tercera enfermedad vascular.

Es imperativo mejorar la evaluación del riesgo de ETV, su diagnóstico oportuno y el uso de trombopprofilaxis efectiva. La prevención es la mejor manera de afrontarla con el menor costo. Una estrategia trombopprofiláctica de calidad se basa en la estratificación correcta del riesgo trombótico meta, que depende totalmente del conocimiento de los factores de riesgo específicos que afectan al paciente. Esto es importante desde una perspectiva institucional y nacional para la atención a la salud, ya que impacta directamente en la calidad de vida de los enfermos y en los recursos económicos.⁸

Cuadro 22–3. Principales mediciones epidemiológicas secundarias a la enfermedad tromboembólica venosa

Prevalencia	3 a 5% de la población general
Incidencia	1 a 2/1 000 habitantes/año (1% en mayores de 75 años de edad)
Mortalidad	Tercera causa de muerte vascular 3 a 5% de la mortalidad general Mortalidad por ETV: 14 a 17% a tres meses Mortalidad por TEP: 29% a siete días, 14% a un mes, 10% a un año (39% en ancianos)
Morbilidad	Recurrencia de la ETV: 5 a 7% a tres meses; TVP: 20% a cinco años; TEP: 23% a cinco años Síndrome postrombótico: 17 a 50% a un año; 23% a dos años Hipertensión arterial pulmonar: 1 a 5% Hemorragia por tratamiento antitrombótico: 10% a tres meses
Costo social y económico	Costo tratamiento/paciente Bajas laborales Calidad de vida

FACTORES DE RIESGO TROMBOFÍLICO

Los más asociados con aterotrombosis son adquiridos: tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemias, falla ventricular izquierda y síndromes de hiperviscosidad y leucostasis. Sin embargo, ya que la aterotrombosis es el resultado de la interacción entre FR genéticos y ambientales, el conocimiento crece en relación a los FR trombofílicos aterotrombóticos hereditarios, como la hiperhomocisteinemia (HHC) y algunos defectos plaquetarios o de las proteínas plasmáticas del sistema de coagulación. Hoy se sabe que existen variantes genéticas (polimorfismos) que están presentes en algunos factores hemostáticos, en algunas proteínas fibrinolíticas, en receptores de la membrana plaquetaria y en otros asociados a disfunción endotelial, los cuales se asocian con un aumento del riesgo aterotrombótico en individuos jóvenes en quienes los FR tradicionales tienen una incidencia muy baja.⁹ La importancia de detectar estos polimorfismos radica en modificar los FR no genéticos del sujeto para evitar el desarrollo aterotrombótico. En México se ha iniciado la identificación del perfil genético para desarrollar enfermedad aterotrombótica en sujetos jóvenes menores de 45 años de edad. Hoy se conocen algunas variantes genéticas consideradas FR para IAM con elevación del segmento ST en la población mexicana: inserción/delección 4G/5G en el gen del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1),¹⁰ el Glu298Asp del gen de la enzima endotelial del óxido nítrico¹¹ y el PIA1/A2 del receptor de plaquetario IIIa.¹² Además, se sabe que el polimorfismo C677T del gen de la enzima MTHFR es un factor protector para IAM,¹³ mientras que dicha variante es un FR para infarto cerebral en la población del país.¹⁴

En la trombosis venosa la hipercoagulabilidad tiene un papel fundamental, por lo que es muy importante detectarla de manera temprana. En algunas situaciones clínicas la ETV es un evento que el médico ya espera. Por ejemplo, en la TVP que ocurre luego de colocar una prótesis después de una fractura de la cadera, con una trombofilia adquirida tan evidente es difícil pensar en trombofilia hereditaria. Sin embargo, hay casos en los cuales la ETV no tiene una etiología clara, en cuyo caso debe pensarse en trombofilia hereditaria.¹⁵ Hacer caso omiso del estudio de los FR asociados a la trombosis puede ser catastrófico para el paciente, ya que el episodio oclusivo puede repetirse o llevar a la muerte al paciente.

Un FR es un signo biológico, hábito o circunstancia que aumenta la probabilidad de enfermar frente a otro sujeto que no lo presente. Los estudios de FR para ETV (FRETV) difieren entre las poblaciones y las prevalencias. El riesgo de ETV aumenta con el número de FRETV presentes. En una población dada, 96% de los pacientes tienen al menos un FRETV, 76% tienen dos y 39% tienen tres o más. Su conocimiento y su estratificación correcta permiten el éxito de la tromboprofilaxis.

Algunos de los FRETV más estudiados son:

- **Edad y sexo.** Las trombosis aparecen también en los niños, aunque con menor frecuencia que en los adultos. La ETV se asocia íntimamente con la edad; la incidencia de TVP antes de los 20 años es casi nula, pero luego de los 90 llega a 800/100 000 habitantes. El riesgo de ETV se multiplica por 1.9/década y es 17 veces mayor luego de los 85 años de edad. En menores de 15 años la incidencia es de 1/millón de habitantes/año y alcanza 1/100 habitantes/año en mayores de 70 años. Otros FRETV, como cáncer o inmovilidad, acentúan el riesgo de la edad. Con la vejez aparece una combinación que predispone a la trombosis: disminución de la movilidad y del tono muscular, aumento de la morbilidad, adquisición de otros FRETV y deterioro vascular. En relación al género, la incidencia es mayor en la edad fértil respecto al varón, mientras que en edades avanzadas se invierte en favor de los hombres.¹⁶ La TVP, la TEP y el síndrome posttrombótico en la mujer son menores que en el hombre, sin considerar el embarazo y el uso de hormonas.
- **Inmovilización.** La ETV ocurre en situaciones asociadas a inmovilización en las cuales el riesgo de ETV aumenta de 3 a 11 veces: reposo en cama, uso de férulas de todo tipo, paraplejías o hemiplejías o viajes prolongados, las cuales tienen en común que interfieren con la función de bomba de los músculos que impulsan proximalmente la sangre. Por ejemplo, a partir de las primeras 8 h posinmovilización, el débito venoso se reduce 50%. A partir del tercer día de inmovilización en cama se considera FRETV. El reposo por más de una semana eleva seis veces el riesgo de ETV.

- **Hormonales.** Aun con las dosis actuales (la dosis de etinilestradiol se redujo de 100 a 30 µg), el riesgo de ETV aumenta hasta cuatro a ocho veces y no hay evidencia de que las dosis menores disminuyan el riesgo de ETV. Los hormonales que contienen desogestrel y gestodene confieren dos veces el riesgo de ETV vs. los que tienen lenogestrel. La terapia de reemplazo hormonal se asocia con aumento del riesgo de ETV de dos a cuatro veces.
- **Cirugía y trauma.** En la cirugía se encuentra completa la tríada de Virchow:
 - a. El daño endotelial es grave.
 - b. Se libera tromboplastina tisular que induce hipercoagulabilidad.
 - c. La movilización difícil de los miembros inferiores enlentece el flujo sanguíneo. Sin tromboprofilaxis, la cirugía puede llevar a la trombosis a más de 50% de los pacientes.

En cirugía ortopédica, el reemplazo de cadera o de rodilla confiere un riesgo de ETV de 30 a 50%. El riesgo también aumenta en la cirugía abdominal (30%) y en la cirugía ginecológica y urológica. El trauma grave (cabeza, espinal, fractura de pelvis, femoral o tibial) es también un FRET, ya que complica hasta a 60% de los pacientes. La cirugía mayor conlleva un aumento de riesgo de 4 a 22 veces dependiendo de la cirugía: tipo, localización, duración, uso de prótesis o la técnica anestésica.

- **Gestación y puerperio.** Casi una de cada 2 000 mujeres tienen ETV en el embarazo. El riesgo aumenta 10 veces comparado con la no embarazada y el riesgo aumenta más en el puerperio. La etiología es múltiple: hipercoagulabilidad por aumento del fibrinógeno y los factores VII y VIII e inhibición de la fibrinólisis más acentuada en el tercer trimestre.
- **Trombosis y cáncer.** Diversas neoplasias se asocian con trombosis. La prevalencia general de ETV en pacientes con cáncer puede ser > 15%. El riesgo de ETV aumenta seis veces dependiendo del tipo de tumor, comorbilidades, quimioterapia, cirugía, hospitalizaciones repetidas, terapias coadyuvantes y catéteres intravenosos.¹⁷ Los tumores más asociados son los secretores de mucina y los intracraneales. La incidencia varía de acuerdo con el tipo de cáncer: urológico 20%; ortopédico 60%; cirugía general 20 a 40%. El paciente posoperado de cáncer tiene doble riesgo para ETV vs. el paciente sin cáncer. Los antineoplásicos se asocian con ETV en 5 a 7% de los casos.
- **Síndrome de los anticuerpos antifosfolípidos.** Es un desorden autoinmunitario en el que ocurre trombosis o pérdida recurrente de embarazos por trombosis placentaria.¹⁸ El síndrome aumenta el riesgo de ETV de una a nueve veces. Ocurre principalmente en mujeres jóvenes con una prevalencia de 1 a 5% si se usan los criterios por laboratorio. La prevalencia aumenta con la edad, en especial en las enfermedades crónicas.
- **Antecedentes trombóticos.** La historia familiar de ETV sugiere trombofilia hereditaria; si los familiares son en primer grado, el riesgo va de dos a

cuatro veces. El antecedente personal de ETV eleva el riesgo de dos a siete veces en el primer año tras el evento; entre 4 y 7% de los que tienen una trombosis venosa superficial desarrollan ETV en los tres meses siguientes.

- **Aumento de factores hemostáticos.** Hay aumento del riesgo trombotico si se elevan algunos factores: FVII (RR = 2.4); FVIII (2 a 19 veces); FIX (dos a cinco veces); FXI (una a dos veces); fibrinógeno (dos a cuatro veces); homocigotos del polimorfismo C46T del FXII (4.8 veces). En pacientes jóvenes mexicanos se asocian el aumento del nivel del FVIII y el IAM.¹⁹
- **FR aterotrombótico.** Aunque no se considera tradicionalmente un FRETV, el aumento > 20% del peso medio ideal se considera un FR sobre todo si el índice de masa corporal es > 30. En fumadoras el riesgo de ETV es de una a cuatro veces mayor que en no fumadoras; las dislipidemias se asocian de dos a siete veces más, y en los pacientes con aterotrombosis cerebral el riesgo es cuatro veces mayor que en la población general.

LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA: UN PROBLEMA HOSPITALARIO IMPORTANTE

La ETV es multicausal, es decir, la presencia de un solo FRETV no es suficiente para que aparezca una trombosis. Cada individuo tiene un riesgo trombofílico basal que depende de factores genéticos y adquiridos cuyo efecto es aditivo o multiplicativo, y que cuando sobrepasan el umbral fisiopatológico generan una ETV. Los modelos predictivos de estratificación del riesgo de ETV orientan al médico para tomar una decisión y establecer una maniobra tromboprolifáctica basándose en el riesgo estimado.

Al Modelo de Wells lo siguieron otros que no tuvieron impacto. En la práctica, el uso de modelos es complejo porque los FRETV descritos afectan de manera diferente a diversas poblaciones. Hasta hoy la mejor manera de prevenir la ETV en la práctica médica, en especial la hospitalaria, es evaluar globalmente el riesgo de ETV de cada enfermo.

Aunque el impacto de la ETV en el escenario quirúrgico está bien estudiado, esto no es así en el paciente médico, el cual es más vulnerable ya que tiene una incidencia relativa de TEP casi 43% más alta,²⁰ sufre TVP proximal con más frecuencia, tiene menos afección aislada y localizada a la pantorrilla que el paciente quirúrgico, parece tener un riesgo más alto para sufrir ETV más extensas y agresivas y, además del riesgo agudo de muerte, la ETV se asocia con más complicaciones tardías.

Hoy, los pacientes médicos constituyen una proporción alta de las hospitalizaciones y la mayoría tienen un riesgo alto de ETV, por lo que identificarlos e indi-

car la tromboprofilaxis más apropiada son las medidas más efectivas y económicas para reducir el costo de la enfermedad.²¹ Sin embargo, aunque la frecuencia de ETV es mayor en los pacientes hospitalizados médicos que en los quirúrgicos, la tromboprofilaxis se indica mucho menos en los primeros. Dos factores parecen explicar esto:

- a. La evaluación del riesgo de ETV en el paciente quirúrgico es más simple que en el médico, ya que en él el número de condiciones mórbidas que pueden estar presentes en una hospitalización es más alto.
- b. Un conocimiento bajo del riesgo de ETV a pesar de que desde hace tiempo se cuenta con guías para evaluar a los pacientes médicos hospitalizados.

Con estas premisas se intentó evaluar el conocimiento de la ETV entre los especialistas en medicina interna en México, ya que la subutilización de la tromboprofilaxis en los pacientes médicos podría ser secundaria a la percepción falsa de que el paciente no tiene suficientes FRETV o de que el riesgo global es bajo.²² Los datos obtenidos son ilustrativos.

El sistema hospitalario mexicano atiende a la mayoría de la población y debido al envejecimiento de ésta en las últimas décadas, las hospitalizaciones en instituciones públicas crecieron de manera significativa: en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), de 1 957 616 hospitalizaciones en el año 2008 (9 236 168 días de hospitalización), 38% fueron en servicios de medicina interna. Es decir, el internista atiende una proporción creciente de hospitalizados. Además, el internista evalúa el riesgo preoperatorio por lo que, considerando a pacientes médicos y quirúrgicos, evalúa el riesgo global de ETV de miles de pacientes. Sin embargo, la evaluación de los FRETV del paciente quirúrgico y la del riesgo global es pobre (cuadro 22-4).

Debido al conocimiento bajo de la ETV es probable que la tromboprofilaxis no se indique adecuadamente y que cada año miles de pacientes sean expuestos a un riesgo alto de ETV.

El nivel de conocimiento de la ETV es bajo no sólo en los médicos formados, sino también entre los residentes²³ (cuadro 22-5). En efecto, en otro estudio se demostró que existe una falta de atención hacia el problema de la ETV en la formación de recursos humanos.

Establecer en la población hospitalaria la carga de riesgo para ETV, su variación y su impacto sobre la mortalidad permitiría establecer las bases de un programa institucional de tromboprofilaxis efectiva que disminuyera la morbimortalidad y la carga económica que implica esta enfermedad. Por lo tanto, en el paciente médico hospitalizado se ha intentado evaluar la carga de riesgo en el día 1 de internamiento y su variación al día 5, su impacto en la mortalidad a 30 días de su egreso e intentar la construcción de un modelo predictivo. Los resultados de esta investigación estarán terminados en breve.

Cuadro 22–4. Conocimiento del riesgo trombotico en medicina interna en México

Concepto	IRA	IRA graduados	IRA residentes	p
La ETV es una entidad que incluye a la TVP y a la TEP	9.39	9.40	9.34	0.62
En todo hospitalizado se estratifica el riesgo AT	9.27	9.30	9.14	0.18
En todo hospitalizado se estratifica el riesgo de ETV	9.45	9.52	9.19	0.01
En todo hospitalizado en MI se investigan FRAT	8.66	8.71	8.51	0.14
En todo hospitalizado en MI se investigan los FRETV	8.16	8.18	8.12	0.74
En todo hospitalizado se considera la posibilidad de ETV	8.26	8.26	8.27	0.92
La trombopprofilaxis se considera en pacientes con IC	7.57	7.58	7.55	0.90
En paciente externo se establece el riesgo de ETV	7.38	7.44	7.16	0.09
Los pacientes con cáncer requieren trombopprofilaxis	6.77	6.75	6.86	0.63
La TEP es causa de mortalidad en la práctica clínica	6.43	6.29	6.92	0.00
La trombopprofilaxis se considera con férulas	6.37	6.26	6.76	0.03
La presencia de < 3 FRETV eleva el riesgo de ETV	5.82	5.75	6.06	0.26
La TEP se sospecha en paciente hospitalizado o externo	5.66	5.48	6.28	0.00
El riesgo global de ETV se basa en una guía publicada	4.75	4.55	5.44	0.00
El riesgo de ETV disminuye con el alta hospitalaria	4.53	4.59	4.34	0.37
El diagnóstico de TVP es fácil	4.23	4.39	3.65	0.00
DD + USD es útil para el diagnóstico preciso de TVP	7.66	7.76	7.34	0.06
Combinar EKG, gasometría arterial y tele de tórax es suficiente para diagnosticar TEP	5.77	5.61	6.30	0.01
Conocimiento del riesgo trombotico global	7.01	6.99	7.07	0.271

IRA: índice de respuesta adecuada = Σ grado de adecuación: totalmente de acuerdo = 10; más de acuerdo que en desacuerdo = 7.5; ni de acuerdo ni en desacuerdo = 5; más en desacuerdo que de acuerdo = 2.5; totalmente en desacuerdo = 0 (% respuestas)/100.

ETV: LA NECESIDAD DE HACER INVESTIGACIÓN

El conocimiento del riesgo de ETV no se ha terminado. Todos los días se encuentran asociaciones nuevas entre la ETV y diversos estados patológicos para los cuales hace algunos años era impensable que los pacientes se complicaran con una trombosis. Ya que hasta en 25% de casos de ETV no se demuestra ningún factor de riesgo conocido, es necesario mantener un nivel mínimo de investigación acerca del problema trombotico. Por ejemplo, en los pacientes con SIDA, el tratamiento antirretroviral (TARV) representa un beneficio clínico neto y dura-

Cuadro 22-5. Conocimiento de los FRETV médicos y quirúrgicos entre internistas graduados y residentes en México

Factores de riesgo	IRA	IRA graduados	IRA residentes	p
Conocimiento de los FRETV en pacientes médicos				
Cáncer	9.08	9.08	9.08	0.95
Obesidad	8.76	8.72	8.90	0.22
Hemiplejía	8.75	8.80	8.54	0.10
Falla cardíaca crónica descompensada	8.74	8.94	8.04	0.00
Uso de hormonas en mujeres premenopáusicas	8.73	8.75	8.63	0.43
Déficit motor asociado a un infarto cerebral	8.71	8.79	8.46	0.05
Fracturas múltiples aun si deambula con ayuda	8.69	8.75	8.51	0.11
Venas varicosas	8.57	8.76	7.88	0.00
Sexo (género)	8.50	8.42	8.76	0.01
El riesgo aumenta con los días con intubación	8.50	8.61	8.12	0.00
Infarto agudo de miocardio	8.46	8.56	8.10	0.01
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	8.43	8.58	7.88	0.00
Viajes > 4 h	8.08	8.14	7.86	0.14
Inmovilización con férulas fijas o móviles	7.98	7.93	8.16	0.24
Comúnmente es un paciente en UCI tiene > 3 FRETV	7.95	7.99	7.82	0.29
Catéter central	7.39	7.55	6.82	0.00
Intubación orotraqueal	7.25	7.39	6.77	0.01
Hormonales terapéuticos en hombres	6.99	7.08	6.69	0.08
Trombofilia primaria	5.94	5.87	6.19	0.19
Crisis asmáticas	5.81	5.82	5.80	0.93
Egreso hospitalario	4.53	4.59	4.34	0.37
El riesgo de ETV difiere con la histología del cáncer	4.15	4.01	4.65	0.03
Conocimiento global de los FRETV en pacientes médicos	7.73	7.78	7.55	0.00
Conocimiento de los FRETV en pacientes quirúrgicos				
La tromboprofilaxis es útil antes o después de la Qx	8.81	8.94	8.36	0.00
El riesgo aumenta si la cirugía tiene una duración > 30 min	8.07	8.18	7.69	0.01
La evaluación del riesgo anestésico incluye el de ETV	8.00	8.12	7.61	0.01
La laparoscopia tiene menos riesgo que la cirugía abierta	6.75	6.71	6.90	0.34
Riesgo ETV similar en cirugía oncológica y no oncológica	6.25	6.21	6.41	0.47
El riesgo de ETV es similar en toda cirugía programada	5.56	5.54	5.63	0.73
FRETV: más frecuentes en no quirúrgicos vs. quirúrgicos	5.55	5.68	5.13	0.02
Riesgo ETV es igual en cirugía programada y urgente	5.32	5.32	5.33	0.98

Cuadro 22–5. Conocimiento de los FRETV médicos y quirúrgicos entre internistas graduados y residentes en México (continuación)

Factores de riesgo	IRA	IRA graduados	IRA residentes	p
Cirugía ortopédica tiene riesgo igual a cirugía abdominal	4.66	4.61	4.84	0.41
Riesgo global ETV: mayor en quirúrgicos vs. no quirúrgicos	3.81	3.84	3.70	0.61
Conocimiento global de FRETV en pacientes quirúrgicos	6.27	6.30	6.15	0.13

UCI = unidad de cuidados intensivos.

ble. Sin embargo, luego de la aparición de los inhibidores de la proteasa del VIH, en la evolución y el pronóstico de estos enfermos ocurrieron cambios importantes que cambiaron la historia natural de la infección. Conforme la supervivencia de la población con SIDA aumentó, aparecieron condiciones patológicas nuevas tales como la enfermedad trombotica arterial o venosa, que ahora contribuye con > 10% de las muertes en estos pacientes.²⁴

La disfunción endotelial está descrita en pacientes con VIH. La exposición al TARV eleva el riesgo trombotico, el cual se traduce en un aumento del riesgo de IAM²⁵ y ETV.²⁶ Hoy, > 50% de las muertes de pacientes con VIH no se asocian al SIDA y a medida que mejora el TARV aparecen complicaciones tardías, como las trombosis arteriales o venosas. Por ejemplo, en ocho años en la Clínica de SIDA del HGR “Carlos MacGregor Sánchez Navarro” se registraron sólo dos trombosis entre casi 1 300 pacientes atendidos; sin embargo, en un periodo muy corto se informó de un aumento significativo de ETV aunque de ninguna trombosis arterial.²⁶

Este estudio también demostró que sólo algunos enfermos tenían una condición trombofílica. Por lo tanto, para aclarar la etiopatogenia de estas trombosis se intentó establecer si el TARV tenía efecto sobre algún FR trombofílico. Un estudio prospectivo analizó el impacto del TARV sobre la homocisteína (Hcy) en pacientes con SIDA. Se encontró que la HHC en ayuno afectaba a 7.3 y 79.9% de los pacientes antes y después de seis meses de tratamiento ARV, y que la HHC luego de la ingesta de una carga oral de metionina (COM) estaba presente en 4.5 y 98.5% de los pacientes al inicio y al final del estudio, respectivamente.²⁷ Estos cambios fueron independientes del nivel de folatos o B₁₂, por lo que se concluyó que los cambios en el nivel de Hcy fueron inducidos por la terapia ARV y que ésta podía considerarse un nuevo FR trombofílico al menos en la población infectada con el VIH.

En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de los FR aterotrombotico y venoso tradicionales, pero no es suficiente para explicar la prevalencia de

Cuadro 22–6. Causas de hiperhomocisteinemia

-
- a. Deficiencias enzimáticas y mutaciones
 - Cistationina B–sintasa
 - Metilen–tetrahidrofolato reductasa
 - Metionina sintasa
 - b. Mutaciones del transportador de la vitamina B₁₂
 - c. Deficiencias nutricionales
 - Ácido fólico, vitamina B₁₂, vitamina B₆
 - d. Enfermedades crónicas
 - Insuficiencia renal crónica
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Hipotiroidismo
 - Diabetes mellitus
 - Enfermedad intestinal inflamatoria
 - Neoplasias
 - Psoriasis
 - e. Medicamentos
 - Anticonvulsivantes (hidantoína, carbamazepina)
 - Hipolipemiantes (colestiramina, colestipol, ácido nicotínico)
 - Metotrexato
 - Teofilina
 - Ciclosporina
 - f. Dieta hiperproteica (aumento en el consumo de metionina)
 - g. Reactante de fase aguda
-

la enfermedad trombotica arterial o venosa. Hasta 25% de los casos con enfermedad vascular prematura no tienen un FR tradicional; ya que la enfermedad trombotica es multigénica. En 1999 se enlistaron nuevos FR incluyendo la HHC, un factor para trombosis recurrente y para jóvenes. Se cree que 7% de los IAM se asocian a HHC y que el aumento de 5 $\mu\text{mol/L}$ de Hcy eleva el riesgo coronario igual que 20 mg/dL de colesterol.

La Hcy se sintetiza a partir de metionina y casi 70% circula unida a albúmina.²⁸ La producción de Hcy ocurre en dos rutas: remetilación y transulfuración. La primera regenera metionina y la segunda forma cisteína de las enzimas MTHFR y citationina beta–sintasa (C β S). Normalmente, el plasma tiene concentraciones mínimas de Hcy debido a un mecanismo celular que excreta este aminoácido y que evita la toxicidad intracelular aunque aumenta el daño vascular.²⁹ La Hcy se mide en ayuno y después de una COM, la cual esclarece alteraciones en la transulfuración y consiste en medir la Hcy 8 h después de haber administrado metionina (100 mg/kg). En sujetos normales la COM eleva transitoriamente la concentración plasmática de Hcy. La HHC se clasifica como leve (15 a 30 $\mu\text{mol/L}$), moderada (31 a 100 $\mu\text{mol/L}$) y grave (> 100 $\mu\text{mol/L}$).²⁸

Resultados recientes muestran que la frecuencia de HHC luego de una COM en la población mexicana es muy alta y que la concentración de Hcy se eleva a partir de los 12 años de edad y sigue aumentando hasta la novena década. Es decir, existe una o varias alteraciones del metabolismo de la Hcy muy prevalentes en la población mexicana y que se descubren luego de una COM. Hasta hoy había dudas acerca de la seguridad de la COM, pero ahora se sabe que al emplearse en diversas poblaciones normales y patológicas en México carece de efectos clínicos y metabólicos significativos, ya que sólo seis analitos se modificaron luego de la prueba en comparación con los valores basales.³⁰

CONCLUSIONES

La trombofilia y sus manifestaciones, las trombosis arteriales y venosas, son el problema de salud más grande del mundo. La investigación sobre este evento fisiopatológico debe ser una prioridad para el sistema de salud en México.

REFERENCIAS

1. **Majluf Cruz A:** Mecanismos hemostáticos. En: Ruiz-Argüelles GJ: *Fundamentos de hematología*. 4ª ed. Panamericana, 2009:229–245.
2. **Hernández JJ, Matadamas ZC, Pérez CE, Majluf CA:** Un nuevo factor de riesgo trombofílico. El incremento en el FVIII de la coagulación. *Rev Invest Clin* 2003;55:448–457.
3. **Majluf Cruz A:** El trombo en la aterotrombosis. Conceptos básicos. Recomendaciones del Grupo Mexicano Interdisciplinario para el Estudio de la Aterotrombosis. *Gac Med Mex* 2006;142(Supl 1):S19–S25.
4. **Sandler DA, Martin JF:** Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989;82:203–205.
5. **Oger E:** Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d' Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83:657–660.
6. **Samama MM:** An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: The Sirius Study. *Arch Intern Med* 2000;160:3415–3420.
7. **Piazza G, Goldhaber SZ:** Acute pulmonary embolism: part I. Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006;114:e28–e32.
8. **Majluf Cruz A:** El problema de enfermedad tromboembólica venosa en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49:349–352.
9. **Isordia SI, Mendoza VAL, Almeida GE, Borrayo SG:** Genetic factors of the hemostatic system in young patients with myocardial infarction. *Cir Cir* 2010;78:93–97.
10. **Isordia SI, Leños MA, Sáinz IM, Reyes ME, Borrayo SG:** Association of the plasminogen activator inhibitor-1 gene 4G/5G polymorphism with ST elevation acute MI in young patients. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:365–372.
11. **Isordia SI, Leños MA, Borrayo SG:** The Glu298ASP polymorphism of the endothelial

- nitric oxide synthase gene is associated with premature ST elevation MI in Mexican population. *Clin Chim Acta* 2010;411:553–557.
12. **Santiago GD, Leños MA, García LE, Borrayo SG, Majluf CA et al.:** Platelet glycoprotein IIIa polymorphism is associated with ST elevation acute myocardial infarction in young Mexican population. *J Thromb Thrombolysis* 2012;33:389–396.
 13. **Isordia SI, Trejo AA, Valadés Mejía MG, Santiago GD, Leños MA et al.:** The polymorphism of the 5,10 MTHFR gene in young Mexican subjects with ST–elevation myocardial infarction. *Arch Med Res* 2010;41:246–250.
 14. **Isordia SI, Barinagarrementeria AF, Leños MA, Borrayo SG, Vela OJ et al.:** The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with idiopathic ischemic stroke in the young Mexican–Mestizo population. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:454–459.
 15. **Lobato ME, Majluf CA:** Trombofilia, tromboembolia y el uso de las heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular. *Rev Invest Clin* 2000;56:346–365.
 16. **White RH:** The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):14–18.
 17. **Kakkar AK, Levine MN:** Building on heritage in thrombosis: perspectives in cancer care. *Can Treat Rev* 2002;28:131–136.
 18. **Levine JS, Branch DW:** The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752–763.
 19. **Majluf CA, Moreno HM, Martínez EN, Ruiz de Chávez Ochoa AA, Coria RE et al.:** Actividad del FVIII en pacientes mexicanos jóvenes con infarto agudo de miocardio. *Gac Med Mex* 2008;144:199–206.
 20. **Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA et al.:** A population–based perspective of the hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933–938.
 21. **Francis CW:** Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med* 2007;356:1438–1444.
 22. **Majluf CA, Castro MG, Herrera Cornejo MA, Liceaga CG, Espinosa LF et al.:** Awareness regarding venous thromboembolism among internal medicine practitioners in Mexico: A national cross–sectional study. *Int Med J* 2012;42:1335–1341.
 23. **Majluf CA, Aragón GD, Castro MG, Liceaga CG, Herrera Cornejo MA et al.:** Comparación del conocimiento de la enfermedad tromboembólica venosa entre residentes y graduados en medicina interna. *Gac Med Mex* 2013;149:254–264.
 24. **The DAD Study Group:** Liver–related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Int Med* 2006;166:1632–1641.
 25. **The DAD Study Group:** Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV–infected patients enrolled in the DAD study: a multi–cohort collaboration. *Lancet* 2008;371:60423–60427.
 26. **Majluf CA, Silva EM, Sánchez BR, Montiel MG, Trevino PS et al.:** Venous thrombosis among patients with AIDS. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10:19–25.
 27. **Coria RE, Nieto CL, Treviño PS, Ibarra GI, Casillas RJ et al.:** Effect of highly active antiretroviral therapy on homocysteine plasma concentrations in HIV–infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;54:477–481.
 28. **Majluf CA, Coria RE, Matadamas ZC:** La hiperhomocisteinemia como factor de riesgo aterotrombótico. En: *Annual Review del Colegio de Medicina Interna de México*. Colegio de Medicina Interna de México, Intersistemas, 2006:41–49.

29. **Zepeda GS, Montano LAJ, Zapata CJC, Vargas VF, Majluf CA *et al.***: Oral challenge with a methionine load in patients with inflammatory bowel disease: a better test to identify hyperhomocysteinemia. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:383–388.
30. **Majluf CA, Moreno HM, Alvarado MJA, Isordia SI, Guardado MR *et al.***: Safety of the oral methionine load test: Effects on the clinical performance and laboratory tests. *Rev Invest Clin* 2013;5:584–588.

Investigación en envejecimiento en el Instituto Mexicano del Seguro Social

*María del Carmen García Peña, Sergio Sánchez García,
Teresa Juárez Cedillo, Víctor Granados García*

INTRODUCCIÓN

México está enfrentando un proceso de cambio demográfico sin precedentes como consecuencia de la disminución en la tasa de fertilidad, la reducción en las tasas de mortalidad y el incremento en la esperanza de vida.

Según cifras del censo del año 2000, el grupo de 0 a 14 años de edad representaba 34.2% del total de la población, cifra que disminuyó a 29.4% para el año 2010. En comparación, el grupo de 60 años o más, que representaba 7.2% del total en 2000, se incrementó a 9.0% en 2010.¹ Además, la población de 60 años o más tendrá las más altas tasas de crecimiento: su monto se multiplicará más de siete veces. En el año 2050 uno de cada cuatro mexicanos formará parte de la población envejecida.²

La evidente transformación demográfica se ha acompañado de una polaridad epidemiológica, combinando retos relacionados con causas infecciosas, salud perinatal y materna, deficiencias en nutrición y retos relativos a enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares. Las enfermedades no transmisibles son las principales causas de mortalidad en los ancianos. En el año 2009, la diabetes mellitus, las enfermedades del corazón, los tumores malignos y la enfermedad cerebrovascular ocuparon los primeros cuatro lugares como principales causas de mortalidad y representaron 60% del total de defunciones ocurridas en mayores de 60 años de edad.³ Sin embargo, el total de defunciones se redujo en más de 45% entre 1980 y 2009, dato que se relaciona con el aumento en la esperanza de vida. Según datos de CONAPO en 2010, la

esperanza de vida era de 74 años (71 para hombres y 77 para mujeres) y se espera que para 2050 se incremente a un global de 79.4 años (77 para hombres y 82 para mujeres).⁴ Esta ganancia en años de vida no significa un incremento en vida saludable. De hecho, reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportan que la esperanza de vida a los 60 años para el año 2011 era de 21 años, pero al considerar la esperanza de vida saludable esta cifra se reduce a 15.4 años (16.3 para hombres y 14.5 para mujeres), lo que significa que seis años en promedio serán vividos en discapacidad.⁵

La pérdida de años de vida saludable ciertamente está relacionada con la multimorbilidad. Datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSA-NUT 2012) reportan que, entre los mayores de 60 años, la prevalencia de cinco o más patologías oscila entre 7 y 10%.⁶

Enfrentar el cambio demográfico y epidemiológico es, en el momento presente y en un futuro próximo, uno de los desafíos más importantes para México y particularmente para el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Es necesario considerar diversas implicaciones, entre éstas: mantener y prolongar la vida productiva de los mayores de 60 años sin que lo anterior signifique el desplazamiento de los jóvenes, reformular los sistemas de pensiones, considerar nuevas alternativas de provisión de servicios de salud, trabajar por el escenario de “compresión de la morbilidad”, e incorporar esquemas de cuidados de largo plazo, entre otras.

En este panorama, la investigación en envejecimiento tiene un rol crucial. La capacidad como país y como institución para enfrentar estos retos depende, entre otros aspectos, de entender el proceso de envejecer y su compleja interacción con factores a menudo interdependientes: genéticos, biológicos, fisiológicos, químicos, pero también económicos, sociales y psicológicos. El trabajo que ha venido desarrollando la Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Área Envejecimiento, se constituye en una importante alternativa para responder a las necesidades de la población derechohabiente.

INVESTIGACIÓN EN ENVEJECIMIENTO: ¿QUÉ ES? Y ¿PARA QUÉ?

El envejecimiento no es en sí mismo una enfermedad; si bien existe controversia, es aceptado que es más bien un proceso multifactorial acompañado en diferentes grados de pérdida de funcionalidad y de incremento en morbilidad.^{7,8} La relación exacta entre envejecimiento y enfermedad es una de las aéreas de investigación vigentes, pero es posible decir que envejecer no solo significa la suma de enfermedades, sino la relación con frecuencia multidireccional entre diversos facto-

res. Si se considera que “el trabajo científico en una sociedad está bien enfocado cuando el esfuerzo de investigación se dirige de manera eficiente hacia las preguntas que son más significativas”,⁹ es claro que el envejecimiento, sus consecuencias y las explicaciones en torno a cómo y por qué envejecemos constituyen un área prioritaria del quehacer científico en el IMSS.

La investigación en envejecimiento es para diversos grupos de investigación de más relevancia aún que la investigación sobre enfermedades específicas, ya que éste es considerado como el factor de riesgo más importante para diversas enfermedades, por lo que estudiar el envejecimiento es al mismo tiempo estudiar la causa básica de esas enfermedades. Es decir, tal como menciona Holliday,¹⁰ el éxito en la prevención de las enfermedades depende de la investigación sobre el envejecimiento en sí misma.

Por lo anterior, la investigación en envejecimiento debe ser reconocida como un área independiente, de tal forma que sea posible entender y explicar los diversos mecanismos que provocan, entre otros, el incremento en la vulnerabilidad.

Franco y col.¹¹ proponen clasificar la investigación en envejecimiento en cuatro diferentes áreas:

1. Mecanismos de envejecimiento.
2. Factores socioeconómicos del envejecimiento.
3. Investigación enfocada en alcanzar un envejecimiento saludable.
4. Investigación de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

Esta clasificación no contempla algunas temáticas que son de trascendencia, por lo que la figura 23–1 presenta una modificación del esquema propuesta por los autores con algunas inclusiones que representan temas de interés reciente.

Sin embargo, resulta complejo representar todas las áreas de investigación en envejecimiento. Un esfuerzo en ese sentido fue realizado recientemente por la Unión Europea, que integró un grupo de trabajo del continente con el propósito de analizar el futuro de la investigación en envejecimiento.¹² Las conclusiones están enfocadas en una nueva visión basada en el hecho de considerar al envejecimiento como una valiosa oportunidad, más que una carga. La investigación debe considerar la enorme plasticidad y diversidad del proceso y restringir la visión de inevitable declive y discapacidad, ya que la vejez es parte del curso de vida, siendo una perspectiva multidisciplinaria y quizá transdisciplinaria necesaria para este abordaje.

Este grupo integró siete áreas prioritarias de investigación:

1. Envejecimiento saludable.
2. Mantenimiento de la capacidad mental.
3. Participación e inclusión en la comunidad y vida productiva.
4. Sostenibilidad y calidad de los sistemas de protección social.

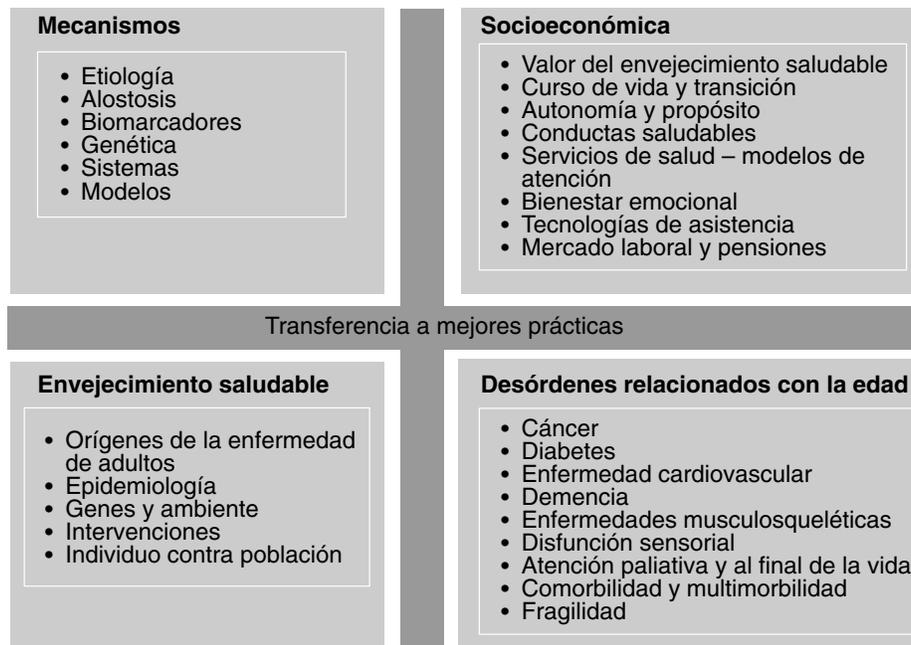


Figura 23–1.

5. Envejecer bien en casa.
6. Envejecimiento y desigualdad.
7. Biogerontología (mecanismos e intervenciones).¹²

Cada área implica el desarrollo de capacidades específicas, el incremento en infraestructura y fondos de investigación y la creación de mecanismos de transferencia de conocimientos.

Independientemente de la clasificación por temas o áreas, la investigación en envejecimiento debe reflejar la complejidad del proceso de envejecer e integrar diferentes dimensiones para entender y diferenciar el envejecimiento saludable del asociado con enfermedad,¹¹ incluyendo mecanismos biológicos y determinantes socioeconómicos, culturales y psicológicos. El enfoque debe ser también el de prevención de futuros déficit, la búsqueda de procedimientos diagnósticos e intervenciones, el desarrollo de evidencia para mejores prácticas. El objetivo final es conseguir que los ancianos gocen de salud e independencia, permanezcan físicamente activos y continúen haciendo contribuciones positivas a las familias y a la sociedad en su conjunto.

En este contexto la Unidad de Investigación, que se integró formalmente en 2004, pretende contribuir a ampliar el conocimiento científico acerca del proceso

de envejecimiento, realizando investigación interdisciplinaria que incluya perspectivas de salud pública, sociales, servicios de salud, conductuales, clínicas y de ciencias básicas.

ALGUNAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN LA UNIDAD

Demencia

El aumento de la esperanza de vida trae consigo también el incremento de las personas que padecerán de demencia. La demencia afecta a una de cada 20 personas mayores de 65 años de edad y a uno de cada cinco de los adultos de 80 años. En todo el mundo se estima que hay 35.6 millones de personas con demencia. Para el año 2050 esta cifra se elevará a más de 115 millones. En 2010 el total de los gastos estimados en todo el mundo por demencia fueron de 604 000 millones de dólares; 70% de los costos se generaron en Europa occidental y América del Norte.¹³ En México se señala que la prevalencia de la demencia va de 8.6 a 7.4 según el área geográfica.¹⁴

Estas cifras demuestran que la investigación sobre demencia es una prioridad de la salud pública, ya que las personas con demencia necesitan una atención a largo plazo que no sólo afecta a los sistemas de salud, sino que además tiene un gran costo emocional y económico para las familias.

Hay evidencia que muestra que hay muchos pacientes que aunque cumplen con los criterios para demencia no reciben un diagnóstico formal,¹³⁻¹⁵ o sí reciben un diagnóstico pero sólo al final de la enfermedad.¹⁶

Aunque hoy en día no tiene cura ni tampoco se conoce con claridad el origen de la enfermedad, lo que sí se sabe con certeza es que el diagnóstico precoz de la demencia es la herramienta fundamental para mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad, para retrasar sus efectos. Por ello la investigación en el IMSS se ha encaminado hacia la búsqueda de estrategias que permitan la implementación de prácticas para un diagnóstico temprano.^{16,17}

Por otro lado, en esta Unidad se ha diseñado y evaluado el efecto de las intervenciones no farmacológicas de tipo multicomponente dirigidas tanto a la persona enferma como a su cuidador. Estas terapias coadyuvan al mantenimiento de la actividad física y mental diaria y mejoran la cognición, la capacidad funcional y el estado de ánimo, retrasando la institucionalización de los pacientes.¹⁸

El equipo de investigación trabaja en la búsqueda de los factores de riesgo tanto de origen vascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, dieta alta en grasas) como genéticos que pudieran estar vinculados con el desarrollo y en la predisposición de la demencia.

Dentro del ámbito de la investigación básica los autores han intentado perfilar una nueva definición de la enfermedad que abarque los estadios preclínicos (es decir, antes de la aparición de estos síntomas), en la que los biomarcadores tengan un papel determinante en el proceso de diagnóstico.¹⁹ Con ese propósito se ha logrado conformar una cohorte de pacientes con diferentes tipos de demencia, con la finalidad de poder identificar nuevos biomarcadores que pudieran resultar de utilidad para el diagnóstico temprano de esta enfermedad, ya sea para detectar perfiles pronósticos y evolutivos de la demencia o para monitorear la respuesta al tratamiento, y que además puedan ser de aplicación en la práctica clínica.

Algunos de los proyectos que actualmente se realizan son:

- Estudio para Evaluar la Efectividad e Impacto de la Aplicación de un Programa de Estimulación Cognitiva en Ancianos con Demencia, con número de registro ante la comisión de investigación y ética: 2008-785-019. Este estudio permitió conocer el efecto de una intervención multicomponente en la progresión de la enfermedad y fue financiado por el fondo SSA/IMSS/ISSSTE-CONACYT (Salud-2007-01-69842) y por el Fondo para la Promoción de la Investigación en Salud, del IMSS, FIS/IMSS/PROT/G09/772.
- Estudio que permitirá identificación de los factores de riesgo vascular asociados con el rápido deterioro cognitivo en pacientes con Alzheimer, con número de registro: 2010-785-005. Los resultados permitirán conocer cuáles son los factores que pueden ser modificados en la población mexicana para disminuir la prevalencia de la enfermedad. El proyecto fue financiado por el fondo SSA/IMSS/ISSSTE-CONACYT (Salud-2009-01-114716) y por el Fondo para la Promoción de la Investigación en Salud, del IMSS, FIS/IMSS/PROT/G10/824. Estos proyectos también han dado suficiente información para conocer la prevalencia del deterioro cognoscitivo y de la demencia por tipos en la población adscrita al IMSS.²⁰
- Estudio sobre la calidad de vida en personas con demencia y sin demencia.
- Participación de polimorfismos de los genes del metabolismo del colesterol cerebral en la susceptibilidad genética para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, con número de registro ante la comisión de investigación y ética: R-2012-785-102, financiado por SEP-CONACYT CB-2012-01-183700. Este proyecto permitirá conocer los principales componentes genéticos que condicionan a la población mexicana para desarrollar esta enfermedad

Principales retos de investigación hacia el futuro

- Desarrollar nuevas dianas terapéuticas que puedan ser incorporadas en los sistemas de salud, que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes

y retardar la enfermedad. Los tratamientos actuales no aumentan la supervivencia porque no mejoran las funciones cognoscitivas, ni erradican la enfermedad, ni retardan su progresión.

- Identificar biomarcadores y establecer valores de referencia y de corte que permitan el diagnóstico en el estadio preclínico.
- Ampliar el conocimiento de las causas que producen las lesiones y las alteraciones características de esta enfermedad.
- Desarrollo de nuevas radiomoléculas que permitan medir la placa amiloide del cerebro, la cual tiene una correlación importante con esta enfermedad.
- Estudios que permitan realizar en humanos el uso de las neuronas resistentes a los trastornos para convertirlas en neuronas que reemplacen las que se encuentran gravemente afectadas (reprogramación neuronal).

Depresión

La depresión en general se ha convertido, junto con otras entidades de salud mental, en un serio problema de salud pública. Cerca de 14% de la carga global de la enfermedad se puede atribuir a desórdenes neuropsiquiátricos, básicamente debidos a depresión y otros desórdenes mentales comunes, como alcoholismo, abuso de sustancias y psicosis.²¹ Las consecuencias de la depresión en el anciano van desde pérdida de funcionalidad hasta disminución en la calidad de vida; la depresión aumenta los síntomas físicos de otros padecimientos, disminuye la adherencia al tratamiento farmacológico, está asociada con comportamientos adversos (dieta, ejercicio, tabaquismo) y hasta con el incremento de la mortalidad.²²

En México existen pocos estudios que permitan estimar la prevalencia de la sintomatología depresiva en la población de la tercera edad, a pesar de que este trastorno se considera como un factor de riesgo para aumentar la presencia de otras enfermedades y se ha asociado directamente con una pérdida progresiva de las capacidades cognoscitivas y funcionales. Los síntomas depresivos son comunes entre la población anciana, llegando a estimarse una prevalencia de los mismos de entre 10 y 20% y ocasionando deterioro en la calidad de vida de los adultos mayores. Sin embargo, la depresión no es diagnosticada ni tratada, incluso a pesar de que la evidencia científica sugiere que la atención de este padecimiento podría liberar importantes recursos del sector salud, que podrían ser destinados a proveer atención a otros padecimientos relacionados con el envejecimiento.²³

Dado el impacto que tiene la depresión a nivel individual y para el sistema de salud, la Unidad de Investigación ha desarrollado diversos proyectos. Se integró una cohorte de personas derechohabientes del IMSS mayores de 60 años de edad con síntomas significativos de depresión y sin estos síntomas, para seguir el curso de estos eventos a lo largo del tiempo y también para asociar los hallazgos con

una serie de variables sociales, demográficas, clínicas, de estilos de vida, de uso de servicios y genéticos, entre otras. Se estimó la prevalencia de síntomas depresivos en adultos mexicanos del Distrito Federal en 21.7%, y aún mayor en adultos de 80 años o más (25.3%). De igual manera, la presencia de depresión mayor entre la población anciana fue de 13.2%, ajustada por edad, sexo, educación y eventos estresantes. Por otra parte, la presencia de deterioro cognoscitivo fue de 18.9% cuando los ancianos además tenían depresión, mientras que la prevalencia de deterioro cognoscitivo sin depresión disminuía a 13.7%. Entre las variables asociadas a depresión se identificaron el uso de servicios de salud por cualquier causa y la presencia de problemas emocionales.²⁴

Se ha analizado también el proceso de atención y la percepción de los síntomas depresivos. Sólo una pequeña proporción de sujetos con síntomas depresivos obtuvo atención de salud mental adecuada (7.65%), ya sea porque no buscan ayuda o porque no la reciben. Las principales razones para no buscar ayuda se relacionaron con baja alfabetización en salud, como pensar que los síntomas depresivos mejorarían por sí mismos, que los problemas eran fáciles de manejar y que el tratamiento no funcionaría.²⁵

Ha sido analizada también la trayectoria que sigue la depresión en el curso de la vida. La sintomatología depresiva decrece a lo largo del tiempo, pero se reportó una fuerte asociación con apoyo social, dolor crónico y alto locus de control.²⁶

Principales retos de investigación hacia el futuro

- Continuar la línea de investigación con estudios de cohorte que permitan establecer la evolución y la resolución de patologías relacionadas con el envejecimiento.
- Realizar estudios que permitan estimar los costos de la enfermedad mental en los ancianos, realzando la importancia de implementar estrategias de intervención.
- Evaluar el impacto de la atención al adulto mayor al tomar en cuenta su salud mental.
- Evaluar las actividades de educación continua en el personal de salud de primer nivel en cuanto a la detección de patologías relacionadas con la salud mental del adulto mayor.

Composición corporal y envejecimiento

A lo largo del proceso de envejecimiento se producen cambios en la composición corporal que se reflejan en la proporción de la masa magra, la masa grasa y la masa ósea, así como en el volumen y la distribución del agua corporal. A pesar

de que estos cambios son importantes para determinar el equilibrio del medio interno, casi no se perciben aunque se reconoce la importancia de sus efectos adversos, entre ellos desnutrición, obesidad, sarcopenia, obesidad sarcopénica, osteopenia/osteoporosis y fragilidad.

Los cambios en la composición corporal son consecuencia de un proceso multifactorial que se produce a lo largo del ciclo de la vida, pero que se hacen más evidentes en la edad avanzada incluso en personas sanas. La nutrición, la actividad física y los procesos patológicos son factores de gran importancia en la composición corporal de los adultos mayores.

Por otra parte, existen mecanismos propios del envejecimiento que también participan, como disminución del metabolismo basal y cambios en el metabolismo de las grasas y del músculo.²⁷

La evaluación antropométrica es parte esencial de la valoración nutricional en geriatría para determinar desnutrición, sobrepeso y obesidad, así como pérdida de masa muscular, ganancia de masa grasa y redistribución del tejido adiposo. Estos indicadores antropométricos se han utilizado para evaluar el pronóstico de enfermedades agudas y crónicas, así como para guiar la intervención médica en los ancianos.²⁷

Evaluar las diferencias en las medidas antropométricas y el estado nutricional por edad y sexo en adultos mayores en condiciones favorables de salud permite conocer los parámetros en la población mexicana.

Por tal motivo se realizó un análisis secundario de la base de datos de la encuesta nacional sobre “Necesidades de salud y utilización de servicios de salud por derechohabientes mayores de 60 años y más del IMSS”.²⁸ La muestra estuvo conformada por personas que reportaron no haber presentado ninguna enfermedad crónica en los últimos 20 años y ningún ingreso hospitalario en los últimos dos meses (n = 1 968).

Las medidas antropométricas consideradas fueron: peso, estatura, índice de masa corporal (IMC), circunferencias corporales (brazo, cintura, cadera y pantorrilla), índice cintura–cadera (ICC), amplitud del codo y longitud rodilla–talón. 62.3% de los ancianos presentaron sobrepeso con el IMC, 73.6% de las mujeres y 16.5% de los hombres presentaron una distribución superior del tejido adiposo.

Los resultados de este estudio sugieren que el rango del valor del IMC que denota sobrepeso en adultos puede sobreestimar la prevalencia de sobrepeso en la tercera edad. Lo mismo sucede con la circunferencia de la cintura y el ICC.

El IMC está estrechamente relacionado con las medidas de referencia de la grasa corporal y es un indicador de riesgo de enfermedad relacionado con el peso en hombres y mujeres. La medida de circunferencia de la cintura abdominal (grasa corporal central) se relaciona estrechamente con el riesgo de enfermedades como la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial y la dislipidemia, que en conjunto caracterizan al síndrome metabólico.²⁷

La utilización conjunta del IMC y de la circunferencia de la cintura podría orientar a los profesionales de la salud a tomar decisiones respecto al estado nutricional.³³ Por lo anterior, se realizó un estudio para evaluar el riesgo de enfermedad a través de la medición en conjunto del IMC y la circunferencia de la cintura entre los adultos mayores mexicanos en condiciones favorables de salud, y determinar cómo se asocia este riesgo con las características sociodemográficas.²⁹

De la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006) se seleccionó en un diseño transversal a 878 sujetos (de 60 años o más) que presentaban condiciones de salud favorables. Se analizaron los datos demográficos, el estado de salud, el IMC, la circunferencia de cintura y la estimación del riesgo para enfermar (hipertensión arterial, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico).³⁰

Presentaron riesgo mínimo 14.7%, riesgo medio 17.5%, riesgo alto 38.7% y riesgo muy alto 29.1%. Después de controlar algunos factores de riesgo como tabaco, alcohol y actividad física, se observó que el ser mujer, tener menor edad y ser casado se asocian de manera significativa con un riesgo alto y muy alto de enfermar vs. un riesgo mínimo. Por otro lado, ser indígena, tener baja escolaridad, vivir en medio rural y ser casado son factores de protección para presentar un riesgo mínimo de enfermar. Es necesario puntualizar que los rangos de referencia para evaluar el estado de nutrición de adultos mayores se han extrapolado de adultos jóvenes o se basan en definiciones estadísticas del punto de corte, más que en resultados de morbilidad, mortalidad y calidad de vida de estudios poblacionales en adultos mayores.²⁷

Principales retos de investigación hacia el futuro

- Determinar si la adaptación de los parámetros para diagnóstico clínico de obesidad, sarcopenia, osteopenia y fragilidad para la población de adultos mayores mexicanos permite evaluar los efectos adversos a la salud de igual forma que los parámetros propuestos en otras poblaciones.
- Se requieren estudios prospectivos que contribuyan a explicar el significado de las categorías de IMC, circunferencia de cintura e ICC en la población anciana.
- Identificar la prevalencia y la fuerza de asociación entre los diferentes patrones de obesidad, sarcopenia, osteopenia y fragilidad y los principales desenlaces adversos a la salud (morbilidad, discapacidad, recurrente hospitalización y deterioro de la calidad de vida) y determinar el riesgo a tres años de seguimiento.

Este estudio será de gran valor tanto para la toma de decisiones clínicas respecto al tipo de intervenciones o cuidados que un adulto mayor pueda requerir como para impulsar nuevas políticas en salud.

Investigación en farmacología geriátrica

El envejecimiento y sus cambios fisiológicos tienen efectos en la respuesta farmacológica.³¹ Cada vez hay más evidencia de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente, a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad e incluso muerte, hasta el punto de que en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad.³²

Es necesario tomar en cuenta que en ocasiones hay pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a determinados medicamentos. Además, cuando se prescriben varios fármacos existe siempre el riesgo de que entre ellos se establezcan interacciones perjudiciales. Por ello, dados los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos³³ característicos de los adultos mayores, es necesario concientizar al personal médico encargado de la prescripción sobre la elección y utilización de los más apropiados y seguros para cada persona.

En México se ha reportado una frecuencia de reacciones a medicamentos (EAM) de 27.8% (IC 95% 22.2 a 33.4). Los fármacos más relacionados con EAM fueron diclofenaco 20.2%, captopril 15.9%, enalapril 5.7%, nifedipino 4.3%, naproxeno 4.3%, metoprolol 4.3%, glibenclamida 4.3%, pentoxifilina 2.8%, metformina 2.8% y ciprofloxacino 2.8%. El sistema más afectado fue el gastrointestinal.³⁴

En los trabajos realizados por el grupo se describe la prevalencia de las interacciones de fármacos en el adulto mayor. Existen diferentes factores que se deben considerar, entre ellos:

- a. El tipo de sujetos estudiados, ya sean hospitalizados o ambulatorios.
- b. La naturaleza de la interacción.
- c. El método por el cual se realiza la identificación de la interacción
- d. Las características del personal que realiza la prescripción.

Se han reportado frecuencias de interacciones farmacológicas en adultos mayores de al menos una interacción en 62.77%,³⁰ y de 17.8% para las interacciones severas.^{34,35}

Dadas las evidencias, el quehacer de la Unidad está encaminado hacia la prevención y la reducción de los efectos nocivos para el paciente de 60 años y más a través de la implementación de mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, sentando las bases para implementar un sistema de farmacovigilancia (término genérico que designa los procesos necesarios para controlar y evaluar las reacciones adversas a los medicamentos) como elemento clave para que la práctica clínica resulte eficaz.

Otra meta de esta Unidad es proporcionar información para justificar el uso racional y seguro de los medicamentos, disminuyendo la prevalencia de polifar-

macia; es decir, que los pacientes reciban la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un periodo de tiempo adecuado y al menor costo posible.³⁶

El grupo también ha dirigido sus esfuerzos al desarrollo y la implementación de instrumentos para la identificación de prescripciones inapropiadas que pudieran ser utilizadas por personal no médico, ya que hasta ahora no existe un instrumento ideal que sea utilizado como estándar.³⁷

En el ámbito de la investigación clínica se ha implementado una intervención para reducir las prescripciones farmacológicas inapropiadas la cual integra varios componentes reportados previamente como intervenciones individuales (contempla recomendaciones de farmacéuticos a los médicos tratantes, alertas computacionales, sistema computarizado, servicio geriátrico, equipos multidisciplinarios).³⁷

Algunos de los proyectos que se realizan son:

- Estudio para identificar las interacciones farmacológicas en adultos de 60 años y más durante el ingreso hospitalario en el segundo nivel de atención del IMSS, con número de registro ante la comisión de investigación y ética IMSS: 2005–3607–0020. Financiado por el Fondo para la Promoción de la Investigación en Salud, del Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS 2005/1/1/202, este estudio permitió conocer la relación entre las interacciones farmacológicas potenciales y la mortalidad de los adultos mayores hospitalizados, las interacciones medicamentosas en la admisión hospitalaria en pacientes geriátricos, y se adaptó y validó el STOPP para su utilización por los farmacéuticos.
- Estudio Reducción de Prescripción Inapropiada interacciones potenciales fármaco–fármaco y fármaco enfermedad en Adultos Mayores Diabéticos con Polifarmacia por medio de la Implementación de Asesoría Geriátrica, Asíncrona en Línea, con número de registro: 2011–785–001. Los resultados permitirán conocer la utilidad de esta intervención en la reducción de los problemas de prescripción entre los adultos mayores en el primer nivel de atención. El proyecto fue financiado por el fondo SSA/IMSS/ISSSTE–CONACYT (Salud–2009–01–114716) y por el Fondo para la Promoción de la Investigación en Salud, del Instituto Mexicano del Seguro Social, FIS/IMSS/PROT/G10/824.

Principales retos de investigación hacia el futuro

El principal es el de fomentar el uso racional de medicamentos de forma segura, eficaz y de calidad, procurando que a la hora de tomar decisiones terapéuticas se tengan en cuenta las características del paciente.

- Investigar los mecanismos de acción para contribuir a la elaboración de medicamentos más seguros y eficaces.
- Realizar ensayos clínicos para evaluar los problemas de prescripción.
- Estudiar la seguridad de los medicamentos alternativos y tradicionales, las vacunas y los medicamentos biológicos.
- Generar nuevas herramientas rápidas y seguras para detectar los problemas de prescripción en el ámbito hospitalario y ambulatorio.

Salud oral en el adulto mayor

Los problemas de salud oral comienzan a edades tempranas de la vida y se acentúan en la vejez, como en el caso de la pérdida dental, el edentulismo, la enfermedad periodontal, la caries coronal y radicular, las lesiones en la mucosa oral, la utilización de prótesis dentales no funcionales (ya sea parcial o total), el bajo flujo salival y problemas de masticación, entre otros.^{38,39}

Se ha reportado la presencia de edentulismo en 17.2% de los adultos mayores de 60 a 64 años de edad; después de los 85 años es de 50.5%.⁴⁰ Los malos estilos de vida asociados a la deficiente nutrición y a las malas prácticas de autocuidado son otro factor por considerar en la etiopatología.⁴¹

En Latinoamérica, a pesar de la relación directa entre edad y edentulismo, el número de personas mayores que han preservado su dentición natural ha crecido considerablemente. El número promedio de dientes remanentes puede variar según factores como nivel educativo, salario y nivel socioeconómico. Se ha confirmado que los individuos con más bajo índice escolar presentan los más altos índices de edentulismo.⁴²

Desafortunadamente existe poca información sobre el estado de salud oral de la población, y en particular de los adultos mayores en México, por lo que entre los retos está el determinar las necesidades de atención y el estado de salud oral de los adultos mayores en México, que sirva de base para la implementación de estrategias y evaluación continua de éstas para mantener o mejorar la salud oral en esta población.

Esta Unidad de Investigación ha implementado cuatro ejes de investigación en salud oral:

- 1. Estado de salud oral y necesidades de atención.** En un estudio transversal en muestras de utilizadores de servicios de salud del primer nivel de atención del ISSSTE (n = 161) y del IMSS (n = 176) del suroeste de la Ciudad de México como parte del proyecto Evaluación del impacto de tres estrategias en la provisión de los Servicios de Salud a Ancianos Asegurados por el IMSS se determinaron las condiciones de salud oral (edentulismo total,

experiencia de caries dental y radicular, enfermedad periodontal y dientes sanos). Se evaluó a 336 adultos mayores (47.9% del ISSSTE y 52.1% del IMSS), con una edad promedio de 74.4 años (\pm 1DE = 7.1). De ellos, 15.2% (n = 51) eran edéntulos totales; 77.9% presentaron experiencia de enfermedad periodontal. El percentil 25 del número dientes sanos fue 4. De un total de 285 adultos mayores dentados, 16.1% (n = 46) fueron clasificados en clase 1 (desfavorable), 12.2% (n = 35) en clase 2 (poco favorable) y 71.5% (n = 204) en clase 3 (favorable). El estado de salud oral no es óptimo tanto en adultos mayores derechohabientes del ISSSTE como del IMSS.

- 2. Utilización de los servicios de salud oral.** Un estudio realizado en adultos mayores derechohabientes del IMSS del suroeste de la ciudad de México documentó la utilización de los servicios de salud oral.⁴³

La muestra de estudio se constituyó por 698 sujetos con una media (DE) de edad de 71.6 (7.1) años. Un total de 374 (53.6%) sujetos utilizaron los servicios de salud oral en ese año, 58.5% de las mujeres y 43.0% de los hombres. 81% de los sujetos utilizaron los servicios de salud oral de tipo privado, 12.8% de seguridad social y 6.2% públicos. Los principales motivos de atención oral fueron para revisión dental 44.4%; para colocar una restauración en alguna pieza dental 35.0%; para limpieza dental 32.1% y para realizar una o varias extracciones dentales 23.3%. De los adultos mayores, 99.7% tuvieron experiencia de caries coronal y 44% caries radicular.

La demanda en la utilización de servicios de salud bucodental se incrementará debido al envejecimiento de la población mexicana, con los resultados de presión para los sistemas públicos de salud, que disponen de pocas alternativas para dar solución a sus necesidades de tratamiento. Con base en los resultados de este trabajo es posible estimar que alrededor de la mitad de los ancianos derechohabientes utilizaron servicios de salud bucodental en los últimos 12 meses, pero una alta proporción usó los servicios privados.

- 3. Calidad de vida relacionada con la salud oral.** Un estudio transversal realizado en adultos mayores derechohabientes del IMSS del suroeste de la ciudad de México, en el que se aplicaron entrevistas domiciliarias para recabar datos sobre los problemas que tienen los adultos mayores para desempeñar sus actividades habituales y su relación con el estado de la dentición en los últimos seis meses,⁴⁴ reportó que la prevalencia de personas mayores con estos problemas fue de 21.5%. Los principales problemas en las actividades habituales se presentaron para comer (14.4%), hablar (8.7%), no irritarse (5.4%), lavarse los dientes (5.0%) y en disfrutar el contacto con la gente (4.4%). Se concluyó que el estado de la dentición en los adultos mayores tiene repercusiones en la capacidad para desempeñar sus actividades habituales por lo que afecta su calidad de vida, con mayores consecuencias

en el comer y en disfrutar de los alimentos, así como en hablar y pronunciar correctamente.

- 4. Estrategias de intervención para mejorar la salud oral.** La caries radicular se ha convertido en un problema de salud importante en los ancianos dentados, por lo que una de las investigaciones se enfocó en identificar los factores asociados al desarrollo de caries radicular en un periodo de 12 meses, para proponer un modelo de predicción integral para el desarrollo de este proceso carioso.⁴⁵

Se realizó un diseño caso-cohorte en 531 sujetos derechohabientes del IMSS de 60 años y más. En la línea basal se recolectaron datos sociodemográficos, de salud general, conductas saludables en general y oral, condiciones de la saliva, microorganismos cariogénicos e indicadores clínicos de salud oral. Se utilizó un instrumento para determinar si existían limitaciones en las actividades de la vida diaria básicas (AVDB) e instrumentales (AVDI), respectivamente. Luego de 12 meses de la fecha de la primera evaluación clínica (t_1), ésta se realizó nuevamente para determinar la experiencia de caries radicular en todos los participantes. La incidencia de caries radicular en 12 meses fue de 21.7%, con una media de incremento de 0.4 superficies. En el análisis de las variables: limitaciones en las AVDB (Sí), tabaquismo (Sí), enjuague dental (No), SM ($= 10^5$ UFC/mL), superficies radiculares sanas ($= 6$) e ICR ($= 8$), de igual forma se observó una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.005$). Este modelo presenta una correcta clasificación en el 80.0% ($n = 425$), con una sensibilidad de 15.6%, especificidad de 97.8%, valor predictivo positivo de 66.7%, valor predictivo negativo de 80.7% y un área bajo la curva ROC de 0.75. Por lo anterior es posible concluir que el modelo de predicción permite identificar con una probabilidad de 0.75 a aquellos ancianos que tienen riesgo de desarrollar caries radicular a 12 meses.

Principales retos de investigación hacia el futuro

Investigación que integre la información socioepidemiológica y el diagnóstico de la salud oral de este grupo; determinar sus necesidades terapéuticas y los factores que impiden el acceso a los servicios de salud oral, para que con base en estos resultados se realicen intervenciones que permitan dar solución a los problemas de salud oral de este segmento de la población.

Fragilidad

El síndrome de fragilidad es un concepto que en años recientes ha adquirido una creciente importancia debido a su capacidad de identificar a las personas ancia-

nas con mayor riesgo de eventos adversos para la salud, institucionalización, mortalidad y afectación de la calidad de vida.^{46,47} A pesar de ser un constructo útil, aún no hay consenso sobre la manera más apropiada de definir la fragilidad. Existen diversas aproximaciones conceptuales, pero hay un común acuerdo de que se trata de un estado caracterizado por la disminución progresiva de la capacidad de reserva y adaptación de la homeostasis del organismo, favorecida por el envejecimiento e influida por factores genéticos. Además, estaría acelerada por enfermedades crónicas y agudas, hábitos tóxicos, desuso y condicionantes sociales y asistenciales adversas.⁴⁸

Sin embargo, el fenotipo biológico propuesto por Fried y col.⁴⁶ ha sido el más ampliamente adoptado para la investigación, aunque no incluye las esferas psicológicas y sociales en su definición. Desde esta perspectiva, una persona es identificada como frágil si tiene al menos tres o más de los siguientes criterios:

- a. Pérdida de peso.
- b. Autorreporte de extenuación.
- c. Velocidad lenta para la marcha.
- d. Disminución de la fuerza muscular.
- e. Bajo nivel de actividad física.⁴⁶

Escasa es la información de la fragilidad en Latinoamérica y en particular en México, pero algunos estudios revelan una prevalencia elevada.⁴⁹

En un estudio realizado en la Ciudad de México en el que participaron derechohabientes de 60 años y más del IMSS de la zona sur de la ciudad de México⁵⁰ se determinó la prevalencia del síndrome de fragilidad con base en Fried y Walston⁴⁶ y su asociación con las características sociodemográficas y el estado de salud. Los resultados obtenidos fueron: la prevalencia de frágil fue de 15.7%, de pre-frágil 33.3% y de no frágil 51.0%. La fragilidad se asoció con ser mujer, mayor edad, menor nivel de educación, soltero, vivir solo, sin trabajo remunerado, con limitaciones en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, deterioro cognoscitivo, síntomas depresivos, bajo peso/desnutrición, sobrepeso/obesidad, comorbilidad moderada y el uso de los servicios de salud, con el fenotipo no frágil como la categoría de comparación.

Principales retos de investigación hacia el futuro

- Son necesarios estudios longitudinales para verificar las asociaciones encontradas.
- Deberá confrontarse la versión modificada y adaptada para la población mexicana, con la versión completa del fenotipo de fragilidad de Fried y col.⁴⁶ para conocer las fortalezas y debilidades que se tienen y proponer una

de ellas con bases científicas para su utilización tanto en la práctica clínica como en investigación.

Economía de la salud en el área de envejecimiento

Uno de los temas centrales en la discusión sobre la economía del sistema de salud relacionado con el envejecimiento de la población se refiere a la operación global del sistema. Es decir, se plantea que el sistema de salud, entre otros factores y condiciones sociales, tiene como resultado el aumento de la esperanza de vida, cuya consecuencia es el aumento del gasto en salud, y éste a su vez está relacionado con el incremento en la esperanza de vida. Pareciera que es un problema que tiene su origen en su misma razón de ser. A esta dinámica se le ha llamado el síndrome de Sísifo.⁵¹

Otros factores que se identifican como causa del aumento de los costos de la atención en salud a los adultos mayores son: el cambio epidemiológico de la población, la innovación tecnológica y los cambios en el tamaño y la composición de las familias. Estos tres aspectos modifican, desde la oferta o desde la demanda de los servicios de salud, los factores que tienen una influencia significativa en el aumento de los costos y en la insuficiente de la oferta de los servicios. En los países que tienen costos elevados por la atención a los adultos mayores es más evidente la situación que en los países de ingresos medios y bajos, como México. Sin embargo, ningún país escapa a la presión del aumento de los costos de la atención en salud a esta población. Por ejemplo, para el caso de México, el gasto público que se dedica al sector salud es bajo comparado con los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE). El gasto total en salud de México en 2002 fue de 6.1% del producto interno bruto (PIB), y la mitad es gasto público comparado con el promedio de los países de la OCDE, que es de 8.43% del PIB con una proporción del gasto público de 72%.^{52,53} Como una aproximación de los costos de la atención de los adultos mayores se tiene que el costo médico promedio de los servicios provistos a pensionados del IMSS fue de 16 430 (en pesos de 2013), mientras que el costo por derechohabiente fue de 4 857 pesos para el año 2011 (en pesos de 2013). De acuerdo con estas estimaciones, el costo por pensionado mayor de 65 años de edad es en promedio 3.29 veces mayor.⁵⁴

Entre los trabajos desarrollados se encuentran las estimaciones de costos de la atención en hospitales y de costos que representan una carga económica para las familias.⁵⁵⁻⁵⁷ En estos estudios se encontraron distintos hallazgos relevantes relacionados con las características de los pacientes, de los servicios y el grado en que pueda determinarse lo apropiada que es la atención médica provista. Estos elementos pueden servir para apoyar la toma de decisiones.

Existen áreas de interés en las cuales no se ha iniciado la aplicación de la economía de la salud. Sin embargo, su aplicación podría mejorar la calidad y la eficiencia de los servicios de salud. Esto a su vez mejoraría la calidad de vida, la salud y el bienestar de los adultos mayores y de la población en general. Ésta es la principal razón de invertir en la generación de evidencia desde la investigación en la economía de la salud, y asimismo de utilizarla como parte del diálogo entre los distintos actores responsables de los servicios de salud y de mantener y aumentar la salud de la población adulta mayor e indirectamente de toda población.

A continuación se señalan los principales temas, aunque posiblemente en las últimas décadas esta lista se ha nutrido de nuevas áreas:

- Determinantes de la salud. Contribución de los servicios de salud a la generación de salud comparada con otros factores, como el ingreso, la educación o los factores ambientales.
- El valor de la salud y los métodos para su valoración.
- Factores determinantes de la demanda de los servicios de salud.
- Características de la oferta de servicios de salud en términos de costos, combinación de insumos de los servicios y naturaleza de los mercados de insumos. Mecanismos de pagos a los proveedores de servicios y su influencia en su comportamiento.
- Costos y consecuencias en la mejora de la organización o provisión de los servicios de salud.
- Resultados de la interacción entre la oferta y la demanda de servicios de salud en términos monetario y de tiempo. Sistemas de racionamiento de los servicios de salud.
- Efectos de los mecanismos de financiamiento y organización del sistema de salud con base en criterios de eficiencia y equidad.
- Medios disponibles para maximizar el logro de los objetivos del sistema de salud, por ejemplo por medio de sistemas de presupuestos y métodos de planeación y su desempeño en términos de eficiencia.

Otras temáticas se están desarrollando en la Unidad referentes a investigación de modelos de atención y gerotecnología.

TRANSFERENCIA DE RESULTADOS A LA PRÁCTICA

El vínculo entre investigación en envejecimiento y políticas necesita ser establecido explícitamente, incluida la evaluación del impacto de la investigación en las políticas, pero también la evaluación del impacto de los programas. La relación

entre política e investigación ha sido siempre compleja por los diferentes objetivos, el horizonte de tiempo distinto, las diferentes agendas y la falta de claridad o incertidumbre en los resultados de la investigación, entre otros. Es cierto que en algunas ocasiones la evidencia científica no es suficientemente clara, con alguna frecuencia los reportes se oponen entre sí, es difícil evaluar la calidad de la investigación y la validez externa de algunos estudios puede ser limitada.

Sin embargo, trabajar en favor de la transferencia de los resultados de investigación a la práctica es una tarea prioritaria, especialmente al hablar de la investigación sobre envejecimiento, dadas las evidentes implicaciones presentes y futuras del cambio demográfico y epidemiológico. En ese sentido, los investigadores deben mejorar los mecanismos de difusión y transferencia del conocimiento y construir puentes de comunicación. El envejecimiento es un proceso susceptible de ser modulado, por lo que los nuevos conocimientos permitirían nuevas vías para mejorar la calidad de vida de los ancianos, retrasar la aparición de la enfermedad y mantener la independencia.

PROYECCIÓN A FUTURO

El objetivo a futuro de la Unidad es cubrir el espectro completo de la investigación en envejecimiento, de la biología del envejecimiento a las políticas de salud, buscando caminos para trasladar los conocimientos científicos a los servicios de salud y a la sociedad, y alcanzar mejoras en el nivel de salud de los ancianos.

Los objetivos pueden resumirse en:

- Mejorar el entendimiento de lo que significa envejecimiento saludable, enfermedad, funcionalidad, dependencia y fragilidad.
- Continuar evaluando intervenciones enfocadas en disminuir la dependencia y en mejorar la salud y la calidad de vida de los ancianos.
- Mejorar el entendimiento de los efectos de la salud oral en la salud integral del anciano y diseñar intervenciones costo–efectivas.
- Analizar y validar estándares antropométricos para el grupo de edad de 60 años y más y considerar las modificaciones en composición para sus efectos en la salud.
- Incrementar el conocimiento de los síndromes geriátricos, incluidos la fragilidad, su peso, así como condicionantes y factores relacionados.
- Perfeccionar el entendimiento de las demencias, de la enfermedad de Alzheimer y de otros problemas de la esfera mental, desde todas las perspectivas posibles.
- Analizar el proceso de envejecimiento y sus consecuencias a todos los niveles de análisis: biológico, clínico, social y económico, y proporcionar datos que permitan la mejor toma de decisiones.

- Fortalecer los vínculos existentes (*Clinic for Alzheimer Disease and Related Disorders, UBC Hospital*; Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas, IMSS; Instituto Nacional de Geriátría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Instituto Nacional de Cardiología, Facultad de Odontología de la UNAM, *Institut de l’Envel·liment*, Universidad Autónoma de Barcelona, Escuela de Salud Pública Johns Hopkins, Universidad de Morgan). Además, incorporar nuevas colaboraciones con grupos nacionales y extranjeros, reconocidos por su liderazgo en la investigación en envejecimiento.
- Participar activamente en la formación de maestros y doctores cuya temática de investigación esté relacionada con el envejecimiento.

REFERENCIAS

1. Consejo Nacional de Población (CONAPO): *La situación demográfica de México 2011*. México, Consejo Nacional de Población, 2011.
2. **González C**: Los determinantes: Los cambios demográficos. En: Gutiérrez Robledo LM, Kershenobich Stalnikowitz D: *Envejecimiento y salud: una propuesta de plan de acción*. México, ANMM, AMC, In Ger, UNAM, 2012:81–94.
3. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD: *Perfil epidemiológico del adulto mayor en México 2010*. México, 2010.
4. *Proyecciones de población*. México D. F., Consejo Nacional de Población, 2013 (fecha de actualización: 17 de abril de 2013/acceso el 4 de junio de 2013) Nacional 2010–2050. Disponible en: http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_de_la_Poblacion_2010-2050.
5. World Health Organization: WHO; 2013 (acceso: 4 de junio de 2013). Countries, México; Country statistics: Country health profile. Disponible en: <http://www.who.int/gho/countries/mex.pdf>.
6. **Gutiérrez JP, Rivera DJ, Shamah LT, Villalpando HS, Franco A et al.**: *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales*. Cuernavaca, Instituto Nacional de Salud Pública, 2012.
7. **Caplan AL**: Death as an unnatural process. Why is it wrong to seek a cure for aging? *EMBO Rep* 2005;6:S72–S75.
8. **de Grey AD**: Life extension, human rights, and the rational refinement of repugnance. *J Med Ethics* 2005;31:659–663.
9. **Flory JH, Kitcher P**: Global health and the scientific research agenda. *Philos Public Aff* 2004;32:36–65.
10. **Holliday R**: Ageing research in the next century. *Biogerontology* 2000;1:97–10.
11. **Franco OH, Kirkwood TB, Powell JR, Catt M, Goodwin J et al.**: Ten commandments for the future of ageing research in the UK: a vision for action. *BMC Geriatrics* 2007;7:10.
12. *Futureage: a road map for ageing research*. University of Sheffield, RU, European Commission’s; 2010 (acceso: 13 de junio de 2013); *Road map for European ageing research*. Disponible en: <http://www.futureage.group.shef.ac.uk/road-map.html>.
13. Alzheimer’s Disease International: 2009 (acceso: 28 de junio de 2013); *The global economic impact of dementia*. Londres, Alzheimer’s Disease International. Disponible en: <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010.pdf>.

14. **Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D et al.:** Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol* 2008;7:812–826.
15. **Rait G, Walters K, Bottomley C, Petersen I, Iliffe S et al.:** Survival of people with clinical diagnosis of dementia in primary care: cohort study. *BMJ* 2010;341:c3584.
16. **Bamford C, Lamont S, Eccles M, Robinson L, May C et al.:** Disclosing a diagnosis of dementia: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:151–169.
17. **Iliffe S, Manthorpe J, Eden A:** Sooner or later? Issues in the early diagnosis of dementia in general practice: a qualitative study. *Fam Pract* 2003;20:376–381.
18. **Olazarán J, Reisberg B, Clare L et al.:** Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:161–178.
19. **Tsitsopoulos PP, Marklund N:** Amyloid- β peptides and tau protein as biomarkers in cerebrospinal and interstitial fluid following traumatic brain injury: a review of experimental and clinical studies. *Front Neurol* 2013;4:79.
20. **Juárez CT, Sánchez AR, Sánchez GS, García PC et al.:** Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in the Mexican population. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;34:271–281.
21. **Salomon JA, Wang H, Freeman MK, Vos T, Flaxman AD et al.:** Healthy life expectancy for 187 countries, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2144–2162.
22. **Wagner FA, González GC, Sánchez GS, García PC, Gallo JJ:** Enfocando la depresión como un problema de salud pública en México. *Salud Ment* 2012;35:3–11.
23. **Unutzer J:** Clinical practice. Late-life depression. *N Engl J Med* 2007;357:2269–2276.
24. **García PC, Wagner FA, Sánchez GS, Juárez CT, Espinel BC et al.:** Depressive symptoms among older adults in Mexico City. *J Gen Intern Med* 2008;23:1973–1980.
25. **Pérez Zepeda MU, Arango Lopera VE, Wagner FA, Gallo JJ, Sánchez GS et al.:** Factors associated with help seeking behaviors in Mexican older individuals with depressive symptoms: a cross sectional study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013. (En prensa.)
26. **García PC, Wagner FA, Sánchez GS, Espinel BC, Juárez CT et al.:** Late-life depressive symptoms: Prediction models of change. *J Affect Disord* 2013 pii:S0165-0327(13)00365-0.
27. **Castillo ML, García PC, Juárez CT, Rosas CO, Rabay GC et al.:** Anthropometric measurements and nutritional status in the healthy elderly population. En: Preedy, Victor R (eds.). *Handbook of anthropometry: physical measures of human form in health and disease*. Nueva York, Springer, 2012.
28. **Sánchez GS, García PC, Duque López MX et al.:** Anthropometric measures and nutritional status in a healthy elderly population. *BMC Public Health* 2007;7:2.
29. **Rosas CO, Juárez CT, Ruiz AL, García PC, Vargas AG et al.:** Overweight and obesity as markers for the evaluation of disease risk in older adults. *J Nutr Health Aging* 2012;16:14–20.
30. **Palma O, Shamah Levy T, Franco A, Olaiz G, Méndez RI:** Metodología. En: *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT-2006)*. Instituto Nacional de Salud Pública, 2006:19–33.
31. **Bressler R, Bahl J:** Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1564–1577.
32. **Spinewine A, Schamader K, Barber N, Hughes C, Lapane K et al.:** Appropriate prescribing in elderly people: How well can I be measured and optimized? *Lancet* 2007;370:173–184.
33. **Mallet L, Spinewine A, Huang A:** The challenge of managing drug interactions in elderly

- people. *Lancet* 2007;370:185–191.
34. **Rosas CO, García PC, Sánchez GS, Vargas AG, Gutiérrez RL et al.:** The relationship between potential drug–drug interactions and mortality rate of elderly hospitalized patients. *Rev Invest Clin* 2011;63:564–573.
 35. **Sánchez AR, Sánchez GS, García PC, García GJ, Rivera GB et al.:** Drug–drug interactions at hospital admission in geriatric patients in a single facility: A retrospective study. *Int J Clin Pharm Ther* 2012;50:426–430.
 36. **WHO:** *Promoting rational use of medicines: core components*. Ginebra, World Health Organization, 2002.
 37. **Kaur S, Mitchell G, Vitetta L, Roberts MS:** Interventions that can reduce inappropriate prescribing in the elderly: a systematic review. *Drugs Aging* 2009;26:1013–1028.
 38. **Petersen PE, Kandelman D, Arpin S, Ogawa H:** Global oral health of older people—call for public health action. *Community Dent Health* 2010;27:257–267.
 39. **Sánchez GS, Juárez CT, Heredia PE, García PC:** *El envejecimiento de la población y la salud bucodental. Breviarios de Seguridad Social*. México, Centro Interamericano de Estudios de Seguridad Social, 2013.
 40. **Medina Solís CE, Pérez NR, Maupomé G, Ávila BL, Pontigo Loyola AP et al.:** National survey on edentulism and its geographic distribution, among Mexicans 18 years of age and older (with emphasis in WHO age groups). *J Oral Rehabil* 2008;35:237–244.
 41. **Wilczyńska-Borawska M, Mayszko J, Cylwik-Rokicka D, Myśliwiec M:** Prosthetic status and treatment needs for lost masticatory function in haemodialysis patients. *Arch Med Sci* 2012;8:81–87.
 42. **Colussi CF, Freitas SFT, Calvo MCM:** Perfil epidemiológico da cárie e do uso e necessidade de prótese na população idosa de Biguaçu, Santa Catarina. *Rev Bras Epidemiol* 2004;7:88–97.
 43. **Sánchez GS, de la Fuente HJ, Juárez CT, Mendoza JM, Reyes MH et al.:** Oral health service utilization by elderly beneficiaries of the Mexican Institute of Social Security in México city. *BMC Health Serv Res* 2007;7:211.
 44. **Sánchez GS, Juárez CT, Reyes MH, De la Fuente HJ, Solórzano SF et al.:** Estado de la dentición y sus efectos en la capacidad de los ancianos para desempeñar sus actividades habituales. *Salud Pública Mex* 2007;49:173–181.
 45. **Sánchez GS, Reyes MH, Juárez CT, Espinel BC, Solórzano SF et al.:** A prediction model for root caries in an elderly population. *Community Dent Oral Epidemiol* 2011;39:44–52.
 46. **Fried LP, Tangen CM, Waltson J et al.:** Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci* 2001;56A:M146–M156.
 47. **Masel MC, Ostir GV, Ottenbacher KJ:** Frailty, mortality, and health–related quality of life in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:2149–2153.
 48. **Baztán Cortés JJ, González Montalvo JL, Solano Jaurrieta JJ et al.:** Health care to frail elderly: from theory to scientific evidence. *Med Clin (Barc)* 2000;115:704–717.
 49. **García González JJ, García PC, Franco MF et al.:** A frailty index to predict the mortality risk in a population of senior Mexican adults. *BMC Geriatr* 2009;9:47.
 50. **Sánchez GS, Sánchez AR, García PC, Rosas CO, Ávila FJA et al.:** Frailty in Mexican community–dwelling elderly. *Geriatr Gerontol Int* 2013 (en prensa).
 51. **Zweifel P, Breyer F:** *Health economics*. Nueva York, Oxford University Press, 1997.
 52. OCDE: *Health at a glance 2011: OECD Indicators, OECD; 2011*. (Consultado el 31 mayo de 2013.) Disponible en: http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2011-en.
 53. OCDE: *Review of health systems*. México, OCDE, 2005.
 54. *Informe al Ejecutivo Federal y al Congreso de la Unión sobre la situación financiera y los*

- riesgos del Instituto Mexicano del Seguro Social 2010–2011*. México, IMSS, 2011.
55. **López OM, García PC, Granados GV, García GJJ, Pérez ZMU**: Economic burden to primary informal caregivers of hospitalized older adults in Mexico: a cohort study. *BMC Health Services Research* 2013;13:51.
 56. **González GC, Sánchez GS, Juárez CT et al.**: Health care utilization in the elderly Mexican population: expenditures and determinants. *BMC Public Health* 2011;11:192.
 57. **Mould Quevedo JF, García PC, Contreras HI, Juárez CT, Espinel BC et al.**: Direct costs associated with the appropriateness of hospital stay in elderly population. *BMC Health Services Research* 2009.

La investigación epidemiológica en el IMSS y el origen de sus preguntas de investigación. Una narrativa histórica

*Juan Manuel Mejía Aranguré, Arturo Fajardo Gutiérrez,
Jorge Escobedo De la Peña*

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES

Desde sus orígenes la investigación epidemiológica ha sido una disciplina ecléctica que ha permitido que diferentes áreas de conocimiento converjan para tratar de identificar la frecuencia y los determinantes de la salud en las poblaciones humanas.¹ Esto ha derivado en diferentes enfoques de la investigación epidemiológica. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se tiene las tres grandes ramas de la epidemiología, la cual ha fortalecido el quehacer de la investigación institucional. Estas tres grandes ramas son la epidemiología clínica, la epidemiología molecular y la epidemiología en sistemas de salud. Esta última se aborda en el capítulo 25 de este libro, por lo que no se mencionará en este punto.²

Para entender la epidemiología y sus derivaciones es importante comprender el objeto del estudio y la extrapolación de los hallazgos que se requiere hacer. Podría decirse que existen tres objetos que potencialmente pueden ser estudiados a través de la investigación epidemiológica, pero sólo hay una extrapolación: la población.³ Los tres objetos en los que puede enfocarse la investigación epidemiológica son la población, el individuo y la molécula o un proceso fisiológico.

La epidemiología clásica tiene como objeto la población, entonces se describe la información desde la población para inferir sobre la población misma. Por ejemplo, cuando se desea describir la frecuencia de una enfermedad, al detallar una incidencia ésta se define como la velocidad a la que se va enfermando una población. En ésta se tiene como numerador el número de casos nuevos de la enfermedad en un determinado tiempo y como denominador la población en riesgo

por el periodo de tiempo estudiado.² Con esto se obtiene la información de la población que hace posible su comparación con otras poblaciones, y hace posible la comparación con la misma población pero en diferente periodo de tiempo. En todo momento lo que se está describiendo es la población; a pesar de que dicha incidencia se puede dar por sexo o por grupos de edad, el análisis es a nivel poblacional: de la cantidad de hombres que hay en tal población, cuántos desarrollaron la enfermedad, etc.

Los estudios analíticos de poblaciones permiten realizar estudios transversales, de cohortes y casos y controles.

Al tener una población total e identificar en ella a un grupo de individuos enfermos y a otro no, o con otra enfermedad, e identificar a través de un instrumento si esta población estuvo expuesta o no a un factor de riesgo, esto permite realizar un estudio transversal analítico. Su principal ventaja será el tiempo en el que se pueda realizar, pero su mayor desventaja es que algunos casos habrán muerto antes de que se haya realizado el estudio, o algunos individuos expuestos no habrán tenido tiempo suficiente para desarrollar la enfermedad, lo que originará sesgos que impedirán interpretar de manera adecuada los resultados del estudio.⁴

Por otro lado, los estudios de cohorte son aquellos en los que la población ha sido dividida de manera desconocida en un grupo expuesto y otro no expuesto a un factor que se presume que es la causa de una enfermedad; desde el punto de vista epidemiológico, esto significa que se incrementa la frecuencia de una enfermedad en la población que se expone al factor en comparación con el grupo que no se expone al factor. Su mayor ventaja es que se puede identificar con mayor validez qué individuos están expuestos y cuáles no al factor de interés. Se puede asegurar que los grupos de estudio están libres de la enfermedad en el momento del inicio de la enfermedad, lo cual es una base fundamental para asegurar que un factor pueda ser la causa de la enfermedad, que esté presente antes del desarrollo de la enfermedad. No obstante, dado que son desconocidas las circunstancias o variables que determinan que un grupo de personas se exponga y otro no, esas mismas variables pueden estar ocasionando el desarrollo de la enfermedad y ser la razón de que un grupo de personas tenga una mayor frecuencia de la enfermedad, no tanto la variable de interés. A este fenómeno se le llama confusión, y es una de las razones fundamentales por las cuales puede aparecer inconsistencia en la identificación de asociaciones no reales entre un factor de interés y un evento. El establecer seguimientos en poblaciones humanas no es sencillo, dado que algunos individuos necesitan emigrar de la población donde se está desarrollando el estudio y otros se cansan de ser parte de un estudio de investigación y lo abandonan. Estas pérdidas de seguimiento también generan sesgos que pueden afectar la validez de los resultados del estudio.⁵

Los estudios de casos y controles son el diseño más representativo de la epidemiología moderna y consisten en la inclusión de un grupo de personas que tienen

una condición, muchas veces una enfermedad, y un grupo que no tiene esa condición. Para evitar posibles sesgos se persigue que tales individuos con la condición (que reciben el nombre de casos) sean casos nuevos (incidentes, en el argot epidemiológico), para evitar que las condiciones que ocurrieron después del inicio de la enfermedad sean asociadas por la población como si hubieran sido la causa de la enfermedad, cuando en realidad son la consecuencia. El reto más grande en este tipo de estudio está en identificar un grupo de personas que puedan ser consideradas el grupo “control” o el grupo de los controles. El mejor grupo de controles es aquel que se puede seleccionar aleatoriamente desde la población de donde surgieron los casos. La idea es que este grupo de controles sea idéntico al grupo de casos si este grupo de casos no se hubiera expuesto al factor de riesgo. En este sentido el grupo de controles debe tener la misma probabilidad de haber desarrollado la enfermedad si hubiera tenido la misma experiencia de exposición que los casos. Su principal ventaja es que no es necesario esperar a que un factor genere el desarrollo de un evento, dado que ya todos los “casos” tienen la condición. Su desventaja mayor es que la mayor parte de las personas que hacen este tipo de estudios no los planean bien, los creen muy sencillos y provocan sesgos que no deberían ocurrir si se hubiera planeado bien el estudio. Los sesgos que tienen que ver con la precisión del recuerdo acerca de las variables que pudieron haber provocado el desarrollo de la enfermedad, el no incluir todos los casos que representan a la población donde se está llevando a cabo el estudio y la mala selección de controles son la principal fuente de sesgos en este tipo de estudios.⁶

Este tipo de diseños describe a la epidemiología. Son estudios que se hacen en la población para extrapolarse a la población. La conclusión de estos estudios se interpreta como un factor que incrementa la frecuencia de la enfermedad en una población.³

¿La epidemiología clínica tiene los mismos diseños que la epidemiología clásica? Sí. La diferencia está en su unidad de análisis y la extrapolación de los resultados.⁷

El ensayo clínico aleatorizado ciego y enmascarado es el diseño estándar de oro en la investigación clínica; no obstante, no todo se puede resolver con un ensayo clínico aleatorizado. Los que argumentan que el ensayo clínico aleatorizado es el estándar de oro de los diseños de investigación no toman en cuenta que hay cuatro propósitos fundamentales en la investigación clínica:

1. Los estudios de tratamiento, donde mejor se aplica que el estándar de oro es el ensayo clínico aleatorizado.
2. De causalidad, donde se ha puesto en tela de juicio que el ECA sea un buen diseño por las implicaciones éticas, y porque se deja fuera una gran cantidad de factores que influyen en el desarrollo de una enfermedad o en la aparición de un evento.

3. Los estudios sobre pruebas diagnósticas.
4. Los estudios de factores pronósticos.⁸

En todos estos estudios el “objeto” del estudio es el paciente. Aquí, evidentemente, si la cuenta de leucocitos al diagnóstico es un factor pronóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños, no es para la población sino para los pacientes con LLA.

¿La epidemiología molecular tiene los mismos diseños que la epidemiología clásica? Podría tenerlos, pero se ha centrado más en los estudios transversales y de casos y controles, aunque cada vez hay un mayor ejemplo de estudios de cohortes.⁹

Aquí la unidad de análisis es la molécula, no obstante que no es el “objeto” del estudio. Es decir, la diferencia de la epidemiología molecular y la disciplina de la biología molecular es que esta última trata de explicar la forma en que se relacionan las moléculas en el desarrollo de un proceso biológico. En la epidemiología molecular sólo se describe cómo esa molécula interactúa con un factor ambiental o se distribuye entre los enfermos o los no enfermos. Para algunos la epidemiología molecular es el uso de las herramientas de la biología molecular, para tratar de entender las vías que sigue un factor ambiental para provocar una enfermedad (denominado por algunos la caja negra), o tan sólo para identificar si esa molécula determina que un grupo de individuos expuestos se enferme y otro grupo de expuestos no desarrolle la enfermedad.¹⁰

OBJETIVO

Describir a través de una perspectiva histórica cómo la investigación epidemiológica es alimentada por la clínica, la biología molecular y las necesidades de la población. La historia de la epidemiología en el IMSS puede visualizarse desde estos tres grandes panoramas y como ejemplo puede narrarse la investigación que el IMSS ha desarrollado en el campo de las leucemias infantiles.

La Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica surge del área de epidemiología clínica de la Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”. Es importante describir esta historia porque las preguntas de investigación surgen como una necesidad y en ese momento el primer interés estaba enfocado en las infecciones de los niños con leucemia linfoblástica aguda. Los investigadores se centraron en las leucemias linfoblásticas agudas porque eran la patología que con más frecuencia se presentaba en el Hospital de Pediatría y además eran la principal causa de muerte en estos niños. No obstante, su primer intento de estudio en

este grupo de pacientes fue un fracaso. El primer estudio en estos niños era identificar los factores psicosociales que influían en el desarrollo de infecciones. Buscaron factores psicosociales porque el autor estaba haciendo una maestría en sociomedicina y se creyó en su momento que lo mejor era darle un enfoque de acuerdo con el posgrado. No obstante, los resultados fueron infructuosos.

El origen de las preguntas de investigación en epidemiología, como en otras áreas del conocimiento, no sólo implica estudiar algo relevante, interesante, sino además algo donde se tenga un gran *background* que permita imprimirle a una pregunta esa parte de novedad.^{11,12}

Entonces uno de los fundadores de la Unidad tenía el *background* en nutrición, lo cual se explotó. Ya habiéndose empapado en el tema de las leucemias les fue posible llegar a una pregunta relevante, identificar qué factor influía más para el desarrollo de alteraciones nutricionales en los niños con LLA, si era el tratamiento o la enfermedad por sí misma. Ese estudio le permitió al autor tener la primera publicación con trascendencia internacional.¹³

Muchos grupos de investigación clínica sufren por obtener su primera publicación relevante a nivel internacional. Una pregunta factible, interesante, novedosa, ética y relevante con la metodología apropiada permitirá que se pueda conseguir ese tipo de publicaciones.¹¹

La epidemiología brinda el potencial metodológico suficiente para desarrollarse en cualquier ámbito de la investigación. No obstante, una buena metodología no hace investigadores, se requiere un *background*. En la última edición de su libro *Epidemiología clínica*, que se volvió un *best-seller* entre los amantes de la epidemiología clínica, Sackett describe que no se puede hacer una buena pregunta de investigación si no se tiene un buen bagaje de conocimientos; incluso él recomienda iniciar un protocolo por una revisión sistemática, de donde pueda decirse de dónde se parte.¹² Foucault decía: el ojo no puede ver lo que la mente no sabe,¹⁴ se necesita saber para poder ver.

Al estudiar las leucemias se sabía que eran la patología más vista en el hospital, que se veían muchas, pero las preguntas eran: ¿Acaso veremos más de lo que ven en otras partes del mundo? ¿Veremos lo mismo? Esto condujo a realizar por parte del Dr. Arturo Fajardo el primer estudio a nivel nacional para tratar de identificar cuál era la incidencia de los cánceres infantiles en niños atendidos en hospitales de la ciudad de México.^{15,16}

Del primer estudio salieron varias publicaciones, nacionales e internacionales, pero había un problema: se sabía que metodológicamente no se había hecho de la mejor manera.¹⁷

Los revisores y la crítica a los artículos de los autores, así como el estudio, la preparación y los cursos internacionales, les hicieron ver qué faltaba, que lo bueno no era intentar abarcar todo el país, como en algún momento se sintieron profundamente tentados a hacer. No eran muchos casos, eran los que había, aunque

fueran pocos, pero bien contados, con calidad, que al decir que eran los casos de la ciudad de México fueran los casos de la ciudad de México, y si sólo podían decir que del IMSS, entonces sólo dirían que eran los del IMSS. Pero se trata de más de 40% de la población mexicana y en el Distrito Federal sin duda representan más de la mitad de la población. Entonces no era descabellado pensar en tener un registro del IMSS del cáncer infantil en el IMSS, aunque esta historia la cuenta mejor el Dr. Fajardo.^{18,19}

Ahora ya sabían que el cáncer en niños tenía en general una incidencia similar a la del resto del mundo desarrollado, pero empezaron a ver diferencias. Las grandes diferencias estaban precisamente en las leucemias linfoblásticas agudas (LLA), donde se tenía una incidencia superior a la reportada en ciudades de los países desarrollados. Hicieron un corte en el año 2000, otro para 2002 y la incidencia era más alta que la reportada en otras partes del mundo.^{20,21}

Pensaron si sería que la población al tener un hijo con el diagnóstico de leucemia busca de una u otra manera darse de alta en el IMSS y eso artificialmente alza la frecuencia de leucemias en la ciudad de México en el IMSS. En 2000 hicieron el primer intento por un registro prolectivo de casos de leucemia en niños residentes de la ciudad de México. Con la experiencia ganada en el registro institucional ahora tenían la oportunidad de extenderse a todos los hospitales de la ciudad de México.²²

La sorpresa fue la gran colaboración que encontraron en todos los médicos hematólogos y oncólogos que atendían leucemias en la ciudad de México. Todos arrojaron la idea. Empezaron a identificar la frecuencia de leucemias agudas en toda la ciudad de México. El resultado fue el mismo, validaron el registro del IMSS y al mismo tiempo corroboraron que la ciudad de México es el lugar donde hay la frecuencia más elevada de leucemias en el mundo.²²

Pero la pregunta era evidente: ¿Cuál es la razón de esto? ¿Por qué hay más leucemias que en otras partes del mundo? Se volvió al *background*, se revisó la literatura y se vio que todo estaba lleno de inconsistencias. Sólo se sabía que las radiaciones *in utero* y el síndrome de Down eran factores de riesgo para desarrollar leucemia en la infancia.²³

Pero entonces vino la epidemiología molecular, la caja negra se presentó como una tentación para intentar abrirla, pero no era sencillo. No sabían biología molecular, no obstante se preguntaron si habría algún marcador parecido a un marcador molecular que clínicamente fuera útil para identificar la interacción entre los factores ambientales y los genes para el desarrollo de la leucemia. Había algunos genes candidatos, el ALL1 recién se había descrito, pero la respuesta estaba allí en la clínica: el síndrome de Down; no se sabía cuáles eran los genes participantes, no se podían medir, pero sí se sabía que sólo 2% de los niños Down desarrollaban leucemia. Sin necesidad de hacer biología molecular podrían probar la hipótesis de que la interacción entre la susceptibilidad genética y la exposición

ambiental era la causa de que un niño desarrollara leucemia. A esto posteriormente se lo denominó estudio de casos y controles pareado por la susceptibilidad.²⁴

Nuevas áreas de oportunidad se abrieron frente a los investigadores. Se volvieron el primer grupo en el mundo en mostrar que los factores ambientales influían en el desarrollo de la leucemia en el niño con síndrome de Down.²⁵ Pero esto no quedó sólo en un artículo (que además se había presentado en la revista más importante en el campo de las leucemias), sino que además esto derivó en una difusión por los medios.²⁶ Después llegó la invitación por parte de las sociedades de la lucha contra el tabaco en el D. F. y parte del trabajo de los investigadores se usó para evitar que en los lugares públicos donde hubiera niños se permitiera el uso del cigarro.

En particular lo que caracteriza a la epidemiología es que la investigación pueda ser tomada en cuenta por los políticos encargados de las decisiones en salud pública, de lo cual este estudio pudo ser tomado como ejemplo, lo que incluso en diferentes conferencias al respecto permitió señalar que la prevención del cáncer infantil podría ser una realidad si se dejara de fumar frente a los hijos y si al decidir tener un hijo se dejara de fumar y de consumir bebidas alcohólicas al menos un año antes de la concepción de los hijos. Con ello sin duda se podría llegar a la disminución de los casos de cáncer infantil asociados con estos factores.

Los resultados obtenidos de estos estudios han llevado a corroborar los resultados, ahora en la población que no tiene síndrome de Down; esto atrajo a los interesados en el área a colaborar con el grupo. Actualmente se está llevando a cabo uno de los estudios más grandes en el mundo que pretende establecer la relación entre los diferentes factores ambientales y el desarrollo de leucemia en la infancia.

Entre las personas que se acercaron están los biólogos moleculares, con quienes empezaron a programarse nuevos proyectos de investigación. El primer trabajo fue identificar la frecuencia de rearrreglos génicos en la población del IMSS.²⁷ Fue un trabajo interesante, que traía una gran luz sobre la posibilidad de que la frecuencia de rearrreglos génicos más graves fuera más frecuente en la población y que esto estuviera corroborado con un aspecto clínico previamente observado: que las LLA clasificadas como de alto riesgo eran más frecuentes en la población mexicana.

Éste era un ejemplo de cómo la epidemiología clínica y la epidemiología molecular convergían al tratar de resolver un problema descrito por la epidemiología clásica. Pero una vez más la epidemiología molecular alimentaba a la epidemiología clásica, ya que con el primer estudio la frecuencia tan elevada de un rearrreglo génico, el MLL/AF4, ponía de manifiesto la posibilidad de que sesgos de selección y el azar pudieran estar provocando una frecuencia tan elevada de un rearrreglo génico.²⁷

Esto llevó a los investigadores a planear un nuevo estudio, pero ahora a nivel de población, pero que además abarcara todas las instituciones de salud de la ciu-

dad de México, para tratar de identificar la frecuencia de los rearrreglos génicos en la población mexicana. Estos resultados no están listos, pero han permitido visualizar otro de los aspectos que manifiestan la utilidad de la epidemiología en el tomador de decisiones.

El implementar una tecnología nueva no trae consigo una aceptación inmediata de la población. Si bien no puede darse a conocer los resultados del estudio ya que aún no han sido publicados, sí se puede señalar que a cerca de la mitad de los pacientes incluidos en el registro de leucemias de la ciudad de México no fue posible realizarles un rearrreglo génico, ya que los médicos no proporcionaron las muestras. No es una denuncia a los médicos, sino una muestra de que las herramientas tecnológicas no pueden implementarse en el medio mexicano si antes no hay una alternativa para ellas.

Una aclaración: los rearrreglos génicos en las LLA de los niños han mostrado tener un enorme peso en el pronóstico; no obstante, requieren una quimioterapia individualizada, para lo cual no se han planeado protocolos de tratamiento en la ciudad. El saber qué rearrreglo génico tiene un niño se vuelve interesante para el médico; en algunos casos es importante no obstante no disponer de los medicamentos apropiados para brindar una quimioterapia individualizada, lo cual se vuelve desmotivante para el médico, y no se ve como imprescindible su realización ya que finalmente no se considera que esto repercuta en la atención de los niños. La epidemiología siempre se ha adelantado a la medicina básica y a la atención médica, pero en manos de los médicos es su mejor herramienta y aliada para planear estrategias de atención y de adiestramiento al personal.

Este estudio también ha dejado ver que los rearrreglos génicos no son frecuentes (como se esperaba de acuerdo con lo reportado en la literatura), por lo que el llegar a realizarlos de manera rutinaria debiera conducir a un análisis de costo–efectividad y costo–utilidad para saber si en todos los pacientes se requiere implementar esta herramienta diagnóstica que hoy brinda la epidemiología molecular.

Además, al no ser tan frecuentes los rearrreglos génicos de las leucemias, esto lleva a identificar que no son tan frecuentes los descritos en la literatura, aunque es muy probable que existan genes no descritos previamente que sean frecuentes en la población mexicana. Este proyecto se ha denominado *Proyecto Genoma LLA México* y sin duda arrojará resultados muy interesantes. Una vez más es la muestra de cómo la epidemiología clásica lleva al desarrollo de nuevas áreas de investigación y dirige la investigación básica para convertirla en epidemiología molecular, una investigación eminentemente aplicada ya que surge de una necesidad compartida entre la epidemiología clásica y la epidemiología molecular.

Volviendo al ejemplo que inició la aventura con las LLA, no sólo había diferentes alteraciones nutricionales en los niños con LLA, sino además se empezó a ser conscientes de una realidad: los niños desnutridos tenían un mayor riesgo de morir durante las primeras fases de tratamiento de la enfermedad. En el mundo

la letalidad de la LLA durante las primeras fases de quimioterapia era de entre 0.1 y 1.0%; en el IMSS la frecuencia era de 6% y la Secretaría de Salud reportaría después una mortalidad de 16%. Muy grave hallazgo, pero una vez más la epidemiología clínica daba una pauta para entender que no era suficiente atender a los pacientes; la atención *per se* no hace la investigación y los artículos no se escriben solos. No basta ser un experto para ser un investigador, se necesita además de todo esto estar en la frontera del conocimiento y sistematizar la forma en que se van a recopilar los datos de un estudio.

Algún inexperto en investigación pensará que lo único que necesita en la investigación es darse un tiempo para revisar los expedientes de sus casos y eso lo conducirá a realizar un gran artículo. Pronto se despertará y se dará cuenta de que la falta de sistematización en la forma en que se recopila la información de los pacientes trae como resultado que las variables más importantes del estudio falten en un gran número de expedientes, o que incluso falten muchos expedientes o que estén mal llenados.

Sin planeación no se puede hacer investigación. Para ser un buen investigador hay que saber hacer buenos protocolos de investigación; sólo sistematizando la recopilación de la información se llegará a ser un buen investigador.¹¹ Los autores realizaron sus estudios en dos de los hospitales que tenían los mejores archivos y que además les permitieron más fácilmente tener acceso a sus datos.²⁸

La desnutrición es un factor de riesgo para que los niños con leucemia aguda mueran tempranamente. Este hallazgo trajo tesis de maestría y doctorado asociadas a esta línea, pero por desgracia no ha traído cambios importantes en los pacientes. Algunos recomiendan suplementos alimenticios durante las primeras fases de la quimioterapia, pero ¿cuál es la evidencia de que eso sirva? ¿Para eso sirve la investigación, para dar propuestas vagas de cómo resolver un problema de la atención médica? Es evidente que no. Pero además de ser parte de un proyecto de investigación, de ser parte de las publicaciones, lo que hace falta es que un clínico tome como suyos los resultados de un estudio y esto lleve a nuevos estudios, evidencias que permitan tomar la mejor decisión en la atención de los pacientes.

Pero quien piense que los investigadores sólo están conscientes de su tema de investigación, donde puede considerarse que son expertos, se equivoca; los investigadores están conscientes de que la sociedad pasa por problemas de salud, algunos graves, muy graves, que ponen en peligro de muerte no sólo a la población sino también a sus familias, a ellos mismos, por lo que los epidemiólogos no sólo están dispuestos en un momento a dejar sus líneas de investigación, sino además a sublimar su esfuerzo por el bien de la población. Este caso se vivió con la pandemia de influenza A(H1N1)pdm09. Varios epidemiólogos, incluyendo tres investigadores, fueron concentrados para analizar los datos que se generaban en el IMSS sobre la pandemia de influenza. El reto era describir la enfermedad.

Parece sencillo, pero una vez más no basta con conocer la estadística, usar un *software* y esperar que la computadora dé algo que les sea atractivo a los lectores. Este caso era fundamental que les fuera útil a los tomadores de decisiones.

La tarea volvió al principio, a hacer una revisión sistemática de la influenza. Esto parece absurdo cuando alrededor había una multitud que salía todos los días a las 12, a medianoche; algunos no salían más que a bañarse y cambiarse y mientras uno está leyendo cualquiera diría que estos investigadores sólo se la pasan detrás de un escritorio leyendo. Pero no se puede dar una respuesta sin tener las bases. No se puede analizar algo y hacerlo útil sin que se tenga que meditar, estudiar, meditar, orar. Se tenía mucha información y se empezó por describirla tal como lo dice la epidemiología clásica: tiempo, lugar, persona. El IMSS es maravilloso, es la única institución que cuenta con una infraestructura con un orden, pero sobre todo con gente comprometida a la que se le pueda llamar a las 9, a las 10 de la noche, y si no tienen un dato se comprometen a obtenerlo. Ésa es la institución de los autores, de la que se sienten profundamente orgullosos.

La información se analizó, es verdad que de manera sencilla, pero ni la introducción ni la discusión se escribieron solas; para eso hubo que hacer esa revisión y pasó, y a la revista *Lancet* le interesó publicar esta información.²⁹ Es verdad que para hacer una publicación en este tipo de revistas no sólo hay que tener el conocimiento y la metodología; hay que estar en un momento histórico, donde otros no se hayan preguntado lo que se está preguntando uno, donde otros no hayan escrito lo que está escribiendo uno: lo más importante para publicar en estas revistas es ganarles a los demás. Ya habían ganado los del *New England Journal of Medicine* y por eso no se envió allá; el primer intento fue el *Lancet* y ahí se publicó.

La investigación tiene una parte artística, de inspiración divina. Popper la describe como una parte intuitiva donde se te ocurre algo, pero donde crees que puede ser algo grande.³⁰ Lo que se publicó en ese artículo quizá no sea algo grande, pero *Lancet* lo aceptó y lo publicó y *Lancet* es grande. Más grande que los que criticaron lo que se publicó ahí.

Los resultados hicieron ver que la mayor mortalidad de esta pandemia se había dado en el centro del país; zonas de México con el mismo número de casos no habían padecido lo mismo que ahora se veía en la población. Algo hizo pensar que había mecanismos de susceptibilidad que tendrían mayor repercusión en la población de la ciudad de México y esto llevó a planear un estudio para identificar si había genes asociados a la susceptibilidad y la influenza. Esto no lo puede hacer la epidemiología clásica; era una pregunta clínica: ¿qué hizo que unos pacientes se complicaran más que otros? Pero la respuesta es molecular. Esto llevó a desarrollar tesis de doctorado y posdoctorado.

Se recibió el apoyo de los tomadores de decisiones que financiaron el proyecto, lo que trajo como resultado varias publicaciones, algunas de las cuales siguen en proceso.

CONCLUSIONES

La investigación epidemiológica en el IMSS es un continuo entre las necesidades de los hospitales y de la población. La investigación epidemiológica no puede surgir como un interés aislado, egoísta, de alguien que sólo quiere saber. La investigación epidemiológica es la respuesta a las preguntas de la población, es la ayuda al clínico y al tomador de decisiones para tomar decisiones informadas, y es el auxiliar de la biología molecular para que su investigación sea aplicada en los problemas vigentes de la población.

REFERENCIAS

1. **MacMahon B, Trichopoulos D:** Epidemiología. En: *Epidemiología*. Madrid, Marban, 2001:1–18.
2. **Rothman KJ, Greenland S, Lash TL:** Introduction. En: *Modern epidemiology*. Filadelfia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2008:1–2.
3. **Rothman KJ, Greenland S, Poole C, Lash T:** Causation and causal inference. En: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (eds.): *Modern epidemiology*. Filadelfia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2008:5–31.
4. **Rothman KJ, Greenland S, Lash TL:** Types of epidemiologic studies. En: *Modern epidemiology*. Filadelfia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2008:87–99.
5. **Rothman KJ, Greenland S:** Cohort studies. En: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (eds.): *Modern epidemiology*. Filadelfia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2008:100–110.
6. **Rothman KJ, Greenland S, Lash TL:** Case–control studies. En: *Modern epidemiology*. Filadelfia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2008:111–127.
7. **Weiss NS:** Clinical epidemiology. En: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (eds.): *Modern epidemiology*. Filadelfia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2008:641–651.
8. **Cummings SR, Grady D, Hulley SB:** Designing a randomized blinded trial. En: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB (eds.): *Designing clinical research*. Filadelfia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2007:147–161.
9. **Knoury MJ, Millikan R, Gwinn M:** Genetic and molecular epidemiology. En: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (eds.): *Modern epidemiology*. Filadelfia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2008:564–579.
10. **Mejía AJM, Fajardo GA, Ortega AMC:** “Black–box” epidemiology. *Epidemiology* 2005;16:418–419.
11. **Cummings SR, Browner WS, Hulley SB:** Conceiving the research question. En: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB (eds.): *Designing clinical research*. Filadelfia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2007:17–26.
12. **Haynes B:** Conducting systematic reviews. En: Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P (eds.): *Clinical epidemiology. How to do clinical practice research*. Filadelfia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006:15–48.
13. **Mejía AJM, Fajardo GA, Bernáldez RR, Rodríguez ZMC, Espinoza HL et al.:** Nutritional state alterations in children with acute lymphoblastic leukemia during induction and consolidation of chemotherapy. *Arch Med Res* 1997;28:273–279.
14. **Foucault M:** *El nacimiento de la clínica: Una arqueología de la mirada médica*. 3ª ed. México, Siglo XXI, 1989.

15. **Fajardo GA, Mejía AM, Gómez DA, Mendoza SH, Garduño EJ *et al.***: Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982–1991). *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:507–516.
16. **Fajardo GA, Mendoza SH, Valdez ME, Mejía AM, Yamamoto KL *et al.***: Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:57–66.
17. **Fajardo GA, Navarrete MA, Reynoso GM, Zarzosa Morales ME, Mejía AM *et al.***: Incidence of malignant neoplasms in children attending Social Security Hospitals in Mexico City. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:208–212.
18. **Fajardo GA**: Por qué y cómo se llevó a cabo el registro de cáncer en niños. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49(Supl 1):S3–S26.
19. **Fajardo GA**: Evaluación de la calidad del registro de cáncer. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49(Supl 1):S121–S124.
20. **Mejía AJM, Bonilla M, Lorenzana R, Juárez OS, de Reyes G *et al.***: Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: Population-based data. *BMC Cancer* 2005;5:33.
21. **Fajardo GA, Juárez OS, González MG, Palma PV, Carreón CR *et al.***: Incidence of cancer in children residing in 10 jurisdictions of the Mexican Republic: Importance of the Cancer Registry (A population-based study). *BMC* 2007;7:68.
22. **Pérez Saldívar ML, Fajardo GA, Bernáldez RR, Martínez AA, Medina SA *et al.***: Childhood acute leukemias are very frequent in Mexican population: descriptive epidemiology from all boroughs of Mexico City. *BMC Cancer* 2011;11:355.
23. **Mejía Aranguré JM, Ortega Alvarez MC, Fajardo GA**: Epidemiología de las leucemias agudas en niños (Parte I). *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005;43:323–333.
24. **Núñez EJ, Fajardo GA, Buchán DEP, Jiménez HE, Mejía AJM *et al.***: Reply: Comment on ‘Allergy and acute leukaemia in children with Down syndrome: a population study. Report from the Mexican Inter-Institutional Group for the Identification of the Causes of Childhood Leukaemia (MIGICCL)’—A reality or myth or two viewpoints about the association between allergies and acute leukaemia in Down syndrome children. *Br J Cancer* 2013.
25. **Mejía AJM, Fajardo GA, Flores AH, Martínez GMC, Salamanca GF *et al.***: Environmental factors contributing to the development of childhood leukemia in children with Down’s syndrome. *Leukemia* 2003;17:1905–2007.
26. **Eleva tabaco y alcohol riesgo de leucemia en bebés**. En: <http://www.eluniversal.com.mx/articulos/46009.html>. Consultado el 7 de agosto de 2013.
27. **Daniel CA, González BCR, Mejía AJM, Pérez SML, Fajardo GA *et al.***: Genetic rearrangement MLL/AF4 is most frequent in children with acute lymphoblastic leukemias in Mexico City. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1352–1360.
28. **Mejía AJM, Fajardo GA, Reyes RNI, Bernáldez RR, Mejía DAM *et al.***: Malnutrition in childhood lymphoblastic leukemia predicts early mortality during the induction to remission phase of the treatment. *Arch Med Res* 1999;30:150–153.
29. **Echevarría ZS, Mejía AJM, Mar OAJ, Grajales MC, Robles PE *et al.***: Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet* 2009;374:2072–2079.
30. **Popper K**: *The logic of scientific discovery*. Gran Bretaña, Routledge, 2002.

Investigación epidemiológica y en servicios de salud en el IMSS, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”

*Svetlana V. Doubova, Ricardo Pérez Cuevas,
Laura del Pilar Torres Arreola, Hortensia Reyes Morales*

INTRODUCCIÓN

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) mantiene la investigación científica como una actividad sustantiva del quehacer institucional y promueve constantemente la creación de nuevos campos en este ámbito para contribuir a generar conocimiento en las diferentes áreas de la ciencia. Inicialmente la investigación en el IMSS estuvo enfocada en el área biomédica y clínica; en 1994 la introducción de la investigación epidemiológica y en servicios de salud fue el resultado de la convergencia de situaciones específicas:

- a. La necesidad de fortalecer, con un abordaje científico, el conocimiento de los riesgos y la distribución de las condiciones de salud de su población.
- b. La identificación de la magnitud de la compleja problemática que la propia Institución enfrenta constantemente para lograr el equilibrio entre su capacidad de producir servicios de salud y la demanda de su población.
- c. La búsqueda de respuestas efectivas para satisfacer las necesidades de salud de los derechohabientes.
- d. El reconocimiento del valor de la investigación aplicada para proporcionar alternativas de solución basadas en el conocimiento científico.

La investigación epidemiológica y en servicios de salud apoya cabalmente el cumplimiento de la responsabilidad social del IMSS, que es promover, mejorar y mantener el estado de salud de la población derechohabiente. Este tipo de inves-

tigación es pertinente, sobre todo cuando no se conocen alternativas de solución ante problemas específicos que los servicios de salud afrontan, y cuenta con las herramientas conceptuales y técnicas para identificar los determinantes sociales que afectan el estado de salud. Asimismo, permite evaluar las políticas, los sistemas, los programas y los servicios de salud y, en consecuencia, elaborar propuestas para mejorar la eficiencia, la efectividad y la equidad de los servicios. En este sentido, dicho campo de investigación encara problemas de salud pública, lo que le confiere relevancia política para la toma de decisiones en todos los niveles de la función pública en salud.

La investigación epidemiológica y en servicios de salud, al igual que las otras ramas de la investigación, se nutre con la formación de investigadores profesionales a través de los cursos de posgrado, así como con la capacitación de personal de salud en aspectos básicos para la realización de investigación operativa en los servicios. Por ello, la inversión en capital humano para realizar investigación en este campo es altamente rentable. El IMSS apoya de manera permanente a su personal para que se incorpore a cursos de maestría y de doctorado, con lo que la Institución incrementa su masa crítica de investigadores y en consecuencia mejora la calidad de la investigación.

La Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud del CMN “Siglo XXI” (UIESS–Siglo XXI) fue formada en 1994 como parte del proyecto de creación de las primeras cuatro unidades en esta área (Siglo XXI, Occidente, Norte y Noroeste). Actualmente existen siete unidades en México. Desde su creación, la Unidad ha trabajado activamente en tres ámbitos:

1. Desarrollo de proyectos de investigación.
2. Formación de recursos humanos y colaboración con las autoridades para la implementación.
3. La evaluación de programas de salud.

Los 20 años de trabajo de la Unidad abarcan múltiples líneas de investigación que se han desarrollado en congruencia con los requerimientos institucionales y las necesidades de los derechohabientes.

OBJETIVOS

Este capítulo presenta las contribuciones de la UIESS–Siglo XXI en el avance de la investigación institucional en las áreas de epidemiología, servicios de salud y de capacitación y formación de recursos humanos. Además, se trata sobre las perspectivas de este campo de la investigación y de su potencial para aportar en las políticas institucionales de salud.

CONTRIBUCIONES EN EL AVANCE DE LA INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

La investigación epidemiológica es el estudio de la distribución y los determinantes de la enfermedad. Desde el punto de vista epidemiológico, la población afiliada al IMSS presenta el patrón de transición de los países en desarrollo: inicialmente declinación de la mortalidad por enfermedades infecciosas, seguida de declinación de la fecundidad, incremento de la proporción de adultos mayores, incremento de las enfermedades crónicas y degenerativas, y posteriormente reemergencia de enfermedades infecciosas o aparición de enfermedades emergentes, o ambas. Este patrón se refleja en las estadísticas institucionales; las prevalencias de sobrepeso y obesidad, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, diabetes y cáncer tienen una tendencia ascendente.

La temática de la investigación epidemiológica realizada en la UIESS–Siglo XXI ha sido congruente con la transición arriba descrita. Inicialmente los proyectos se enfocaban en enfermedades infecciosas comunes: diarrea e infección respiratoria cuyas complicaciones (en particular en los menores de cinco años de edad) producían elevadas tasas de mortalidad. Los estudios realizados en este tema incluyeron el desarrollo de los instrumentos denominados “autopsias verbales”,^{1,2} cuya principal aplicación derivó en la identificación de la importancia de los procesos de atención como contribuyentes de la mortalidad, así como en propuestas para la mejoría en la calidad de la atención en los servicios de salud. La riqueza de información de las autopsias verbales alentó su incorporación al Programa Sectorial para la Atención a la Salud del Niño. Actualmente estos instrumentos forman parte de la Norma Oficial Mexicana NOM–031–SSA2–1999, Para la Atención a la Salud del Niño.

Las lecciones aprendidas en los primeros estudios de investigación derivaron en la comprensión de la importancia de los determinantes sociales y del propio sistema de salud, lo cual motivó a elaborar preguntas de investigación más complejas. El ingreso, la educación, la producción de salud en el hogar, el empleo, la alimentación, las redes sociales de apoyo y la problemática de género son elementos de la dinámica social que influyen en el estado de salud y que estimularon el diseño y la conducción de diversos estudios de investigación en este campo. Algunos de los trabajos que la UIESS–Siglo XXI desarrolló en esta área comprenden estudios sobre las necesidades de salud en atención primaria mediante el diagnóstico de salud de la familia,³ determinantes familiares de desnutrición en niños que viven en extrema pobreza,⁴ necesidades de salud de las áreas urbanas marginadas,⁵ análisis de redes sociales y su relación con la dependencia funcional en adultos mayores,⁶ y análisis de los factores relacionados con la violencia de pareja en mujeres embarazadas.⁷

CONTRIBUCIONES EN EL AVANCE DE LA INVESTIGACIÓN EN SERVICIOS DE SALUD

El principal objetivo de la investigación en servicios de salud es generar conocimiento científico aplicable a la generación de políticas públicas en salud. Uno de los atributos más importantes de este campo de la investigación es que permite la traducción del conocimiento, cuyo resultado se refleja en acciones concretas. Con esta perspectiva, el primer paso es identificar los cambios poblacionales y epidemiológicos y medir las necesidades de salud con base en el conocimiento de sus determinantes, en los que se incluye al propio sistema de salud. En segundo término, se requiere el diseño y la implementación de intervenciones para la mejora de los servicios, aplicables al contexto de éstos. Por último, es necesaria la evaluación de las intervenciones y la incorporación como programas a gran escala para la mejora del desempeño del sistema de salud.

El trabajo de la UIESS–Siglo XXI está sustentado en los aspectos conceptuales de la investigación en servicios de salud y ha brindado resultados tangibles que ya se reflejan en el quehacer institucional. En forma esquemática, es posible afirmar que la investigación en esta área se ha enfocado en:

- a. Evaluación de la calidad de atención.
- b. Diseño y evaluación de modelos innovadores de atención para mejorar los servicios y los programas de salud.

Evaluación de la calidad de atención

Inicialmente la calidad de atención se evaluaba enfocándose en las conductas prescriptivas para el tratamiento de enfermedades agudas, diarrea e infección respiratoria, mediante la elaboración de criterios explícitos basados en algoritmos de manejo;⁸ posteriormente la evaluación se realizó mediante el diseño, la validación y la aplicación de los indicadores de la calidad. La decisión de utilizar los indicadores se fundamentó en que éstos miden retrospectivamente diferentes aspectos de la atención, están basados en estándares de atención y se construyen utilizando métodos sistemáticos basados en evidencia científica o consejo de expertos (o ambos), permiten juicios válidos y reproducibles de la calidad de atención y aunque no proporcionan respuestas definitivas, sí permiten identificar problemas potenciales en la atención de los individuos.⁹ En la UIESS–Siglo XXI se diseñaron y se validaron indicadores para medir la atención en pacientes con infección respiratoria, diabetes¹⁰ e hipertensión,¹¹ atención de mujeres embarazadas^{12,13} y en etapa de climaterio,¹⁴ entre otros.

Diseño y evaluación de modelos innovadores de atención para mejorar los servicios y programas de salud

Una de las primeras investigaciones en esta área fue la propuesta de una estrategia educativa para mejorar los patrones terapéuticos para el manejo de la diarrea en el primer nivel de atención. La estrategia consistió en la capacitación a médicos mediante talleres interactivos y grupos de discusión. Esta intervención se basó en algoritmos de manejo, revisión de literatura y discusión de casos clínicos. La estrategia logró que después de participar en las actividades de capacitación, los médicos incrementaran la prescripción de sales de hidratación oral y disminuyeran la prescripción innecesaria de antibióticos.¹⁵ El éxito obtenido motivó la extensión de la estrategia a varias unidades de medicina familiar del IMSS y de la Secretaría de Salud, así como la ampliación de los temas de capacitación a otros padecimientos agudos (infección respiratoria aguda) y crónicos (diabetes e hipertensión).^{16,17}

Los resultados de este proyecto sirvieron como sustento para desarrollar las políticas institucionales de educación médica continua en el Programa “Proceso de Mejora de Medicina Familiar”, con lo que se actualizó a la totalidad de los 14 000 médicos familiares del Instituto. Además, como parte del diseño y la implementación de este programa se propusieron y se desarrollaron las primeras 12 guías de práctica clínica basadas en evidencia para la atención de los principales padecimientos en el primer nivel.¹⁸

Con el desarrollo y la aplicación de estas primeras guías se logró institucionalizar por primera vez en México el diseño y el uso de guías clínicas. Esta experiencia fue un referente para la creación de la División de Excelencia Clínica de la Dirección de Prestaciones Médicas, instancia que actualmente es la responsable de elaborar y actualizar las guías de práctica clínica.

El diseño y la evaluación experimental de modelos innovadores de servicios de salud han explorado distintas modalidades y problemas de salud, con la intención de otorgar servicios de salud más eficientes y efectivos. Algunos de los modelos innovadores desarrollados en la UIESS–Siglo XXI fueron:

- Atención integral a pacientes con hipertensión arterial y diabetes con la participación de enfermeras de atención primaria.¹⁹
- Rehabilitación de los pacientes después del evento cerebral agudo en el domicilio por las enfermeras generales.²⁰
- Atención integral a mujeres en etapa de climaterio con la participación de la enfermera y la psicóloga y bajo el enfoque de empoderamiento de la mujer sobre su autocuidado.^{21,22}
- Estrategia de educación a médicos y pacientes sobre la utilización de los analgésicos no opioides.²³

- Servicios de atención social a la salud para promover el envejecimiento activo en los adultos mayores.

La interacción de los investigadores y los tomadores de decisiones es cada vez mayor, debido en parte a la introducción de la investigación epidemiológica y en servicios de salud en el Instituto. La utilización de los resultados de investigación para la toma de decisiones ha ocurrido en forma gradual. Las autoridades y los investigadores han tenido un largo proceso de aprendizaje para comunicarse y para armonizar su colaboración. Un ejemplo de colaboración es la participación de los investigadores de la UIESS–Siglo XXI en la evaluación de las Encuestas Nacionales de Cobertura 2003–2006 de los Programas Integrados de Salud (PREVENIMSS), cuyos resultados sirvieron como información para medir el avance del programa preventivo más importante del Instituto.^{24–26} Otro ejemplo es la colaboración en el diseño del expediente médico electrónico, cuya versión inicial fue producto de un estudio de investigación realizado por los investigadores de la UIESS–Siglo XXI y que sirvió como fundamento para el desarrollo formal de la primera versión del expediente médico electrónico, el cual se implantó en el IMSS a partir de 2003 y se extendió a todas las UMF del IMSS. Finalmente, para el avance de la atención social a la salud de los adultos mayores se diseñó y se implementó el Centro de Atención Social a la Salud de las y los Adultos Mayores en la Delegación Norte del Distrito Federal del IMSS. Este Centro se inauguró en 2010 y opera de forma regular.

DIFUSIÓN DE LOS HALLAZGOS DE LA INVESTIGACIÓN

Los resultados de las investigaciones de la Unidad se han presentado bajo diversas modalidades, se han preparado memorias y compilaciones de los resultados de los proyectos de investigación, se ha participado en múltiples foros académicos en el ámbito nacional e internacional, y la UIESS ha producido más de 200 publicaciones científicas, libros y documentos de difusión.

COLABORACIONES INTERNACIONALES

La colaboración internacional en investigación es el proceso que consiste en canalizar recursos técnicos y financieros de los investigadores de diferentes países con el propósito de lograr la solución de problemas de interés común. La UIESS–Siglo XXI ha colaborado con universidades extranjeras para la elaboración de

proyectos de investigación con relevancia internacional, intercambio de investigadores y obtención de recursos externos para la investigación. Por ejemplo, se ha colaborado con la Universidad de Montreal en el área de salud reproductiva en el proyecto de atención a las mujeres con preeclampsia;²⁷ este proyecto se logró con un financiamiento obtenido con *Health Canada*. También se ha colaborado en estudios de investigación con el Departamento de Atención Ambulatoria y Prevención de la Escuela de Medicina de la Universidad Harvard; un ejemplo de ello es el proyecto “Prevención de obesidad en niños: una intervención basada en la atención en Guarderías del Instituto Mexicano del Seguro Social”, en el que ha participado también el Instituto Nacional de Salud Pública y la Coordinación de Guarderías del propio IMSS.²⁸ Otro ejemplo son los proyectos colaborativos con la misma Universidad Harvard para la obtención de financiamientos externos de los Institutos Nacionales de Salud de EUA. En particular, se ha promovido el intercambio de investigadores en los proyectos sobre el uso del sistema de información en salud para evaluar la calidad de atención de la diabetes mellitus y el proyecto de la atención de niños preescolares con sobrepeso. La UIESS–Siglo XXI también ha colaborado con la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la realización de un estudio multinacional enfocado en medir las complicaciones obstétricas,¹² y con el Banco Interamericano de Desarrollo en un estudio enfocado en medir el efecto de las acciones preventivas en prediabetes y prehipertensión.²⁹

FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

La formación de recursos humanos en el área de epidemiología y servicios de salud ha ocurrido en forma paralela al desarrollo de esta área de investigación. Inicialmente el IMSS invirtió en la formación de investigadores y simultáneamente atrajo a investigadores formados en esta área, para tener un grupo de profesionales dedicados a este campo. La formación de los recursos humanos se brindó gracias a la apertura de las becas nacionales y para estudios de posgrado en el extranjero, lo que dio como resultado un grupo de investigadores con grado de maestría y doctorado en epidemiología, sistemas de salud y economía de la salud. Al mismo tiempo, los investigadores de la UIESS–Siglo XXI han contribuido a la formación de recursos humanos en el área de sistemas de salud a través de los convenios establecidos con la Universidad de Aguascalientes (2003–2006) para la coordinación de la Maestría en Sistemas de Salud, y con el Instituto Nacional de Salud Pública (2007–2010), cuyo resultado fueron 20 alumnos graduados. Durante varios años se realizaron cursos de diplomado en investigación en servicios de salud, lo cual derivó en una mayor sensibilidad y apoyo del personal institucio-

nal a este tipo de investigación. Además, los investigadores participan como tutores académicos y profesores de los programas de maestría y doctorado en ciencias de la salud de distintas universidades e institutos de educación superior.

LÍNEAS ACTUALES Y PERSPECTIVAS DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación en salud es primordial para responder a los desafíos de la atención de los derechohabientes; por lo tanto, es un elemento necesario para el desarrollo institucional. Para responder a los retos de la atención, la investigación debe ser enfocada en los problemas prioritarios, congruentes con demandas y necesidades de la Institución. Actualmente la UIESS–Siglo XXI tiene las siguientes líneas de investigación, que son congruentes con las prioridades institucionales:

- Necesidades de apoyo de los pacientes con cáncer y sus cuidadores.
- Necesidades de atención psicológica en pacientes con diabetes e hipertensión y su asociación con la baja adherencia al tratamiento.
- Estrategia de capacitación a médicos neonatólogos y enfermeros en la calidad de atención en las unidades de cuidado intensivo neonatal de tercer nivel.
- Modelos de atención para disminuir sobrepeso/obesidad en niños preescolares y escolares.
- Evaluación de costo–efectividad de los servicios de envejecimiento activo provistos por el Centro de Atención Social a la Salud de las y los Adultos Mayores.
- Evaluación de la carga económica por la utilización de los servicios de emergencia obstétrica, desde la perspectiva de las derechohabientes del IMSS.
- Evaluación de costo–efectividad de las pruebas de tamizaje en sangre por *T. cruzi* en bancos de sangre del IMSS.
- Bioética y servicios de salud, con los proyectos de: “Los donadores de sangre y su sangre: las políticas de salud y la ética de los profesionales de la salud” y “El hablar de la enfermedad y la muerte al niño con cáncer.”

CONCLUSIONES

La experiencia adquirida durante los 20 años de trabajo de la UIESS–Siglo XXI permite afirmar que la Unidad tiene la capacidad de continuar aportando nuevo

conocimiento en las áreas epidemiológica y de servicios de salud. La comunicación permanente con los derechohabientes, con el personal de salud en las áreas operativas y con los directivos de la Institución le han brindado una valiosa experiencia que se aprovecha en el diseño y la evaluación de estudios e intervenciones innovadoras encaminadas a mejorar la calidad de la atención y a apoyar en la toma de decisiones clínicas y gerenciales, con el fin de contribuir a que el Instituto tenga una respuesta oportuna y sensible a las necesidades de sus derechohabientes.

REFERENCIAS

1. **Reyes H, Tomé P, Guiscafré H, Martínez H, Romero G et al.:** Autopsia verbal en niños con infección respiratoria y diarrea aguda. Análisis del proceso enfermedad-atención-muerte. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50:5-17.
2. **Rodríguez L, Reyes H, Tomé P, Ridaura C, Flores S et al.:** Validation of the verbal autopsy method to ascertain acute respiratory infection as cause of death in children, by using the necropsy as a gold standard. *Indian J Ped* 1998;65:579-584.
3. **Torres AL, Doubova SV, Reyes MH, Villa Barragán JP, Constantino CP et al.:** Estudio de las necesidades de salud en atención primaria mediante el diagnóstico de salud de la familia. *Aten Primaria* 2006;38:381-386.
4. **Reyes H, Pérez-Cuevas R, Sandoval A, Castillo R, Santos JI, Doubova SV et al.:** The family as a determinant of stunting in children living in conditions of extreme poverty: a case-control study. *BMC Public Health* 2004;4:57.
5. **Reyes MH, Gómez DH, Torres Arreola LP, Tomé SP, Galván FG et al.:** Health needs in marginalized urban areas in Mexico. *Rev Panam Salud Púb* 2009;25:328-336.
6. **Doubova SV, Pérez CR, Espinosa P, Flores HL:** Social network types and functional dependency in older adults in México. *BMC Public Health* 2010;10:104.
7. **Doubova SV, Pámanes GV, Billings DL, Torres Arreola LP:** Partner violence against pregnant women in Mexico City. *Rev Saúde Publica* 2007;41:582-590.
8. **Pérez CR, Muñoz O, Guiscafré H, Reyes H, Tomé P et al.:** Patrones de prescripción terapéutica en infección respiratoria aguda y diarrea aguda en dos instituciones de salud (IMSS SSA). IV. Características de la Prescripción Médica. *Gac Med Méx* 1992;128:531-542.
9. **Freeman T:** Using performance indicators to improve health care quality on the public sector: a review of the literature. *Health Serv Manage Res* 2002;15:126-137.
10. **Pérez CR, Doubova SV, Suárez-Ortega M, Law M, Pande AH et al.:** Evaluating quality of care for patients with type 2 diabetes using electronic health record information in Mexico. *BMC Med Inform Decis Mak* 2012;12:50.
11. **Doubova SV, Lamadrid FH, Pérez CR:** Use of electronic health records to evaluate the quality of care for hypertensive patients in Mexican family medicine clinics. *J Hypertens* 2013.
12. **Pérez CR, Reyes H, Doubova SV, Velasco Murillo V:** Development and use of quality of care indicators for obstetric care in women with preeclampsia, severe preeclampsia and severe morbidity. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:241-257.
13. **Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, Carroli G, Lumbiganon P et al.:** Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet* 2013;381:1747-1755.

14. **Doubova SV, Flores HS, Rodríguez AL, Pérez CR:** Quality of care and health related quality of life of climacteric stage women cared for in family medicine clinics. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:20.
15. **Guiscafré H, Martínez H, Reyes H, Pérez CR, Castro R et al.:** From research to public health interventions. I. Impact of an educational strategy for physicians to improve treatment practices in common diseases. *Arch Med Res* 1995;26(Suppl 1):31–39.
16. **Pérez CR, Reyes H, Guiscafré H, Juárez DN, Oviedo M et al.:** The primary care clinic as a setting for continuing medical education: Program description. *CMAJ* 2000;163:1295–1299.
17. **Reyes MH, Flores HS, Tomé SP, Pérez CR:** A multifaceted education intervention for improving family physicians' case management. *Fam Med* 2009;41:277–284.
18. **Reyes MH, Pérez CR, Trejo y Pérez JA:** *Guías de práctica clínica para medicina familiar*. México, IMSS, El Manual Moderno, 2004:226.
19. **Pérez CR, Reyes MH, Doubova SV, Zepeda AM, Díaz RG et al.:** Comprehensive diabetic and hypertensive patient care involving nurses working in family practice. *Rev Panam Salud Púb* 2009;26:511–517.
20. **Torres Arreola LP, Doubova SV, Flores HS, Constantino CP, Torres Valdez LE et al.:** Effectiveness of two rehabilitation strategies provided by nurses in stroke patients in Mexico. *J Clin Nurs* 2009;18:2993–3002.
21. **Doubova SV, Infante C, Martínez Vega IP, Pérez CR:** Toward healthy aging through empowering self-care during the climacteric stage. *Climacteric* 2012;15:563–572.
22. **Doubova SV, Infante CC, Espinosa AP, Flores HS, Martínez Vega IP et al.:** Effectiveness of an integrative healthcare model for climacteric stage women. *Climacteric* 2013;16:1–11.
23. **Doubova SV, Mino LD, Reyes MH, Flores HS, Torres Arreola LP et al.:** Effects of two educational programmes aimed at improving the utilization of non-opioid analgesics in family medicine clinics in Mexico. *J Eval Clin Pract* 2010;16:716–723.
24. **Gutiérrez G, Pérez CR, Levy S, Reyes H, Acosta B et al.:** Strengthening preventive care programs: a permanent challenge for healthcare systems; lessons from PREVENIMSS México. *BMC Public Health* 2010;10:417.
25. **Mejía RI, Cisneros SM, Rosales PA, Reyes NS, Reyes MH et al.:** ENCOPREVENIMSS 2003, 2004 and 2005. 3. Advances in women, men and seniors' health programs. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44(Suppl 1):S43–54.
26. **Silva BAR, Rendón MME, González GA, Morales HH, Reyes MH et al.:** ENCOPREVENIMSS 2003, 2004 and 2005. 2. Advances in children and adolescents' health programs. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44(Suppl 1):S31–41.
27. **Xu H, Pérez CR, Xiong X, Reyes H, Roy C et al.:** An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:239.e1–239.e10.
28. **Rodríguez OG, Haines J, Ortega AD, Power E, Taveras E et al.:** Obesity determinants in Mexican preschool children: parental perceptions and practices related to feeding and physical activity. *Arch Med Res* 2011;42:532–539.
29. **Castro RA, Doubova SV, Martínez VS, Coria SI, Pérez CR:** Potential savings in Mexico from screening and prevention for early diabetes and hypertension. *Health Aff (Millwood)* 2010;29:2171–2179.

Sección III

**La descentralización:
los centros de
investigación biomédica**

Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Guadalajara

*José Sánchez Corona, Alejandro Bravo Cuéllar,
Silvia Esperanza Flores Martínez*

El Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO) cumplirá 37 años de labores ininterrumpidas, no obstante la explosión del colector en 1983 y algunas otras contingencias naturales, como inundaciones, que han afectado al Centro Médico Nacional de Occidente, del cual forma parte el CIBO y está situado en la capital del estado de Jalisco.

Este centro de investigación se creó a partir de un grupo visionario de directivos médicos que apoyaron la construcción de una Unidad de Investigación Biomédica fuera del Distrito Federal, con la doble finalidad de descentralizar la investigación y de impulsar tan noble y productiva actividad en el resto del país.

En la década de 1970 se vivía en el ambiente científico con la confianza de que el pragmatismo —la verdad es lo útil— cedería ante el espíritu de libertad académica de los científicos mexicanos que también se asomaba en las políticas del recién creado CONACYT, y aunque esta confianza se vio al principio reforzada por el creciente reconocimiento académico y la premiación económica de la labor de los científicos, así como por la importancia dada a la ciencia en el país (según mostraban la magnitud y la diversidad de las asignaciones votadas para impulsarla), en las décadas siguientes se vería resurgir aún con más fuerza, no sólo el pragmatismo sino el utilitarismo —lo económicamente útil— en las políticas que orientaban el quehacer científico, y no fue más que compartir el destino nacional e internacional de la sociedad de la época.

Una de las primeras decisiones fue determinar la ciudad en la que se ubicaría la Unidad de Investigación, y como resulta fácil de imaginar, la competencia se estableció entre las dos únicas urbes que contaban con las condiciones para ello:

Guadalajara y Monterrey. Afortunadamente se decidió que fuera Guadalajara, donde se edificó el inmueble, que se inauguró en noviembre de 1976, de la entonces Unidad de Investigación Biomédica de Occidente (UIBO). Por ello a Guadalajara llegaron varios investigadores con gran ímpetu para desarrollar investigación de buen nivel, a quienes se sumaron investigadores locales, y todos con su labor cambiaron el entorno jalisciense, ya que además causó admiración en la sociedad la cimentación de un edificio construido ex profeso para la investigación, con las más altas normas de calidad y de seguridad en aquella época, con lo cual se mostró a la comunidad en general que el IMSS es una institución comprometida con la generación de conocimiento para incrementar la calidad de la medicina que se ofrece a sus derechohabientes.

Trece años después de que se inaugurara la entonces UIBO, su análisis permitió concluir que los esfuerzos deberían dirigirse básicamente hacia tres objetivos:

1. Modernizar su infraestructura.
2. Contemporizar el estatus de los investigadores.
3. Proyectar la UIBO a la década futura en un nivel óptimo para la realización de la investigación biomédica.

Por fortuna, y gracias al apoyo de las autoridades, los dos primeros objetivos fueron cubiertos en un lapso muy breve, no sin el entusiasmo de los integrantes de la Unidad de Investigación, la cual debido a las estrategias institucionales cambió su denominación por la de Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO). El tercer punto, que fue concebido como proyecto de ampliación y remodelación del CIBO, con una adecuación pertinente de las áreas después de un análisis cuidadoso y de dimensionar y ponderar las líneas de investigación existentes, aunque fue aprobado en 1993 no pudo llevarse a cabo debido a la crisis económica producto de la globalización. Sin embargo, el entusiasmo y el optimismo del grupo de investigadores permitieron mantener la creatividad, que hizo posible obtener recursos financieros extrainstitucionales, lo que a su vez complementó la infraestructura previamente modificada y la adecuación de las áreas de investigación. De esta forma, tres divisiones: Biología del Desarrollo, Bioquímica Farmacológica y Patología Experimental, así como el área de Cirugía Experimental, dieron paso a la creación de las Divisiones de Inmunología, Investigación Quirúrgica, Medicina Molecular y Neurociencias.

Particularmente la División de Medicina Molecular fue concebida como una respuesta de la investigación biomédica a las necesidades planteadas por la medicina moderna. Por lo mismo se establecieron tres objetivos en el proceso de investigación:

1. Genética molecular, que investiga la patología de alta complejidad diagnóstica en la etapa infantil y las enfermedades cronicodegenerativas en el ado-

lescente y en el adulto, como obesidad, diabetes, hipertensión arterial, miopatías primarias y secundarias, etc.

2. Oncología molecular, que aborda el estudio de mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumor en las neoplasias más frecuentes de la población.
3. Aspectos moleculares de virus y bacterias, que incluyen el estudio del papilomavirus humano y el cáncer cervicouterino, así como el estudio del hepatovirus y la respuesta al tratamiento, y el estudio de genotipos en *Streptococcus pyogenes* resistentes a eritromicina.

Este programa permitió desarrollar el laboratorio de diagnóstico molecular del virus de la influenza desde la pandemia, dando apoyo a 10 estados del Noroccidente de México, incluido Jalisco.

Los frutos en materia de producción de conocimiento científico y desarrollo de profesionistas en biomedicina del hoy CIBO son por demás positivos, ya que se ha cumplido y se seguirá cumpliendo la misión establecida, que es generar conocimiento para explicar los fenómenos biológicos a través del método científico, con el propósito de entender los mecanismos de la enfermedad y desarrollar tecnología para su aplicación a la medicina institucional. Esto se ha logrado con el espíritu de trabajo y superación permanente de sus investigadores, así como con la actitud y voluntad política de autoridades institucionales y sindicales, cuyo apoyo a la investigación biomédica ha sido cotidiano. Con ello se tiene la seguridad de seguir sumando el talento y el esfuerzo hacia la mejora de la calidad de la medicina que se ofrece a los derechohabientes.

El quehacer científico no puede ser llevado a cabo sin la conducta crítica, la cual finalmente no está confinada tan sólo al proceso de la investigación. Esta conducta permite entonces identificar puntos débiles, lo que sin lugar a dudas llevará a una mayor inversión de esfuerzo en su conversión y, en consecuencia, a resaltar su fortaleza. La trascendencia del CIBO no es más que el resultado de la comunión de esfuerzos de las autoridades que han depositado su confianza y su apoyo en este Centro de Investigación.

Actualmente el CIBO está integrado por cinco divisiones: Genética, Inmunología, Investigación quirúrgica, Medicina molecular y Neurociencias, en las que laboran 41 investigadores; 39 (95.12%) de ellos pertenecen al Sistema Nacional de Investigadores (SNI) (cuadro 26-1). También hay una plantilla que incluye personal de laboratorio, administrativo, del área de conservación y mantenimiento y de servicios básicos (intendencia), cuya labor es de vital importancia en el proceso de la investigación.

Vale la pena destacar como principales logros el reconocimiento nacional e internacional con que cuenta el Centro de Investigación, ya que localmente es un promotor de la cultura científica, e internacionalmente es receptor de investigadores y estudiantes extranjeros de las especialidades afines con las líneas de in-

Cuadro 26-1. Relación de investigadores del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social

No.	Nombre	Evaluación académica	Categoría contractual	Nivel SNI	MAE	DOC	Adscripción
1	José Sánchez Corona	Invest. Tit. D	N60 Dir. Cent. Inv. B Med	III	Sí	Sí	Med. Molecular Genética
2	Horacio Rivera Ramírez	Invest. Tit. D	N58 Invest. Tit. C Med	III	Sí	Sí	Neurociencias
3	Genaro Gabriel Ortiz	Invest. Tit. D	N58 Invest. Tit. C Med	III	Sí	Sí	Neurociencias
4	Luis Eduardo Figueroa Villanueva	Invest. Tit. C	N56 Invest. Tit. B Med	II	Sí	Sí	Genética
5	Guillermo Moisés Zúñiga González	Invest. Tit. B	N55 Invest. Tit. A	II	Sí	Sí	Med. Molecular
6	José Ignacio Alfredo González Burgos	Invest. Tit. B	N55 Invest. Tit. A	II	Sí	Sí	Neurociencias
7	Joaquín García Estrada	Invest. Tit. B	N55 Invest. Tit. A	II	Sí	Sí	Neurociencias
8	Ma. de Lourdes Ramírez Dueñas	Invest. Tit. A	N55 Invest. Tit. A Med	I	Sí	Sí	Genética
9	Alejandro Bravo Cuéllar	Invest. Tit. D	N55 Invest. Tit. A Med	II	Sí	Sí	Inmunología
10	Carlos Beas Zárate	Invest. Tit. A	N55 Invest. Tit. A	III	Sí	Sí	Neurociencias
11	Martha Patricia Gallegos Arreola	Invest. Tit. A	N55 Invest. Tit. A	II	Sí	Sí	Med. Molecular
12	Jaime Patricio Barros Núñez	Invest. Tit. A	N55 Invest. Tit. A Med	II	Sí	Sí	Genética
13	Lucila Sandoval Ramírez	Invest. Tit. A	N55 Invest. Tit. A	I	Sí	Sí	Genética
14	Alberto Villaseñor Sierra	Invest. Tit. B	N53 Invest. Asoc. D Med	—	Sí	Sí	Med. Molecular
15	Juan Ramón González García	Invest. Tit. A	N53 Invest. Asoc. D	I	Sí	Sí	Genética
16	Eliseo Portilla de Buen	Invest. Tit. A	N53 Invest. Asoc. D	I	Sí	Sí	Inv. Quirúrgica
17	Francisco Javier Perea Díaz	Invest. Asoc. D	N53 Invest. Asoc. D	II	Sí	Sí	Genética
18	Ingrid Patricia Dávalos Rodríguez	Invest. Asoc. D	N52 Invest. Asoc. C Med	II	Sí	Sí	Genética
19	María Martha Villaseñor García	Invest. Asoc. C	N52 Invest. Asoc. C	—	—	Sí	Inmunología
20	María Guadalupe Domínguez Quezada	Invest. Asoc. C	N52 Invest. Asoc. C	I	Sí	Sí	Genética
21	Sergio Alberto Jesús Rosales Corral	Invest. Asoc. C	N52 Invest. Asoc. C Med	I	Sí	Sí	Neurociencias
22	Ruth Araceli De Celis Carrillo	Invest. Asoc. A	N52 Invest. Asoc. C	I	Sí	Sí	Inmunología
23	Silvia Esperanza Flores Martínez	Invest. Tit. B	N50 Invest. Asoc. B	II	Sí	Sí	Med. Molecular
24	Caridad Aurea Leal Cortés	Invest. Tit. A	N50 Invest. Asoc. B	I	Sí	Sí	Inv. Quirúrgica
25	José Elías García Ortiz	Invest. Tit. A	N50 Invest. Asoc. B Med	II	Sí	Sí	Genética

© Editorial Afili. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 26-1. Relación de investigadores del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (continuación)

No.	Nombre	Evaluación académica	Categoría contractual	Nivel SNI	MAE	DOC	Adscripción
26	Ana Rebeca Jaloma Cruz	Invest. Asoc. D	N50 Invest. Asoc. B	I	Sí	Sí	Genética
27	Luis Felipe Jave Suárez	Invest. Asoc. D	N50 Invest. Asoc. B	I	Sí	Sí	Inmunología
28	María Cristina Morán Moguel	Invest. Asoc. D	N50 Invest. Asoc. B	I	Sí	Sí	Med. Molecular
29	María Teresa Magaña Torres	Invest. Asoc. D	N50 Invest. Asoc. B	I	Sí	Sí	Genética
30	Adriana del Carmen Aguilar Lemarroy	Invest. Asoc. D	N50 Invest. Asoc. B	I	Sí	Sí	Inmunología
31	Diana Sara Leal Klevezas	Invest. Asoc. C	N50 Invest. Asoc. B	I	Sí	Sí	Med. Molecular
32	Sergio Rodríguez Reynoso	Invest. Asoc. B	N50 Invest. Asoc. B Med	I	Sí	Sí	Inv. Quirúrgica
33	Óscar Kurt Bitzer Quintero	Invest. Asoc. B	N50 Invest. Asoc. B	I	Sí	Sí	Neurociencias
34	Héctor Montoya Fuentes	Invest. Asoc. B	N50 Invest. Asoc. B	I	Sí	Sí	Med. Molecular
35	Flores Georgina Hernández	Invest. Asoc. B	N50 Invest. Asoc. B	I	Sí	Sí	Inmunología
36	Francisco Mendoza Carrera	Invest. Asoc. C	N49 Invest. Asoc. A	I	Sí	Sí	Med. Molecular
37	Mónica Alejandra Rosales Reynoso	Invest. Asoc. C	N49 Invest. Asoc. A	I	Sí	Sí	Med. Molecular
38	Blanca Miriam de Gpe. Torres Mendoza	Invest. Asoc. C	N49 Invest. Asoc. A	I	Sí	Sí	Neurociencias
39	Verónica Chaparro Huerta	Invest. Asoc. B	N49 Invest. Asoc. A	I	Sí	Sí	Neurociencias
40	Josefina Yoaly Sánchez López	Invest. Asoc. B	N49 Invest. Asoc. A	I	Sí	Sí	Genética
41	Pablo César Ortiz Lazareno	Invest. Asoc. B	N49 Invest. Asoc. A	I	Sí	Sí	Inmunología

vestigación biomédica que se llevan a cabo en las cinco divisiones que conforman el Centro.

PRINCIPALES LOGROS

Llevar los protocolos del tubo de ensayo y del ratón a la clínica.¹⁻⁴ Establecer el concepto de quimioterapia y radioterapia con bases moleculares racionales.¹⁻⁴ Sensibilizar diferentes líneas tumorales con pentoxifilina a la acción tóxica de la quimioterapia, incrementando la apoptosis y disminuyendo la senescencia.¹⁻⁴ Inducir el incremento de la respuesta viral sostenida en hepatitis C mediante la utilización de pentoxifilina.⁵ Relacionar los niveles de CD95 soluble como un riesgo para desarrollar cáncer de cérvix.⁶ Determinar que el gen Meis2 es marcador de neoplasias sanguíneas.⁷ Determinar el gen WNT7a como posible blanco terapéutico en leucemias.⁸ Identificación de miembros de la familia de ligandos y receptores MIC/NKG2D en el cáncer de cérvix con potencial clínico.⁹⁻¹¹ Identificación con antígeno nuevo alfa-1 antitripsina en pacientes con cáncer de mama.¹² Determinación del efecto en humanos de la exposición crónica a pesticidas.¹³ Establecimiento de la relación entre las especies reactivas de oxígeno y la retinopatía del prematuro.¹⁴ Utilización de productos inmunitarios para disminuir los efectos colaterales de la quimioterapia y la radioterapia, y utilización de PCR para el diagnóstico temprano de septicemia por *Candida albicans* en RN prematuros.

Por otra parte, una estrategia para definir los determinantes genéticos en la expresión de un fenotipo es un estudio de casos y controles en el cual se puede analizar la distribución de variaciones en la secuencia del DNA (polimorfismos) de genes candidatos en grupos de sujetos con o sin la patología.¹⁵ Por lo mismo, en la población del occidente de México, el abordaje de la genómica de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha basado principalmente en el concepto de contigüidad funcional para el estudio de polimorfismos en genes que previamente han sido identificados como candidatos para el desarrollo de DM2 y de alteraciones metabólicas relacionadas, como la hipertensión arterial y la obesidad. De esta forma se ha llevado a cabo el estudio de polimorfismos de manera conjunta en diferentes diabetógenos, obesógenos e hipertensiógenos, en particular para elucidar si existe un efecto aditivo de polimorfismos en genes cuyos productos proteicos presentan contigüidad funcional, como por ejemplo el gen de la insulina (INS, del inglés *insulin*), el gen del receptor de la insulina (INSR, del inglés *insulin receptor*) y el gen del sustrato 1 del receptor de insulina (IRS1, del inglés *insulin receptor substrate 1*). El concepto de “contigüidad funcional” surge por la interacción en tiempo y espacio de la insulina, el receptor de insulina y el sustrato 1 del receptor

de insulina, los cuales funcionan de manera contigua originando una señal que se transmite a través de este complejo proteínico para llevar a cabo la serie de reacciones intracelulares que caracterizan la actividad biológica de la insulina.

Considerando este concepto se puede abordar a los genes que codifican para estas proteínas y esperar que las modificaciones en la secuencia de los mismos no condicionen la pérdida total de su funcionalidad, sino un efecto sinérgico en las proteínas actuantes que reduzca la respuesta de este sistema y lo haga disfuncional. El concepto de contigüidad funcional fue acuñado para el complejo proteico producto de los genes INS, INSR e IRS1.^{15,16}

En un estudio realizado en población del estado de Yucatán, una población con una prevalencia elevada de dislipidemias y DM2, se analizaron ocho SNP (del inglés *single nucleotide polymorphism*) de tres diabetogénes: INS, INSR e IRS1. En dicho estudio se evaluaron además parámetros antropométricos, clínicos y bioquímicos, como el índice de masa corporal (IMC), la presión sanguínea, el perfil de lípidos y los niveles séricos de glucosa y de insulina. De los ocho polimorfismos analizados, el polimorfismo Pst I del gen INS se encontró asociado con hipertrigliceridemia, mientras que el polimorfismo Mae III, también en el gen INS, se encontró asociado con hiperinsulinemia. Cuando se realizó un análisis multilocus, estos dos polimorfismos del gen INS se encontraron asociados con hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y con la presencia de al menos una anomalía metabólica relacionada con el síndrome metabólico. Estos hallazgos sugirieron que los polimorfismos Pst I y Mae III pueden ser utilizados como marcadores genéticos de susceptibilidad del síndrome metabólico y en particular de dislipidemias en la población estudiada.¹⁶

En otro estudio realizado en población de Santiago Jamiltepec, Oaxaca, población indígena del sur de México donde se ha documentado una prevalencia elevada de DM2, se analizó la relación de los polimorfismos Pst I del gen INS, Nsi I del gen INSR y el polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1 con DM2, obesidad e hipertensión. De igual manera se evaluó el IMC, la presión sanguínea y se determinaron niveles séricos de glucosa e insulina. De este análisis se encontró que de manera individual los polimorfismos Pst I, Nsi I y Gly972Arg no se asociaron con los fenotipos de DM2, obesidad o hipertensión, pero sí se encontró un efecto aditivo del polimorfismo Pst I (gen INS) y del polimorfismo Nsi I (gen INSR) para determinar un estado de hiperinsulinemia.¹⁷

Dado que la preeclampsia ha sido considerada como el síndrome metabólico del embarazo, en población mexicana también se realizó un estudio en donde se evaluó si en el desarrollo de esta gestosis estaban implicados polimorfismos que hubieran sido previamente asociados con entidades del síndrome metabólico o con DM2, como los polimorfismos Pst I y Mae III del gen INS, el polimorfismo Nsi I del gen INSR y los polimorfismos Ala513Pro y Gly972Arg del gen IRS-1. En este estudio no se encontró asociación del fenotipo de preeclampsia con poli-

morfismos estudiados, lo que sugirió que serían otros polimorfismos en otros genes candidatos los responsables de la susceptibilidad genética para el desarrollo de preeclampsia en población mexicana.¹⁸

En años recientes se ha descrito que la inflamación crónica subclínica contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina, por lo que se ha postulado el estado de inflamación como parte de la fisiopatología de DM2 y de sus complicaciones. La asociación entre niveles elevados de marcadores de inflamación y la sensibilidad a la insulina en pacientes con DM2 permitió sugerir el estado inflamatorio subclínico crónico como un componente determinante de resistencia a la insulina, la cual es un factor de riesgo para el desarrollo de DM2. Algunos polimorfismos en los genes que codifican para citocinas promotoras de la inflamación, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), explican en parte las diferencias entre los individuos para regular la respuesta inflamatoria. En particular, los polimorfismos presentes en la posición -238 (A/G) y -308 (A/G) de la región promotora del gen TNF- α se han propuesto como marcadores de susceptibilidad en el desarrollo de obesidad y de resistencia a la insulina. Con base en estos antecedentes, en población mexicana se llevó a cabo un estudio con el propósito de investigar la relación de DM2 con estos dos sitios polimórficos; se encontró que la frecuencia del haplotipo GA (originado por los alelos -308G y -238A) fue significativamente mayor en los pacientes con DM2 vs. los controles, lo que permitió sugerir el haplotipo GA como factor de riesgo genético para el desarrollo de DM2.¹⁹

Partiendo del hecho de que en mujeres embarazadas se ha observado desregulación inflamatoria en el primer trimestre de la gestación, se realizó un estudio en mujeres mexicanas con diabetes mellitus gestacional (DMG) y se encontró que el genotipo G/G del polimorfismo -308G/A aumenta los niveles de insulina y resistencia a la insulina y que el haplotipo AG es un factor de riesgo genético para el desarrollo de DMG.²⁰

En el CIBO también se desarrolló la fase experimental de un procedimiento quirúrgico, la cardiomioplastia, que consiste en envolver el corazón con músculo dorsal para mejorar las condiciones de los enfermos del corazón. Este procedimiento mejora la calidad de vida de los pacientes afectados del corazón hasta en tanto llegan a un trasplante. Igualmente, en el CIBO se desarrolló una técnica quirúrgica nueva a nivel mundial, la traumamioplastia pilórica por laparoscopia, que constituye una alternativa efectiva y de mínima invasión para recién nacidos con hipertrofia pilórica.

El origen genético de diversas enfermedades es de las líneas de investigación que también figuran en el CIBO y sus resultados posibilitan con años de antelación diagnósticos finos y precisos, contribuyendo con ello a la actual tendencia de la medicina de enfoque preventivo. El CIBO, como parte del programa mundial del estudio del genoma humano, ha contribuido en 1% al hallazgo de varia-

ciones en el orden de la secuencia de nucleótidos en el DNA que dan como resultado síndromes propios de la región de Jalisco y de México; tal es el caso del síndrome de la Isla de la Fantasía, que es una forma de enanismo que únicamente se ha encontrado en Jalisco. Otros casos tienen que ver con alteraciones sanguíneas, como algunas talasemias, sin pasar por alto algunas camptodactilias. Por último, desde el punto de vista de las neurociencias, se ha contribuido al conocimiento de la excitotoxicidad y de la regulación de genes en modelos murinos.²¹⁻²³

Otra característica del CIBO ha sido su constante labor en la formación de recursos humanos. Prácticamente todos sus investigadores han sido formados dentro del mismo, y algunos otros investigadores que han pasado por él han tenido la fortuna de integrarse a otras unidades de investigación nacionales e internacionales, proceso que también se ha manifestado en becarios y residentes de calidad que han logrado su integración en otros sitios dedicados al quehacer científico.

REFERENCIAS

1. **Hernández FG, Ortiz LPC, Lerma DJM, Domínguez RJR, Jave SLF et al.:** Pentoxifylline sensitizes human cervical tumor cells to cisplatin-induced apoptosis by suppressing NF-kappa B and decreased cell senescence. *BMC Cancer* 2011;11:483.
2. **Hernández FG, Bravo CA, Aguilar LJC, Lerma DJM, Barba BM et al.:** *In vitro* induction of apoptosis in acute myelogenous and lymphoblastic leukemia cells by adriamycin is increased by pentoxifylline. *Presse Med* 2010;39:1330-1331.
3. **Bravo CA, Hernández FG, Lerma DJM et al.:** Pentoxifylline and the proteasome inhibitor MG132 induce apoptosis in human leukemia U937 cells through a decrease in the expression of Bcl-2 and Bcl-XL and phosphorylation of p65. *J Biomed Sci* 2013;20:13.
4. **Lerma DJM, Hernández FG, Domínguez RJR et al.:** *In vivo* and *in vitro* sensitization of leukemic cells to adriamycin-induced apoptosis by pentoxifylline. Involvement of caspase cascades and IkappaBalpha phosphorylation. *Immunol Lett* 2006;103:149-158.
5. **Jiménez LMÁ, Lerma DJM, Hernández FG et al.:** Addition of pentoxifylline to pegylated interferon-alpha-2a and ribavirin improves sustained virological response to chronic hepatitis C virus: a randomized clinical trial. *Ann Hepatol* 2013;12:248-255.
6. **Aguilar LA, Romero RJE, Olimon AV, Hernández FG, Lerma DJM et al.:** Apoptosis induction in Jurkat cells and sCD95 levels in women's sera are related with the risk of developing cervical cancer. *BMC Cancer* 2008;8:99.
7. **Rosales AJA, Torres FJ, Aguilar LA, Gurrola DC et al.:** MEIS1, PREP1, and PBX4 are differentially expressed in acute lymphoblastic leukemia: association of MEIS1 expression with higher proliferation and chemotherapy resistance. *J Exp Clin Cancer Res* 2011;30:112.
8. **Ochoa HAB, Ramos SM, Meza CID, García CB, Rosales RMA et al.:** Peripheral T-lymphocytes express WNT7A and its restoration in leukemia-derived lymphoblasts inhibits cell proliferation. *BMC Cancer* 2012;12:60.
9. **Arreygue GNA, Daneri NA, del Toro AA, Cid AA, González RO et al.:** Augmented serum level of major histocompatibility complex class I-related chain A (MICA) protein and reduced NKG2D expression on NK and T cells in patients with cervical cancer and precursor lesions. *BMC Cancer* 2008;8:16.
10. **Del Toro AS, Arreygue GN, Aguilar LA, Cid AA, Jiménez PM et al.:** MHC class I-relat-

- ed chain A and B ligands are differentially expressed in human cervical cancer cell lines. *Cancer Cell Int* 2011;11:15.
11. **Jiménez PMI, Jave SLF, Ortiz LPC, Bravo CA, González RO et al.:** Cervical cancer cell lines expressing NKG2D–ligands are able to down–modulate the NKG2D receptor on NK cells with functional implications. *BMC Immunol* 2012;13:7.
 12. **López ÁE, Aguilar LA, Felipe Jave SL, Morgan VG, Mariscal RI et al.:** Alpha 1–antitrypsin: a novel tumor–associated antigen identified in patients with early–stage breast cancer. *Electrophoresis* 2012;33:2130–2137.
 13. **Payán RR, Garibay CG, Rangel AR et al.:** Effect of chronic pesticide exposure in farm workers of a Mexico community. *Arch Environ Occup Health* 2012;67:22–30.
 14. **Cervantes MR, Espinosa LL, Gómez CP, Hernández FG, Domínguez RJ et al.:** Retinopathy of prematurity and oxidative stress. *An Pediatr (Barc)* 2006;64:126–131.
 15. **Flores MSE, Machorro LMV, García ZAG, López CMG, Morán MC et al.:** Epidemiología molecular de la diabetes mellitus y sus complicaciones. En: Islas AS, Revilla MC (eds.): *Diabetes mellitus*. México, McGraw–Hill Interamericana, 2005:35–86.
 16. **Sánchez CJ, Flores MSE, Machorro LMV, Galaviz HC, Morán MMC et al.:** Polymorphisms in candidate genes for type 2 diabetes mellitus in a Mexican population with metabolic syndrome findings. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;63:47–55.
 17. **Flores MSE, Islas AS, Machorro LMV, Revilla MMC, Juárez R et al.:** DNA polymorphism in candidate genes for type 2 diabetes mellitus in a Mexican population with metabolic syndrome findings. *Ann Genet* 2004;47:339–348.
 18. **Machorro LMV, Sánchez CJ, Martínez AE, González OM, Galaviz HC et al.:** Analysis of the association of preeclampsia with polymorphisms of the INS, INSR and IRS1 genes in Mexican women. *Gynecol Obstet Inves* 2009;67:14–19.
 19. **Guzmán FJM, Muñoz VJE, Sánchez CJ, Cobián JG, Medina CL et al.:** Tumor necrosis factor–alpha gene promoter –308G/A and –238G/A polymorphisms in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Dis Markers* 2011;30:19–24.
 20. **Guzmán FJM, Escalante M, Sánchez CJ et al.:** Association analysis between –308G/A and –238G/A TNF–alpha gene promoter polymorphisms and insulin resistance in Mexican women with gestational diabetes mellitus. *J Investig Med* 2013;61:265–269.
 21. **Chaparro HV, Rivera CMC, Flores SME, Gómez PU, Beas ZC:** Proinflammatory cytokines and apoptosis following glutamate–induced excitotoxicity mediated by p38 MAPK in the hippocampus of neonatal rats. *J Neuroimmunol* 2005;165:53–62.
 22. **Rivera CMC, Torres JS, Feria VA, Armendáriz BJ, Beas ZC:** NMDA and AMPA receptor expression and cortical neuronal death are associated with p38 in glutamate–induced excitotoxicity *in vivo*. *J Neurosci Res* 2004;76:678–687.
 23. **Flores SME, Chaparro HV, Escoto DM, Ureña GME, Camins A et al.:** Receptor to glutamate NMDA–type: The diversity functional of the Nr1 Isoforms and properties pharmacological of Nr2. *Curr Pharm Des* 2013.

Centro de Investigación Biomédica del Noreste: desarrollo de la investigación y sus principales aportaciones

Javier Vargas Villarreal

INTRODUCCIÓN

El 19 de enero de 1943 nació el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Este acontecimiento ayudó a fortalecer la unidad entre los representantes de los trabajadores (sindicatos), los empresarios (patrones) y el Gobierno Federal.¹ Sin embargo, no fue sino hasta el 11 de julio de 1945 cuando la Delegación de Nuevo León del IMSS abrió sus puertas; desde entonces su cometido de salvaguardar la salud de los trabajadores neoleoneses y sus familias ha permitido mejorar y prevenir la calidad y las expectativas de vida de los derechohabientes del IMSS en la entidad.

En la década de 1970 se crearon modernos centros hospitalarios del IMSS, lo que significó un valioso progreso en la descentralización de los servicios de alta especialidad para los derechohabientes. Aunada a la apertura de los centros hospitalarios se fue desarrollando la investigación biomédica de forma natural gracias al trabajo diario de gente preparada y capaz, con vocación de servicio, arraigada visión social y alto espíritu de investigación. Estos especialistas, al velar y curar las enfermedades de los derechohabientes, comenzaron a investigar cómo se podrían mejorar los diagnósticos y tratamientos para ofrecer una mejor atención. Como consecuencia de tales investigaciones, se creó la Oficina Central de Enseñanza Médica e Investigación, consolidando la investigación científica en el IMSS.²

Definición del Centro de Investigación Biomédica del Noreste

El Centro de Investigación Biomédica del Noreste (CIBIN), como su nombre lo indica, es un centro de investigación que genera, publica y promueve la investigación y la tecnología biomédicas, lo cual permite un mejor entendimiento, tratamiento, diagnóstico o control de las enfermedades presentes en los derechohabientes del Instituto; a su vez, contribuye sustancialmente a la formación de investigadores, participando de esta manera en el estudio de los temas prioritarios del IMSS.

Objetivo del CIBIN

Su objetivo es impulsar proyectos de investigación a nivel clínico y básico que estén enfocados en los problemas prioritarios de mayor importancia, no sólo de los derechohabientes sino también de la población en general, como son cáncer (cervicouterino, de mama y de tiroides), biomarcadores (obesidad, infertilidad y *Mycobacterium tuberculosis* —Mtb— o Mtb latente), enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson y diabetes), factores de virulencia (Mtb, *Entamoeba histolytica*, *Giardia duodenalis* y *Trichomonas vaginalis*), toxicología de metales pesados (arsénico, plomo y mercurio), y también en el diagnóstico de los virus de la influenza AH1N1 y el panel extendido A y B.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y ACTIVIDADES GENERALES DEL CIBIN

En 1973 dos investigadores del IMSS, originarios del norte del país y radicados en Monterrey, tuvieron la idea de conseguir un lugar *ex professo* para realizar investigación. Estos investigadores eran el Dr. Gilberto Molina Ballesteros, con especialidad en farmacología, quien trabajó durante la década de 1970 en el análisis de la fisiopatología de la intoxicación con barbitúricos y sentó las bases del diagnóstico por intoxicación con plomo en humanos, y el Dr. Raúl Garza Chapa, con especialidad en Genética Humana, quien se ocupó intensamente de las alteraciones de los cromosomas de trabajadores expuestos al plomo. Ambos investigadores unieron esfuerzos para gestionar, ante las autoridades de nivel central y delegacional de Nuevo León, la posibilidad de tener un lugar para realizar investigación clínica y básica en la ciudad de Monterrey.

No fue sino hasta el 1 de marzo de 1974 que dos laboratorios en el sexto piso de dicho hospital fueron equipados y amueblados para realizar investigación, con

la aprobación de las altas autoridades del nivel central y con el apoyo del Dr. José Luis Mateos, titular de la Subjefatura de Investigación Científica, y del Dr. Raúl Calderón González, director del Hospital General de Zona No. 21 (ahora Unidad Médica de Alta Especialidad No. 21) en Monterrey, Nuevo León. De esta manera surgió el primer laboratorio de investigación ubicado fuera del Distrito Federal,² lo cual marcó el inicio de la Unidad de Investigación Biomédica del Noreste. En ese mismo año se sumaron a estos dos investigadores tres auxiliares en investigación: el M. C. Carlos Humberto Leal Garza, el Q. B. P. Miguel Ángel Zúñiga Charles y la Dra. Mercedes Álvarez Leal.

En septiembre de 1976, ya como director de la Unidad de Investigación Biomédica del Noreste, se le otorgó al Dr. Gilberto Molina Ballesteros un edificio ubicado en la Calle 2 de Abril (Jesús Dionisio González) No. 501, en la Colonia Independencia del Municipio de Monterrey, que ocupaba un área de 2 239 m². El Dr. Molina permaneció como director de esta Unidad durante dos periodos: el primero de 1974 a 1980 y el segundo de 1982 a 1984. Además del Dr. Molina, sólo cuatro investigadores han ocupado el cargo de director: el Dr. Francisco Javier Sánchez Ansaldo de 1980 a 1982, el Dr. Gerardo Forsback Sánchez de 1984 a 1989, el Dr. Salvador Saíd Fernández de 1989 a 2010; y quien esto escribe, el Dr. Javier Vargas Villarreal, de 2010 a la fecha.

La Unidad de Investigación Biomédica del Noreste se convirtió en Centro de Investigación Biomédica del Noreste el 1 de agosto de 1993 y actualmente tiene los siguientes laboratorios de investigación y servicios de apoyo:

- 1. Citogenética molecular y mutagénesis.** A cargo de la Dra. Elva Irene Cortés Gutiérrez y la Dra. Martha Imelda Dávila Rodríguez. Detección de cáncer: virus del papiloma humano, cáncer de mama, leucemias, infertilidad, malformaciones congénitas (trisomías, Filadelfia, paternidad), cariotipos y obesidad.
- 2. Neurogenética.** A cargo de la Dra. Odila Saucedo Cárdenas. Enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer) y obesidad.
- 3. Biología molecular.** A cargo del Dr. Mario Abelardo Bermúdez de León. Biología molecular de la distrofia muscular de Duchenne y miotónica; polimorfismos genéticos, farmacogenética y farmacogenómica.
- 4. Genética toxicológica.** A cargo de la Dra. Adriana Sampayo Reyes. Toxicología de metales pesados (arsénico, plomo y cadmio), biomarcadores de cáncer modulados por metales pesados y cuantificación de litio en forma terapéutica.
- 5. Inmunogenética.** A cargo de la Dra. Beatriz Silva Ramírez. Enfermedades autoinmunitarias (lupus) e infecciones por Mtb.
- 6. Patogénesis molecular.** A cargo del Dr. Jorge Enrique Castro Garza, la Dra. María del Pilar Carranza Rosales y la M. C. Pola Becerril Montes.

Modelos con rebanadas de tejidos de biopsias de cáncer (pulmón, riñón, mama), interacción de microorganismos (parásitos y Mtb) en rebanadas de tejidos; factores de virulencia bacterianos (Mtb, *Shigella*, *Escherichia coli*).

7. **Biología y fisiología celular y molecular.** A cargo del Dr. Javier Vargas Villarreal, el Dr. Francisco González Salazar y la Dra. Rebeca Palacios Corona. Biomarcadores de cáncer en tejidos (tiroides, mama y próstata), ascitis y efusión pleural; factores de virulencia de enfermedades gastrointestinales (amibiasis, giardiasis) y tricomoniasis, tuberculosis en líquido cefalorraquídeo, tuberculosis infantil, Mtb latente y enfermedades peridentales.
8. **Epidemiología de la investigación en salud.** A cargo de la Dra. Ana María Salinas Martínez y el Dr. Francisco Javier Guzmán de la Garza. Epidemiología de la obesidad, cáncer de mama, cáncer cervicouterino, así como asesoría a los padres de derechohabientes con estos padecimientos.
9. **Diagnóstico molecular.** A cargo del Dr. Mario Abelardo Bermúdez de León. Diagnóstico de influenza AH1N1 y panel extendido A y B.

En la actualidad es necesario mantener una visión de trabajo en equipo, por ello los investigadores del CIBIN interactúan con las siguientes instituciones del IMSS: en el ámbito nacional, con la Delegación Regional de Nuevo León, las Unidades Médicas de Alta Especialidad, los hospitales generales de zona y las unidades de medicina familiar del área metropolitana de Monterrey, con el Centro de Investigación Biomédica del Sur (CIBIS), el de Oriente (CIBIOR), el de Occidente (CIBO), el de Michoacán (CIBIMI), el Centro Médico Nacional “Siglo XXI” y con la Unidad de Investigación Médica de Zacatecas. En el ámbito internacional la colaboración se ha realizado con las universidades de Arizona, Atlanta–Georgia, Cincinnati, Texas–Houston, Texas–San Antonio, Barcelona–España, Cádiz–España, Madrid–España, Salamanca–España.

INVESTIGADORES, ARTÍCULOS CIENTÍFICOS, RECURSOS HUMANOS Y PATENTES

El número de investigadores presentes en el CIBIN desde su fundación es de 32 y su presencia en este Centro se ve en la figura 27–1.

Actualmente el CIBIN está conformado por una plantilla de 14 investigadores (93% pertenecientes al Sistema Nacional de Investigadores; 93% son doctores en Ciencias y 7% maestros en Ciencias), seis químicos, un laboratorista, 10 técnicos en investigación, una administradora y 29 trabajadores en diversos servicios de apoyo, además de estudiantes de posgrado (maestría y doctorado) y licencia-

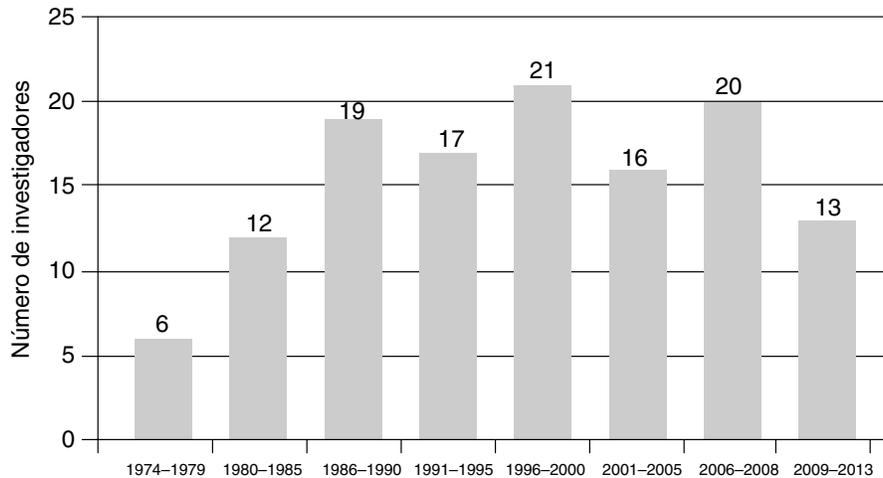


Figura 27-1. Número de investigadores a través del tiempo en el CIBIN.

tura, médicos que cursan el servicio social o desarrollan su tesis en investigación, y médicos residentes que cursan la especialidad en dicha Institución.

Durante los últimos 39 años de servicio los investigadores del CIBIN han generado 434 artículos científicos, de los cuales la gran mayoría han sido publicados en revistas indexadas con factor de impacto superior a 1.0 (figura 27-2).

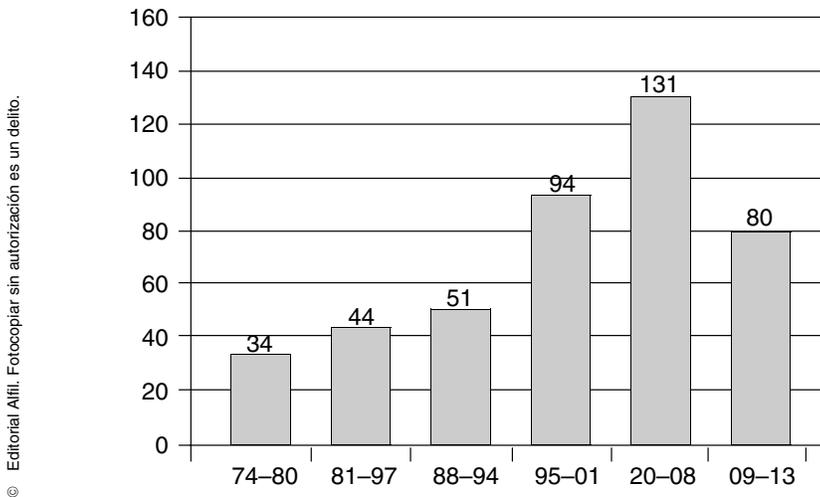


Figura 27-2. Publicaciones científicas generadas en el CIBIN de 1974 a 2013.

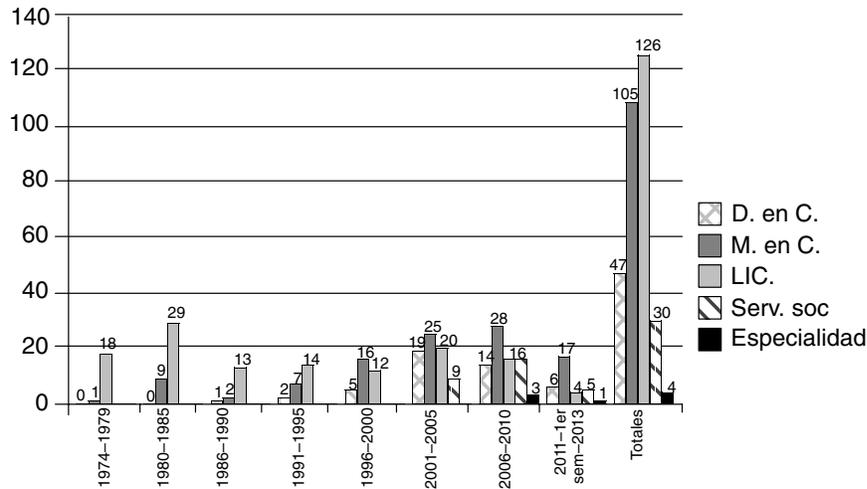


Figura 27-3. Tesis asesoradas por investigadores del CIBIN de 1974 a 2013.

Los investigadores del CIBIN también tienen la función de capacitar y asesorar a becarios que estén desarrollando tesis de licenciatura, maestría y doctorado en distintas universidades de Nuevo León (Universidad Autónoma de Nuevo León, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Universidad de Monterrey, Universidad de Morelos), en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, en la Universidad Autónoma de Coahuila y en la Universidad Juárez del Estado de Durango.

En lo que se refiere a la formación de recursos humanos, el CIBIN ha asesorado 278 tesis de licenciatura, maestría y doctorado, cuatro tesis de especialidad y 30 tesis de servicio social de estudiantes de la carrera de medicina, como puede apreciarse en la figura 27-3.

Asimismo, el CIBIN ha contribuido con cuatro innovaciones tecnológicas que han culminado en títulos de patentes ya otorgadas al IMSS:

1. Título de Patente Internacional No. WO-2008/059014 A2. Titular: Universidad de Salamanca, Instituto Mexicano del Seguro Social e Instituto Nacional de Ciencias "Salvador Zubirán". Denominación: "Tuberculosis multidrogorresistente: derivado de etambutol." Fecha de expedición: 22 de mayo de 2008.
2. Título de Patente Nacional No. 298501. Titular: Instituto Mexicano del Seguro Social. Denominación: "Péptidos de *Entamoeba histolytica*: activadores del sistema inmunitario." Fecha de presentación: 22 de septiembre de 2008.

3. Título de Patente Nacional No. 297725. Titular: Instituto Mexicano del Seguro Social. Denominación: “Método y equipo para la detección rápida de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras de líquido cefalorraquídeo.” Fecha de presentación: 22 de septiembre de 2008.
4. Título de Patente Nacional No. 296544. Titular: Universidad Autónoma de Nuevo León/Instituto Mexicano del Seguro Social. Denominación: “Operación unitaria para la propagación de células de mamíferos utilizando un nuevo medio de cultivo para evaluar la actividad biológica y producción de compuestos de importancia biotecnológica.” Fecha de presentación: 7 de febrero de 2012.

Por otra parte, el CIBIN tiene en la actualidad una solicitud de patente en trámite: “Desarrollo de un sistema plasmídico para la generación de moléculas de RNA sintéticas e inocuas, útiles como controles positivos en la prueba diagnóstica molecular confirmatoria de influenza A H1N1 por RT-PCR en tiempo real.”

CREACIÓN DEL LABORATORIO DE DIAGNÓSTICO EN EL CIBIN

Es de destacar que el valor de la existencia del CIBIN ha quedado de manifiesto ya que en el año 2009, cuando se presentó a nivel mundial la epidemia del virus de influenza AH1N1, se incorporó al CIBIN el Laboratorio de Diagnóstico Molecular, el cual ha sido certificado por el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (INDRE). Este laboratorio de referencia cuenta con equipo de alta tecnología y con un grupo de trabajo integrado por personal del IMSS altamente especializado (11 trabajadores) para el diagnóstico de este virus en los derechohabientes de cinco estados de la región norte de México (Tamaulipas, Nuevo León, Coahuila, Chihuahua y Durango). Actualmente dicho laboratorio está a cargo del Dr. Mario Abelardo Bermúdez de León. Para la infraestructura física, el equipo y los insumos se invirtieron unos 20 millones de pesos mexicanos. Este Laboratorio de Diagnóstico Molecular es el primero que opera en el estado de Nuevo León en el sector público; con ello se ha dado un gran paso en el tratamiento de este tipo de enfermedad.

PRINCIPALES APORTACIONES DEL CIBIN A LA INVESTIGACIÓN

Desde su fundación el CIBIN se ha vinculado al área asistencial, pues la investigación y su aplicación clínica siempre han estado al servicio del derechohabiente. En el CIBIN se han efectuado diversos análisis de alta especialización, como:

- a. Tamizaje metabólico.
- b. Determinación de plomo, arsénico, mercurio y litio en sangre.
- c. Protoporfirinas.
- d. Determinación del virus de la influenza A H1N1.

El equipo de profesionales que lo conforman también ha colaborado en los programas de enseñanza de las diversas especialidades médicas de la Delegación de Nuevo León. Asimismo, han ofrecido adiestramiento en servicio, sobre todo en el área de genética y lectura de baciloscopia para Mtb, en donde han entrenado y capacitado a diverso personal de la Institución.

A partir de 1976 los investigadores del CIBIN han realizado estudios de gran relevancia que han sido publicados en revistas indexadas de circulación internacional.

El estudio de intoxicación por plomo y contaminación ambiental³ sirvió de base para que el Gobierno Federal normara la disminución de plomo en las gasolineras y estableciera una vigilancia más estrecha en las fábricas que usan este metal. El grupo de investigadores fundadores del CIBIN fueron pioneros en la cuantificación de plomo en tejidos, medicamentos y alimentos,⁴ dejando un precedente para su regulación; además, aportaron información valiosa sobre el uso de quelantes para el tratamiento de la intoxicación con plomo y mercurio, principalmente el ácido dimercaptosuccínico (DMSA) y el dimercaptopropano-1-sulfonato (DMPS).⁵

Por otro lado, también se ha realizado la caracterización genética de la población del norte de México, que ahora sirve como base para realizar diversos estudios de genética de poblaciones.⁶ También se desarrollaron técnicas de citogenética clásica y técnicas modernas como “hibridación fluorescente *in situ*”⁷ y reacción en cadena de la polimerasa.⁸

Se aportó el principal conocimiento sobre citolisinas de *Entamoeba histolytica* debido a fosfolipasas y esfingomielinasas,⁹ se desarrolló un nuevo medio de cultivo para este protozooario¹⁰ y la formación de prequistes,¹¹ y se realizó el descubrimiento de un factor inhibidor de la activación de macrófagos obtenido de un linfoma de ratón que estimula la producción de abscesos hepáticos en ratones (hospedero no natural).¹²

Desde la década de 1990 hasta la fecha, varios investigadores del CIBIN han aportado sus conocimientos en el área de microbiología, trabajando específicamente con Mtb. Al utilizar diferentes extractos de la planta *Flourensia cernua* han disminuido el crecimiento de Mtb *in vitro*¹³ y se ha identificado el patrón de resistencia a medicamentos antituberculosos en la población atendida en el área metropolitana de Monterrey y sus alrededores.¹⁴ Se han caracterizado genéticamente Mtb de aislados clínicos y sus delecciones en los *loci* sobre fosfolipasas (A, B y C).¹⁵ Se han sentado las bases para la detección oportuna de varias enferme-

dades en las que la metodología ha apoyado al médico en la toma de mejores decisiones para remover las lesiones o evitar tratamientos innecesarios en:

- a. Cáncer cervicouterino.¹⁶
- b. Cáncer de tiroides.¹⁷
- c. Cáncer de mama.¹⁸

Por otro lado, el CIBIN participa activamente proporcionando, junto con los médicos, un consejo genético adecuado para las pacientes con anomalías cromosómicas.¹⁹ También, por medio de la experimentación con animales, se establecieron las bases para el estudio de la intoxicación con arsénico y su posible vinculación con la aparición de cáncer.²⁰

Además, en el CIBIN se está desarrollando una nueva tecnología llamada oncograma en la que se utilizan cultivos de explantes de tumores para la terapia individualizada en cáncer de mama. Esta metodología puede ayudar a predecir el perfil de sensibilidad/resistencia y así individualizar el régimen de tratamiento en el paciente. A su vez, el CIBIN está involucrado en la identificación de los derechohabientes con susceptibilidad a desarrollar efectos adversos al tamiflú, mediante análisis genéticos.

Por último, en el CIBIN se han desarrollado técnicas de vanguardia en la detección del cáncer cervicouterino con las que se han obtenido resultados prometedores usando detección de roturas de DNA mediante hibridación *in situ* fluorescente (DBD-FISH, por sus siglas en inglés)²¹ y el ensayo cometa.²²

PREMIOS Y APOYOS FINANCIEROS

Desde 1976 hasta 2013 los investigadores del CIBIN han recibido 105 premios, además de múltiples reconocimientos por sus trabajos de investigación presentados en distintos congresos nacionales e internacionales, así como altas distinciones, entre las que sobresalen las siguientes: Premio Nacional de Genética Humana (1986); Premio Rosenkranz (1988); Premio de Investigación “Rómulo Garza” (1989); Premio CANIFARMA (1993); Premio Nacional Anual de Investigación, Fundación Glaxo (1994); Premio CARPERMOR (1993, 1996, 1998), así como premios estatales de la Secretaría de Salud y de la UANL (2001, 2002, 2003, 2005, 2006, 2008, 2010, 2011, 2012).

El CIBIN ha sido favorecido con el financiamiento de distintos proyectos. Se han otorgado 95 apoyos financieros por parte de los organismos creados para este efecto (CONACYT, IMSS y SIREYES, principalmente), lo que ha significado una gran ayuda para el desarrollo de las investigaciones.

CONCLUSIONES

El Centro de Investigación Biomédica del Noreste es uno de los cinco centros de investigación del IMSS que operan en el país y que realizan investigación biomédica enfocada en los problemas prioritarios del Instituto. Continuamente el CIBIN ha generado conocimientos sobre genética, farmacología, toxicología, biología celular y molecular para atender las necesidades de salud del país desde una plataforma de investigación y desarrollo tecnológico. En la actualidad se están desarrollando proyectos de medicina molecular para realizar diagnósticos sobre las enfermedades más importantes en la región norte del país. En Nuevo León los investigadores y los clínicos están trabajando en equipo para brindar un servicio permanente y de calidad al derechohabiente y a la población de México.

REFERENCIAS

1. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/instituto/historia/Pages/index.aspx>.
2. **Jáuregui-Renaud K:** La investigación en salud en el IMSS. Reseña histórica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49(5):575–579.
3. **Molina BG, Zúñiga Charles MA, Sánchez Anzaldo FJ, Garza ChR:** Lead and its social implications and effects on health. *Gac Med Mex* 1979;115(2):57–64.
4. **Molina BG, Zúñiga Charles MA, Cárdenas OA, Solís CP:** Lead concentrations in the blood of children from pottery-making families exposed to lead salts in a Mexican village. *Bull Pan Am Health Organ* 1983;17(1):35–41.
5. **González RD, Zúñiga ChM, Narro JA, Molina RY, Hurlbut KM et al.:** DMPS (2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate, dimaval) decreases the body burden of mercury in humans exposed to mercurous chloride. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;287(1):8–12.
6. **Cerda Flores RM, Ramírez FE, Garza ChR:** Genetic admixture and distances between populations from Monterrey, Nuevo Leon, Mexico, and their putative ancestral populations. *Hum Biol* 1987;59(1):31–49.
7. **Dávila Rodríguez MI, Cerda Flores RM, Leal Garza CH, Arana Trejo RM, Báez de la Fuente E et al.:** Secondary chromosomal changes in patients with chronic myeloid leukemia in a reference hospital in Northeastern Mexico. *Gac Med Mex* 2004;140(6):589–592.
8. **Cortés Gutiérrez EI, Cerda Flores RM, Leal Klevezas DS, Hernández GF, Leal Garza CH:** Validating polymerase chain reaction for detecting HPV in cervical intraepithelial neoplasia. *Anal Quant Cytol Histol* 2003;25(2):115–118.
9. **Vargas VJ, Olvera RA, Mata Cárdenas BD, Martínez Rodríguez HG, Said FS et al.:** Isolation of an *Entamoeba histolytica* intracellular alkaline phospholipase A2. *Parasitol Res* 1998;84(4):310–314.
10. **Said FS, Vargas VJ, Castro GJ, Mata Cárdenas BD, Navarro ML et al.:** PEHPS medium: an alternative for axenic cultivation of *Entamoeba histolytica* and *E. invadens*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988;82(2):249–253.
11. **Campos GE, Viader Salvado JM, Martínez Rodríguez HG, Mora GJ, Said FS:** Stimulation of *Entamoeba histolytica* cyst wall polysaccharide synthesis by three divalent cations. *Arch Med Res* 1997;28(Spec. No.):141–142.

12. **Palacios CR, Ortiz NV, Castro GJ, Said FS, Moreno CJ et al.:** Macrophage–activation inhibitor factor from L5178Y murine lymphoma and formation of hepatic abscesses in BALB/c mice. *Arch Med Res* 2006;37(4):474–478.
13. **Molina Salinas GM, Peña Rodríguez LM, Mata Cárdenas BD, Escalante EF, González HS et al.:** *Flourensia cernua*: hexane extracts a very active mycobactericidal fraction from an inactive leaf decoction against pansensitive and panresistant mycobacterium tuberculosis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;2011:782503. Publicación electrónica: 31 de marzo de 2011.
14. **Peñuelas UK, González EL, Villarreal TL, Silva RB, Gutiérrez Fuentes DJ et al.:** Comparison of gene expression profiles between pansensitive and multidrug–resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr Microbiol* 2013 May 7.
15. **Vera CL, Molina Torres CA, Hernández Vera MA, Barrios García HB, Blackwood K et al.:** Genetic characterization of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates with deletions in the *plcA–plcB–plcC* locus. *Tuberculosis (Edinb)* 2007;87(1):21–29.
16. **Rodríguez Reyes ER, Cerda Flores RM, Solís Ríos NP, Quiñones Pérez JM, Cortés Gutiérrez EI:** Identification and typification of the human papilloma virus in women using the “Timely Detection of Cancer” program in Durango, Mexico. *Ginecol Obstet Mex* 2003;71: 471–475.
17. **Palacios CR, González SF, Cerda Flores RM, Vargas VJ, González ME et al.:** Galectin labeling of cells from paraffinized tissues may serve as a diagnostic tool in the detection and classification of thyroid carcinomas. *Endocr Pathol* 2012;23(3):161–167.
18. **Méndez López LF, Zapata BP, Zavala PA, Aguado Barrera ME, Pacheco CJ et al.:** Immunohistochemical analysis of prostate apoptosis response–4 (Par–4) in Mexican women with breast cancer: a preliminary study. *Arch Med Res* 2010;41(4):261–268.
19. **De la Fuente Cortés BE, Cerda Flores RM, Dávila Rodríguez MI, García VC, De la Rosa Alvarado RM et al.:** Chromosomal abnormalities and polymorphic variants in couples with repeated miscarriage in Mexico. *Reprod Biomed Online* 2009;18(4):543–548.
20. **Sampayo RA, Hernández A, El–Yamani N, López CC, Mayet ME et al.:** Arsenic induces DNA damage in environmentally exposed Mexican children and adults. Influence of GSTO1 and AS3MT polymorphisms. *Toxicol Sci* 2010;117(1):63–71.
21. **Cortés Gutiérrez EI, Hernández GF, García Pérez JO, Dávila Rodríguez MI, Aguado Barrera ME et al.:** Evaluation of DNA single and double strand breaks in women with cervical neoplasia based on alkaline and neutral comet assay techniques. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:385245.
22. **Cortés Gutiérrez EI, Dávila Rodríguez MI, Fernández JL, López FC, Gosálbez A et al.:** New application of the comet assay: chromosome–comet assay. *J Histochem Cytochem* 2011;59(7):655–660.

Historia del Centro de Investigación Biomédica de Oriente y el desarrollo de la investigación en salud en la Región Sur del IMSS

Julio Roberto Reyes Leyva

INTRODUCCIÓN

El Centro de investigación Biomédica de Oriente (CIBIOR) es uno de los cinco centros de investigación que el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) ha creado con el fin de descentralizar las tareas de investigación y hacer llegar los beneficios que éstas conllevan a toda la población derechohabiente del Instituto.

El objetivo de este capítulo es presentar una reseña histórica y describir los cambios fundamentales que permitieron consolidar al CIBIOR como polo de desarrollo de la investigación en la región sur del IMSS.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La historia del CIBIOR ha sido marcada favorablemente por dos eventos telúricos. El primero dio origen al CIBIOR y el segundo provocó el cambio del CIBIOR a su ubicación actual en Metepec, en el Municipio de Atlixco, Puebla.

Los daños ocasionados por el terremoto de 1985 que devastó la ciudad de México obligaron a muchos investigadores del IMSS que laboraban en el Centro Médico Nacional a buscar espacios de trabajo temporales en otras instituciones en el D. F. Algunos investigadores optaron por abandonar la ciudad de México y éste fue el caso del Dr. Pablo Hernández Jáuregui, responsable en ese entonces del departamento de Cirugía Experimental del Centro Médico Nacional, quien

después de haber realizado visitas esporádicas al Hospital de Especialidades del IMSS en Puebla, recibió la autorización para asentarse en esta ciudad en 1987. Sus primeros colaboradores fueron la Q. F. B. Alicia Díaz Orea y el médico cirujano Eduardo Gómez Conde, con quienes formó el Laboratorio de Patología Experimental.

En 1988 se creó el laboratorio de Inmunología, que quedó a cargo de Alicia Díaz Orea, y poco a poco comenzaron a integrarse otros químicos clínicos en este laboratorio, como Carolina Cuevas, Antonia Sosa, Rosario Carral y Yolanda Castillo. El crecimiento también se dio en espacios físicos y en 1990 le cedieron al laboratorio de Inmunología un área en el tercer piso del hospital.

En 1991 empezó una época de mucho auge para el Centro, pues le cedieron el ala sur del segundo piso del edificio para la creación de la Unidad de Investigación Biomédica de Oriente (UIBO) en el Hospital de Especialidades, que a su vez se convirtió en el Centro Médico “Gral. Manuel Ávila Camacho”. Para entonces la Unidad ya realizaba las pruebas de histocompatibilidad necesarias para el trasplante de órganos. Ese año, el Dr. Pablo Hernández Jáuregui firmó un convenio de colaboración científica internacional financiado por la Unión Europea que fortalecía en forma importante la infraestructura científica de la UIBO. También en ese año ingresaron a la Maestría los tres primeros becarios de la Unidad: Rosa del Carmen Rocha y Juan Ángel Alonso en la Universidad de Puebla y Julio Reyes Leyva en la UNAM.

En 1992 se integraron a la UIBO el Dr. Néstor Delgado Ponce y la Dra. Rosalinda Reyes Luna (investigadores titulares que venían del Centro de Investigación Biomédica de Occidente en Guadalajara), para formar la división de Biología de la Reproducción. En ese año les cedieron los espacios restantes del segundo piso y un laboratorio más en el tercer piso del Hospital de Especialidades.

En abril de 1993 la Coordinación de Investigación autorizó que la Unidad se convirtiera en el Centro de Investigación Biomédica de Oriente, lo que le dio independencia financiera y administrativa, y se inició la época de mayor inversión en plazas y presupuesto para el CIBIOR. Ese año contrataron como Investigadores a Eduardo Gómez Conde, Jorge Antonio Yáñez Santos, María Luisa Sánchez Vázquez, María del Carmen Sánchez Guillén y Julio Reyes Leyva, asignándolos a los laboratorios de Patología Experimental, Microbiología, Biología de la Reproducción, Parasitología y Virología, respectivamente. En los años siguientes se contrataron o se transfirieron plazas de personal de apoyo, químicos, técnicos en investigación, bibliotecario, administrador, médico veterinario y un cuidador de animales, y se otorgaron dos áreas más fuera del hospital para el bioterio y el quirófano para cirugía experimental. Entre las plazas transferidas al Centro están la del Dr. Arturo Villegas Navarro (investigador que venía del Centro de Investigación Biomédica del Noreste en Monterrey), la de Guadalupe Delgado López (técnico en investigación), la de Rocío Domínguez y María Eugenia Sánchez

(químicas), y la de Bernardo Flores (bibliotecario), todos ellos llegados del Centro Médico Nacional.

Otro año bueno fue el de 1997: fueron contratados como técnicos en investigación Verónica Vallejo Ruiz y Juan Manuel Montoya. Se obtuvo el primer financiamiento grande del CONACYT para estudiar la estructura viral y de la Coordinación de Investigación se recibió un fuerte apoyo en equipo básico, con lo que se logró hacer investigaciones más completas con las que se obtuvo prestigio nacional.

Por esos años surgió el programa de becas de la Coordinación de Investigación para estancias en el extranjero, que junto con las becas del CONACYT fue aprovechado por Carmen Sánchez Guillén, Ricardo Pérez Fuentes y Julio Reyes Leyva, jóvenes investigadores del CIBIOR recién doctorados, para realizar estancias posdoctorales en Francia, mientras que Verónica Vallejo Ruiz y Pablo Hernández Jáuregui completaban su Doctorado en Francia y en Suecia, respectivamente. A su regreso a México, Verónica Vallejo y Ricardo Pérez Fuentes fueron contratados como investigadores.

Sin embargo, la alegría no dura para siempre: en noviembre de 1999 un fuerte terremoto destruyó las fachadas de edificios, iglesias y otras joyas arquitectónicas de la ciudad de Puebla. En consecuencia, varios hospitales del IMSS quedaron inhabilitados, lo que obligó al CIBIOR a ceder sus instalaciones en el Hospital de Especialidades para que se acondicionaran zonas de hospitalización, mudándose temporalmente a una casa en la Calle 19 Sur de la ciudad. Comenzó entonces una etapa de inestabilidad, las condiciones de trabajo en la casa rentada eran inapropiadas y la presión administrativa de nivel central era opresiva. En consecuencia, el investigador Arturo Villegas fue liquidado y renunciaron el investigador Jorge Antonio Yáñez y el técnico en investigación Carlos Téllez. Era difícil obtener financiamiento del CONACYT y otras instancias.

Las cosas comenzaron a cambiar poco a poco, la Coordinación de Investigación destinó presupuesto al CIBIOR y la Delegación Estatal del IMSS en Puebla autorizó que se remodelaran áreas no utilizadas en el Hospital General de Zona No. 5 para convertirlas en laboratorios de investigación. Así, el 14 de febrero de 2003 se trasladó oficialmente el Centro de Investigación Biomédica de Oriente a su sede actual en Metepec, Puebla.

Las nuevas áreas de trabajo son un estímulo positivo para todos y se compite en diversas convocatorias por financiamiento del CONACYT. Verónica Vallejo obtiene apoyo para estudiar los cambios de glicosilación en el cáncer cervicouterino y el autor obtiene financiamiento para crear una red de investigación y diagnóstico de enfermedades virales; en conjunto, se obtienen casi cinco millones de pesos. La Coordinación de Investigación también da un fuerte apoyo para el fortalecimiento de la infraestructura del CIBIOR con la compra de equipo mayor y dinero para la adecuación de áreas de laboratorio. Esto aumenta notablemente la

competencia a nivel internacional, con lo que se logran graduar 11 estudiantes de maestría, ocho de doctorado, publicar 14 artículos en revistas indexadas y desarrollar 11 métodos de diagnóstico viral. El apoyo se complementa con la contratación de los investigadores Gerardo Santos y Fabiola Domínguez.

Otra serie de cambios ocurrieron en el CIBIOR: a mediados de 2006 sorprende la lamentable muerte del Dr. Néstor Delgado Ponce. Para ocupar su plaza contratan a Juan Carlos Flores, Eduardo Gómez Conde se va como jefe de investigación al Hospital de Especialidades y Maricruz Anaya Ruiz es contratada en su lugar en el CIBIOR.

De 2006 a 2008 se vive la etapa más difícil para la investigación en todo el IMSS. Para los investigadores en provincia, y en particular para los de este grupo, aislados geográficamente de otros grupos académicos, fue una etapa dura y oscura. El dinero ganado por los investigadores en convocatorias externas se queda detenido en el FOFOL, hay que pedir prestados reactivos y materiales para sobrevivir y poder entregar informes de avances. La amenaza de las liquidaciones vuelve a aparecer. Liquidan a la secretaria y transfieren la plaza del administrador del CIBIOR al HGZ5. Se quedan desde entonces sin apoyo administrativo y todas las labores administrativas recaen en el Director, hasta la fecha.

El 23 de abril de 2009 se realizó la ceremonia de celebración de los 18 años de la creación del CIBIOR y, previendo su jubilación, se le rinde al Dr. Pablo Hernández Jáuregui un merecido homenaje por su labor como Director durante estos años. Fue una ceremonia muy emotiva que permitió ver cómo han crecido las relaciones del CIBIOR, pues a ella asistieron investigadores de muchos centros de investigación y universidades. El Dr. Pablo Hernández se jubiló el 16 de agosto de 2009 y el autor es designado encargado de la Dirección del CIBIOR.

Sorpresiva y dolorosamente, Carmen Sánchez Guillén falleció el 27 de noviembre de 2009, una pérdida insustituible para el CIBIOR.

El 16 de marzo de 2010 el autor es designado oficialmente Director del CIBIOR y para ocupar su plaza de investigador se hace una selección minuciosa a nivel nacional que es ganada por una investigadora de Sonora, Lilian Flores Mendoza.

INTEGRACIÓN DEL CIBIOR A LA MISIÓN INSTITUCIONAL

En el año 2008 se vivió un momento histórico en el que la Institución demarcó sus prioridades en materia de investigación. Era menester que toda la investigación que se realizara en el IMSS estuviera dirigida a apoyar fuertemente la misión institucional. Es decir, que los frutos del trabajo científico–académico realizado por sus investigadores tuvieran un impacto benéfico evidente en los servicios que

la Institución brinda a la población trabajadora y a sus familias. Para verificar el cumplimiento de esto se creó el Grupo para el Análisis y la Reestructuración de las Unidades y Centros de Investigación del IMSS, que evaluó la productividad y la viabilidad de cada Unidad. Los resultados de la evaluación del CIBIOR fueron desfavorables. No había líneas de investigación afines entre los diferentes grupos, la mayoría no abordaban problemas de salud prioritarios y pocos estaban orientados a apoyar la misión institucional. Hacía falta hacer un cambio radical en las líneas de investigación y en la organización del CIBIOR. Pensando de manera positiva, era el momento de participar activamente en la resolución de los problemas que enfrentaba la Institución y de contribuir al cumplimiento de sus objetivos. Por lo tanto, el autor decidió basar su candidatura a la Dirección en una propuesta que contenía una serie de acciones para fortalecer el Centro de Investigación.

REESTRUCTURACIÓN Y CONSOLIDACIÓN DEL CIBIOR

Las estrategias que le permitieron al Centro de Investigación Biomédica de Oriente pasar de la fase constructiva a su fase de consolidación, y de esa manera cumplir con su papel dentro de la misión institucional, se sustentaron en el trabajo conjunto de los investigadores en los siguientes aspectos:

1. Conjuntar los esfuerzos individuales de los investigadores en torno a grandes líneas de investigación, concebidas y consensadas entre todos los investigadores; con el fin de realizar trabajos científicos de alta calidad que tuvieran un impacto benéfico evidente en la población derechohabiente a corto o mediano plazo.

Originalmente el CIBIOR estaba formado por 14 investigadores distribuidos en nueve grupos independientes: Xenoinplantos, Biología Celular, Virología, Biología Molecular, Inmunología, Biología de la reproducción, Fisiopatología de enfermedades crónicas, Biotecnología y Enfermedades autoinmunitarias.

Alcanzar este objetivo fue complicado dados los más de 15 años que cada grupo tenía de trabajo independiente y porque en los primeros años del CIBIOR no se había fomentado la integración ni la colaboración entre los grupos. Por lo tanto, era necesario que los investigadores que trabajaban en forma aislada se integraran a los grupos más afines a ellos. Actualmente, el CIBIOR está formado por 12 investigadores que interactúan para desarrollar tres líneas de investigación prioritarias: enfermedades virales, cáncer y enfermedades crónicas.

2. incrementar en forma sustancial la consecución de recursos financieros para investigación de procedencia nacional e internacional, con el fin de fortalecer las capacidades tecnológicas, el desarrollo y la continuidad de las investigaciones realizadas en el Centro.

Este punto es de vital importancia, ya que los problemas económicos que enfrenta la Institución hacen improbable que la investigación sea financiada en el futuro con recursos internos.

La reorganización de grupos y la redefinición de líneas de investigación ha permitido presentar a concurso propuestas como un grupo sólido, con metas claras, viables y sobre todo financiables.

3. Aumentar la presencia del Centro de Investigación a nivel local, regional, nacional e internacional. La presencia de una institución es la imagen que la sociedad se hace acerca de ella. La divulgación de las actividades realizadas por una institución permiten que la sociedad tenga una imagen más clara y cierta de lo que ésta desarrolla y en su caso de los beneficios logrados en favor de la población. En este sentido la meta es que el Centro de Investigación sea mejor valorado desde cualquier perspectiva que se le vea:
 - a. Desde la perspectiva local se ha logrado que los avances de las investigaciones se manifiesten en acciones directas inmediatas sobre el entorno en el HGZ5, en Metepec y en su área de influencia en la región de Atlixco.
 - b. Desde la perspectiva regional el Centro de Investigación se ha convertido en un verdadero bastión de la investigación en Puebla y en las entidades circunvecinas. Se fortaleció la vinculación con unidades de atención médica del IMSS (figura 28–1) como el Hospital General Regional No. 36, la UMAE HE de Puebla, el HGZ1 de Tlaxcala, el HGR1 de Cuernavaca (Morelos), así como con otras instituciones del Sector Salud y de Educación Superior (figura 28–2) mediante el establecimiento de convenios de colaboración específicos. También se integraron a redes de investigación regionales, como la formada por todas las delegaciones de la región sur para estudiar el dengue (figura 28–3).
 - c. A nivel nacional promovieron el establecimiento de programas de colaboración científica con otras instituciones, como la red de investigación en enfermedades virales. Dentro del IMSS se integraron a la red institucional de investigación en cáncer (figura 28–4) y a la red de vigilancia epidemiológica con los laboratorios especializados en diagnóstico viral (figura 28–5).
 - d. A nivel internacional aprovecharon el Programa de Colaboración Internacional del IMSS para establecer convenios de colaboración con investigadores de distintos países, como el convenio sobre diagnóstico de cáncer de mama con la Universidad de Toronto; el programa de enfermedades autoinmunitarias con el Hospital Clinic de Barcelona; el programa sobre

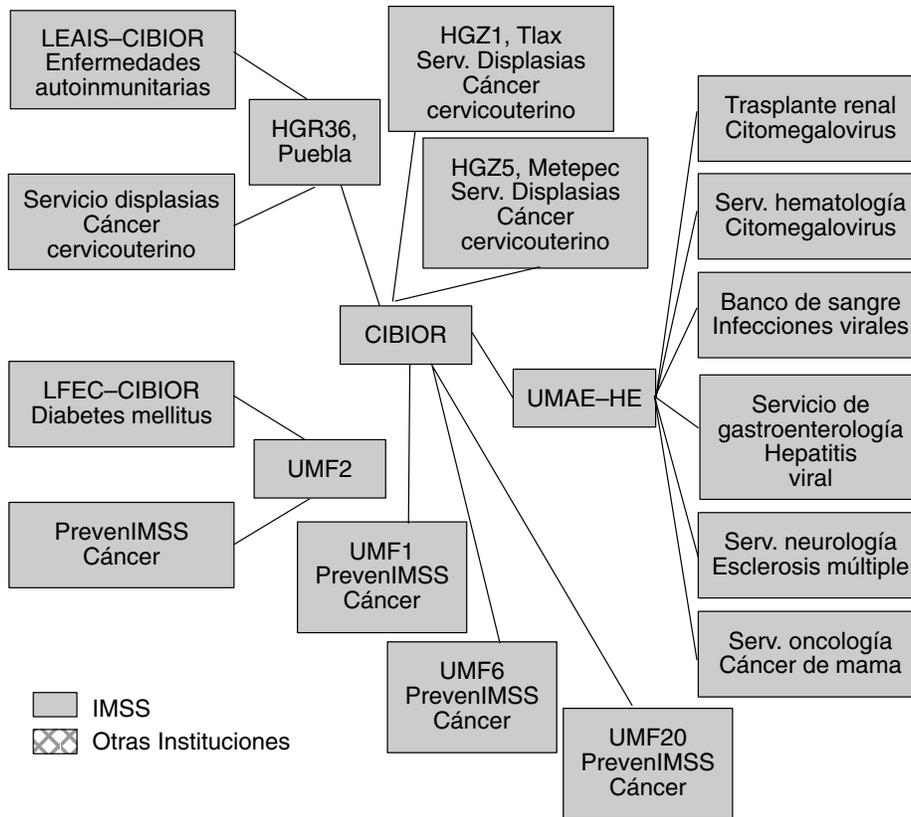


Figura 28-1. Esquema de las colaboraciones establecidas entre los investigadores del Centro de Investigación Biomédica de Oriente y personal médico de las unidades de atención médica del IMSS. LEAIS: laboratorio de enfermedades autoinmunitarias sistémicas del CIBIOR; LFEC: laboratorio de fisiopatología de enfermedades crónicas del CIBIOR; HGR: Hospital General Regional; UMF: Unidad Médica familiar; HGZ: Hospital General de Zona; UMAE-HE: Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades.

diabetes y obesidad con la Universidad Harvard; el programa sobre desarrollo de antivirales con la Universidad de Grenoble, y el programa de biotecnología de recursos vegetales que involucra a diversos países de Iberoamérica.

4. Con base en el desarrollo de los puntos anteriores, se contribuirá como Centro en la misión del Instituto de cuidar y fomentar de manera integral la salud de la población y de generar medidas que mejoren el servicio otorgado a los derechohabientes.

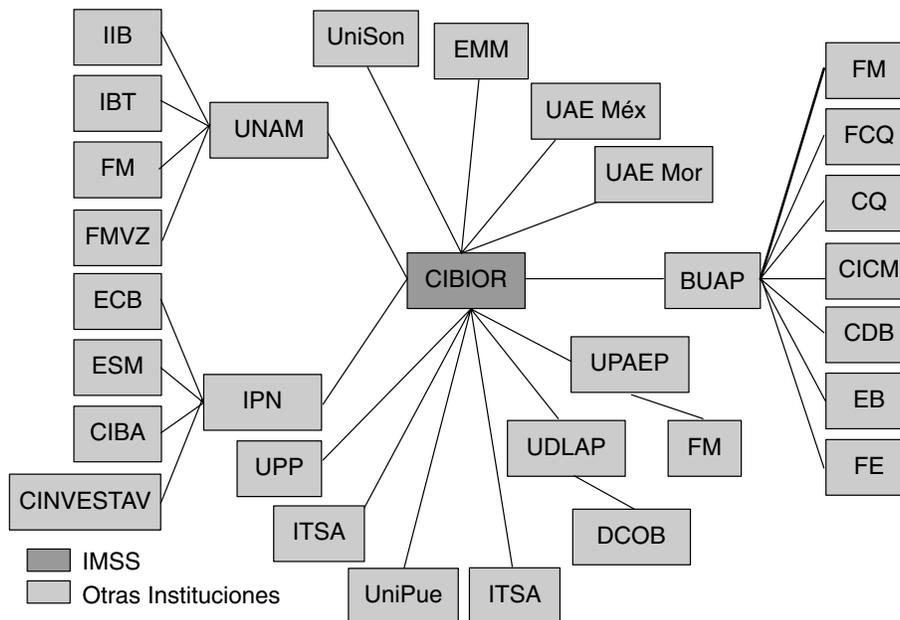


Figura 28–2. Esquema de la red de colaboraciones en ciencia básica establecida con centros de investigación e instituciones de educación superior. IIB: Instituto de Investigaciones Biomédicas, Instituto de Biotecnología; FM: Facultad de Medicina; FMVZ: Facultad de Medicina Veterinaria de la UNAM; ECB: Escuela de Ciencias Biológicas; ESM: Escuela Superior de Medicina; CIBA: Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada; CINVESTAV: Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN, Instituto Politécnico Nacional; UPP: Universidad Politécnica de Puebla; ITSA: Instituto Tecnológico Superior de Atlixco; UniPue: Universidad de Puebla; UA: Universidad Iberoamericana; UniSon: Universidad de Sonora; EMM: Escuela Médico Militar; UAE Mex: Universidad Autónoma del Estado de México; UAE Mor: Universidad Autónoma del Estado de Morelos; BUAP: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; FCQ: Facultad de Ciencias Químicas; CQ: Centro de Química; CICM: Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas; EB: Escuela de Biología; CDB: Centro de Desarrollo Biotecnológico; UPAEP: Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla; UDLAP: Universidad de las Américas Puebla; ITESM: Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey; UIAAC: Universidad Interamericana A. C.

CONSOLIDACIÓN DE GRUPOS Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Con base en estos lineamientos, a partir de 2009 los investigadores dieron los primeros pasos para consolidar los grupos de investigación del CIBIOR.

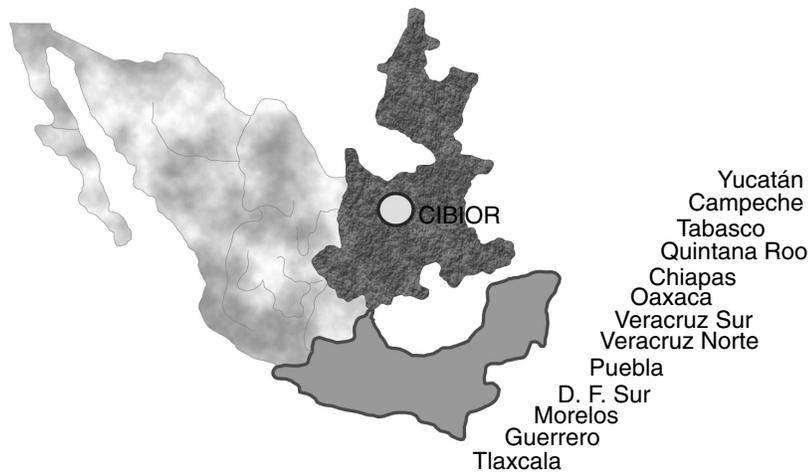


Figura 28–3. Caricatura que muestra la influencia del CIBIOR en las Delegaciones de la Región Sur del IMSS, que forman parte del proyecto institucional sobre dengue.

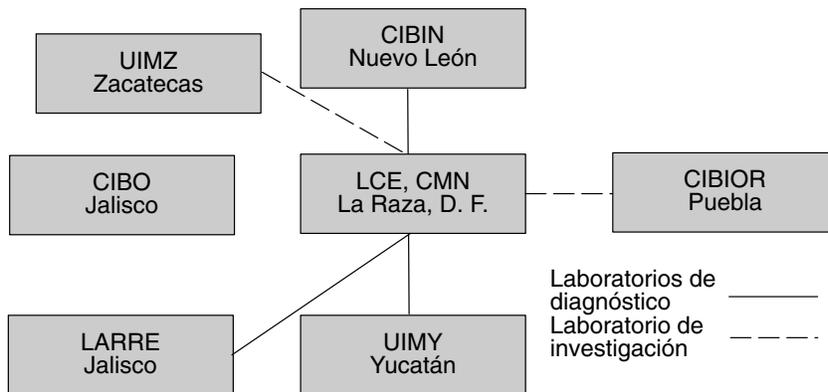


Figura 28–4. Esquema de la integración de investigadores del CIBIOR a la red de vigilancia epidemiológica. LCE: Laboratorio Central de Epidemiología Centro Médico La Raza; CIBO: Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Guadalajara, Jalisco; LARRE: Laboratorio Regional de Referencia Epidemiológica, Guadalajara, Jalisco; UIMZ: Unidad de Investigación Médica de Zacatecas; CIBIN: Centro de Investigación Biomédica del Noreste, Monterrey, Nuevo León; UIMY: Unidad de Investigación Médica de Yucatán, Mérida, Yucatán.

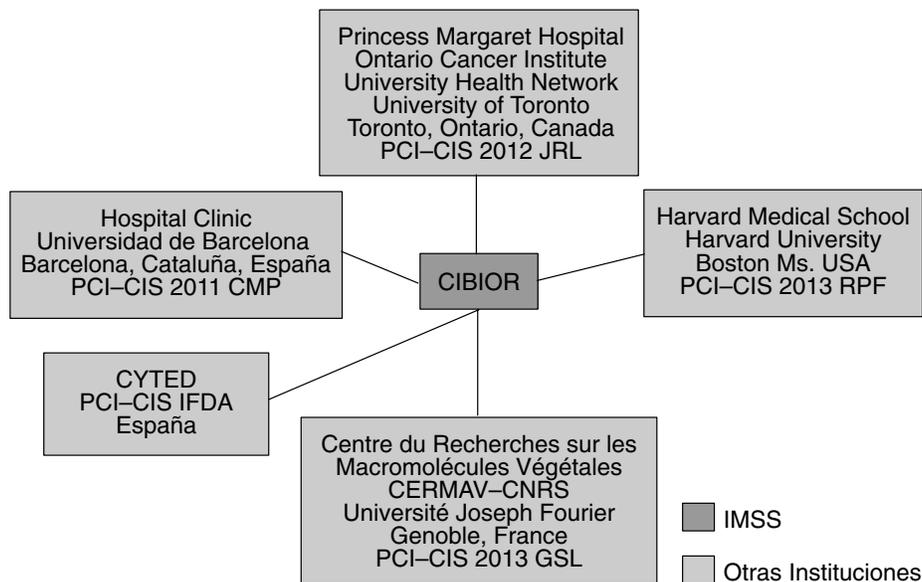


Figura 28–5. Participación de investigadores del CIBIOR en el Programa de Colaboración Internacional de la Coordinación de Investigación del IMSS (PCI-CIS). Se muestran las Instituciones, el año del apoyo y las iniciales de los investigadores participantes: CMP: Claudia Mendoza Pinto; IFDA: Irma Fabiola Domínguez Avilés; RFP: Ricardo Pérez Fuentes; JRL: Julio Reyes Leyva; GSL: Gerardo Santos López.

Investigación en enfermedades virales

El primer grupo de investigación consolidado fue el de Virología, en el que ya participan los investigadores Julio Reyes Leyva, Verónica Vallejo Ruiz, Gerardo Santos López y Francisca Sosa Jurado; al grupo se unieron Lilian Flores Mendoza, Fabiola Domínguez Avilés y Juan Carlos Flores Alonso. Este grupo utiliza la infraestructura existente de los laboratorios de Virología, Biología molecular, Inmunología y Biotecnología.

Como resultado del proceso de integración se propuso como primera línea de investigación prioritaria: “La caracterización del virus de influenza pandémico: Estrategias básicas de diagnóstico, prevención y control”, que fue la propuesta para afrontar la contingencia que se vivía en México en ese momento. Actuando en consecuencia, presentaron una solicitud de inversión física ante la Coordinación de Investigación en Salud en diciembre de 2009, que volvieron a actualizar y a presentar en 2010 y 2011. En respuesta, el Comité Técnico y Administrativo del Fondo de Investigación en Salud autorizó en marzo de 2012 un financiamiento para obras de remodelación y equipamiento para el Laboratorio de Virología

médica en el CIBIOR. Este laboratorio estará funcionando en diciembre de 2013, lo que fortalecerá las investigaciones en virología, enfermedades crónicas y cáncer.

Actualmente los objetivos de esta línea de investigación son:

- a. Estudiar la estructura y la función de las proteínas virales y su papel en la susceptibilidad y permisividad a las infecciones causadas por virus.
- b. El estudio de la inducción y evasión de la respuesta inmunitaria y los procesos de patogenicidad y virulencia viral.

La trascendencia de estos trabajos permitió consolidar la posición del grupo en el campo de la virología en México (figura 28–1). La información generada es relevante en el diseño de agentes terapéuticos contra las infecciones ocasionadas por virus. Entre las enfermedades virales se incluyen: hepatitis B, hepatitis C, dengue, influenza, paramixovirus y papilomavirus. Se están estudiando los parámetros asociados con la severidad en pacientes infectados con el virus del dengue, la respuesta al tratamiento en pacientes con hepatitis C y se realizan ensayos sobre compuestos antivirales de distintos orígenes (vegetales, animales y sintéticos). Esta línea de investigación ha sido muy productiva en artículos,^{1–10} y ha permitido formar a cinco doctores y a 13 maestros en ciencias.

Investigación integral sobre cáncer

Para el fortalecimiento de este grupo de investigación se aprovechó la infraestructura y la experiencia en el área del grupo de Biología Molecular y se unieron investigadores de los laboratorios de Biología Celular, Biotecnología y Biología de la Reproducción: Verónica Vallejo Ruiz, Maricruz Anaya Ruiz, Fabiola Domínguez Avilés, Guadalupe Delgado López, Julio Reyes Leyva, Lilian Flores Mendoza, Juan Carlos Flores Alonso y María Luisa Sánchez Vázquez. Los proyectos están enfocados en el estudio del cáncer de mama y cervicouterino, que incluyen la identificación de cambios en las superficies celulares durante la transformación maligna. Se ha analizado la regulación de genes de sialiltransferasas, el papel de oncogenes virales en la inducción de cambios en la glicosilación celular y su participación en la desregulación de la respuesta inmunitaria antitumoral. Recientemente se iniciaron proyectos para conocer cómo la expresión de proteínas del virus de la hepatitis C induce cambios en la glicosilación de células hepáticas, lo que se asocia con la expresión de antígenos tumorales y el fenotipo maligno en cáncer hepático. Esta línea de investigación ha obtenido diversos financiamientos del CONACYT y del IMSS, se han generado publicaciones en revistas indexadas^{11–22} y se han formado recursos humanos de licenciatura, maestría y doctorado.

Recientemente presentaron “El programa integral de investigación sobre cáncer”, en el que conjuntaron proyectos de investigación básica, aplicada y clínica, que involucran acciones desde la detección temprana por métodos no invasivos, pasando por el estudio de la respuesta inmunitaria antitumoral y la detección de biomarcadores de transformación maligna, hasta la propuesta de anticancerígenos y biomarcadores que indiquen el grado de respuesta a la terapia. Para lograr los objetivos de esta línea de investigación han fortalecido la interacción con los servicios de displasias en el HGZ5, el HGR36 y de oncología de la UMAE HE en Puebla, y se han integrado a dos redes institucionales de investigación multidisciplinaria sobre cáncer cervicouterino y cáncer de mama, con investigadores básicos y clínicos de todo el país.

VINCULACIÓN CON LA ATENCIÓN MÉDICA

Actualmente, la vinculación del CIBIOR con las unidades de atención médica es fuerte y lo demuestra el alto porcentaje de productos que han surgido como resultado de esta interacción: 70% de los artículos^{3,4,6-9,11-14,16,17,23-27} y 90% de los proyectos registrados.

CONCLUSIONES

El CIBIOR es un ejemplo de que la integración de grupos de trabajo multidisciplinarios puede contribuir a explotar el potencial de las investigaciones básicas en aplicaciones y mejoras en la atención médica. Este 2013 se cumplen 20 años de la autorización oficial para la conformación del Centro de Investigación Biomédica de Oriente, que como adulto joven empieza a mostrar su utilidad en la vida del IMSS.

REFERENCIAS

1. **Reyes LJ, Baños R, Borraz AM, Santos LG, Rosas N et al.**: Amino acid change 335 E to K affects the sialic-acid-binding and neuraminidase activities of Urabe AM9 mumps virus hemagglutinin-neuraminidase glycoprotein. *Microbes Infect* 2007;9:234-240.
2. **Rosas MN, Herrera CI, Cruz C, Vallejo RV, Millán Pérez PL et al.**: Differential sensitivity to interferon influences the replication and transcription of Urabe AM9 mumps virus variants in nerve cells. *Microbes Infect* 2007;9:864-872.
3. **Santos LG, Sosa JF, Vallejo RV, Meléndez MD, Reyes LJ**: Prevalence of hepatitis C virus in the Mexican population: a systematic review. *J Infect* 2008;56:281-290.

4. **Velázquez MN, Paredes Tello MA, Pérez TH, Santos LG, Reyes LJ et al.:** Prevalence of human papillomavirus genotypes in women from a rural region of Puebla, Mexico. *Int J Infect Dis* 2009;13:690–695.
5. **Santos LG, Scior T, Borraz Argüello MT, Vallejo RV, Herrera CI et al.:** Structure–function analysis of two variants of mumps virus hemagglutinin–neuraminidase protein. *Braz J Infect Dis* 2009;14:24–34.
6. **Bermúdez Aguirre AD, Padilla NL, Zenteno E, Reyes LJ:** Identification of amino acid variants in the hepatitis C virus non–structural protein 4A. *Tohoku J Exp Med* 2009;218:165–175.
7. **Sosa JF, Santos LG, Guzmán FB, Ruiz Conde JI, Meléndez MD et al.:** Hepatitis C virus infection in blood donors from the state of Puebla, Mexico. *Viol J* 2010;7:18.
8. **Velázquez MN, Jiménez Aranda LJ, Sánchez AP, Santos LG, Reyes LJ et al.:** Human papillomavirus infection in women from Tlaxcala, Mexico. *Braz J Microbiol* 2010;41:749–756.
9. **Sedeño MV, Santos LG, Rocha Gracia RC, Meléndez MD, Ramírez MA et al.:** Quantitative analysis of interferon alpha receptor subunit 1 and suppressor of cytokine signaling 1 gene transcription in blood cells of patients with chronic hepatitis C. *Viol J* 2010;7:243.
10. **Rosas Murrieta NH, Herrera CI, Palma OH, Santos LG, Reyes LJ:** Interaction of mumps virus V protein variants with STAT1–STAT2 heterodimer: experimental and theoretical studies. *Viol J* 2010;7:263.
11. **Bandala C, Pérez Santos JML, Lara PE, Delgado LG, Anaya RM:** Effect of botulinum toxin A on the proliferation and apoptosis of T47D breast cancer cell line. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14.
12. **Bandala C, Miliar GA, Mejía Barradas CM, Anaya RM, Luna Arias JP et al.:** Vesicle synaptic 2 isoforms (A, B, C) expression in breast cancer cell lines. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:5063–5067.
13. **López MD, Velázquez MN, Valenzuela O, Santos LG, Reyes LJ et al.:** Enhanced sialyltransferases transcription in cervical intraepithelial neoplasia. *Invest Clin* 2009;50:45–53.
14. **López MD, Reyes LJ, Santos LG, Zenteno E, Vallejo RV:** Increased expression of sialic acid in cervical biopsies with squamous intraepithelial lesions. *Diagn Pathol* 2010;5:74.
15. **Milflores FL, Millán PL, Santos LG, Reyes LJ, Vallejo RV:** Characterization of P1 promoter activity of the β -galactoside α 2,6–sialyltransferase I gene (sialt 1) in cervical and hepatic cancer cell lines. *J Biosci* 2012;37:259–267.
16. **Velázquez MN, Santos LG, Jiménez AL, Reyes LJ, Vallejo RV:** Sialyl Lewis x expression in cervical scrapes of premalignant lesions. *J Biosci* 2012;37:999–1004.
17. **Ortega CL, Rojas García AE, Robledo Marengo M de L, Barrón Vivanco BS, Girón Pérez MI et al.:** Morbidity of breast cancer and cervico–uterine cancer in women from the occidental region of Mexico. *Rev Invest Clin* 2013;65:221–227.
18. **Alonso Castro AJ, Villarreal ML, Salazar Olivo LA, Gómez SM, Domínguez F et al.:** Mexican medicinal plants used for cancer treatment: pharmacological, phytochemical and ethnobotanical studies. *J Ethnopharmacol* 2011;133:945–972.
19. **Alonso Castro AJ, Ortiz SE, Domínguez F, López TG, Chávez M et al.:** Antitumor effect of *Croton lechleri* Mull. Arg. (*Euphorbiaceae*). *J Ethnopharmacol* 2012;140:438–442.
20. **Alonso Castro AJ, Ortiz SE, Domínguez F, Arana AV, Juárez Vázquez MC et al.:** Antitumor and immunomodulatory effects of *Justicia spicigera* Schltdl (*Acanthaceae*). *J Ethnopharmacol* 2012;141:888–894.
21. **Alonso Castro AJ, Juárez Vázquez MC, Domínguez F, González SI, Estrada CE et al.:** The antitumoral effect of the American mistletoe *Phoradendron serotinum* (Raf) M.C.

- Johnst (*Viscaceae*) is associated with the release of immunity-related cytokines. *J Ethnopharmacol* 2012;142:857–864.
22. **Alonso Castro AJ, Ortiz SE, García RA, Ruiz G, Núñez Martínez JM et al.**: Kaempferitrin induces apoptosis via intrinsic pathway in HeLa cells and exerts antitumor effects. *J Ethnopharmacol* 2013;145:476–489.
 23. **Báez Duarte BG, Zamora Ginez I, Mendoza Carrera F, Ruiz Vivanco G, Torres Rasgado E et al.**: Serum levels of glutathione peroxidase 3 in overweight and obese subjects from central Mexico. *Arch Med Res* 2012;43:541–547.
 24. **Zamora GI, Pérez FR, Báez Duarte BG, Revilla Monsalve C, Brambila E**, Multidisciplinary Research Group on Diabetes: Risk factors for diabetes, but not for cardiovascular disease, are associated with family history of Type 2 diabetes in subjects from central Mexico. *Ann Hum Biol* 2012;39:102–107.
 25. **Zee RYL, Pulido PP, Pérez FR, Ridker PM, Chasman DI et al.**: Islet Amyloid Polypeptide gene variation (IAPP) and the risk of incident type 2 diabetes mellitus: The Women's Genome Health Study. *Clin Chim Acta* 2011;412:785–787.
 26. **Zamora GI, Sánchez Guillén MC, Pérez FR, Báez Duarte BG, Brambila E et al.**, Multidisciplinary Research Group on Diabetes: Association of interleukin-6 haplotypes, obesity, and metabolic abnormalities in a population of central Mexico. *Lab Medicine* 2010;41:7–10.
 27. **Báez Duarte BG, Sánchez Guillén MC, Pérez Fuentes R, Zamora Ginez I, León Chávez BA et al.**, Multidisciplinary Research Group On Diabetes: β -Cell function is associated with metabolic syndrome in Mexican subjects. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets Therapy* 2010;3:301–309.

Centro de Investigación Biomédica del Sur: centro especializado en la investigación de plantas medicinales y el desarrollo de fitomedicamentos

Jaime Tortoriello García

INTRODUCCIÓN

El Centro de Investigación Biomédica del Sur (CIBS) fue fundado en 1981 por el doctor Xavier Lozoya Legorreta, quien fue su director hasta 1991. Heredero directo de la estrategia y la visión que nacieron en el Instituto Mexicano para el Estudio de las Plantas Medicinales (IMEPLAM, 1975–1981), el CIBIS se incorporó al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), siendo la primera institución en salud interesada en el estudio científico de la herbolaria. A partir de entonces fue conocido como “Unidad de Investigación en Medicina Tradicional y Herbolaria”.

Durante el periodo de 1982 a 1985 la investigación básica de plantas medicinales se enfocó, fundamentalmente, en la corroboración de las propiedades farmacológicas atribuidas a las plantas, y se implementó para ello una metodología experimental con modelos animales y diferentes pruebas *in vitro* como parte de un programa de rastreo farmacológico de extractos crudos de plantas. Entre 1983 y 1985, en colaboración con el Programa IMSS–COPLAMAR, se realizaron dos encuestas nacionales sobre los recursos humanos y vegetales de la medicina tradicional contemporánea. Con la información obtenida se integró la primera base de datos sobre las plantas de más frecuencia de uso en México y se realizaron los primeros análisis y descripciones de los especialistas de la medicina tradicional mexicana, nunca antes considerados por ningún grupo político, médico o social. De esta manera surgió el primer proyecto de capacitación a uno de los grupos mayoritarios de la medicina tradicional mexicana, como son las parteras tradiciona-



Figura 29–1. Grupo de parteras tradicionales adiestradas en el estado de Morelos.

les. Se les consideró como parte fundamental en la atención primaria a la salud y se formaron grupos importantes de parteras tradicionales adiestradas (figura 29–1).

Durante este periodo se consolidó el primer herbario especializado en plantas medicinales, único en México, con una riqueza inicial de aproximadamente 5 000 ejemplares y que actualmente alcanza más de 17 000 (figura 29–2).

En 1985, como parte del proyecto de reubicación de diferentes centros y unidades del IMSS, la Unidad de Investigación en Medicina Tradicional y Herbolaria se trasladó al estado de Morelos, en el poblado de Xochitepec, ubicado a 17 km de la ciudad de Cuernavaca. Esta nueva ubicación permitió la incorporación de nuevos miembros y se incluyó por primera vez a becarios de investigación de la Delegación Morelos. En 1987 el Centro fue denominado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “Centro Colaborador para la Investigación, Promoción, y Desarrollo de la Medicina Tradicional y la Herbolaria”. En 1988 se implementó un programa académico único en toda América Latina cuando se creó, en colaboración con la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, la Maestría en Ciencias Biomédicas con Especialidad en Farmacología y Química de Plantas Medicinales.

Con el fin de lograr una mejor conservación de los ejemplares bajo resguardo, el Herbario IMSSM se trasladó al Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, en la ciudad de México, mientras que la Unidad de Investigación cambió su nombre por el que recibe actualmente: Centro de Investigación Biomédica del Sur.

En el Centro de Investigación (en Xochitepec) se instaló un nuevo laboratorio con la finalidad de crear la División de Biotecnología de Plantas Medicinales, en



Figura 29–2. Maestra Abigail Aguilar, Directora del Herbario IMSSM, realizando trabajo de campo.

la cual se utilizan diferentes técnicas de cultivo de tejidos vegetales (como la micropropagación y el cultivo de células en suspensión) con el fin de desarrollar la metodología para la producción de la materia prima vegetal necesaria y, de esta manera, promover el cultivo controlado y domesticado de especies vegetales medicinales y la producción de metabolitos secundarios útiles (figura 29–3).



Figura 29–3. Cultivo controlado de *Solanum chrysotrichum* en Xochitepec, Morelos.

Posteriormente se instaló un laboratorio de electrofisiología con equipo especializado que se obtuvo gracias al apoyo recibido del CONACYT en su programa de apoyo a proyectos de investigación. Este laboratorio tiene el objetivo de profundizar en la identificación de los mecanismos de acción farmacológica de los compuestos aislados e identificados en los extractos vegetales. De manera similar, se instaló un área específica para la realización de pruebas farmacológicas con modelos conductuales, para la evaluación de productos con atribuidas propiedades sobre el funcionamiento del sistema nervioso central.

Los resultados de la investigación básica, que incluyen la identificación estructural de los compuestos activos y la toxicología, son seleccionados por los investigadores y utilizados en el diseño de fitomedicamentos, en formulaciones farmacéuticas con extractos estandarizados y controlados. Para lograr esto fue necesario construir el Laboratorio de Prototipos, que cuenta además con una planta piloto para la extracción de grandes volúmenes de material vegetal y la concentración de extractos en un sistema cerrado y construido totalmente en acero inoxidable, y también una Planta Piloto para la formulación y producción de fitomedicamentos en dos etapas (figura 29-4).

Finalmente, y gracias al apoyo brindado por la Delegación Morelos del IMSS, el Hospital General Regional de Cuernavaca y las áreas clínicas de la Coordinación de Investigación en Salud, ha sido posible desarrollar y ejecutar con éxito proyectos de investigación clínica doblemente cegados, aleatorizados y controlados, orientados a identificar la eficacia y la tolerabilidad terapéutica de los fitomedicamentos desarrollados.



Figura 29-4. Vista de un área del Laboratorio de Prototipos.

DEFINICIÓN

El CIBIS es un centro de investigación monotemático y multidisciplinario que ha logrado implementar en sus instalaciones las diferentes áreas de investigación de las plantas medicinales para sentar las bases científicas para el desarrollo de fitomedicamentos, para el tratamiento de los padecimientos de mayor incidencia.

OBJETIVO

Aplicar el método científico al estudio de las plantas medicinales y coordinar una investigación con la finalidad de crear las bases de conocimiento para el desarrollo de nuevos fitomedicamentos. Lo anterior, sin dejar de reconocer la importancia del conocimiento médico tradicional, de formar nuevos investigadores, recuperar las plantas útiles, vincular el resultado de los trabajos al campo y la industria nacional, todo esto en beneficio del país y, en particular, de los usuarios del sistema de salud.

DESARROLLO DEL TEMA

En México ha sido ampliamente documentado el uso de las plantas como remedios para el cuidado de la salud. Numerosas publicaciones etnobotánicas describen el uso de los recursos herbolarios, lo que hace de las plantas medicinales no sólo un recurso natural, sino parte de la historia y del presente. El conocimiento médico tradicional, en muchos países como México, se ha preservado a través de generaciones y, a pesar del tiempo, continúa siendo un importante recurso para el tratamiento de las enfermedades en algunos grupos de la población.

Desde 1975 la OMS reconoció la importancia de las medicinas tradicionales en el control de la salud y generó, entonces, un programa orientado a la promoción de la medicina tradicional en los países en desarrollo.¹ Más recientemente, en 1990, promovió una serie de recomendaciones para la regularización de los productos terapéuticos preparados con plantas medicinales.² En apoyo a lo anterior se ha reportado que 80% de la población mundial que reside en países en desarrollo hace uso de las plantas medicinales para el cuidado de su salud.³ De acuerdo con lo expresado por la OMS en 1995, 80% de la población mundial depende de las plantas para su atención primaria de la salud.

El IMSS fue la primera institución del sector salud que se interesó por estudiar la medicina tradicional mexicana y que estructuró un programa rigurosamente

científico para investigar sus recursos y su vinculación con los sistemas oficiales de salud.

En México, debido a que muchas de las plantas medicinales son ampliamente conocidas por la población y que su uso toma cada día mayor relevancia, la Secretaría de Salud reconoció la importancia de crear un marco de regulación para el control de las plantas medicinales como recursos terapéuticos. Así, a partir de 1998 esta Secretaría reconoció como parte de la medicina oficial al “medicamento herbolario”. El fitomedicamento (o medicamento herbolario, como lo denomina la Secretaría de Salud) es el producto elaborado con material vegetal, o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de alguna planta, un extracto o tintura, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales presentados en forma farmacéutica. Dice la Ley que su uso terapéutico está basado en el conocimiento tradicional o popular y su efectividad y seguridad están establecidas tanto en la literatura nacional como en la internacional.⁴

Con base en la anterior modificación al reglamento, en México es posible el registro de fitomedicamentos, área en la cual este país tiene amplias expectativas de innovación y desarrollo debido a su diversidad vegetal y a su vasto conocimiento sobre la herbolaria en la medicina tradicional.

El desarrollo de estos fitomedicamentos intenta rescatar el conocimiento de la flora medicinal, descubrir su potencialidad terapéutica y realizar los procedimientos de investigación pertinentes, a fin de lograr que estos productos puedan ser utilizados con mayor seguridad y tengan una mejor calidad que les permita ser adecuadamente dosificados y estar al alcance del paciente a través de la prescripción del médico.

Basada en la alopátia, la industria farmacéutica internacional desarrolla realmente pocos medicamentos y sólo un pequeño porcentaje de ellos están constituidos por moléculas nuevas. Los países desarrollados productores de medicamentos (como Japón, Alemania y EUA) incorporan sólo dos o tres medicamentos realmente nuevos cada año.⁵ En EUA en el año 1980, época que marca el final de la efervescencia en la industria farmacéutica, los consumidores de ese país pagaron más de ocho millones de dólares por medicamentos que contenían compuestos químicos obtenidos de plantas.

La investigación de las plantas medicinales abre un amplio espacio de oportunidad para el descubrimiento de compuestos químicos nuevos con actividad farmacológica. Los fitofármacos tienen cada día mayor relevancia a nivel mundial y el interés por estos medicamentos ha alcanzado los niveles más altos que en cualquier momento de la historia.⁶ En 1996 la venta anual de fitofármacos en siete países de la Comunidad Económica Europea alcanzó un volumen de ventas superior a los 5 000 millones de dólares; un solo medicamento, formulado con las hojas del árbol *Ginkgo biloba*, logró en 1995 para una sola empresa un total de venta anual de 195 millones de dólares.⁷

En el estado de Morelos el CIBIS aborda, en forma integral, el estudio de las plantas medicinales mediante un equipo especializado y multidisciplinario. La tarea principal es investigar las propiedades farmacológicas de la flora medicinal mexicana con la finalidad de crear las bases científicas para el desarrollo de fitomedicamentos.

Áreas de investigación incluidas en el CIBIS

Etnobotánica

Las especies vegetales que son incluidas en los diferentes proyectos de investigación son seleccionadas a partir de la frecuencia de su uso en la medicina tradicional.

Farmacología

Se utilizan diferentes metodologías *in vivo* e *in vitro* con el fin de evaluar los efectos farmacológicos de extractos vegetales, de los productos de separación fitoquímica y de los compuestos puros aislados de plantas.

Fitoquímica

Se realizan los procedimientos de extracción de vegetales, la separación de compuestos químicos biológicamente activos y la elucidación de su estructura.

Toxicología

Los productos potencialmente útiles son sometidos a una serie de pruebas de toxicología en animales íntegros, en pruebas de funcionamiento hepático y renal, así como en evaluaciones de citotoxicidad y genotoxicidad.

Biotecnología

El laboratorio genera procedimientos para la producción de material vegetal a gran escala a través de la metodología de cultivo de tejidos vegetales. Se utilizan principalmente la técnica de micropropagación y la de cultivo de células en suspensión.

Diseño de medicamentos

Recientemente se implementó un Laboratorio de Prototipos en el cual se diseñan los nuevos medicamentos y se realiza una producción y escalamiento a nivel de

planta piloto. Los medicamentos que se producen se utilizan exclusivamente en los proyectos de investigación clínica.

Cromatografía analítica

Mediante equipo de alta tecnología se desarrollan los métodos de separación y análisis cuantitativo de compuestos. Se diseñan y utilizan métodos para la estandarización de los fitomedicamentos y el control de calidad del producto terminado.

Investigación clínica

Con el apoyo del HGR 1 de Cuernavaca, el CIBIS realiza los proyectos de investigación clínica para evaluar la efectividad y la seguridad terapéutica de los medicamentos desarrollados (figura 29–5).

En el CIBIS, a través de un intenso programa de rastreo farmacológico ha sido posible la selección de plantas medicinales con un gran potencial farmacológico; se trata de especies vegetales que crecen en México y que se perfilan como nuevos medicamentos por su uso médico tradicional, sus componentes químicos, sus efectos farmacológicos, la estabilidad de sus productos y la evidencia clínica de eficacia, tolerabilidad y seguridad terapéutica.

La importancia que han alcanzado los fitomedicamentos en el arsenal terapéutico disponible es consecuencia de diferentes factores; uno de ellos, probable-



Figura 29–5. Algunos fitomedicamentos que han sido desarrollados en el CIBIS.

mente el más importante, es que en las plantas medicinales con antecedentes de uso médico tradicional es altamente factible el descubrimiento de mecanismos de acción novedosos. En las plantas medicinales los compuestos químicos responsables del efecto farmacológico pueden corresponder a moléculas químicas antes desconocidas, y que además ejerzan un mecanismo de acción novedoso y no relacionado con el de los medicamentos que están disponibles. Tal es el caso del fitomedicamento ansiolítico desarrollado en el CIBIS y elaborado con el extracto estandarizado de *Galphimia glauca*, en el cual el compuesto responsable de la actividad ansiolítica resultó ser un compuesto nuevo, un nor-seco, triterpeno al que se le dio el nombre trivial de Galphimina-B.⁹ Posteriormente, a través de metodologías de electrofisiología, en registros unitarios neuronales fue posible identificar que esta molécula ejerce un efecto selectivo en el sistema nervioso central, modificando la frecuencia de descarga de neuronas dopaminérgicas en el área ventral tegumental y, además, a través de su interacción con receptores a NMDA.¹⁰ El nuevo medicamento presenta un efecto ansiolítico importante que a través de un mecanismo de acción específico y novedoso no ha evidenciado efectos colaterales.¹¹ Otro aspecto importante en los fitomedicamentos es la presencia de diferentes compuestos en el extracto vegetal (contenido en la formulación farmacéutica) que actúan en sinergismo y que algunas veces se encuentran dirigidos a diferentes blancos terapéuticos. Esta situación ha sido muy clara en el fitomedicamento antihipertensivo elaborado con el extracto de *Hibiscus sabdariffa*, del cual se ha demostrado en modelos *in vitro* e *in vivo*, así como en los mismos estudios clínicos, que el medicamento tiene la capacidad de ejercer un efecto inhibitor de la enzima convertidora de angiotensina, además de ejercer un efecto diurético por un mecanismo de acción que favorece la eliminación de sodio y evita la pérdida de potasio.¹² El efecto pleiotrópico de *Hibiscus sabdariffa* ha contribuido a un medicamento eficaz para el tratamiento de la hipertensión arterial leve y moderada, pero sin generar efectos adversos.

Entre los productos sobresalientes desarrollados por el CIBIS se encuentra un fitomedicamento elaborado con el extracto estandarizado de *Ageratina pichinchensis*, que ha demostrado ser capaz de reducir el tiempo que tardan en cerrar las heridas. El mismo producto tiene la capacidad de promover la proliferación celular, la contracción de la herida y la neovascularización,¹³ lo que ha redituado en un medicamento de administración tópica eficaz en el tratamiento de pacientes con úlceras venosas crónicas.¹⁴

La importancia de los fitomedicamentos elaborados en el IMSS ha sido reconocida en los sectores académico e industrial. Algunos fitomedicamentos han sido merecedores de distinciones tan importantes como el Premio CANIFARMA, el Premio a la Innovación en Salud y Alimentación, y el Premio Nacional de Investigación en Ciencia y Tecnología de Alimentos. Desde hace más de siete años diferentes empresas farmacéuticas nacionales e internacionales han mani-



Figura 29–6. Centro de Investigación Biomédica del Sur (CIBIS).

festado su interés por adquirir estos fitomedicamentos mediante licenciamiento o por transferencia de tecnología. Sin embargo, se destaca que el éxito de los fitomedicamentos elaborados por el IMSS no estará completo mientras la población mexicana y, en particular, el derechohabiente, no gocen de los beneficios directos de estos fitomedicamentos, que han sido concebidos y elaborados con la finalidad de mejorar la calidad de vida a través de la salud y del impacto positivo en la economía de la nación.

CONCLUSIONES

En el CIBIS (figura 29–6) el IMSS ha logrado formar un equipo de investigación que cuenta con todas las áreas de especialidad necesarias para el estudio de las plantas medicinales mexicanas y el desarrollo de nuevos fitomedicamentos. El trabajo realizado hasta ahora ha permitido la generación de nuevos medicamentos prototipo, con mecanismos de acción innovadores, que han demostrado a través de estudios clínicos aleatorizados y controlados su eficacia y su tolerabilidad en el tratamiento de algunos de los padecimientos que afectan con mayor frecuencia a la población derechohabiente.

REFERENCIAS

1. OMS: Reporte: *Promoción y desarrollo de la medicina tradicional. Conferencia internacional sobre atención primaria a la salud.* Alma Ata URSS. 6 a 12 de septiembre, Ginebra.

2. OMS: Reporte: *Guías para el asesoramiento y la regulación de las medicinas tradicionales*. Ginebra. 1992.
3. **Farnsworth NR, Soejarto DD**: Potential consequence of plant extinction. The United States on the current and future availability of prescription drugs. *Economic Botany* 1985; 39:231–240.
4. Ley General de Salud: Título Decimosegundo, Control sanitario de productos y servicios y de su importación y exportación. Capítulo IV, Medicamentos. Artículo 224. En: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/index-t12.htm>.
5. **Steven K**: Pharmaceutical discovery, ethnobotany, tropical forest, and reciprocity: integrating indigenous knowledge, conservation, and sustainable development. En: Plotkin M, Famolare L: *Sustainable harvest and marketing of rain forest products*. Washington, 1992: 231–238.
6. **Lozoya X**: Some historical remarks on the development of neurophytopharmaceuticals. En: Lozoya X, Gómez E, Bruner M: *Neurophytopharmaceuticals*. México, IMSS–Farmasa Schwabe, 1998:3–18.
7. **Gupta M**: La industria de los fitofármacos en Latinoamérica. En: Lozoya X, Gómez E: *Fitofármacos*. México, IMSS–Farmasa Schwabe, 1997:19–70.
8. **Tortoriello J, Ortega A**: Sedative effects of Galphimine B, a Nor,seco–triterpenoid from *Galphimia glauca*. *Planta Medica* 1993;59:398–400.
9. **Tortoriello J, Herrera AA, Herrera Ruiz ML, Zamilpa A, González CM et al.**: New anxiolytic phytopharmaceutical elaborated with the standardized extract of *Galphimia glauca*. En: Kalinin V: *Anxiety disorders*. In Tech Publisher, 2011:185–202.
10. **Herrera AA, Jiménez Ferrer JE, Zamilpa A, Morales VM, García Valencia CE et al.**: Efficacy and tolerability of a standardized herbal product from *Galphimia glauca* on generalized anxiety disorder. A randomized, double blind clinical trial controlled with lorazepam. *Planta Medica* 2007;73:713–717.
11. **Herrera AA, Miranda SJ, Avola CP, Herrera AS, Jiménez Ferrer JE et al.**: Clinical effects produced by a standardized herbal medicinal product of *Hibiscus sabdariffa* on patients with hypertension. A randomized, double blind, lisinopril–controlled clinical trial. *Planta Medica* 2007;73:6–12.
12. **Romero CO, Zamilpa A, Ramos MA, Alonso CD, Jiménez Ferrer JE et al.**: Effect on the wound healing process and *in vitro* cell proliferation produced by the medicinal Mexican plant *Ageratina pichinchensis*. *Planta Medica* 2011;77:979–983.
13. **Romero Cerecero O, Zamilpa A, Jiménez Ferrer JE, Tortoriello J**: Exploratory study on the effectiveness of a standardized extract from *Ageratina pichinchensis* in patients with chronic leg ulcers. *Planta Medica* 2012;78:304–310.

Centro de Investigación Biomédica de Michoacán: CIBIMI

*Rafael Medina Navarro, Anel Gómez García,
Héctor Páramo Hernández*

INTRODUCCIÓN

El 29 de noviembre de 1994 se firmó un convenio entre la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (UMSNH) y la Delegación del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Michoacán para el establecimiento del Centro de Investigación Biomédica del IMSS en las instalaciones de la Facultad de Medicina de dicha universidad. La UMSNH albergó al CIBIMI por espacio de 15 años, tiempo en el que el Centro estuvo orientado a la realización de proyectos en neurociencias (figura 30–1).

El CIBIMI es actualmente un Centro de Investigación multidisciplinario. Situado en la Ciudad de Morelia, Michoacán, es el quinto Centro de Investigación Biomédica en integrarse a la red de recursos para la investigación que el IMSS tiene en varias regiones del país.

El CIBIMI está asentado en un predio con un superficie de 8 000 m² en un terreno donado por el Gobierno del Estado, con base en un decreto emitido el 5 de junio de 2001, siendo gobernador de Michoacán el Lic. Víctor Manuel Tinoco Rubí. No obstante, la asignación del predio y su incorporación como propiedad del IMSS se llevaron a cabo siendo gobernador del estado el C. Lázaro Cárdenas Batel, apareciendo el decreto en el Diario Oficial del Estado de Michoacán el 19 de diciembre de 2002. Finalmente, luego de una trayectoria intermitente, la puesta en operaciones del Centro en sus instalaciones definitivas se llevó a cabo el 19 de abril de 2010.



Figura 30–1. Vista frontal del CIBIMI.

DEFINICIÓN Y OBJETIVOS

El CIBIMI es una más de las iniciativas del IMSS para ampliar la infraestructura institucional para la investigación. El propósito del presente texto es resumir y dar a conocer algunos aspectos de la creación y la trayectoria del Centro de Investigación que el Instituto ha creado en Michoacán para atender los principales problemas de salud de la población derechohabiente de ese estado.

ANTECEDENTES

Previo a la creación del CIBIMI tal como se le denomina, en septiembre de 1993 se suscribió un Convenio General de Colaboración entre el IMSS y la UMSNH para la formación del CICIBA (Centro de Investigación Biomédica del Bajío), siendo ése el primer antecedente formal de la existencia del Centro. En aquel momento el CICIBA constaría de tres divisiones:

1. Neurociencias con énfasis en farmacología básica.
2. Biomédica con énfasis en padecimientos crónico–degenerativos.
3. Epidemiológica e investigación en sistemas de salud. Así fue definido originalmente por el Dr. Alfredo Feria Velasco, Jefe de Investigación Básica de la Jefatura de Servicios de Investigación del IMSS.

Como consecuencia de esta primera iniciativa y con base en un acuerdo de colaboración entre la UMSNH y el IMSS, el 29 de noviembre de 1994 se constituyó

el denominado Centro de Investigación Biomédica de Michoacán (CIBIMI). Firmaron en su momento este convenio: por el IMSS el Ing. Aníbal Méndez Cuevas, Delegado Regional, y el Dr. Onofre Muñoz Hernández, Jefe de Servicios de Investigación del Instituto; por la UMSNH el acuerdo fue firmado por el Rector Salvador Galván Infante y el entonces Coordinador de Investigación Científica de la UMSNH, Egberto Bedolla Becerril.

Luego de la firma del convenio en 1994, el CIBIMI permaneció en las instalaciones asignadas por la UMSNH en la Facultad de Medicina “Doctor Ignacio Chávez” por espacio de 15 años y hasta la puesta en marcha en su edificio propio en el año 2010. La orientación de la investigación en el CIBIMI en ese periodo estuvo dirigida principalmente a tres líneas de investigación: neuroprotección, plasticidad cerebral y fisiología de las enfermedades neurodegenerativas, bajo la dirección del Dr. José Miguel Cervantes Alfaro.

La nueva sede del CIBIMI marca de alguna forma la pauta hacia una investigación multidisciplinaria. El gobierno del estado de Michoacán, en apoyo a la solicitud del IMSS como parte de las Políticas de Salud del Plan Estatal de Desarrollo 2003–2008, autorizó al Ejecutivo Estatal a donar en favor del IMSS una fracción del inmueble de propiedad estatal que formaba parte del predio denominado “Ex Escuela Central Agrícola La Huerta”, de la Ciudad de Morelia, Michoacán. El predio, con una superficie de 800.17 m², fue donado con el objeto de construir precisamente un Centro de Investigación.

INFRAESTRUCTURA

Al norte el CIBIMI tiene un frente de 86.28 m en colindancia con las instalaciones de la Unidad Académica de la UNAM Campus Morelia. Al sur presenta 116 m adjuntos a propiedad del Gobierno del Estado, mientras que al poniente presenta 74.1 m en colindancia con las instalaciones de la Unidad Académica del Instituto Politécnico Nacional, Unidad Morelia, formando parte de un proyecto conjunto denominado “Ciudad del Conocimiento” por las autoridades estatales (figura 30–2).

El CIBIMI en su conjunto arquitectónico cuenta con un edificio principal de tres niveles, edificios adjuntos de cuarto de máquinas y calderas, almacenes de mantenimiento y aire acondicionado, un estacionamiento para 20 vehículos y una planta de tratamiento de aguas residuales. La plata baja constituye el basamento principal que alberga laboratorios, oficinas para investigadores y bioterio; un primer nivel consta de un auditorio y comedor y un segundo nivel cuenta con la parte administrativa y la dirección del Centro. Aunque casi desde su entrada en funciones el CIBIMI ha estado ocupado en su primero y segundo nivel por oficinas ad-



Figura 30–2. Vista lateral del CIBIMI,

ministrativas de la delegación de personal y jurídico, existen planes para la reubicación del personal externo. La planta baja alberga los laboratorios y las oficinas de investigadores y el bioterio, que ocupa prácticamente un tercio de la planta.

ORGANIZACIÓN

Se tienen establecidas de forma interna tres divisiones de investigación y una política abierta a la inclusión de nuevas divisiones y subdivisiones, siempre y cuando se identifiquen con las prioridades en materia de salud del Instituto.

La orientación de las Divisiones de Investigación sigue el siguiente esquema:

- 1.** División de investigación clínica
 - a.** Diabetes tipo 2.
 - b.** Lípidos y resistencia a la insulina.
 - c.** Obesidad y nutrición.
 - d.** Enfermedad renal crónica (ERC), hipertensión y enfermedad cardiovascular.
- 2.** División de metabolismo experimental
 - a.** Diabetes tipo 2 y modelos de diabetes experimental.
 - b.** Antioxidantes y terapia suplementada.
 - c.** Proteómica de las enfermedades metabólicas.
 - d.** Estrés estructural de las proteínas.
 - e.** Estrés estructural ligado a enfermedades metabólicas: diabetes y enfermedad renal crónica.
- 3.** División de neurociencias y neurofisiología
 - a.** Conducta, aprendizaje y memoria.

- b. Estrés posnatal.
- c. Neurofisiología de la alimentación y el metabolismo.
- d. Fisiopatología de los padecimientos neurológicos. Neuropatías.
- e. Enfermedades neurodegenerativas.

ETAPAS DE PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

La actividad académica y científica del CIBIMI está dividida en dos etapas. La primera la constituye la etapa de los inicios del Centro con una orientación preponderantemente monotemática. La orientación de la investigación en ese periodo estuvo dirigida a explotar tres líneas de investigación (neuroprotección, plasticidad cerebral y fisiología de las enfermedades neurodegenerativas) bajo la dirección del Dr. José Miguel Cervantes Alfaro; abarca un periodo de varios años que comenzó en 1995. Las líneas, tal como fueron definidas originalmente por el mismo Dr. Cervantes, se resumen como sigue:

- 1. Neuroprotección.** Una línea orientada a la investigación de los efectos de fármacos capaces de prevenir o disminuir la magnitud de los fenómenos fisiopatológicos que dan lugar al daño y las alteraciones funcionales del sistema nervioso en el curso de las enfermedades cerebrovasculares, diversas enfermedades neurológicas y el proceso de envejecimiento con o sin patologías asociadas.
- 2. Plasticidad cerebral.** Una línea orientada al estudio de las capacidades de las células del sistema nervioso para reorganizarse ante los efectos de sustancias neurotóxicas, diversas enfermedades neurológicas y de los procesos de envejecimiento con y sin patologías asociadas, así como sus consecuencias sobre la estructura y las funciones cerebrales.
- 3. Fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas.** Línea orientada al estudio de los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a las enfermedades neurológicas y al deterioro de las funciones cerebrales asociado al proceso de envejecimiento.

Algunas de las aportaciones en forma de publicaciones indexadas y capítulos se presentan en las referencias al final del texto.¹⁻⁶ Esta etapa también contribuyó con una importante formación de recursos humanos y la participación activa en los principales programas de Maestría de la Facultad de Medicina de la UMSNH, en farmacología básica, farmacología clínica y ciencias médicas (figura 30-3).

La segunda etapa a la que se hace referencia en esta revisión comprende la actividad académica de los últimos años, que representa el periodo en que el CIBIMI



Figura 30–3. Vista posterior del CIBIMI/Investigador en su laboratorio.

presenta una actividad científica multidisciplinaria sobre problemas prioritarios de salud. Ésta incluye la línea de investigación en neurociencias como una más de las líneas de investigación. Algunas aportaciones en forma de publicaciones seleccionadas de los últimos siete años del CIBIMI se encuentran en las referencias.^{7–30}

PROYECTOS EN CURSO

Diabetes tipo 2

Resistencia a la insulina, factores de riesgo, complicaciones y alternativas de tratamiento.

1. Proyectos que se están desarrollando con la colaboración de la Clínica No. 80 y el Hospital General Regional No. 1 en Morelia, Michoacán:
 - Terapia antirreacción de Maillard y resistencia a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2.
 - Efecto de piridoxina, vitamina C y vitamina E en los marcadores para evaluar la respuesta inflamatoria y estrés oxidativo en la función renal del paciente diabético tipo 2 tratado con metformina.
2. Proyecto del *Center for Metabolic Biology* de la Universidad Estatal de Arizona y la Universidad de Texas sobre ácidos grasos ligados a coenzima A, pioglitazona y resistencia a la insulina en muestras de músculo esquelético de pacientes con diabetes tipo 2:
 - *Pioglitazone, Fatty Acyl CoA, Skeletal Muscle, Insulin Sensitivity and Nuclear Encoded Mitochondrial Genes.*

3. Proyecto sobre actividad enzimática e inflamación como indicador pronóstico en diabetes tipo 2. Este proyecto se está desarrollando con la colaboración de la Clínica No. 80 y el Hospital General Regional No. 1, con financiamiento institucional:
 - Actividad de mieloperoxidasa y resistencia a la insulina en individuos con antecedentes de diabetes tipo 2.
4. Proyecto de tesis de especialidad en medicina familiar sobre complicaciones hepáticas en diabetes tipo 2:
 - Frecuencia de alteraciones hepáticas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
5. Dos proyectos sobre costos de la atención médica en la atención de la diabetes y que corresponden a tesis de especialidad en medicina familiar. Estos proyectos se están desarrollando con la colaboración de la clínica No. 80 y el Hospital General Regional No. 1:
 - Costo del tratamiento farmacológico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
 - Costo que genera el uso de estudios de laboratorio y gabinete en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Obesidad

Nutrición, costos de la atención médica. Obesidad en el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina.

1. Proyecto de tesis de especialidad en medicina familiar sobre obesidad y resistencia a la insulina:
 - Puntos de corte entre las diferentes medidas de obesidad para estimar resistencia a la insulina.
2. Proyecto sobre nutrición en pacientes con obesidad que corresponde a una tesis de maestría y doctorado en nutrición clínica:
 - Asociación entre la ingesta de carbohidratos, lípidos y proteínas y el riesgo cardiovascular en pacientes con obesidad.
 - Efecto benéfico del chocolate oscuro con alto contenido de flavonoides sobre la presión arterial en escolares prehipertensos de 10 a 12 años de edad.

Enfermedad renal crónica

Nefropatía diabética, marcadores de daño renal, capacidad antioxidante y estrés estructural de las proteínas del suero en la ERC.

1. Proyecto sobre coceptina como marcador predictivo de daño renal en pacientes con diabetes tipo 2. Con la colaboración de la Clínica No. 80 y el Hospital General Regional No. 1:
 - Valor predictivo de coceptina en la declinación de la función renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
2. Proyecto conjunto con la unidad de investigación clínica sobre la determinación de la capacidad antioxidante activa y el estrés estructural de las proteínas del suero como marcador predictivo de daño renal. Con la colaboración de la clínica No. 80 y el Hospital General Regional No. 1. Financiamiento del CONACYT:
 - Potencial antioxidante asociado al estrés estructural y estado *redox* de las proteínas del suero sanguíneo como factor predictivo de la enfermedad renal crónica en el paciente con diabetes tipo 2.
3. Proyecto sobre modificaciones a la albúmina en pacientes diabéticos con ERC. Con la colaboración de la Clínica No. 80, el Hospital General Regional No. 1, el Instituto Politécnico Nacional y la Universidad Autónoma Metropolitana:
 - Modificaciones estructurales y funcionales de la albúmina sérica expuesta a continuo estrés oxidativo en pacientes diabéticos con daño renal.
4. Proyecto de Investigación en colaboración con el Laboratorio Clínico y la Unidad de Nefrología del HGR No. 1:
 - Efecto de la pentoxifilina y la vitamina C en pacientes con anemia renal.

Diabetes experimental

Metodología experimental en enfermedades metabólicas, determinación de valores bioquímicos y moleculares, modelos celulares y animales en diabetes y obesidad, experimentos con nuevas metodologías orientados a la búsqueda de tratamientos y pruebas pronósticas. Pruebas experimentales y piloto como herramientas de apoyo para la investigación clínica.

1. Proyecto sobre diabetes experimental y terapia suplementada con metformina y antioxidantes en animales:
 - Metformina y piridoxamina más bioflavonoides de origen natural contra la reacción de Maillard y la resistencia a la insulina en un modelo de diabetes experimental en rata.
2. Proyecto sobre estrés oxidativo, toxicidad mitocondrial y tratamiento alternativo con hipertermia en animales:
 - Efecto neuroprotector de la hipertermia sobre el estrés oxidativo asociado a la toxicidad del ácido 3-nitropropiónico.

3. Proyecto sobre células renales tubulares proximales en enfermedad renal:
 - Participación del cambio estructural de la albúmina humana en la inducción del estrés del retículo endoplásmico que precede a la muerte de las células tubulares proximales en cultivo y la progresión de la enfermedad renal crónica.

Aprendizaje y memoria

Proyectos sobre diversos aspectos del aprendizaje y la memoria en la rata.

- Efecto de la eliminación de serotonina del diencefalo caudal en la modulación de la actividad theta hipocampal, subyacente al aprendizaje espacial, en la rata.
- Efecto del abatimiento de serotonina específico al complejo área septal/banda diagonal de Broca sobre el aprendizaje espacial y la actividad eléctrica hipocampal (theta y actividad multiunitaria) subyacente al aprendizaje, en la rata.
- Diferencias sexuales en la capacidad de aprendizaje espacial egocéntrico y su relación con el ciclo estral, en la rata.
- Efecto del abatimiento total de la serotonina hipocampal sobre la actividad electroencefalográfica subyacente al aprendizaje espacial de los generadores theta superficial y profundo I en la rata.

Estrés posnatal

1. Proyectos sobre diversos aspectos de la regulación endocrina y desarrollo cerebral en relación al estrés posnatal en la rata. Su relación con prolactina:
 - Supervivencia de los precursores neurales en el hipocampo bajo condiciones de estrés posnatal: efecto de la prolactina.
 - Influencia de la prolactina sobre el desarrollo del hipocampo bajo condiciones de estrés posnatal.
 - Cambios en la conducta y mecanismos cerebrales en animales hiperprolactinémicos bajo condiciones de estrés.
 - Regulación de la neurogénesis hipocampal durante la exposición crónica al estrés por prolactina.
 - Regulación neuroendocrina del estrés durante la lactancia: modulación del tono noradrenérgico cerebral por prolactina.

CONCLUSIONES

A pesar de una antigua tendencia por constituir un centro monotemático, que de alguna manera influyó en sus características estructurales y funcionales, el CIBI-

MI se integra al esfuerzo conjunto de los Centros del IMSS de llevar a cabo proyectos de investigación multidisciplinarios, aunque con carácter prioritario, que respondan a las necesidades de salud de la población derechohabiente del Instituto. Este Centro reúne, luego de una trayectoria plena de cambios, las condiciones necesarias para ser en un futuro próximo una de las principales fuentes productoras de investigación de vanguardia de una región con profundos y apremiantes problemas en el ramo de la salud.

ANEXOS COMPLEMENTARIOS

Investigadores activos vigentes en el CIBIMI

- **Dra. Anel Gómez García.** Investigadora Asociada “D”. Investigadora Nacional Nivel I. División de Investigación Clínica. Su interés en investigación se encuentra orientado al estudio de los fenómenos de estrés oxidativo y las variables bioquímicas y clínicas que intervienen en la diabetes, la resistencia a la insulina, la obesidad, la hipertensión, así como la atención médica y la práctica clínica y farmacológica de estos padecimientos.
- **D. C. María de la Luz Torner Aguilar.** Investigadora Nivel I del SNI. División de Neurociencias. Sus líneas principales de investigación son:
 - a. La regulación del estrés durante la lactancia, y su relación con la depresión posparto.
 - b. Los fenómenos de plasticidad cerebral y estrés crónico en etapa prenatal y posnatal, y su relación con fenómenos inflamatorios.
 - c. El estrés crónico en la etapa adulta y su relación con la neuroplasticidad y procesos inflamatorios.
- **Dra. María Esther Olvera Cortés.** Investigadora Asociada “D”, Laboratorio de Neurofisiología Experimental. Investigadora Nacional Nivel I desde el año 2002. Línea de investigación: estudio experimental de los procesos neurofisiológicos que sustentan las capacidades de aprendizaje y memoria, y que son afectados tanto durante el envejecimiento normal como de manera asociada a las diferentes enfermedades neurodegenerativas que conducen a las demencias.
- **M. C. Miguel Ángel López Vázquez.** Investigador Asociado “A”. División de Neurociencias. Líneas de investigación: registro y procesamiento de señales cerebrales neurofisiológicas y de los procesos degenerativos; plasticidad cerebral, memoria y aprendizaje en modelos experimentales.
- **Dr. Rafael Medina Navarro.** Investigador Titular “A”. División de Metabolismo Experimental. Investigador Nacional Nivel II. Su campo de inves-

tigación está orientado a las interacciones lípido–proteína y los procesos de oxidorreducción que modifican la estructura y la función de biomoléculas y su relación con las enfermedades crónico–degenerativas.

REFERENCIAS

1. **Cervantes M, Ruelas R, Chávez CI, Contreras GA, Antonio OA:** Effects of propofol on alterations of multineuronal activity of limbic and mesencephalic structures and neurological deficit elicited by acute global cerebral ischemia. *Arch Med Res* 1995;26:385–395.
2. **Cervantes M, Antonio OA, Ruelas R, Contreras GA, Chávez CI:** Effects of diazepam on fentanyl–induced epileptoid EEG activity and increase of multineuronal firing in limbic and mesencephalic brain structures. *Arch Med Res* 1996;27:495–502.
3. **Cervantes M, González Vidal MD, Ruelas R, Escobar A, Morali G:** Neuroprotective effects of progesterone on damage elicited by acute global cerebral ischemia in neurons of the caudate nucleus. *Arch Med Res* 2002;33:6–14.
4. **Letechipía VG, González BI, Cervantes M:** Neuroprotective effect of melatonin on brain damage induced by acute global cerebral ischemia in cats. *Arch Med Res* 2001;32:186–192.
5. **González BI, Alejandro GM, Cervantes M:** Spine–type densities of hippocampal CA1 neurons vary in proestrus and estrus rats. *Neurosci Lett* 2005;29:379:52–54.
6. **Olvera CE, Cervantes M, González BI:** Place–learning, but not cue–learning training, modifies the hippocampal theta rhythm in rats. *Brain Res Bull* 2002;58:261–270.
7. **Piñón Escobedo J, Bueno Contreras JH, Esparza Chávez ER, Gómez García A, Rodríguez Ayala E et al.:** Impacto de la función renal retardada en la supervivencia del injerto renal de donador de cadáver. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009;49:33–38.
8. **Leyva Jiménez R, Rodríguez Orozco AR, Ortega PLE, Ramírez EJ, Gómez GA et al.:** Efecto de la pentoxifilina sobre la nefropatía diabética. *Med Clin (Barc)* 2009;132:772–778.
9. **Gómez García A, Nieto Alcántar E, Gómez Alonso C, Figueroa Núñez B, Álvarez Aguilar C:** Parámetros antropométricos como predictores de resistencia a la insulina en adultos con sobrepeso. *Atención Primaria* 2010;42:364–371.
10. **Álvarez A C, Lara RD, Piñón EJ, Gómez GA, Álvarez PAR:** Intima–media thickness is associated with non–traditional risk factors and ischemic heart disease in hemodialysis patients. *Ther Apher Dialysis* 2011;1:1744–9987.
11. **Contreras ZM, Contreras Zárate JL, Gómez GA, Cruz BJ, Rodea Hernández SR:** Homocisteína (HCY), ácido úrico y su relación con c–HDL en pacientes con enfermedad coronaria. *Rev Mex Cardiol* 2012;23:58–63.
12. **Neumann ID, Torner L, Toschi N, Veenema AH:** Oxytocin actions within the supraoptic and paraventricular nuclei: differential effects on peripheral and intranuclear vasopressin release. *AJP – Regul Integr Comp Physiol* 2006;291:R29–R36.
13. **Veenema AH, Torner L, Blume A, Beiderbeck DI, Neumann ID:** Low inborn anxiety correlates with high intermale aggression: link to ACTH response and neuronal activation of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Horm Behav* 2007;51:11–19.
14. **Blume A, Bosch OJ, Miklos S, Torner L, Wales L et al.:** Oxytocin reduces anxiety via ERK1/2 activation: local effect within the rat hypothalamic paraventricular nucleus. *Eur J Neurosci* 2008;27:1947–1956.
15. **Blume A, Torner L, Liu Y, Subburaju S, Aguilera G et al.:** Prolactin activates mitogen–activated protein (MAP) kinase signaling and corticotropin releasing hormone (CRH) transcription in rat hypothalamic neurons. *Endocrinology* 2009;150:1841–1849.

16. **Blume A, Torner L, Liu Y, Subburaju S, Aguilera G et al.:** Prolactin induces Egr-1 gene expression in cultured hypothalamic cells and in the rat hypothalamus. *Brain Res* 2009; 1302:34–41.
17. **Torner L, Karg S, Blume A, Kandasamy M, Kuhn HG et al.:** Prolactin prevents chronic stress-induced decrease of adult hippocampal neurogenesis and promotes neuronal fate. *J Neurosci* 2009;29:1826–1833.
18. **Lajud N, Roque A, Cajero M, Gutiérrez OG, Torner L:** Periodic maternal separation decreases hippocampal neurogenesis without affecting basal corticosterone during the stress hyporesponsive period, but alters HPA axis and coping behavior in adulthood. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:410–420.
19. **Gutiérrez GB, Hernández PJ, González BI, Feria VI, Medina R et al.:** Hippocampal serotonin depletion facilitates place learning concurrent with an increase in CA1 high frequency theta activity expression in the rat. *Eur J Pharmacol* 2011;652:73–81.
20. **Olvera CE, García AI, Gutiérrez GB, Hernández PJ, Cervantes M et al.:** Differential learning-related changes in theta activity during place learning in young and old rats. *Behav Brain Res* 2012;226:556–562.
21. **Gutiérrez GB, Hernández PJ, López VM, Soria FM, Ángel GM et al.:** Serotonin depletion of supramammillary/posterior hypothalamus nuclei produces place learning deficiencies and alters the concomitant hippocampal theta activity in rats. *Eur J Pharmacol* 2012; 682:99–109.
22. **Hernández GM, Almanza Sepúlveda ML, Olvera Cortés ME, Gutiérrez GBE, Guevara MA:** Prefrontal electroencephalographic activity during the working memory processes involved in a sexually motivated task in male rats. *Exp Brain Res* 2012;221:143–153.
23. **Medina NR, Guerrero LI:** Whole-body hyperthermia reduces oxidative stress in the striatum of rats in an animal model of mitochondrial toxicity with 3-nitropropionic acid. *Int J Hyperthermia* 2009;25:280–288.
24. **Montes Cortes DH, Hicks JJ, Ceballos Reyes GM, García Sánchez JR, Medina NR et al.:** Chemical and functional changes of human insulin by in vitro incubation with blood from diabetic patients in oxidative stress. *Metabolism* 2010;59:935–942.
25. **Medina NR, Guzmán GAM, Olivares CI, Hicks JJ:** Structural and functional changes in the insulin molecule produced by oxidative stress. *Methods Mol Biol* 2010;594:141–153.
26. **Medina NR, Durán RG, Díaz FM, Vilar RC:** Protein antioxidant response to the stress and the relationship between molecular structure and antioxidant function. *PLoS One* 2010; 5:1–8.
27. **Durán RG, Pascoe LD, García MR, Medina NR, Rosales Torres AM et al.:** O-GlcNAc-selective-N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity and mRNA expression in muscle is related to glucosamine-induced insulin resistance. *Pharmacology* 2010;85:121–130.
28. **Medina NR, Nieto AR, Álvarez AC:** Protein conjugated with aldehydes derived from lipid peroxidation as an independent parameter of the carbonyl stress in the kidney damage. *Lipids Health Dis* 2011;10:201–213.
29. **Medina NR:** Determination of acrolein by high voltage capillary electrophoresis from oxidized fatty acids. En: Armstrong D (ed.): *Advanced protocols in oxidative stress I. Series, methods in molecular biology*. Humana Press Inc., 2008:149–160.
30. **Medina NR, Guzmán Grenfell AM, Olivares CIM, Hicks JJ:** Structural and functional changes in the insulin molecule produced by oxidative stress. En: Armstrong D (ed.): *Advanced protocols in oxidative stress II. Series, methods in molecular biology*. Humana Press Inc., 2010:141–153.

Sección IV

**Recursos humanos,
difusión, patentes,
financiamiento,
proyección**

La formación de recursos humanos en investigación en salud y la mejora en la atención médica en el IMSS

Silvia Palomo Piñón, Fabio Abdel Salamanca Gómez

INTRODUCCIÓN

El objetivo fundamental del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) es la atención de los problemas de salud de la población derechohabiente. Para lograr este noble objetivo el IMSS cuenta con diferentes programas, entre los que se incluye la formación de recursos humanos para la investigación en el área de la salud. Este programa, fundado en 1996, ha encontrado sustento en el artículo 251, fracción XXIV, de la Ley del Seguro Social, en donde se dice que es facultad y atribución del IMSS “promover y propiciar la realización de investigación en salud y seguridad social, utilizándola como una herramienta para la generación de nuevos conocimientos, para la mejoría de la calidad de la atención que se otorga y para la formación y capacitación del personal”.

Por lo tanto, el enfoque de la investigación científica en el IMSS está orientado a dar una mejor atención médica a través de la capacitación del personal de salud. Este programa se dirige a través de la Coordinación de Investigación en Salud que depende de la Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud bajo la dirección de la Dirección de Prestaciones Médicas. Los detalles de su fundación y su integración en el IMSS fueron descritos por Flores Hernández y col.¹ en un libro de la Coordinación de reciente publicación. Al primer semestre de 2013 el Programa para la Formación de Investigadores cuenta con un total de 237 alumnos inscritos en diferentes programas de posgrado reconocidos por el Padrón de Excelencia del CONACYT, 61% de los cuales cursan la Maestría y 39% el Doctorado. La distribución de los alumnos por campo del conocimiento indica que

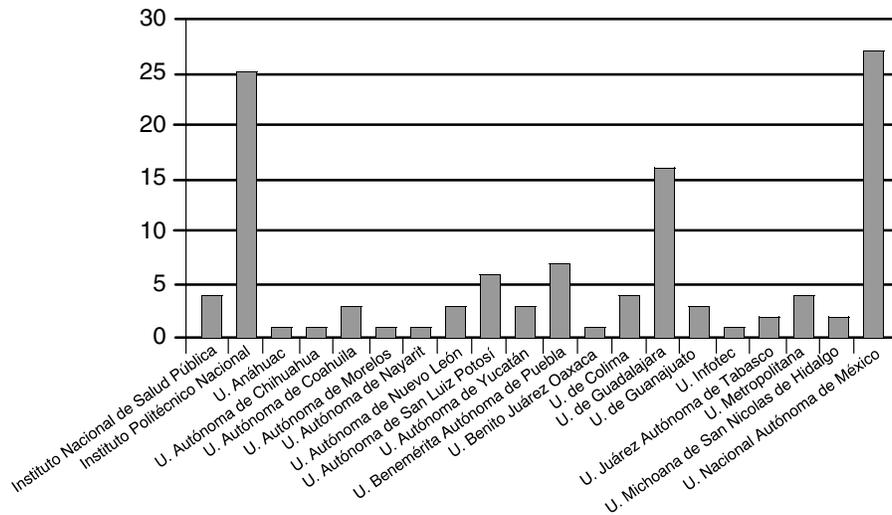


Figura 31-1. Distribución universitaria de los alumnos vigente a agosto de 2013.

67% realizan sus estudios en el área biomédica, 30% en el área clínica/médica y 2% en el área sociomédica. La figura 31-1 muestra la distribución por universidad.

La gráfica de la figura 31-2 muestra el número de alumnos inscritos desde 2006 hasta el primer semestre de 2013. Es importante hacer notar que la misma gráfica, publicada por Flores y col.,¹ muestra una diferencia en el año 2011

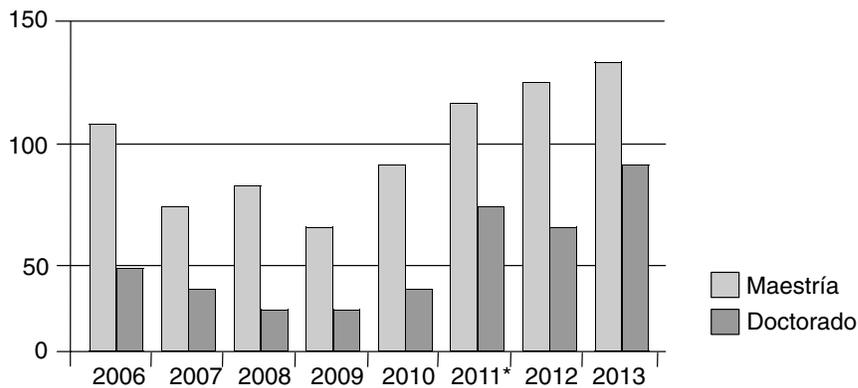


Figura 31-2. Resultados del Programa para la Formación de Investigadores del año 2006 al primer semestre del año 2013.

debido a que se describieron los datos correspondientes al primer semestre de 2011. En la gráfica actual que se muestra en la figura 31-2 se aprecia un incremento en el número de estudiantes del posgrado que reciben apoyo económico a través del Programa para la Formación de Investigadores, situación que se ha mantenido con una tendencia a la alza a partir del año 2009. Como se mencionó en el párrafo previo, los alumnos que reciben apoyo del IMSS para sus estudios a través del Programa para la Formación de Investigadores están inscritos en programas de posgrados reconocidos por el CONACYT, y en el caso de los becarios en investigación es indispensable que estén en programas clasificados como consolidados o internacionales. Esto, lejos de ser una exigencia superficial, tiene como objetivo garantizar al alumno que recibe una educación de calidad y que cuenta con profesores y tutores comprometidos y altamente capacitados que colaboran con su formación académica.

En México las actividades que desarrollan los investigadores, en particular los que hacen investigación en salud, se perciben como ajenas al quehacer diario del médico y en el IMSS aún se siente esta percepción. Lo cierto es que el Instituto incluye la investigación como una herramienta más para mejorar la calidad de la atención de los enfermos. “El grado de preparación que un pueblo tiene para enfrentar los retos que representa la vida moderna y futura es determinante no sólo para su bienestar, sino también para su misma supervivencia”.² Antiguamente los individuos podían dedicarse al cultivo de las ciencias de forma aislada, pero a lo largo del tiempo la historia ha enseñado que a las diferentes culturas y civilizaciones de la humanidad les corresponden ciertas manifestaciones sociales, actitudes y modos de vida, conocimientos científicos y el dominio de algunas técnicas, junto con la actividad económica en general y el dominio del poder político. Aparentemente siempre ha existido una correlación entre la fortaleza de la civilización y las aptitudes del pueblo para aprovechar recursos naturales y humanos, dominar la naturaleza e imponer reglas de convivencia que le procuren preeminencia y satisfacción. El tiempo les permitió a las civilizaciones la adquisición de nuevos conocimientos, la acentuación de las especializaciones y, en las épocas presentes, la erudición característica de los tiempos antiguos ha dejado de ser el objetivo de la educación superior y de la investigación. Por otro lado, el tiempo para conocer los inventos e innovaciones y para adquirir conocimiento es tan breve que la ciencia y la tecnología se han convertido en ingredientes sustanciales para el desarrollo general de los pueblos. Las poblaciones que no poseen la capacidad de absorber y generar conocimientos y técnicas quedan irremediablemente a la zaga y su atraso relativo será cada día mayor, con todos los riesgos de orden social, político y económico que ello implica.

En este contexto, la formación de los recursos humanos en investigación genera preguntas y plantea retos de planeación a futuro. ¿Con qué visión presente y futura se deben formar los investigadores? ¿Con qué competencias desarrolladas

debe aceptárseles en los programas de posgrado? Las competencias que adquieren durante el periodo de estudio ¿los hacen realmente competentes? ¿Qué aspectos de la formación de los nuevos investigadores hace falta reforzar? Aunque el tema es amplio, en las siguientes líneas se hará énfasis en dos aspectos fundamentales que reciben poca atención en la formación de los nuevos investigadores: el concepto del trabajo en equipo y la ética profesional.

El trabajo en equipo

Si se parte del hecho de que la innovación es el mecanismo mediante el cual la ciencia y la tecnología propician el incremento del enriquecimiento de los pueblos, las instituciones como el IMSS deben planear estrategias que procuren que la innovación sea una ventaja para la mayoría, sin importar lo veloz que sea la generación del conocimiento. Innovar no es sinónimo de inventar. Innovar significa desarrollar un invento y requiere trabajo en equipo para darle al invento manufactura y mercado. Aunque el concepto utiliza términos empresariales y parece tener una aplicación exclusiva en dicha área, lo cierto es que traduce lo que la época actual exige: la conjunción de esfuerzos. Un investigador no trabaja solo, requiere la colaboración de otros investigadores así como de instituciones que le proporcionen los medios para realizar su investigación tanto a nivel nacional como internacional, sin pasar por alto que el investigador mismo forma parte de una empresa. Los jóvenes, por lo tanto, deben aprender a trabajar en equipo, a escoger una vía de desarrollo realista y productiva, y a adoptar criterios que generen condiciones propicias al éxito en la innovación. Esto sin perder de vista que el país en donde se desarrollan tiene características económico–culturales particulares. México es un país en vías de desarrollo cuyos recursos son limitados y en donde aún está lejos el hecho de que las investigaciones nacionales induzcan un desarrollo integrado.

Los jóvenes investigadores y aun los que tienen experiencia requieren integrarse de forma dinámica, de tal manera que la interacción eficiente entre la investigación básica, la tecnología y la investigación clínica genere un cuerpo funcional, en la inteligencia de que tal estructura debe unirse de manera apropiada a la actividad económica del Instituto y del país. Este cuerpo funcional, al interactuar de forma eficiente para mantener y mejorar el objetivo fundamental del IMSS (la atención al paciente), tendrá una repercusión positiva en la planeación de los gastos, la calidad de la atención médica y la innovación.

Existen múltiples ejemplos en la práctica clínica en donde los avances en el conocimiento de no pocas enfermedades humanas, generados por la investigación profesional que se realiza en el IMSS, han mejorado, desechado o innovado dentro y fuera del Instituto prácticas antiguas, con el único objetivo de preservar

el bienestar a largo plazo. Sistematizar la interacción en beneficio del enfermo permitirá al Instituto seguir cumpliendo con el objetivo principal de su creación en 1943.

La ética profesional

¿En dónde se integran los aspectos éticos y cómo pueden estos aspectos mejorar la atención del enfermo?³ Al igual que otras instituciones de salud, el IMSS tiene una ética empresarial que integra a su funcionamiento y que se refleja en todas sus actuaciones internas y externas. Sólo hasta que los integrantes de la organización (en este caso los investigadores) reproducen los comportamientos éticos y éstos se hacen visibles al exterior, puede decirse que la Institución ha alcanzado sus objetivos al respecto. Ya se ha comentado en párrafos anteriores que en México los recursos son escasos y el tiempo tiene un costo económico que debe utilizarse para mejorar lo que se tiene; sin embargo, si el IMSS desea enfrentarse al futuro con mejores resultados que los actuales, hay que mantener un equilibrio de moderación y equidad, así como de responsabilidad económica, social y ambiental enmarcados en un conjunto de valores éticos; esto es, la ética profesional del personal que estudia para ser investigador, así como la del que ya lo es, requiere visualizar el hecho de que los principios éticos son la mejor opción para mejorar las relaciones con otros investigadores, patrocinadores y la sociedad en general.

Muchas veces se ha oído decir que el personal que labora en una empresa es el motor del desarrollo, y en el desarrollo del estudiante en investigación ha parecido ser suficiente el asegurar los recursos económicos y humanos para graduarlo; sin embargo, se falla en algo tan básico como la emotividad, la integración del equipo y el enseñar al alumno a reconocer los esfuerzos que el grupo al que se integró hizo para consolidarlo. Cada vez con más frecuencia se gradúan “investigadores globalizados” inmersos en una serie de procesos en donde la parte humanística de su quehacer y el valor de la colaboración se han perdido. De ahí el interés por replantear las capacidades esenciales que los futuros investigadores deben demostrar antes de ser aceptados en los programas de posgrado, y la mejora de las mismas para obtener su grado. En el IMSS estos aspectos han adquirido importancia, de tal manera que 27% de los alumnos que conforman el Programa para la Formación de Investigadores reciben materias optativas al respecto, las cuales cuentan con el aval de la universidad correspondiente.

CONCLUSIÓN

El Programa para la Formación de Investigadores está diseñado para adherirse al objetivo fundamental del IMSS: la atención de los problemas de salud de los

derechohabientes. Con este objetivo el Instituto tiene claro que las sociedades que sobreviven son las que han respondido con decisión a los desafíos de su tiempo y han construido instituciones para elevarse a la altura de los apremios del futuro. El progreso sólido de la ciencia en el Instituto requiere fundamentalmente una motivación, la formación de un mayor número de investigadores con metas, objetivos, trabajo en equipo y un alto sentido de la ética, actividades que se fomentan a través del Programa para la Formación de Investigadores.

REFERENCIAS

1. **Flores Hernández S, Salamanca F:** Fortalecimiento de la formación de recursos humanos para la investigación en salud: maestrías y doctorados. En: Echevarría S, Lifshitz A, Salamanca F (eds.): *La reforma de la investigación en el IMSS 2006–2012*. México, IMSS, 2012:105–114.
2. **Méndez Docurro E:** *Investigación científica y desarrollo*. México, CONACYT, 1998.
3. **Mayordomo JL:** La ética como motor de crecimiento de la organización. *Papeles de Ética, Economía y Dirección* 2003;8:1–7.

Obtención de patentes. Antecedentes y desarrollos actuales

*Arístides Garnelo Ramírez, Fabio Abdel Salamanca Gómez,
Fátima I. López Fernández*

En el medio mexicano aún falta fortalecer el área del desarrollo y la innovación tecnológica en el campo de la investigación científica. Es un hecho que en los últimos años países muy similares a México lo hayan sobrepasado en este campo. La Coordinación de Investigación en Salud ha hecho un esfuerzo notable para impulsar la obtención de patentes en el campo de la salud al crear en su estructura la División de Gestión Tecnológica e Innovación. Los incentivos para los miembros de la comunidad de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) que decidan realizar investigación y desarrollo de nuevos conocimientos se concretan, en la actualidad, a la protección de los derechos de propiedad industrial amparados por la ley para permitir a su titular el título de patente y al inventor (o inventores) disfrutar de todos los beneficios que de ellos se deriven, y al mismo tiempo impide a terceros su explotación si no están debidamente autorizados por su propietario o por quien represente sus derechos.

Solamente en un ámbito jurídico adecuado a las necesidades de la investigación es posible lograr avances en el descubrimiento de nuevas tecnologías para el desarrollo industrial. Por ende, la Ley del Seguro Social establece en el artículo 251, fracción XXIV, que el Instituto Mexicano del Seguro Social tiene la facultad de promover y propiciar la realización de investigación en salud y seguridad social, para generar conocimientos nuevos, mejorar la calidad de la atención médica, formar y capacitar personal en salud.

El Estado mexicano instituyó en junio de 1991 la Ley de la Propiedad Industrial, la cual tiene como objeto:

- a. Señalar las bases para establecer un sistema permanente de perfeccionamiento en las actividades industriales y comerciales.
- b. Promover la actividad inventiva de aplicación industrial.
- c. Impulsar el mejoramiento de la calidad de los bienes y servicios en la industria y en el comercio.
- d. Proteger la propiedad industrial mediante el otorgamiento de patentes de invención, entre otros.

La Coordinación de Investigación en Salud obtuvo la facultad de “promover la difusión de los resultados derivados de la investigación científica y desarrollo tecnológico en salud”.

A partir de esta reestructuración fue posible realizar un seguimiento a los protocolos y proyectos de investigación desarrollados en el IMSS por los investigadores comprometidos con la tarea de obtener avances científicos en las diversas ramas de la medicina. Al efecto, se han desarrollado diversas acciones encaminadas a detectar nuevos resultados de la investigación, además de a mantener una permanente comunicación de los investigadores adscritos a la Coordinación de Investigación en Salud con los Directores de las Unidades y Centros de Investigación que se encuentran en diversas entidades federativas, para así identificar nuevas tecnologías con posibilidades de ser patentadas.

Como consecuencia de la comunicación referida se realizaron actividades dirigidas a la promoción e identificación de tecnologías desarrolladas por los investigadores de todas las Unidades y Centros de Investigación que se encuentran en el país y que reunieran las características adecuadas para presentar solicitudes de patentes ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial o solicitudes de registro de derechos de autor ante el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Asimismo, se programaron visitas donde se llevaron a cabo reuniones y mesas de trabajo del personal de la Coordinación de Investigación en Salud con los investigadores adscritos a las Unidades y Centros de Investigación, en las cuales se demostró el interés institucional para detectar o localizar los resultados nuevos con posibilidades de ser patentados y que pudieran reportar utilidades a los investigadores, al Instituto y a los derechohabientes, a quienes está dirigido todo el trabajo de investigación que se desarrolla.

Se prepararon y se enviaron Oficios Circulares a todos los investigadores adscritos a la Coordinación de Investigación en Salud solicitándoles que identificaran la posibilidad de que algunos de sus estudios pudieran generar solicitudes de patente, y que proporcionaran los datos necesarios para identificar las solicitudes y documentos que los sustentaran para que la Coordinación de Investigación en Salud se hiciera cargo de las erogaciones que las solicitudes implican.

Asimismo, con base en el artículo 163, fracción II, de la Ley Federal del Trabajo, la Cláusula Décimo Primera del Contrato Específico de Financiamiento que

celebran las fuentes de financiamiento y el Instituto Mexicano del Seguro Social, los numerales 82, 83 y 84 de la Reglas de Operación del Fideicomiso Fondo de Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico, denominado “Fondo de Investigación en Salud (FIS)”, el Instituto es el titular de los derechos de las invenciones surgidas de los protocolos y proyectos de investigación desarrollados por los investigadores del IMSS en colaboración con diversos entes públicos o privados, quienes están obligados a proporcionar a esta Coordinación toda la información que les sea requerida. Por lo anterior se estableció, si los investigadores han presentado solicitudes de patentes ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial a título personal y obtenido patentes sin que esta Coordinación haya participado en el trámite, que en estricto acatamiento a las disposiciones citadas se aboquen al conocimiento, realicen los pagos correspondientes e impulsen el procedimiento como corresponda, con la colaboración del investigador o investigadores solicitantes. También se les comunica que una vez formalizada la transferencia de la invención para su explotación a alguna empresa, serán informados oportunamente para la participación económica que les corresponda, en términos del artículo 163, fracción II, de la Ley Federal del Trabajo.

En respuesta a las acciones dirigidas a los investigadores (señaladas arriba), diversos investigadores proporcionaron información relacionada con trámites de solicitudes de patentes ingresadas ante la autoridad administrativa correspondiente, presentaron los documentos respectivos y manifestaron su beneplácito por las acciones emprendidas por la CIS para patentar las nuevas tecnologías derivadas de la investigación desarrollada en el IMSS.

Asimismo, se han realizado visitas a las Unidades y Centros de Investigación que se encuentran en diversas ciudades de la República Mexicana, para dar cumplimiento al plan de trabajo elaborado por la Coordinación de Investigación en Salud para:

- a. Informar el interés del IMSS en detectar todas las tecnologías con características adecuadas para patentar y proteger la tecnología y en derechos de autor, por parte del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial o por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.
- b. Notificar de las características que deben cumplir las nuevas tecnologías para ser patentadas y la importancia de ello, además de la relevancia que conlleva la publicación en la Gaceta Oficial del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, así como el potencial industrial que las caracteriza.
- c. Enumerar los beneficios profesionales y económicos que pueden reportar para el investigador, el Instituto y los derechohabientes, en caso de que sean transferidos a personas interesadas en su explotación.

Como resultado de las acciones realizadas, diversos investigadores han mostrado interés en proteger sus resultados tecnológicos y hecho llegar información con

características adecuadas para presentar una solicitud de patente, originándose así una muy buena comunicación entre el personal de la Coordinación de Investigación en Salud y los investigadores interesados. En virtud de ello, sin duda alguna aumentarán las solicitudes de patentes del IMSS.

Es cierto que durante más de 50 años se ha llevado a cabo investigación en salud en el IMSS; sin embargo, no existía la cultura de llevar a cabo acciones encaminadas a presentar solicitudes de patentes ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial para proteger las invenciones con características adecuadas para obtener títulos de patentes, o ante el Instituto Nacional de Derechos de Autor para que en su oportunidad fueran transferidas a personas interesadas en la producción y venta de los nuevos productos.

Con la creación de la División de Gestión Tecnológica e Innovación se busca ejercer acciones encaminadas a darles protección a los resultados de la investigación que se desarrolla en el IMSS, además de proponer y propiciar la identificación y la protección de las invenciones del personal del Instituto, así como participar en el proceso de transferencia y licenciamiento de tecnologías institucionales al sector productivo en el marco de las políticas y disposiciones institucionales.

Derivadas de las reformas a la normatividad de la investigación en salud se han desarrollado diversas actividades ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, con lo que se espera obtener los siguientes resultados:

- a.** Reconocimiento por parte del Instituto Mexicano del Seguro Social al autor de la nueva tecnología, al presentar la solicitud de patente.
- b.** Reconocimiento por parte del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial al autor de la tecnología patentada, al aparecer su nombre como autor de la invención.
- c.** Aportación económica en favor del autor de la tecnología en caso de que se realice la transferencia para su explotación, donde se le entregará un porcentaje de las regalías que reciba el Instituto Mexicano del Seguro Social.
- d.** Proporcionar recursos económicos al Instituto Mexicano del Seguro Social por concepto de regalías en caso de que se lleve a cabo la transferencia de la tecnología para su explotación.

Los reconocimientos que obtenga el autor de la invención materia de la patente le reportarán, por una parte, prestigio profesional en el ámbito o círculo profesional en el que interactúe y, por otra, el derecho a recibir una compensación complementaria independientemente del salario asignado, de conformidad con la normatividad aplicable, para el caso de que sea transferida a persona interesada en su explotación comercial.

PATENTES

En la realidad contemporánea de este mundo en proceso de cambio, la innovación tiene un papel fundamental para el industrial y económico de los países donde se produce una nueva valoración de la creatividad y lo nuevo en el medio industrial o empresarial. Se reconoce que la propiedad intelectual es un derecho y, por ende, es considerada un derecho humano fundamental que forma parte de la civilización; está reconocida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, al disponerse en el artículo 28 que se otorgarán privilegios que por determinado tiempo se concedan a los autores y artistas para la producción de sus obras y los que para el uso exclusivo de sus inventos se otorguen a los inventores y perfeccionamiento de alguna mejora, por el término que marque la Ley.

La Ley de la Propiedad Industrial refleja el propósito de ofrecer protección a los derechos de propiedad industrial para que los individuos y las empresas de México disfruten de medios jurídicos comparables a los que tienen sus competidores en otros países industrializados. De esta manera se busca propiciar que en las actividades industriales tenga lugar un proceso de mejora permanente en las tecnologías. El mejoramiento del régimen de protección legal a la propiedad industrial en México es motivado por los fenómenos de los adelantos científicos internos y externos, por la comunicación existente entre investigadores nacionales con otros de diversos países con quienes se ha desarrollado investigación mediante convenios de colaboración.

En efecto, con base en la normatividad, el ente público denominado Instituto Mexicano del Seguro Social tiene facultades para solicitar la protección de las invenciones derivadas de los procesos de investigación desarrollados por sus investigadores, mediante el otorgamiento de patentes como productos, procesos o usos de creación humana que permitan transformar la materia o la energía que existe en la naturaleza para su aprovechamiento por el hombre y que satisfaga sus necesidades concretas, siempre que se presenten los requisitos siguientes:

- 1. Novedad:** todo aquello que no se encuentre en el estado de la técnica, es decir, en el conjunto de conocimientos técnicos que se han hecho públicos mediante una descripción oral o escrita, o por cualquier otro medio de difusión o información, en el país o en el extranjero, para su explotación.
- 2. Actividad inventiva:** proceso creativo cuyos resultados no se deduzcan del estado de la técnica en forma evidente para un técnico en la materia.
- 3. Aplicación industrial:** posibilidad de ser producido o utilizado por cualquier rama de la actividad económica.

En el Derecho mexicano se considera como nuevo todo aquello que no se encuentre en el estado de la técnica; es decir, que no exista otro igual, similar o parecido

al que se presenta y se describe en la solicitud de patente, pues de existir otra solicitud, ello indica que ya no es nuevo y no es posible que se otorgue un título de patente en favor del solicitante.

Ahora bien, entre los derechos y obligaciones que adquiere el solicitante con la presentación de la solicitud de patente se encuentran los siguientes:

- a.** Derechos exclusivos de explotación, producción y venta durante un tiempo determinado, sin dejar de observar que el tiempo máximo de vigencia de una patente es por el lapso de 20 años, contados a partir de la fecha en que se haya presentado la solicitud de patente ante la autoridad administrativa correspondiente.
- b.** El cumplimiento de los requisitos formales y de fondo que debe cumplir la solicitud de patente que se presenta para que en su momento se otorgue el título de patente, así como el pago por concepto de derecho para la vigencia de los derechos derivados de la solicitud de patente presentada, los que se encuentran establecidos por la autoridad administrativa Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

La Ley de la Propiedad Industrial vigente en el Estado mexicano señala con toda precisión los requisitos que deben cumplir los resultados de las investigaciones desarrolladas, entre los que se encuentra que sean:

- a.** Nuevas.
- b.** Derivadas de una actividad inventiva.
- c.** Susceptibles de aplicación industrial.

Los requisitos mencionados se deben satisfacer invariablemente, toda vez que la falta de uno de ellos se convierte en un impedimento para otorgar el título de la patente por parte de la autoridad administrativa facultada para ello. Dicha autoridad debe analizar que la solicitud cumpla con las formalidades que marca la Ley y está atenta a que la invención que se pretende patentar cumpla con todos los elementos señalados por la normatividad.

Así, antes de presentar una solicitud de patente se debe hacer una búsqueda en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial para tener la certeza de que no existe ninguna otra solicitud con tecnología similar o igual a la que se pretenda presentar, y al mismo tiempo una búsqueda en la base de datos a nivel internacional con fundamento en el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT, por sus siglas en inglés), en el que se establecen las bases para tener conocimiento de si realmente es novedosa la invención que se pretende patentar.

Ahora bien, una vez que el investigador publica la nueva tecnología en revista especializada, se tiene 12 meses a partir de la publicación para que se presente la solicitud de la patente ante el organismo administrativo correspondiente, y de

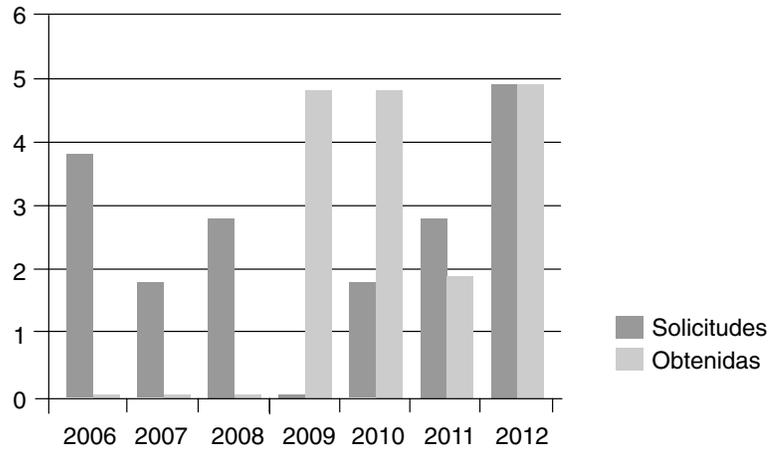


Figura 32-1. Número de patentes obtenidas y en trámite por los investigadores del IMSS.

no hacerse durante este tiempo se pierde toda posibilidad de hacerla posteriormente.

Una de las características esenciales de toda invención es la novedad, la cual sirve como base fundamental para que se solicite una patente. Por lo tanto, la patente ha de otorgarse para proteger únicamente lo que el inventor describe en la solicitud; es decir, la patente sólo ampara o protege lo señalado en el capítulo donde se especifica lo novedoso de la invención, sólo aquello que el solicitante considera una novedad y que la autoridad valida.

En el lapso de 2006 a 2012 los investigadores del Instituto realizaron el trámite y obtuvieron la patente, según se aprecia en la figura 32-1.

LA PROPIEDAD INTELECTUAL DEL IMSS COMO UNA FUENTE DE REINVERSIÓN EN INVESTIGACIÓN

La actividad de investigación y formación médica en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) ha sido y sigue siendo una de las partes medulares del Instituto. Desde hace ya varios años el Instituto ha definido los mecanismos y alianzas institucionales necesarias para dar apoyo a la investigación y la formación de nuevos doctores y maestros en áreas del sector salud. Fruto de este esfuerzo es la aportación al sector productivo de México de alrededor de 113 alumnos por año de maestría o doctorado, y de una notable evolución en la productividad científica de los investigadores del IMSS.

Durante el año 2012 el IMSS produjo alrededor de 4 000 protocolos de investigación, poco más de 1 000 artículos relacionados con investigación en salud. Cuenta con una plantilla de investigadores de alto nivel que participan activamente en reuniones nacionales y regionales de investigación y que forman parte del Sistema Nacional de Investigadores (SNI).

Esta investigación es posible gracias al financiamiento recibido por parte de organismos como el CONACYT, el Fondo de Investigación en Salud (FIS) y protocolos de investigación con la industria farmacéutica, entre otros. Y es importante que esta inversión en investigación tenga frutos traducidos en nuevos descubrimientos, aumento de la producción científica y también en más fondos para nuevas investigaciones. De hecho, no es casualidad que en muchos países midan la eficiencia de su inversión en investigación a través del impacto económico que los resultados de investigación tienen en la sociedad; por ejemplo, creación de nuevos empleos, adopción de nuevas tecnologías, número de citas y de patentes y, finalmente, mejoras en servicios de salud.

Hasta el año 2012 el Instituto había invertido una considerable suma en investigación en salud y uno de los principales objetivos era darle continuidad a esa investigación a través de fondos propios, gubernamentales o provenientes de colaboraciones reguladas con la empresa.

Los resultados de la investigación realizada hasta ahora en el IMSS han dado paso a innovaciones tecnológicas y de procesos dentro del sector salud que pueden tener un gran impacto para el derechohabiente, porque son susceptibles de convertirse en nuevos productos y servicios en el mercado.

También, las innovaciones generadas por los profesionales e investigadores del IMSS son de gran relevancia para este Instituto, puesto que representan un medio de reinversión en investigación clínica a través de su explotación comercial y una posibilidad de mejora en la cura y el cuidado del paciente. De hecho, estas innovaciones representan también una nueva manera de interactuar con la industria del sector salud, no sólo fomentando la creación de nuevos productos y servicios sino también favoreciendo el prestigio de los investigadores del IMSS.

Se considera innovación la introducción de nuevos procesos, productos o servicios que representen un valor añadido a una organización, grupo de personas o sociedad. Estas innovaciones se protegen a través de diferentes mecanismos, como patentes, modelos de utilidad, secretos industriales, etc., solicitados a organismos nacionales como el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI).

Hasta ahora, el IMSS tiene concedidas 20 patentes nacionales en diferentes áreas de conocimiento clínico, provenientes de diferentes centros de investigación biomédica del IMSS en todo el país. Además, tiene 27 patentes solicitadas ante el IMPI y casi una veintena de invenciones reveladas ante la División de Gestión Tecnológica e Innovación (DGTI) de la Coordinación de Investigación en Salud (CIS).

Estas patentes concedidas al IMSS son de gran valor, pues representan una oportunidad para ofrecer fármacos, productos y servicios totalmente novedosos y valiosos para los derechohabientes del IMSS.

Esta oportunidad de ofrecer nuevos productos y servicios al mercado es posible para el IMSS sólo a través de alianzas estratégicas con empresas que tengan interés y capacidad de licenciar las innovaciones del IMSS y hacer que estén disponibles en el mercado. Es decir; para todas las innovaciones generadas de la investigación clínica se requieren socios comerciales que sean capaces de desarrollarlas en productos para el hospital, médicos y enfermeras y pacientes. La comercialización de una invención generada por una institución como el IMSS no es misión del Instituto, sino que requiere una contraparte: un licenciador de tecnologías que aporte el conocimiento del mercado, las condiciones adecuadas para la fabricación del nuevo producto y los mecanismos adecuados para hacerlo accesible a la sociedad.

La DGTI tiene como tarea principal la gestión de la propiedad intelectual del IMSS y la búsqueda activa de socios comerciales o licenciarios que sean capaces de comercializar dicha propiedad intelectual y de traducirla en nuevos productos, con el fin de cumplir con la misión principal del IMSS y su compromiso con el paciente. Además, la DGTI tiene como principal objetivo la implementación de un modelo de innovación que permita no sólo la transferencia al mercado de las invenciones del IMSS, sino también la generación de un entorno favorable para la detección de necesidades clínicas relevantes que puedan derivar en la generación de nuevas tecnologías.

CONCLUSIÓN

El IMSS cuenta con grandes investigadores y clínicos con el conocimiento necesario para vincular las necesidades clínicas con la generación de nuevas tecnologías, pero aún hace falta mayor conocimiento de la mejor manera de proteger su conocimiento y del marco normativo sobre propiedad intelectual que permita la explotación del conocimiento y establecer nuevas formas de colaboración con la industria para la creación de nuevos productos innovadores.

Es importante tener en cuenta que no todos los resultados de la investigación derivan en innovaciones y en saber detectar las oportunidades del mercado. No se trata de patentar sin una estrategia de explotación de resultados, sino de aprovechar las necesidades que presenta el mercado para realizar una exitosa explotación de la propiedad intelectual.

Una innovación en salud puede ser resultado también de la práctica clínica diaria de los profesionales del IMSS, la cual puede dar pie a la creación de nuevos

procesos y mejoras en el servicio, aplicables no sólo al IMSS sino a otras organizaciones de salud en México y Latinoamérica.

REFERENCIAS

1. **Salamanca F, Soberón G:** La Coordinación de Investigación en Salud y el Centro de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional Siglo XXI. En: Echevarría S, Lifshitz A, Salamanca F (eds.): *La Reforma de la Investigación en el IMSS*. México, IMSS, 2012:45–58.
2. **García Casimiro A:** Hacia el desarrollo de patentes. En: Echevarría S, Lifshitz A, Salamanca F (eds.): *La Reforma de la Investigación en el IMSS*. México, IMSS, 2012:228–237.

Financiamiento de la investigación. Fondo de Investigación en Salud (FIS)

José Jorge Márquez Barranco, Fabio Abdel Salamanca Gómez

ANTECEDENTES

Es imperativo que para su desarrollo la investigación requiera apoyo de recursos financieros otorgados directamente por la Institución donde se lleve a cabo y por las instituciones nacionales o extranjeras cuyo objetivo sea impulsar la investigación científica. Esto es particularmente importante en el campo de la salud, donde resulta fundamental favorecer la investigación de frontera para garantizar una adecuada atención a la salud.

Las actividades de investigación médica en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se iniciaron oficialmente en 1966. En ese tiempo el Departamento de Investigación, dependiente de la Subdirección General Médica, a través del documento normativo elaborado en esa época, “Procedimiento para la Investigación”, establecía los lineamientos generales que regirían la obtención de los fondos externos para los investigadores como apoyo a sus proyectos de investigación, así como el manejo administrativo que el Instituto haría de los donativos (en dinero y en equipo) aportados por empresas privadas e instituciones nacionales o extranjeras, promotoras de la investigación médica.

En 1981 el H. Consejo Técnico del Instituto aprobó el “Instructivo de Investigación en el Instituto Mexicano del Seguro Social”, en el que se mencionaba que sólo se aceptarían financiamientos de fundaciones filantrópicas nacionales o internacionales, no se aceptarían retribuciones al investigador principal y no se aceptaban financiamientos por parte de laboratorios u otras empresas privadas.

El 29 de agosto de 1984, por Acuerdo Número 2 197/84, el H. Consejo Técnico del Instituto aprobó las modificaciones al “Instructivo de Investigación en el Instituto Mexicano del Seguro Social” mediante el cual se crea el FOFOI; se norma la aceptación de financiamientos externos, previos el aval técnico del Consejo de Investigación Científica, la autorización de la Subdirección General Médica y la aprobación del H. Consejo Técnico del Instituto.

En 1986 fue editado y autorizado por las Subdirecciones Generales Médica y de Finanzas, así como por el Contralor General, el Tesorero General y el Auditor General, el “Instructivo de Operación para el Manejo del Fondo para el Fomento de Investigación Médica”, el cual estuvo vigente hasta diciembre de 1995.

En 1996 se crea la Comisión para el Manejo del Fondo para el Fomento de la Investigación Médica, instancia en la que recayó la responsabilidad de administrar el FOFOI.

En 1997 quedó regulado en el “Reglamento de Servicios Médicos” que: “Los recursos financieros que se obtengan para la realización de investigaciones médicas se administrarán a través del Fondo para el Fomento de la Investigación Médica”, así como que las aportaciones del Instituto se realizarán a través de la partida “Cooperaciones y Donativos”.

El 24 de febrero de 1998 la SHCP otorgó al Fondo para el Fomento de la Investigación Médica la clave para operar como fideicomiso. Por otra parte, en septiembre de ese mismo año la Dirección General Adjunta de Normas e Investigación Presupuestal de la SHCP otorgó su autorización para que el FOFOI operara como fondo y no como fideicomiso.

En 1998 las Direcciones Normativas de Prestaciones Médicas, Planeación y Finanzas, Jurídica y Organización y Calidad, así como la Coordinación de Investigación Médica, autorizaron el documento denominado “Organización y Funcionamiento del Fondo para el Fomento de la Investigación Médica”, el cual integra el “Manual de Procedimientos para la Administración del Fondo”.

El 30 de octubre de 2000 la Dirección Adjunta de Política Científica y Tecnológica del CONACYT otorgó al FOFOI su registro, constancia que acredita al Instituto para la realización de actividades de investigación científica y tecnológica, desarrollo tecnológico y producción de ingeniería básica.

Con fecha 5 de junio de 2002, con fundamento en la Ley de Ciencia y Tecnología, se obtiene el Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas (RENIECYT), dispositivo que establece el marco de referencia para la constitución de fondos de investigación científica y desarrollo tecnológico.

La estructura funcional bajo la cual se desenvolvía el Fondo para el Fomento de la Investigación Médica en la última década se constituyó en 1998 como la unidad administrativa del IMSS, dependiente de la Coordinación de Investigación en Salud, responsable de la administración y el ejercicio de los recursos

financieros para la realización de los programas y proyectos de investigación en salud, que se desarrollan en el Instituto, con un Comité Técnico como máximo órgano directivo, cuya Presidencia se ejercía a través del Titular de la Coordinación de Investigación en Salud.

Éste era el encargado de vigilar su adecuado funcionamiento y garantizar que se aplicaran los recursos única y exclusivamente para los fines para los que fueron obtenidos, en pro del desarrollo de las actividades de investigación en salud realizadas en el IMSS.

Como ya quedó asentado, el Fondo, como instancia del Instituto, administraba los recursos financieros para la realización de los programas y proyectos de investigación en salud. Hay que resaltar que mientras que en 1994 las aportaciones no llegaban a cinco millones de pesos, es a partir del ejercicio 2003 cuando se registró un crecimiento exponencial de poco más de 100 millones de pesos, lo que implicó en dicho ejercicio, el atender los requerimientos y necesidades de aproximadamente 750 proyectos de investigación en salud a cargo de los investigadores del Instituto.

Con ello se da cuenta del incremento sustantivo en la operación y el funcionamiento de la administración del FOFOI en un periodo significativamente corto, lo que en algunas ocasiones superaba su infraestructura material, financiera y humana, generando atrasos en la obtención de los resultados de los proyectos en proceso.

Resulta importante destacar que en la última década del ejercicio del Fondo, como consecuencia del crecimiento y el impulso institucional a la investigación en salud, los recursos financieros que venía administrando el Fondo se incrementaban en forma acumulativa. Así, anualmente, conforme avanzaba el desarrollo de los proyectos, se obtenían mayores recursos, lo cual de manera ilustrativa se puede ver reflejado en la figura 33-1, tomando como base las referencias históricas del Fondo desde 1997 hasta el 31 de diciembre de 2006, en relación a la fuente de financiamiento.

A mayor abundamiento y en relación con los recursos financieros obtenidos según la fuente de financiamiento, el FOFOI administraba anualmente un promedio de 500 a 1 000 protocolos de investigación en salud y proyectos para el desarrollo de la investigación en salud que se realizan en el IMSS, mismos que por su naturaleza y complejidad tenían una vigencia supeditada a rebasar un ejercicio fiscal y hasta de cuatro años para la conclusión y la obtención de sus resultados. Ello implicó que con el transcurso de los años se vieran incrementados en su número dadas las propuestas y el impulso de las actividades de investigación en el Instituto para la obtención y el desarrollo de nuevos proyectos de investigación.

Para mayor claridad de lo antes mencionado se presenta la figura 33-2, que muestra el crecimiento sustantivo en la operación y administración de los proyectos registrados en el Fondo, en relación a la fuente de financiamiento.

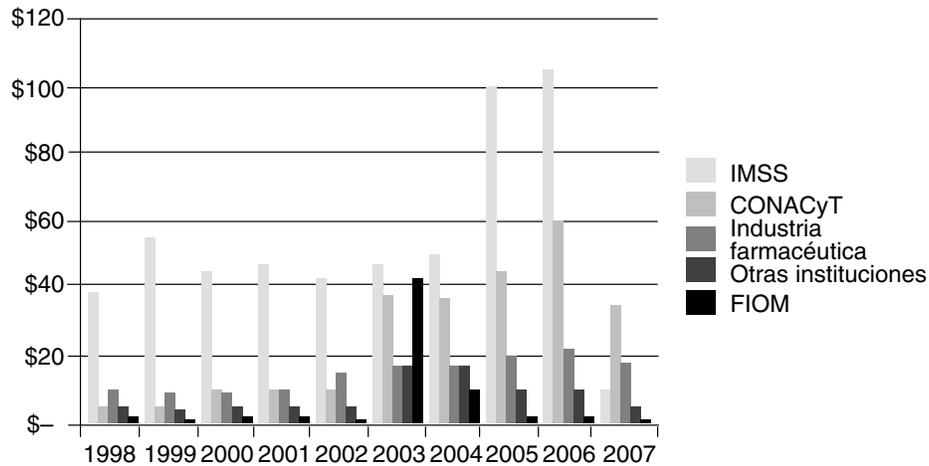


Figura 33-1. Recursos económicos FOFOI.

TRANSFORMACIÓN DEL FOFOI EN FONDO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y DESARROLLO TECNOLÓGICO, DENOMINADO FONDO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

De conformidad con el diagnóstico de la situación operativa bajo la cual se desenvolvía el Fondo para el Fomento de la Investigación Médica, la Coordinación de

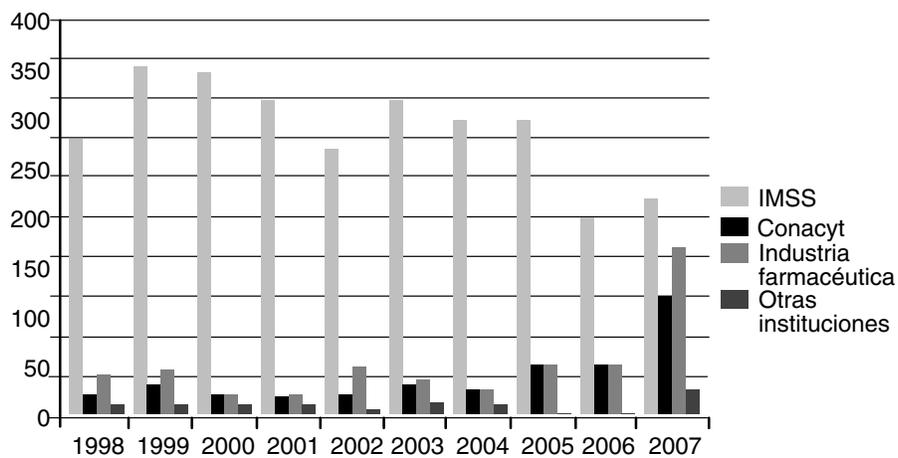


Figura 33-2. Número de protocolo administrados en el FOFOI.

Investigación en Salud dio inicio a las acciones correspondientes para que el Fondo operara bajo la figura jurídica de fideicomiso con base en la propuesta presentada a través de la Dirección de Prestaciones Médicas, para constituir el Fideicomiso del Fondo de Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico, mismo que se presentó para su aprobación ante el H. Consejo Técnico del Instituto.

Derivado de lo anterior, dicho Cuerpo Colegiado, en sesión celebrada el 25 de enero de 2006, dictó el Acuerdo mediante el cual previó entre otros puntos el siguiente: “Autorizar al Director General, para que por conducto del Director de Prestaciones Médicas del IMSS, se instrumenten las acciones necesarias para que el Fondo para el Fomento de la Investigación Médica (FOFOI), bajo la responsabilidad de la Coordinación de Investigación en Salud, opere bajo la figura jurídica del Fideicomiso, en los términos dispuestos por la Ley de Ciencia y Tecnología.”

En tal virtud y en cumplimiento al acuerdo antes mencionado, se procedió a la elaboración de las Reglas de Operación del Fideicomiso que se propuso denominar: “Fondo de Investigación en Salud (FIS)”, mismas que fueron sometidas a consideración y dictaminación de la Dirección Jurídica del Instituto, así como de la Dirección adjunta de Asuntos Jurídicos, Dirección de Normatividad, Consulta y Despachos Aduanales del CONACYT, las cuales les otorgaron su aprobación. Derivado de ello se presentaron a la consideración del H. Consejo Técnico del Instituto, el cual por Acuerdo 280/2006, en sesión celebrada el 28 de junio de 2006, aprobó las Reglas de Operación del Fideicomiso, Fondo de Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico, denominado Fondo de Investigación en Salud (FIS). Asimismo, instruyó a la Dirección de Prestaciones Médicas para que por conducto de la Coordinación de Investigación en Salud constituyera, con base en las reglas, el fideicomiso antes mencionado.

En este contexto, y acorde con las atribuciones del Instituto conferidas a la Dirección de Prestaciones Médicas relativas a promover y propiciar la realización de investigación en salud, se le utiliza como una herramienta para la generación de nuevos conocimientos, para la mejoría de la calidad de la atención médica que se otorga y para la formación y capacitación de personal. Hay que precisar que los recursos administrados por el Fondo se destinan principalmente a:

- a.** El desarrollo de protocolos institucionales de investigación en salud.
- b.** La colaboración con la industria farmacéutica y otras instituciones.
- c.** El desarrollo de proyectos apoyados por el CONACYT.
- d.** El fortalecimiento de la infraestructura de las áreas de investigación del IMSS.
- e.** La actualización y el mantenimiento del equipo de investigación.
- f.** La conservación de las áreas de trabajo de las unidades y centros de investigación.
- g.** El apoyo para la transferencia tecnológica.

- h.** Apoyos para la traducción de manuscritos científicos en los que se informe de los resultados de los proyectos de investigación.
- i.** El registro y la validación de publicaciones científicas.
- j.** La difusión de los resultados de la investigación en actividades institucionales.

Además, se apoya en programas de desarrollo editorial, en apoyo complementario para efectuar cursos de posgrado y estancias en el extranjero y en apoyos para el intercambio académico y vinculación internacional. Todo ello ha sido previsto en los programas y presupuestos anuales autorizados por el H. Consejo Técnico del Instituto y registrados ante la Secretaría de Hacienda y Crédito Público para efectos de la renovación del registro otorgado al Fondo.

De conformidad con las opiniones emitidas por las diversas áreas normativas del Instituto, se sugirió la elaboración de los procedimientos que regularán la operación del fideicomiso “Fondo de Investigación en Salud (FIS)”, los cuales fueron elaborados y sometidos a la consideración de la Coordinación de Legislación y Consulta, dependiente de la Dirección Jurídica, a la entonces Coordinación de Optimización de Activos y Evaluación, dependientes de la Dirección de Finanzas, al Órgano Interno de Control en el IMSS, a la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, a la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva y a la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital de Pediatría del CMN “Siglo XXI”, todos ellos miembros integrantes del actual Comité Técnico del FOFOI, quienes emitieron su opinión calificada al respecto. De ello resultó la aprobación de los procedimientos normativos denominados “Procedimiento para la formalización del Convenio Específico de Financiamiento de protocolos de investigación en salud y proyectos para el desarrollo de la investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social”, así como del “Procedimiento para la administración y el ejercicio de los recursos financieros asignados a protocolos de investigación en salud y a proyectos para el desarrollo de la investigación en el Fondo de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social”, mismos que al constituirse el fideicomiso se registraron ante el área correspondiente del Instituto.

Aunado a lo anterior se procedió a elaborar el proyecto del Contrato de Fideicomiso del Fondo de Investigación en Salud, mismo que fue canalizado para su revisión y opinión calificada a las mismas instancias del Instituto mencionadas en el párrafo anterior en su calidad de asesores del Comité Técnico del FOFOI, de quienes se obtuvieron las recomendaciones y sugerencias respectivas.

Cabe señalar que conforme a las actividades programadas para llevar a cabo la transformación del Fondo, su Comité Técnico determinó el cierre y la conclusión de actividades con fecha 31 de diciembre de 2007, para dar paso a la constitución del fideicomiso “Fondo de Investigación en Salud (FIS)”. De acuerdo con

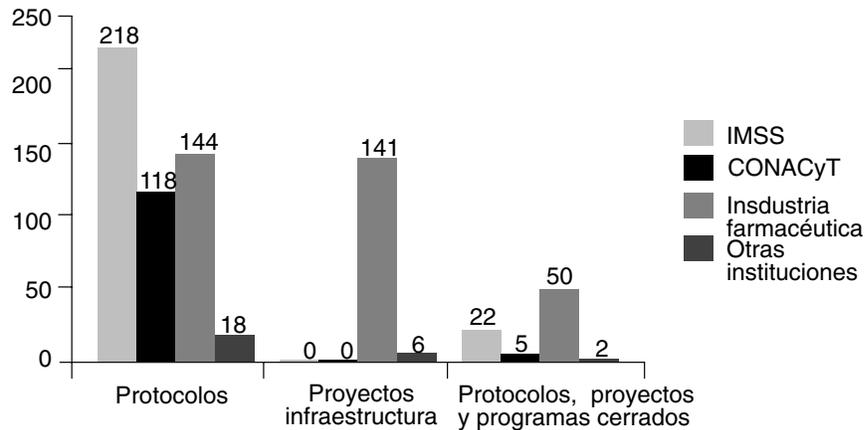


Figura 33-3. Protocolos, proyectos y programas iniciales del FIS.

las funciones propias de la administración del Fondo, se instrumentaron las acciones correspondientes para concluir con sus actividades, consistentes en la elaboración de los documentos denominados “Conciliación de Saldos” para cada uno de los protocolos y proyectos registrados en el Fondo. Sus recursos económicos se transfirieron al Fideicomiso “Fondo de Investigación en Salud (FIS)” para su continuación bajo el nuevo esquema propuesto. Con fecha de 17 de abril de 2009 y con inicio de operaciones el 15 de agosto de 2008, el Fondo de Investigación en Salud se dio de alta ante el Sistema de Administración Tributaria (SAT) de la Secretaría de Hacienda y Crédito Público (SHCP) con la actividad preponderante de servicios de investigación y desarrollo en ciencias físicas, de la vida e ingeniería, prestados por el sector público.

Los protocolos, proyectos y programas de investigación iniciales del Fondo de Investigación en Salud se señalan en la figura 33-3.

OBJETIVO DEL FIDEICOMISO

Administrar los recursos considerados como patrimonio del Fondo de Investigación en Salud, a efecto de que se destinen a canalizar los apoyos financieros otorgados para la realización de actividades de investigación científica, tecnológica y de salud, innovación y desarrollo tecnológicos, así como para la formación de recursos humanos especializados, becas, divulgación científica y tecnológica, creación, fortalecimiento de grupos o cuerpos académicos, y la infraestructura relacionada con la investigación científica y el desarrollo tecnológico en salud, de conformidad con las políticas, normas y lineamientos establecidos.

MARCO NORMATIVO

Conforme al inicio de operaciones y teniendo en consideración la normatividad establecida originalmente, la Coordinación de Investigación en Salud y la Coordinación Administrativa de la Dirección de Prestaciones Médicas observaron la necesidad de ampliar los conceptos normativos aplicables a los procesos y actividades del Fideicomiso para complementar y transparentar la gestión, llevándose entonces a cabo un exhaustivo e intenso programa de trabajo con este propósito. Los documentos normativos principales que actualmente integran la fundamentación del fideicomiso son los siguientes:

Normatividad inicial

- Reglas de operación del fideicomiso Fondo de Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico denominado “Fondo de Investigación en Salud” (FIS).
- Procedimiento para la formalización del convenio específico de financiamiento de protocolos de investigación en salud y proyectos para el desarrollo de la investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Procedimiento para la administración y el ejercicio de los recursos financieros asignados a protocolos de investigación en salud y a proyectos para el desarrollo de la investigación en el Fondo de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Normatividad complementaria

- Manual de Operación y Funcionamiento del FIS.
- Manual de Operación y Funcionamiento del Comité Técnico del FIS.
- Manual Contable y Financiero del FIS.
- Lineamientos de seguimiento técnico–financiero a los apoyos financieros a protocolos de investigación en salud y proyectos para el desarrollo de la investigación que administra el fideicomiso Fondo de Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico, FIS.

Además, el FIS contempla otras leyes, reglamentos, códigos, manuales y normatividad en general que le son aplicables en la gestión y el desarrollo de todas sus actividades.

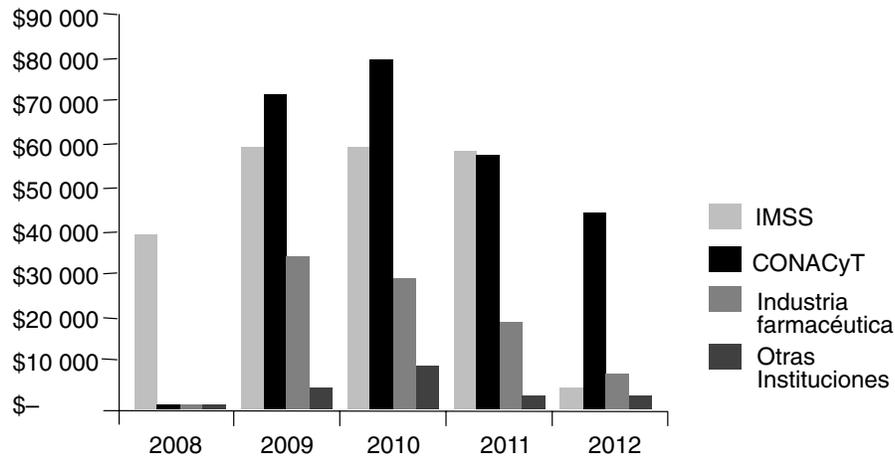


Figura 33-4. Recursos económicos FIS.

MARCO OPERATIVO

La gestión del Fondo de Investigación en Salud inició fiscalmente el día 15 de agosto de 2008; sin embargo, los primeros movimientos financieros se efectuaron en diciembre del mismo año, y en los meses subsiguientes del siguiente ejercicio fiscal fueron incrementándose las operaciones financieras. En la figura 33-4 se muestran los recursos que ha manejado el FIS.

Puede apreciarse que los recursos del CONACYT han sido superiores a los aportados por el IMSS; sin embargo, en el ejercicio 2008 no se recibieron aportaciones del CONACYT por la transición del FOFOI al FIS.

El decremento que han tenido los recursos en el año 2012 es un proceso natural de los protocolos activos, pues en general su vigencia promedio es de alrededor de dos años. Se espera una línea de crecimiento en los años subsiguientes.

Es importante señalar que el recurso percibido por el FIS no se origina únicamente con las aportaciones, pues también se obtienen recursos por otros conceptos, como los percibidos directamente de la inversión del monto disponible en las cuentas bancarias del fideicomiso, determinados como productos financieros, además de otros ingresos autogenerados, como las regalías por la explotación de las patentes generadas en el proceso de investigación.

En este tenor, los protocolos de investigación en el periodo de cinco años han presentado un crecimiento importante en relación al número de protocolos que se administraban en el extinto FOFOI, observándose que el número de protocolos de investigación transferidos se han duplicado, terminando el ejercicio de 2012 con 1 337 protocolos (figura 33-5).

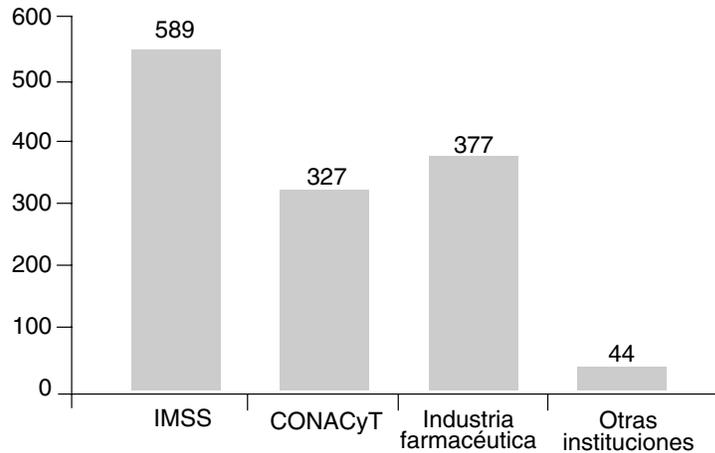


Figura 33–5. Número de protocolos administrados en el FIS.

En el último año los protocolos que resultaron de las convocatorias en el IMSS y en el CONACyT se han incrementado en una proporción superior a la de las otras fuentes de financiamiento.

Es muy importante resaltar que el objetivo principal del fideicomiso es la investigación en salud. Sin embargo, el FIS cumple con otras actividades contempladas en la finalidad de su creación, como la formación de recursos humanos especializados, becas, divulgación científica y tecnológica, creación y fortalecimiento de grupos o cuerpos académicos, así como infraestructura relacionada con la investigación científica y el desarrollo tecnológico en salud.

Para cumplir con todos los objetivos, con las aportaciones del IMSS el FIS efectúa en cada ejercicio un Programa Anual de Trabajo, el cual se autoriza en la primera sesión ordinaria del Comité Técnico del FIS. En él se contemplan los objetivos conceptualizados en “partidas”, en donde se establecen los montos designados para presupuestar el ejercicio de cada “partida”.

El recurso se aplica principalmente a la investigación; otra aplicación importante es la destinada a la infraestructura del equipo y subsecuente a eventos académicos. Otras actividades complementan la investigación y son primordiales en la divulgación científica y la creación, la gestión y el fortalecimiento de grupos o cuerpos académicos.

CONCLUSIÓN

A través de estos años y desde el inicio de la investigación médica en el IMSS, las diferentes acciones directivas han favorecido el desarrollo de la investigación

Cuadro 33–1. Número y porcentaje de protocolos relacionados con temas de salud del IMSS

Tema de salud	Protocolos	
	Número	%
Cáncer	317	24%
Enfermedades infecciosas	218	16%
Enfermedades metabólicas (incluida obesidad)	186	14%
Enfermedades crónicas	184	14%
Enfermedades cardiovasculares	108	8%
Discapacidad	27	2%
Envejecimiento	28	2%
Enfermedades emergentes	22	2%
Muertes evitables (incluida la muerte materna y perinatal)	19	1%
Accidentes y violencia	18	1%
Adicciones	7	1%
Otros	203	15%
Total	1 337	100%

en salud en México. La actual administración ha dado grandes pasos para vincular la investigación con la atención a la salud mediante un mayor número de convocatorias sobre temas prioritarios de salud y el incremento de los montos para cada uno de los protocolos, lo que propicia su desarrollo a mediano y largo plazo. Es indudable que los avances obtenidos gracias a los estudios científicos apoyados contribuirán a una mejor y más oportuna atención a los derechohabientes. Muestra de ello se presenta en el cuadro 33–1.

Actividades académicas de la Fundación IMSS, A. C.

*Jesús Kumate Rodríguez, María Eugenia Chavarría Olarte,
Alejandro Reyes Fuentes*

La Fundación IMSS, A. C. es una asociación civil autónoma y sin fines de lucro que contribuye al fortalecimiento de las actividades de investigación científica, la aplicación de nuevas tecnologías, acciones de salud, educativas, de beneficencia y culturales, con una utilidad social comprobable en beneficio de los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

La Fundación IMSS nació en 2003 como una iniciativa del sector privado para procurar recursos económicos y en especie, con la finalidad de contribuir a fortalecer el financiamiento de los programas de investigación en salud en el Instituto Mexicano del Seguro Social, y asimismo contribuir a buscar soluciones a los problemas de salud de los mexicanos.

En asociación con el IMSS impulsa la investigación científica en áreas de gran impacto social, para identificar los problemas de salud nacionales y generar alternativas de solución a los mismos. Como ninguna otra institución en México, la Fundación IMSS promueve proyectos de investigación médica que buscan soluciones a los problemas prioritarios de salud e impulsa la aplicación de nuevas tecnologías de salud, educativas y de atención médica en beneficio de la población derechohabiente.

En una trayectoria breve se han consolidado acciones que ofrecen soluciones reales, efectivas y eficaces; acciones para la vida.

Durante los últimos años las limitaciones presupuestales institucionales han dificultado las asignaciones suficientes para el pleno desarrollo de los programas de investigación en salud y de atención a la salud en el IMSS, lo que ha hecho necesario buscar alternativas de financiamiento complementario en México y en

el extranjero. Por esta razón se creó la Fundación IMSS A. C., con misión, visión y principios que se mencionan a continuación.

- **Misión.** La misión de la Fundación IMSS es contribuir al fortalecimiento tanto de la investigación científica y tecnológica como de la atención a la salud en asociación con el Instituto Mexicano del Seguro Social, y promover proyectos para su solución.
- **Visión.** Consolidar la estructura de investigación y la estructura de los servicios de atención a la salud en el IMSS, de manera que permitan ofrecer soluciones reales, efectivas y eficientes, a los diversos problemas de organización y oferta de servicios que los profesionales de la Institución enfrentan.
- **Principios.** Para lograr su misión y su visión, las actividades de la Fundación IMSS se rigen por los siguientes principios:
 - **Universalidad.** Se busca estudiar y proponer estrategias que permitan incrementar la cobertura de los servicios de salud del IMSS en el país.
 - **Solidaridad.** Se diseñan programas de apoyo a la atención de la salud de los grupos marginados y menos beneficiados de la sociedad mexicana.
 - **Rigor científico.** Se promueve la investigación de alto nivel que resuelva las necesidades de salud de la población asegurada y los problemas organizacionales y de oferta de servicios que enfrenta el IMSS.
 - **Transparencia y rendición de cuentas.** Los resultados de la investigación realizada, con financiamiento público y con fondos de organizaciones no lucrativas, deben ser accesibles a la comunidad científica y a los tomadores de decisiones en materia de salud, y al público.

La figura jurídica de la Fundación IMSS ofrece ventajas sustantivas y transparentes para la construcción de nuevos esquemas de financiamiento que apoyen la investigación científica y tecnológica en el área de la salud, así como la infraestructura para la salud, mediante la conjunción de esfuerzos y capacidades de los sectores público, empresarial y de la sociedad civil con organizaciones y fundaciones extranjeras comprometidas con el desarrollo y el fortalecimiento de la seguridad social en México.

En este contexto, el 6 de mayo de 2003 se firmó la escritura notarial constitutiva de la Fundación IMSS, A. C., y el 8 de octubre de 2003 recibió la autorización del Sistema de Administración Tributaria (SAT) de la Secretaría de Hacienda y Crédito Público como donataria autorizada para expedir recibos deducibles de impuestos. Esta asociación civil participa también en el Programa de Intercambio de Deuda Pública en Apoyo a Proyectos de Alto Impacto Social, instrumento que el Gobierno de México otorga a este tipo de organizaciones para cumplir su cometido.

El 24 de junio de 2004 se realizó la primera Sesión General Ordinaria de la Fundación IMSS, con lo que se dio inicio oficial a sus actividades, las cuales se dividen en cuatro apartados generales conforme a las necesidades del IMSS:

1. Procuración de recursos financieros para proyectos de investigación y atención a la salud.
2. Procuración de recursos financieros para infraestructura.
3. Procuración de recursos financieros para equipo e insumos.
4. Reconocimientos y capacitación para el personal de salud.

Procuración de recursos financieros para proyectos de investigación y atención a la salud

La investigación científica orientada al estudio de la problemática nacional de salud contribuye a la práctica de una medicina de calidad e incide en la toma de decisiones para la organización y la dinámica de los sistemas de salud del país. En el IMSS la investigación científica es una actividad crucial para la práctica médica, una herramienta estratégica para el desarrollo de la medicina de la seguridad social, que contribuye a definir la magnitud de los problemas que afectan a todos como nación y permite orientar posibles soluciones. La Fundación IMSS trabaja en estrecha colaboración con la Coordinación de Investigación en Salud del IMSS para elaborar sus programas de apoyo a la investigación, cuya utilidad social se refleja en la respuesta y la atención de las necesidades médicas institucionales.

En México prácticamente la totalidad de la investigación que se realiza es financiada sólo por el Estado y sus instituciones. La participación del sector privado hasta ahora no ha sido significativa. En la medida en que la investigación en el IMSS ha adquirido rango internacional se han hecho evidentes las diversas necesidades de financiamiento que una investigación planeada a mediano y largo plazo demanda.

Sin embargo, las limitaciones presupuestales actuales del Instituto dificultan la asignación de recursos financieros suficientes para el pleno desarrollo del programa de investigación en salud. Por esta razón resulta necesario buscar otras alternativas de financiamiento complementario de la investigación institucional. Es éste el contexto en el que la Fundación IMSS encuentra su razón de ser.

Convencida de que lo más importante son las personas y para responder a los cambios vertiginosos en materia de salud derivados de la transición epidemiológica que se vive en el país, la Fundación IMSS contribuye a la procuración de recursos económicos y en especie para apoyar la realización de proyectos de investigación relacionados con problemas prioritarios de salud, acordes a las nece-

sidades del IMSS, proporcionando aval académico y administrativo para su financiamiento por parte de la Fundación Gonzalo Río Arronte, el CONACYT, la industria farmacéutica y otras instituciones de la iniciativa privada. A la fecha se han procurado recursos financieros y en especie por más de 80 millones de pesos, para apoyar proyectos de investigación en temas como, entre otros:

- Diabetes mellitus tipo 2.
- Insuficiencia renal crónica.
- Hemodiálisis y diálisis peritoneal.
- Hipertensión arterial.
- Atención del paciente oncológico.
- Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de cordón umbilical.
- Infecciones bacterianas intrahospitalarias.

La meta de estos proyectos es mejorar en la prevención de los padecimientos y la atención de los pacientes que los padecen.

Estos proyectos de investigación apoyados por la Fundación IMSS han tenido como resultados destacables, entre otros:

- Con relación a la diabetes mellitus tipo 2, su prevención temprana evita o retarda complicaciones severas de salud y decesos, por lo que la identificación de los factores de riesgo para esta enfermedad y la estimación de la frecuencia de prediabetes y diabetes en adultos, jóvenes, niños y mujeres embarazadas en 11 delegaciones del IMSS permitirán prevenir y retardar su aparición.
- La identificación de polimorfismos en genes candidatos a marcadores de susceptibilidad para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 por intolerancia a los carbohidratos en población mexicana derechohabiente del IMSS, lo que puede facilitar la detección de personas con probabilidad genética de desarrollar esta patología.
- La implementación de un módulo en el expediente electrónico para el registro institucional de pacientes con insuficiencia renal. El IMSS atiende a 85% de los pacientes que requieren tratamiento con diálisis o trasplantes renales, por lo que el registro de pacientes con insuficiencia renal a través del expediente electrónico facilitará el análisis epidemiológico, de costos y de la calidad de la atención médica. También facilitará la planeación y la aplicación de los recursos humanos, físicos y financieros.
- El análisis del efecto de las soluciones convencionales de diálisis peritoneal y las soluciones de contenido bajo de glucosa sobre el control metabólico de los pacientes en diálisis peritoneal.
- La evaluación del uso de células progenitoras hematopoyéticas de cordón umbilical como terapia para leucemias y linfomas en niños y adultos.

- La valoración de la infraestructura y los procesos disponibles para la atención de cáncer de mama, cáncer colorrectal y linfomas en el segundo nivel de atención. Se desarrollaron programas de investigación interdisciplinaria y de educación para el paciente oncológico y sus familiares.
- El desarrollo y la evaluación de una estrategia para la identificación temprana y la prevención de la hipertensión arterial mediante la modificación de los estilos de vida.
- La publicación de los resultados de estos proyectos tanto en revistas internacionales con factor de impacto como en libros publicados en México y en el extranjero.
- La formación de recursos humanos para la investigación con estudios de maestría y doctorado.

Procuración de recursos financieros para programas de atención a la salud y de solidaridad humanitaria

La Fundación IMSS apoya programas institucionales de atención a la salud que incluyen a la población más desprotegida del país. En cuanto a la procuración de recursos financieros para proyectos de atención a la salud en unidades hospitalarias del IMSS, destacan:

- La habilitación y equipamiento del Centro de Eco–Endoscopia en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”. En este Centro se llevan a cabo programas de excelencia internacional de investigación interdisciplinaria, educación médica, prevención, diagnóstico, tratamiento terapéutico y quirúrgico para cáncer del aparato digestivo, hígado, vías biliares y páncreas, para beneficio de la población derechohabiente.
- La implementación del Programa Integral para la Atención del Paciente Oncológico. Este programa está integrado tanto por los servicios de atención médica, de auxiliares de diagnóstico, quimioterapia y radioterapia para la prevención, diagnóstico y tratamiento de los pacientes oncológicos, como por áreas equipadas ex profeso con campanas de flujo laminar y equipo de cómputo con el programa correspondiente, para la preparación y la aplicación de mezclas para quimioterapia, antibioticoterapia y nutrición parenteral. En acuerdo con la Dirección de Prestaciones Médicas del IMSS, los objetivos de este programa son:
 - La atención integral del paciente oncológico.
 - Educación médica continua.
 - Educación de personal en salud.
 - Programa de investigación interdisciplinaria.

- Educación del paciente y familiares.

A través de los recursos económicos y en especie procurados, a la fecha se han establecido nueve centros para la preparación y la aplicación de mezclas en Unidades Médicas de Alta Especialidad del IMSS: cuatro en el Distrito Federal; uno en Ciudad Obregón, Sonora; uno en Guadalajara, Jalisco; uno en León, Guanajuato; uno en Puebla, Puebla, y uno en Monterrey, Nuevo León.

- Apoyo al Programa Materno Infantil de IMSS–Oportunidades. Este programa proporciona atención médica en áreas rurales y económicamente deprimidas. La Fundación IMSS procuró 35.2 millones de pesos de la Fundación Gonzalo Río Arronte para aplicarlos al fortalecimiento de la infraestructura, el equipo médico y el mobiliario del programa materno-infantil de IMSS–Oportunidades. Estos recursos se aplicaron para dos áreas muy importantes:
 - Equipamiento de la Red Fría para almacenamiento y distribución de vacunas en 17 estados del país.
 - Fortalecimiento de la atención ginecológica que se ofrece a mujeres que viven en estas áreas geográficas, con la finalidad de ampliar su esperanza de vida y evitar muertes maternas. En este contexto, la Fundación IMSS gestionó la adquisición de colposcopios para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer cervicouterino en mujeres indígenas de áreas rurales que atiende el Programa IMSS–Oportunidades en la República Mexicana.
- Centro de capacitación para el manejo integral del paciente hemofílico en el segundo y tercer nivel de atención del IMSS. Los objetivos de este proyecto son:
 1. Mejorar la capacitación profesional en la Clínica de Hemofilia del Hospital de Pediatría del CMN “Siglo XXI”, para proporcionar tratamiento de alto nivel al niño hemofílico.
 2. Convertir la Clínica en un Centro de Referencia y Capacitación para el personal médico, de enfermería y de trabajo social de los centros de atención de segundo nivel (hospitales regionales y locales) reproduciendo los modelos de atención.
 3. Ser un Centro de Referencia y Capacitación Nacional para las instituciones independientes del IMSS.
- Establecimiento de 20 Clínicas Antitabaco PREVENIMSS y de un Centro de Orientación para Adicciones en el Centro Médico Nacional “La Raza”.
- El consumo de sustancias adictivas es un problema nacional que afecta la salud de niños, jóvenes y adultos. Para disminuir los efectos negativos de las adicciones en las familias, la sociedad y el desarrollo del país, la Fundación IMSS propició la sinergia entre el Instituto Mexicano del Seguro So-

cial y los Centros de Integración Juvenil, A.C. Con el mismo sentido se estableció un convenio con Alcohólicos Anónimos para atender y prevenir el abuso del alcohol entre los derechohabientes, familiares y personal del IMSS.

En este rubro de acción se incluyen también los recursos económicos que la Fundación IMSS ha procurado para apoyar programas de solidaridad humanitaria. Por ejemplo:

- Donación de implantes cocleares para niños con hipoacusia neurosensorial profunda al programa correspondiente que se lleva a cabo en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”.
- Apoyo para la realización del Campamento de Niños en Diálisis Peritoneal y el Campamento de Niños en Hemodiálisis, organizados por el Servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” en el Centro Vacacional Oaxtepec del IMSS, con la finalidad de promover y apoyar la responsabilidad de estos pacientes con su enfermedad e incorporarlos a la vida escolar y social mientras son trasplantados.
- Con motivo de la tragedia acaecida en la Guardería ABC de Hermosillo, Sonora, la Fundación IMSS convocó a diversas empresas del sector privado del país para establecer, conjuntamente con el Gobierno del Estado de Sonora, un fideicomiso de solidaridad humanitaria denominado “Fondo de Apoyo, Manutención y Educación” que administra el Banco Nacional de México, con rendición de cuentas y transparencia absolutas, para los 23 menores de edad que sufrieron lesiones irreversibles derivadas de este siniestro. El propósito de este fideicomiso es resolver la manutención vitalicia y, en su caso, la educación de estos menores, al margen de los aspectos jurídicos o de cualquier otra naturaleza relacionada con el lamentable suceso.
- Asimismo, entre las actividades realizadas en apoyo a estos niños, la Fundación IMSS auspició la asesoría médico–científica de la Academia Mexicana de Cirugía a la Unidad de Quemados del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente en Guadalajara, Jalisco, así como de la Sociedad Mexicana de Medicina de Emergencia, para coadyuvar en la evaluación anual de su estado de salud.

Procuración de recursos financieros para infraestructura

El Instituto Mexicano del Seguro Social ha realizado a lo largo de su historia un importante esfuerzo para fundamentar su labor en los resultados de la investiga-

ción científica, la educación continua y la especialización profesional generadas en el mismo Instituto. Para dar respuesta a los nuevos retos se han establecido estrategias para que el IMSS fortalezca sus esfuerzos en investigación médica, incorpore tecnología de vanguardia, desarrolle un cuerpo de conocimientos que soporte la capacidad de respuesta institucional ante los nuevos problemas de salud de la población derechohabiente y acelere la formación de recursos humanos. En este contexto destacan por su importancia los programas actuales de prevención integral, la implementación de nuevos esquemas de organización y los programas para la modernización institucional, que responden a las necesidades y expectativas de salud de la población y mejoran la calidad y la oportunidad en la prestación de servicios. Sin embargo, las restricciones financieras del Gobierno Federal a las instituciones de salud y los cambios demográficos y económicos del país inciden en la problemática financiera para el IMSS, lo que dificulta la modernización y la adecuación de las áreas físicas institucionales a las nuevas tecnologías. En este contexto, la Fundación IMSS ha contribuido a la procuración de recursos económicos y en especie para apoyar la adecuación necesaria de la infraestructura de investigación y hospitalaria en el IMSS.

A través de recursos aportados por la iniciativa privada, la Fundación IMSS ha destinado más de 65 millones de pesos para apoyar adecuaciones de infraestructura, así como equipamiento y la aplicación de nuevas tecnologías en salud, en unidades médicas de alta especialidad. La importancia y la utilidad social de estas actividades se refleja en la respuesta y la atención de las necesidades médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Estas donaciones proceden mediante contratos de donación pura, simple, a título gratuito y sin condición alguna, firmados entre la Fundación IMSS, A. C. y las empresas donantes. Bajo este mismo esquema, la Fundación IMSS dona estos recursos al IMSS para su utilización de acuerdo con lo previsto y aprobado.

Ejemplos de estas actividades son las siguientes:

- Adecuación del área física y el mobiliario de una sala de infusión para pacientes de los servicios de oncología, hematología y reumatología, en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”.
- Adecuación del área física y el mobiliario de una clínica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento oportuno de las hepatitis virales y sus complicaciones, en el Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del Centro Médico Nacional “La Raza”.
- Ampliación y adecuación de los Centros de Mezclas para soluciones de quimioterapia, antibioticoterapia y nutrición parenteral de la UMAE Hospital de Especialidades No. 25 en Monterrey, Nuevo León, y del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

- Adecuación y equipamiento de 21 aulas para albergar el programa “Sigamos Aprendiendo en el Hospital”, del IMSS, distribuidas en los hospitales de Traumatología y Ortopedia “Lomas Verdes” y “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”; de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”; de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”, así como en Unidades Médicas de Alta Especialidad en Puebla, Veracruz, Monterrey, Torreón, Ciudad Obregón–Sonora, Tijuana, Mérida, Aguascalientes, Centro Médico Nacional de Occidente y Guanajuato. Este programa tiene como objetivo disminuir el rezago educativo de los niños hospitalizados o que acuden con frecuencia a la consulta externa en los servicios de oncología, neumología, hematología, urología, trasplantes, quemados, traumatología y ortopedia, ofreciéndoles estudios de Primaria y Secundaria impartidos por profesores de la Secretaría de Educación Pública (SEP), con validez oficial.

Procuración de recursos financieros para equipo e insumos

Entre las acciones que la Fundación IMSS realiza para mejorar la calidad de vida de los derechohabientes del IMSS se han procurado los recursos para la adquisición de equipo, material diverso e insumos requeridos para las actividades diarias de los programas de salud y de prestaciones sociales del IMSS, y que por falta de asignación presupuestal no es posible adquirir.

Entre estas acciones se encuentran:

- Mediante la donación de más de 100 millones de pesos en medicamentos de alto costo se ha apoyado el surtimiento de recetas de pacientes con padecimientos oncológicos, esclerosis múltiple, hipertensión arterial, etc.
- A través de la donación de insumos y reactivos para la detección y el control del virus AH1N1 se brindó apoyo al IMSS durante la contingencia sanitaria que enfrentó el país en 2009, derivada de la epidemia de influenza.
- Una acción constante es la mejora y la promoción de la salud mediante el fortalecimiento de programas como el denominado Alimentación Saludable. Para este programa la Fundación IMSS ha auspiciado la donación de equipo de vanguardia para el mejor funcionamiento de las tiendas de auto-servicio del IMSS, así como de insumos (glucómetros) para apoyar a pacientes diabéticos en el control de la glucemia.
- Para acercar la salud a quienes se les dificulta el acceso a los centros hospitalarios, la Fundación IMSS llevó a cabo la donación de vehículos eléctricos para el transporte de pacientes y adultos mayores dentro del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, y está en marcha un programa para promover y facilitar la atención médica a domicilio.

- La Fundación IMSS consolidó que la Fundación Mexicana de Aviación A. C. realizara la donación de 300 sillas de ruedas para niños con parálisis cerebral.
- Asimismo, se consolidó la donación de cuatro sillas de ruedas para personal adscrito a la Unidad de Vinculación del IMSS, con requerimientos y características específicas para cada uno de los usuarios dependiendo de sus necesidades.
- La Fundación IMSS consolidó la donación de 20 aspersores motorizados a la Unidad de Apoyo en Contingencias y Desastres para apoyar la campaña de limpieza y fumigación de las ciudades y zonas afectadas por las inundaciones en el estado de Tabasco en 2007.
- Para apoyar programas de atención a la salud y de prestaciones sociales, la Fundación IMSS ha procurado y donado al IMSS equipos como los que se mencionan a continuación:
 - Dos equipos ambulatorios de monitoreo cardíaco para la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.
 - Una caminadora electrónica a la Unidad de Medicina Física Región Centro del IMSS.
 - Equipo de cómputo para el Centro de Mezclas Intravenosas de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, del Centro Médico Nacional “La Raza”.
 - Dos histeroscopios, equipo de cómputo, de audio y de video, para la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Dr. Luis Castelazo Ayala”.
 - Dos microscopios y un equipo quirúrgico de microlaringoscopia al proyecto “Prevención, Diagnóstico y Tratamiento Quirúrgico de la Papilomatosis Laríngea” de la UMAE Hospital de Especialidades No. 25 del Centro Médico Nacional Noreste en Monterrey, N. L.
 - Un sistema de termorregulación neonatal al proyecto de enfermedades infecciosas neonatales de la UMAE Hospital de Gineco–Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”.
 - Un monitor al proyecto de investigación en Enfermedad de Gaucher Tipo 1 que se realiza en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”.
 - Cuatro ultracongeladores a la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, para utilizarse en el proyecto de investigación interinstitucional de diabetes mellitus tipo 2.

Estas donaciones también han procedido mediante contratos de donación pura, simple, a título gratuito y sin condición alguna, firmados entre la Fundación IMSS y las empresas donantes. Bajo este mismo esquema, la Fundación IMSS

ha donado estos recursos al Instituto Mexicano del Seguro Social para su utilización de acuerdo con lo previsto y aprobado.

Los autores están seguros de que estas donaciones han sido para beneficio de los derechohabientes y contribuyen a que la Fundación IMSS cumpla cabalmente con su misión, su visión y en consecuencia con su responsabilidad social hacia los mexicanos.

RECONOCIMIENTOS Y CAPACITACIÓN PARA EL PERSONAL DE SALUD

Becas de exclusividad

El Consejo Directivo de la Fundación IMSS, A. C. instituyó el programa de becas de exclusividad para 10 investigadores del Instituto Mexicano del Seguro Social. Estas becas tienen el propósito de fortalecer las actividades de investigación médica que se realizan en el ámbito del IMSS para que contribuyan a generar a mediano y largo plazo soluciones a los principales problemas de salud que aquejan a los derechohabientes y por extensión a los mexicanos.

Premio al mérito médico

El Consejo Directivo de la Fundación IMSS, A. C., Afore XXI y la Dirección de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social, con motivo del Día del Médico establecieron el Premio Anual al Mérito Médico IMSS, en los rubros de:

- Atención en medicina familiar y salud en el trabajo.
- Atención en hospitales de segundo nivel (regionales, de zona y de subzona).
- Atención en hospitales de tercer nivel (UMAE y Unidades de Rehabilitación).
- Salud pública.
- Educación en salud.
- Investigación en salud.
- Programa IMSS–Oportunidades (atención en unidades médicas).
- Programa IMSS–Oportunidades (atención en hospitales rurales).

Este reconocimiento consiste en 100 000 pesos mexicanos, medalla y diploma a cada uno de los premiados, y se estableció con la finalidad de estimular la aten-

ción médica de calidad que el IMSS ofrece cotidianamente a sus derechohabientes, desde la prevención, el diagnóstico y la terapéutica hasta la rehabilitación y la reintegración a la vida productiva.

Premio al mérito en enfermería

Se otorga el Día de la Enfermería y se estableció con la finalidad de reconocer y estimular al personal auxiliar y de enfermería, tanto masculino como femenino, del Instituto Mexicano del Seguro Social, por su trascendente participación en la prevención, el diagnóstico, la terapéutica y la rehabilitación en los rubros de:

- Auxiliar de enfermería general o auxiliar de salud pública.
- Enfermero general.
- Enfermero especialista.
- Enfermero Jefe de Piso.
- Personal de confianza de unidades médicas y de las Escuelas de Enfermería.
- Programa IMSS–Oportunidades (unidades médicas rurales).
- Programa IMSS–Oportunidades (hospitales rurales).

Este reconocimiento consiste en 100 000 pesos mexicanos, medalla y diploma a cada premiado. Adicionalmente, la Fundación IMSS y Afore XXI acordaron la homologación de los estímulos para reconocer al personal de enfermería, haciendo entrega de 5 000 pesos mexicanos al personal de enfermería de cada Delegación que hubiera obtenido el puntaje más alto en su evaluación.

Cursos de capacitación y publicaciones

En la Fundación IMSS están convencidos de que los conocimientos adquiridos deben divulgarse entre la comunidad científica. Acordes con su filosofía, realizan acciones para promover y apoyar la investigación científica, educativa y tecnológica en materia de salud mediante la formación y capacitación del personal de salud y de investigación:

- Con el objetivo de unificar criterios en la atención médica de prevención de la diabetes mellitus tipo 2, de promover el autocuidado y el manejo responsable de la salud en la población en general y de generar proyectos de investigación interdisciplinaria que aporten soluciones a este problema de salud pública, la Fundación IMSS y la Dirección de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social han organizado y llevado a cabo

en la Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” dos Foros Nacionales Sobre Diabetes y Sociedad, un Congreso de Prediabetes y Sociedad y uno más denominado Diabetes, Educación y Prevención “El Reto a Vencer”, con la participación de líderes de opinión del IMSS en materia de esta patología. Estos eventos han estado dirigidos a médicos familiares, grupos de ayuda y al público en general. En este contexto, también se está promoviendo un programa de certificación de médicos para el manejo integral de pacientes con diabetes tipos 1 y 2.

- La Fundación IMSS, conjuntamente con la Dirección de Prestaciones Médicas del IMSS, generó cursos institucionales de Ética Clínica y de la Traducción del Conocimiento, con la participación de personal de salud y de investigación del propio IMSS. Estos cursos, a su vez, generaron la publicación de tres libros:
 - *Ética clínica: Una perspectiva transfuncional.*
 - *La traducción del conocimiento: del resultado de la investigación a la aplicación de los servicios de salud.*
 - *Dilemas en ética médica.*
- Con el propósito de fortalecer la generación de proyectos de investigación de carácter internacional, multicéntricos y multidisciplinarios, así como de mejorar la calidad de la atención médica que se presta a los derechohabientes del IMSS, la Fundación IMSS también promueve y apoya la realización de cursos de capacitación en diversos temas de salud para el personal del IMSS. Así, desde su fundación, ha auspiciado cursos y foros sobre *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico (2010), Educación a Distancia (2010), Enfermeras con Calidad y Calidez (2008), Atención a Pacientes con VIH (2008), Eco-Endoscopia (2007) y un curso propedéutico sobre Farmacoeconomía (2005).
- Como parte de la importante labor de evaluación y seguimiento a las diversas investigaciones, programas y proyectos de investigación, sin descuidar las humanidades y su relación con las ciencias de la salud en iniciativas que enlazan historia, filosofía, medicina, enfermedad, salud y ciencia, la Fundación IMSS ha realizado publicaciones especializadas de difusión nacional e internacional. Entre ellas destacan, además de las publicaciones ya mencionadas, los libros *Prediabetes y Sociedad* (2011) y la Colección Platino de temas médicos en colaboración con la Academia Mexicana de Cirugía (2010).
- Como testimonio fehaciente de la riqueza artística y cultural del IMSS, así como de los principios que dieron origen a la seguridad social mexicana y siguen vigentes en el siglo XXI, la Fundación IMSS y la Dirección General del IMSS, con el patrocinio de Afore XXI, Fomento Cultural Banamex, A. C., el Grupo Financiero Mifel y la Fundación Banorte, publicaron en 2007 el libro *Arte y Arquitectura del Instituto Mexicano del Seguro Social.*

LA FUNDACIÓN IMSS PROMUEVE Y FORTALECE LA VINCULACIÓN ENTRE LA CIENCIA, LA MEDICINA Y LA TECNOLOGÍA

En el siglo XXI la ciencia médica depende del uso de la tecnología de vanguardia para optimizar los descubrimientos científicos y generar intervenciones eficientes y eficaces. Para ello se requiere el trabajo armónico entre las comunidades de científicos, médicos y expertos en tecnología, expertos en comunicación y educadores, entre otros, para la investigación y una mejor comprensión de las enfermedades. Este paradigma requiere formas de colaboración diferentes a las actuales para lograr un ambiente propicio para el desarrollo, la validación y la aplicación práctica de tecnologías promisorias para el estudio y la atención de las enfermedades.

Los avances tecnológicos en bioinformática, imagenología, nanotecnología, genómica, proteómica, metabolómica y el estudio de cohortes de poblaciones, entre otros, forman parte del progreso de los esfuerzos para reducir el agobio de las enfermedades. El integrar la tecnología con la ciencia médica contribuirá a mejorar la precisión, reducir los efectos secundarios dañinos, así como a reducir los costos de los procedimientos médicos. En este contexto, en atención a los cambios epidemiológicos, demográficos, carga de enfermedad actual y futura, y eficacia clínica, entre otros aspectos, la Fundación IMSS promueve y apoya la certificación de la calidad de los productos farmacéuticos que se adquieren y se prescriben en el IMSS, determinando su bioequivalencia y su intercambiabilidad, sustentada en rigurosos estudios relacionados con su eficiencia, su calidad y su confiabilidad. En virtud de la infraestructura, el personal especializado y la experiencia del mismo, la Fundación IMSS auspiciará la realización de estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad para la industria farmacéutica nacional e internacional.

Con la incorporación de la biotecnología y la genómica se contribuirá en su momento a optimizar la prescripción de medicamentos a la población usuaria del IMSS, dependiendo de sus características genéticas y para el desarrollo de los proyectos de investigación científica y tecnológica que se realizan en el ámbito del Instituto Mexicano del Seguro Social para beneficio de la salud de los mexicanos.

La Fundación IMSS procurará los recursos financieros y en especie para la vinculación óptima de los avances tecnológicos con la ciencia médica. Promoverá la integración de equipos de científicos en varias disciplinas mediante nuevas estrategias de financiamiento. Establecerá convenios de colaboración con instituciones académicas, la industria biotecnológica y farmacéutica, con agencias gubernamentales y otras fundaciones, para facilitar la aplicación de la tecnología

de punta y reducir la brecha entre el descubrimiento y la aplicación. Esta institución establecerá también convenios de colaboración para la obtención de modelos de experimentación genéticamente modificados, para el estudio de los mecanismos que están alterados en diferentes enfermedades, así como para encontrar mejores formas de prevención y tratamiento terapéutico.

La Fundación IMSS promueve y apoya la vinculación del IMSS con el sector productivo nacional e internacional como un valor agregado, capaz de generar una ventaja competitiva sustentable a través de la investigación, la innovación y el desarrollo tecnológico en materia de salud. Esto, tanto mediante el aprovechamiento y la explotación de los descubrimientos científicos y desarrollos tecnológicos realizados en el IMSS como mediante la incorporación temporal del personal de salud y de investigación a los ámbitos productivos y empresariales. Con el propósito de contribuir a la permanencia, competitividad internacional y desarrollo sustentable del IMSS se promueve y se apoya la vinculación y la participación del personal de salud e investigación en las actividades de instituciones y organismos nacionales e internacionales.

COROLARIO

La labor que lleva a cabo la Fundación IMSS no sería posible sin la colaboración de los distintos sectores sociales involucrados en el mundo de la salud: el Estado, la sociedad civil y las empresas privadas. Sus donaciones son y serán acciones que beneficiarán a la sociedad al fortalecer las actividades de investigación científica y los programas de educación y atención médica que se realizan en el ámbito del Instituto Mexicano del Seguro Social. Esto se debe a que desde hace 70 años el IMSS ha sido el principal promotor de la medicina académica de México, la cual es garante del uso óptimo de la infraestructura, el equipo, los medicamentos y los insumos generados por las donaciones financieras y en especie de los sectores privado y social.

Estos recursos son administrados con responsabilidad, absoluta transparencia y rendición de cuentas por parte de la Fundación IMSS ante las instancias competentes nacionales e internacionales.

En una breve trayectoria se han realizado acciones para contribuir a que los mexicanos tengan una vida más saludable. Servir al IMSS implica servir a millones de mexicanos. Tan alto honor sólo es superado por el compromiso que reviste dar resultados; hacer bien el trabajo y lograr que la gente viva mejor.

El compromiso es precisamente la esencia de la Fundación IMSS, A. C. Compromiso con los trabajadores del Instituto Mexicano del Seguro Social para formar, capacitar y fomentar el desarrollo de investigadores, médicos, enfermeras,

etc. Compromiso con los derechohabientes para equipar con tecnología de punta las unidades médicas y brindar diagnósticos más precisos y oportunos. Compromiso con todos los mexicanos al fomentar programas de investigación que permitan prevenir y controlar las enfermedades, así como desarrollar medicamentos de vanguardia. Compromiso encarnado en el Dr. Jesús Kumate Rodríguez, servidor público ejemplar, hombre de talla universal.

La labor que lleva a cabo la Fundación IMSS es vital para subsanar las dificultades financieras provocadas en el Instituto Mexicano del Seguro Social por las presiones demográficas y por la transición epidemiológica que vive el país. La Fundación IMSS es, sin duda, un motor que puede ayudar al IMSS a enfrentar con éxito los grandes retos del porvenir.

Hay muchas acciones por emprender para proyectar un futuro mejor en salud. Con la convicción de que lo lograremos, nos sentimos seguros de reiterar nuestro lema:

“Fundación IMSS... Invertir hoy por la vida del mañana.”

Proyección al futuro

Jesús Fernando Guerrero Romero, Fabio Abdel Salamanca Gómez

En la actualidad resulta completamente claro que la investigación en salud es un pilar insustituible en las instituciones que pretenden ofrecer los mejores y más elevados niveles de atención médica a quienes requieren sus servicios. La investigación propicia el desarrollo de innovadores procedimientos de prevención, diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y rehabilitación para las patologías que por centurias han alimentado el dolor y el sufrimiento de los seres humanos, y sólo con el irrestricto apoyo a su desarrollo pueden ofrecerse recursos humanos altamente calificados y una compleja infraestructura subyacente para afrontar con éxito los nuevos retos que implican las enfermedades reemergentes y la aparición de patologías inéditas, que sin la preparación adecuada han asolado a la humanidad en el transcurso de la historia.

El porvenir de toda actividad humana requiere ser planteado sobre la base de sus cimientos, en los que se originan las fortalezas y debilidades de las que depende la proyección de su futuro; más allá de los buenos propósitos, son el balance de las fortalezas y las debilidades así como la actitud que se asuma ante ellas lo que determinará el futuro de la investigación en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

En este contexto, las principales fortalezas del área de investigación del IMSS (la institución de salud de mayor magnitud en Latinoamérica) son la solidez y el profesionalismo de su personal, su presencia a lo largo y ancho del país por un enorme esfuerzo de descentralización y desconcentración, su infraestructura física y su campo clínico, así como las relaciones que se han establecido con otras instituciones nacionales e internacionales tanto para la formación de recursos

humanos de alto nivel como para el desarrollo conjunto de proyectos específicos de investigación.

Una de las debilidades, sin embargo, es la falta de reemplazo del personal que se ha jubilado, lo que conduce de manera inevitable al anquilosamiento del personal de salud que realiza investigación, ya que en toda institución es indispensable la incorporación de los jóvenes para asegurar su crecimiento.

Este escenario de fortalezas y debilidades se desenvuelve en el marco de una crisis económica compleja que no sólo afecta al IMSS, sino al país y sus instituciones.

La trayectoria que en apretada síntesis se ha recogido en las páginas precedentes de esta obra revela claramente que la investigación científica del IMSS aporta la mitad de la investigación médica que se genera en el país, que el Instituto ha contribuido de manera relevante a la formación de recursos humanos de alto nivel, que ha desarrollado líneas de investigación de trascendencia internacional cuyos ejemplos paradigmáticos lo constituye la investigación en desnutrición y en amibiasis, y que ha mantenido un foro de difusión científica internacional, la revista *Archives of Medical Research*, cuyo factor de impacto de 2.079 la coloca a la vanguardia de las revistas biomédicas latinoamericanas.

Con el énfasis que en el Instituto se le ha otorgado en los últimos años a la vinculación cada vez más estrecha entre la investigación y la atención a la salud, el futuro de la investigación institucional debe contemplar la creación del Centro de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", la creación de otros Centros de Investigación Biomédica en la geografía nacional y la creación de nuevas Unidades de Investigación Médica. Todo esto debe ir acompañado de una política de otorgamiento de mayor financiamiento a mediano y largo plazos de protocolos de investigación en áreas prioritarias de salud.

