Revista Médica de la Universidad Veracruzana

ISSN: 1870 3267

Investigación, Docencia y Servicio

Instituto de Ciencias de la Salud

Facultad de Medicina Xalapa

Hospital Escuela

Vol. 12 No. 1 Enero - Junio 2012

Revista Médica de la Universidad Veracruzana

Director
Carlos Blázquez Domínguez - Hospital Escuela
Editor
Patricia Pavón León - Instituto de Ciencias de la Salud
Editores Asociados
Rafael Velasco Fernández
Carlos M. Contreras Pérez
Lilia Irene Durán González
Consejo Editorial
Patricia Pavón León - Instituto de Ciencias de la Salud
Irma del Carmen Osorno Estrada - Fac. de Medicina-Xalapa
Director Fundador
José Arenas Benhumea

Indizada:

- **Imbiomed**
- **Latindex**

Diseño interior y formación
Víctor Olivares García - Instituto de Ciencias de la Salud
Diseño Portada
Gabriela Blázquez Bello
Corrección de estilo
Donají Cuéllar Escamilla - Instituto de Invest. Lingüístico-Literarias
Asistente: Iván Partida Partida

Comité Editorial
Instituto de Ciencias de la Salud
Leodegario Oliva Zárate
María Gabriela Nachón García
María del Carmen Gogeascoechea Trejo
María Sobeida Leticia Blázquez Morales
Pedro Guillermo Coronel Brizio
Víctor Landa Ortiz
Facultad de Medicina-Xalapa
Ángel Alberto Casillas Cruz
Armando Méndez Pérez
Lorena de los Ángeles Mendoza Camacho
Pedro Chavarría Xicoténcatl
Francisco Malpica Ramón
Saturnino Navarro Ramírez
Hospital Escuela
Carlos Alejandro Galván Peña
Raúl Martínez Campos
Cynthia Elizabeth Díaz Marte
Cirenia Hernández Trejo
Omar Lagunes Merino
John O. Fleming - Inaternacional Universidad de Wisconsin, U.S.A
Centro Estatal de Cancerología
Lourdes Vega Vega
José Luis Noguera Martínez
Fernando Quistian Navarrete
Edgar Antonio Libreros Morales
Kenneth León Córdoba

Universidad Veracruzana

Rector
Raúl Arias Lovillo
Secretario Académico
Porfirio Carrillo Castilla
Secretario de Administración y Finanzas
Víctor Aguilar Pizarro
Director General de Investigaciones
César I. Beristain Guevara

Revista Médica de la Universidad Veracruzana© es una publicación semestral del Instituto de Ciencias de la Salud, de la Facultad de Medicina -Xalapa y del Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana. Todo material enviado para su publicación será propiedad de la revista. Reserva de Derecho al Uso Exclusivo del Título: 04-2004-063012254500-102. La originalidad de los artículos así como las opiniones expresadas serán responsabilidad de los autores. Toda la correspondencia debe dirigirse al editor de la revista a la siguiente dirección: Instituto de Ciencias de la Salud, Av. Dr. Luis Castelazo Ayala s/n Col. Industrial Ánimas, 91190, Xalapa, Veracruz, México, Tel. (228)8418925, fax 8418926, correos electrónicos: revista_medica@uv.mx, rev_meduv@hotmail.com. Página web: www.uv.mx/rm. Impresa en **AM MULTIMEDIOS,** Edificio Hércules 307 B, Nueva Jalapa, 91097, Tel. 8199006, Xalapa, Ver.

Revista Médica de la Universidad Veracruzana

Enero - Junio 2012

Contenido

> ARTÍCULOS ORIGINALES

- **Perfil hormonal, violencia y suicidio: estudio exploratorio** **6**
  Magda Olivia Pérez-Vásquez, Ana Gloria Gutiérrez-García, Carlos M. Contreras, Noe López-Amador.
- **Frecuencia de daño renal y síndrome metabólico en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 y/o Hipertensión arterial en el primer nivel de atención rural y evaluación de respuesta a tratamiento.** **14**
  Acosta-Leyva Jesús Abraham, Ruiz-Ríos Ricardo, Preza-Martinez Juan Antonio, Calderón-Garcidueñas Ana Laura.
- **Factores de riesgo para Cáncer Cérvico Uterino en pacientes atendidas en el Centro Estatal de Cancerología "Dr. Miguel Dorantes Mesa"** **20**
  Eloísa Domínguez Trejo, Oscar Peralta Zaragoza, Roberto Zenteno Cuevas.
- **Consumo de alcohol y tabaco en adolescentes de secundaria del estado de Veracruz** **25**
  María Sobeida L. Blázquez-Morales, Patricia Pavón-León, María del Carmen Gogeascoechea-Trejo, Paulina Beverido Sustaeta.
- **Control sanitario en la preparación de alimentos en el Centro de Internamiento Especial para Adolescentes (CIEPA), de la población de Palmasola Municipio de Alto Lucero Veracruz México** **32**
  Marcela Rosas Nexticapa, Francisco Solís Páez , Catalina Cervantes Ortega, Claudia Belén Ortega Plannell, Erika Romero Juarez.

> ARTÍCULO DE REVISIÓN

- **Importancia de la sintasas del óxido nítrico en el metabolismo del hueso** **37**
  René Valdez-Mijares, Rebecca E.Franco-Bourland, Alejandra Quintana-Armenta, Lidia Ruiz-Rosano.

> CASO CLÍNICO

- **Disgerminoma anaplásico de ovario con componente trofoblástico** **45**
  Pedro Guillermo Coronel-Brizio, Edna Andrade Pinos, Lucia Vianey Cruz Muño, Patricia Jarquin González.

> COMUNICACIÓN CIENTÍFICA **49**

ARTÍCULO ORIGINAL

Perfil hormonal, violencia y suicidio: estudio exploratorio

Hormonal profile violence and suicide: exploratory study

Magda Olivia Pérez-Vásquez[a,b], Ana Gloria Gutiérrez-García[b,c], Carlos M. Contreras[b,d], Noe López-Amador[e].

Recibido: 24/05/2012 - Aceptado: 27/06/2012

RESUMEN

Introducción. El suicidio es una de las principales causas de muerte. La mayor predisposición del género masculino a cometer suicidio sugiere la participación de las hormonas gonadales. La testosterona parece influir en la impulsividad; la progesterona y el estradiol ejercen acciones ansiolíticas y antidepresivas; sin embargo, la relación entre estas hormonas y la violencia, es aún controversial. **Objetivo.** Comparar los niveles séricos de testosterona, progesterona y estradiol en hombres víctimas de suicidio, deceso con violencia y controles vivos. **Material y métodos.** La testosterona fue determinada por el método de ensayo inmunoenzimático de competencia (ELISA). La progesterona y el estradiol por ensayo inmunoenzimático de micropartículas (MEIA). **Resultados.** Los niveles séricos de testosterona fueron significativamente [$F_{2,30}$ = 5.28, p < 0.01] mayores en los suicidas (8.5 ± 1.30 ng/mL) con respecto al grupo de deceso con violencia (2.3 ± 1.54 ng/mL) y los controles vivos (4.5± 0.98 ng/mL), no hubo diferencias entre estos dos últimos grupos. El nivel sérico de estradiol más alto, se encontró en el grupo suicida (92.6 ± 16.21 pg/mL); mientras que en los controles (45.0 ± 3.10 pg/mL) los valores fueron intermedios y los niveles significativamente [$F_{2,31}$ = 16.05, p < 0.001] más bajos, se encontraron entre quienes fallecieron con violencia (13.5 ± 3.04 pg/mL). No se encontraron diferencias entre los grupos en los niveles séricos de progesterona [$F_{2,31}$ = 0.81, p = 0.45]. **Conclusiones.** El suicidio podría caracterizarse por niveles elevados de testosterona y estradiol, que a su vez podrían relacionarse con un grado alto de impulsividad.

Palabras clave: estradiol, progesterona, suicidio, testosterona

ABSTRACT

Introduction. Suicide is a major cause of death with some differences by gender. The lower female and the higher male predisposition to commit suicide suggests some participation of gonadal hormones. Herein, testosterone seems to influence impulsivity, while progesterone and estradiol exert anxiolytic and antidepressant actions, however, the relationship between these hormones and violence is a controversial issue. **Objective.** We compared serum testosterone, progesterone and estradiol in three male groups: victims of suicide, deceased by violent means, and matched-healthy living controls**. Materials and methods.** Testosterone was determined by enzyme linked immuno assay (ELISA) and progesterone and estradiol by microparticle enzyme immunoassay (MEIA). **Results.** The hormonal profile indicated that serum testosterone levels were significantly [$F_{2, 30}$ = 5.28, p <0.01] higher in suicide (8.5 ± 1.30 ng/mL) than deceased by violent means group (2.3 ± 1.54 ng/mL) and controls alive (4.5 ± 0.98 ng/mL), without significant differences between the last two groups. Serum level of estradiol was the highest in the suicide group (92.6 ± 16.21 pg/mL), intermediate in controls (45.0 ± 3.10 pg/mL) [$F_{2, 31}$ = 5.16, p <0.001] and lowest in those deceased by violent means (13.5 ± 3.04 pg/mL). No differences among groups were detected in serum levels of progesterone [$F_{2, 31}$ = 0.81, p = 0.45]. **Conclusions**. Suicide could be characterized by high levels of estradiol and testosterone, which could be related to a high degree of impulsivity.

Keywords: estradiol, progesterone, testosterone, suicide.

[a] Facultad de Química Farmaceútica Biológica, Universidad Veracruzana, Veracruz, México
[b] Laboratorio de Neurofarmacología, Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, Veracruz, México
[c] Facultad de Psicología, Universidad Veracruzana, Veracruz, México
[d] Unidad Periférica Xalapa, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Veracruz, México
[e] Instituto de Medicina Forense, Universidad Veracruzana, Veracruz, México

Correspondencia:
Carlos M. Contreras
Laboratorio de Neurofarmacología, Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, Dr. Luis Castelazo S/N, km 3.5 carretera federal Xalapa-Veracruz, Col. Industrial Animas, C.P. 91190, Xalapa, Veracruz, México
Tel: 52(228)8418900 ext. 13613, Fax: 52(228)8418918
Correo electrónico: ccontreras@uv.mx, contreras@biomedicas.unam.mx

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de Salud define a la violencia como el uso intencional de la fuerza física o poder contra uno mismo o hacia otras personas. Esta acción causa o al menos tiene altas probabilidades de causar lesiones, muerte, daños psicológicos, trastornos del desarrollo o privaciones. En este contexto, la violencia autoinfligida incluye el suicidio y las autolesiones [1]. El suicidio es una entidad compleja y sus estrategias de valoración, detección de riesgo y prevención se dificultan por el desconocimiento de una definición y clasificación operante[2]; sin embargo, se acepta que la conducta suicida, como un antecedente, va desde la ideación suicida y el intento suicida a la consumación del suicidio[3]. Los factores de riesgo de suicidio que han sido identificados incluyen aspectos que van de algunas enfermedades psiquiátricas, abuso de sustancias, y exposición a eventos estresantes, a algunas alteraciones biológicas[4-9].

El término suicidalidad se refiere a la ocurrencia de pensamientos suicidas (ideación suicida) o conductas suicidas. Las conductas suicidas pueden incluir actos de daño hacia si mismo no fatales, como un intento; o, fatales en los que el suicidio se consuma[10]. Dentro del suicidio consumado, es habitual hacer algunas distinciones. Por el método empleado, se considera suicidio no violento cuando la causa fue alguna sobredosis de medicamentos, de manera que hay cierta pasividad. En el suicidio violento, el deceso ocurre con actividad propositiva que implica la autolesión, por ejemplo, por disparo con arma de fuego o incisión longitudinal de la vena radial[11], aunque la anoxia por ahorcamiento es un método violento y de gran letalidad, y se acude a menudo a esta forma para lograr el suicidio por hombres de diversos países[12].

Notablemente, existe un dimorfismo sexual tanto en los intentos de suicidio como en la consumación del mismo. Mientras que los intentos dominan en el género femenino, es el género masculino el que con mayor frecuencia logra consumar el suicidio[13]. Efectivamente, la mayor tasa de suicidios asociados a la depresión se encuentra en hombres mayores de 50 a 65 años y la tasa se duplica hacia los 85 años de edad[14], lo que sugiere que la función androgénica puede estar alterada en episodios de depresión de severidad moderada a alta[15], implicando a la testosterona y sus metabolitos en el suicidio[16], así como, en la conducta agresiva[17-19], por lo que este esteroide se considera un marcador biológico de estas alteraciones conductuales[20]. Las hormonas gonadales esteroidales tienen una participación relevante en la conducta. Por ejemplo, los niveles plasmáticos de testosterona se relacionan inversamente con la depresión[15,21] y directamente con la agresividad[19,22,23]; mientras que la progesterona tiene acciones ansiolíticas[24,25] y antidepresivas[26], además de que modula algunas conductas agresivas[27]; finalmente, los estrógenos parecen estar relacionados con la cognición, el aprendizaje, la conducta maternal y social, además de ejercer acciones ansiolíticas y antidepresivas[28-31] y modular algunas conductas agresivas[32-34].

La relación directa entre los niveles plasmáticos de estas hormonas esteroidales con el suicidio y la violencia son tema de controversia [16,35-37], en nuestro país, no se han realizado estudios sobre alguna posible relación entre los niveles séricos de progesterona, testosterona y estradiol en el suicidio y en las defunciones ocurridas de manera violenta. Por tanto, el objetivo de este estudio fue determinar si los niveles séricos de progesterona, testosterona y estradiol están alterados en hombres que murieron por suicidio y en individuos que murieron de manera violenta en comparación con sujetos vivos sanos.

MATERIAL Y MÉTODO

Ética

Para la obtención de las muestras de humanos, se siguieron estrictamente los principios internacionales de confidencialidad y de atención médica, tales como la Declaración de Helsinki y este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México. Para el caso de los sujetos del grupo control (vivos y sanos) se solicitó la carta de consentimiento informado.

Diseño

Se realizó un estudio transversal comparativo, de casos y controles.

Grupos de estudio

El estudio se realizó en el Laboratorio de Neurofarmacología del Instituto de Neuroetología, de la Universidad Veracruzana, con apoyo del Instituto de Medicina Forense de la Universidad Veracruzana y de la Dirección de Servicios Periciales. Se formaron tres grupos. El primero fueron víctimas de suicidio (N = 24). El segundo grupo se formó por sujetos cuya causa de deceso fue anemia aguda seguida de choque hipovolémico consecutiva a lesión por arma de fuego (N = 21). El tercer grupo fueron sujetos vivos sanos (N = 22). En la tabla 1, se ilustran las características sociodemográficas y clínicas relevantes de los sujetos incluidos en el estudio. El grupo de sujetos vivos se formó intentando igualar la edad y, en lo posible, otros rasgos sociodemográficos con los dos grupos de individuos fallecidos; sin embargo, siempre estuvimos sujetos a la disponibilidad de casos, por lo que el número de sujetos incluidos en el estudio no fue el mismo para los tres grupos.

Criterios de inclusión.

Suicidio consumado: sujetos del género masculino, cuya causa de la muerte fue mecánica o química, con fines suicidas; de edad

mayor o igual a 13 años y con signos *postmortem* que indicaran no más de 24 horas de haber fallecido.

Deceso con violencia: sujetos del género masculino, cuya muerte ocurrió a causa de un disparo letal de arma de fuego, de edad mayor o igual a 13 años y con signos *postmortem* que menor a 24 horas de haber fallecido.

Sujetos vivos: sujetos del género masculino, sanos, de edad mayor o igual a 13 años y que no estuvieran en tratamiento con medicamentos.

Criterios de exclusión

Edades fuera de rango. Muestras de plasma contaminadas o signos de precipitación de la muestra de plasma. En el grupo de vivos sanos, el rehusarse a participar en el estudio.

Tabla 1. Características de los sujetos incluidos en el estudio de testosterona.

		Sujetos vivos (n = 12)	Deceso con violencia (n = 9)	Suicidio consumado (n = 12)	Estadística
Edad					
Media ± EE		37.0 ± 4.23	28.66 ± 4.05	36.0 ± 4.27	$F_{2,30}$ =1.025
Rango		14 a 65 años	17 a 52 años	13 a 65 años	p = 0.371: NS
Causa de deceso [a] (casos)	Anoxia por ahorcamiento	-	-	9	-
	Anoxia por sumersión	-	-	1	-
	Disparo de arma de fuego	-	9	2	-
Horas de deceso		-	< 4 hr	2-18 hr	-

Características de los sujetos incluidos en el estudio de progesterona y estradiol.

		Sujetos vivos (n = 10)	Deceso con violencia (n = 12)	Suicidio consumado (n = 12)	Estadística
Edad					
Media ± EE		43.20 ± 4.70	31.41 ± 3.50	37.40 ± 4.79	$F_{2,31}$=1.77
Rango		23 a 71 años	17 a 52 años	17 a 72 años	p = 0.18: NS
Causa de deceso [a] (casos)	Anoxia por ahorcamiento	-	-	11	-
	Intoxicación	-	-	1	-
	Disparo de arma de fuego	-	12	-	-
Horas de deceso		-	< 4 hr	2-12 hr	-

[a]Verificado por necropsia

EE: error estándar.

NS: no significativo

Muestras

En las necrocirugías practicadas se obtuvieron muestras de sangre de la vena pulmonar con una jeringa estéril de 10 mL. Se realizó un corte longitudinal sobre la línea torácica medial y se procedió a retirar la parrilla esternocostal. A continuación, se localizó la vena pulmonar, en donde se tomó la muestra. En los sujetos vivos, se localizó una vena del antebrazo, la región se desinfectó con alcohol para introducir la jeringa y realizar la extracción de la muestra, 10 mL de sangre. La sangre fue transferida a tubos Vacutainer ® (sin anticoagulante), y se dejó coagular a temperatura ambiente, luego se centrifugó durante 10 minutos a 3500 rpm (Sol-Bat J-600 centrifuge, Veracruz, México) para separar el suero. El suero fue recogido de inmediato, congelado y almacenado a -20 ºC.

Determinación de niveles séricos de hormonas

ELISA. Para la determinación de los niveles séricos de testosterona se obtuvieron 33 muestras de suero, 12 de sujetos vivos, 9 de deceso con violencia y 12 de suicidio consumado. La determinación sérica de testosterona se realizó empleando la técnica de inmunoensayo enzimático de competencia (ELISA, Microplate Reader, Modelo 550, Bio-Rad Co. Ltd., Tokyo, Japan). El rango de concentración de la curva de calibración de testosterona fue de 0 a 18 ng/mL utilizando reactivos grado analítico (Biokwitech, México) como estándar. Se utilizó reactivo de conejo anti-testosterona, reactivo conjugado de testosterona-HRP, reactivo TMB, solución de paro, micropozos recubiertos con anticuerpos de testosterona y controles (control nivel 1, con testosterona en un rango menor de 2.0 ng/mL y nivel 2, con testosterona en un rango de 7.3 a 17.0 ng/mL). El rango fisiológico considerado fue de 3-10 ng/mL[38].

MEIA. Para la determinación sérica de progesterona y estradiol se obtuvieron 34 muestras (n = 10 de sujetos vivos; n = 12 de deceso con violencia y n = 12 de suicidio consumado). La progesterona y el estradiol se midieron en el plasma por inmunoensayo enzimático de micropartículas (MEIA: reactivos 1938570 y 8552630, respectivamente). Los ensayos por MEIA se corrieron en un Abbott AxSYM® System (64212-104) en el Hospital Escuela de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Veracruzana. La sensibilidad funcional fue de 0.05 mU/L. El rango de concentración de la curva de calibración de progesterona fue de 0 a 37.74 ng/mL y de estradiol de 0 a 1000 pg/mL. La sensibilidad típica es menor de 0.25 nmol/L para la progesterona y de 28 pg/mL para el estradiol. Los valores de referencia considerados para la progesterona fueron de < 0.2 a 3.37 ng/mL[39] y de <20 a 77 pg/mL para el estradiol[40].

Análisis estadístico

Se utilizó un ANOVA de una vía para comparar las variables

sociodemográficas de los grupos experimentales. También se empleó el ANOVA de una vía para comparar los niveles séricos de hormonas esteroidales gonadales. Cuando $p \leq 0.05$, se empleó la prueba de Student-Newman-Keuls como *post hoc*. La prueba de correlación de Pearson se usó para explorar alguna correlación entre los niveles hormonales y la edad de los sujetos, así como la posible relación entre las concentraciones de hormonas y el tiempo transcurrido entre el deceso y la toma de la muestra. Se utilizó el programa de SigmaStat versión 3.5. Los datos se representan como la media ± el error estándar.

RESULTADOS

Los datos sociodemográficos relevantes se detallan en la tabla 1. El tiempo transcurrido entre el deceso y la extracción de la muestra en todos los casos de deceso por violencia fue menor de 4 horas después del atentado por arma de fuego. No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos experimentales atribuibles a la edad [$F_{2,31} = 1.772$, $p = 0.187$]. En el grupo suicida, tampoco se encontró algún impacto del tiempo transcurrido entre el deceso y la toma de la muestra de sangre sobre los niveles de las hormonas evaluadas [progesterona: r = 0.066, $p = 0.838$; testosterona: r = 0.522, $p = 0.082$; estradiol r = -0.223, $p = 0.487$]. Tampoco se encontró relación entre la variable edad y los niveles de progesterona en el grupo de sujetos vivos [r = -0.525, $p = 0.119$], deceso con violencia [r = 0.160, $p = 0.619$] y suicidio consumado [r = 0.247, $p = 0.439$]; así como entre la edad y las concentraciones de estradiol en el grupo de vivos [r = -0.009, $p = 0.980$], deceso con violencia [r = 0.306, $p = 0.333$] y suicidio consumado [r = 0.126, $p = 0.697$].

En cambio, se encontraron diferencias significativas entre los niveles de testosterona y la edad en el grupo de sujetos vivos [r = -0.746, $p < 0.005$], en los que a mayor edad, menores niveles séricos de esta hormona. Este descenso de los niveles séricos de testosterona conforme avanza la edad, no se encontró en el grupo de deceso con violencia [r = -0.220, $p = 0.569$], ni en el grupo suicidio consumado [r = 0.020, $p = 0.949$] (Figura 1).

En cuanto a las comparaciones entre grupos, el ANOVA de una vía no indicó diferencias significativas entre grupos en las concentraciones de progesterona en suero [$F_{2,31} = 0.81$, $p = 0.452$]. En cambio, los niveles séricos de testosterona fueron significativamente diferentes entre los tres grupos [$F_{2,30} = 5.28$, $p < 0.011$]. La prueba *post hoc* Student-Newman-Keuls indicó que las concentraciones de testosterona fueron significativamente mayores ($p < 0.05$) en el grupo de sujetos cuya causa de defunción fue el suicidio, en comparación con los grupos de deceso con violencia y sujetos control, pero entre estos dos últimos grupos no hubo diferencias significativas.

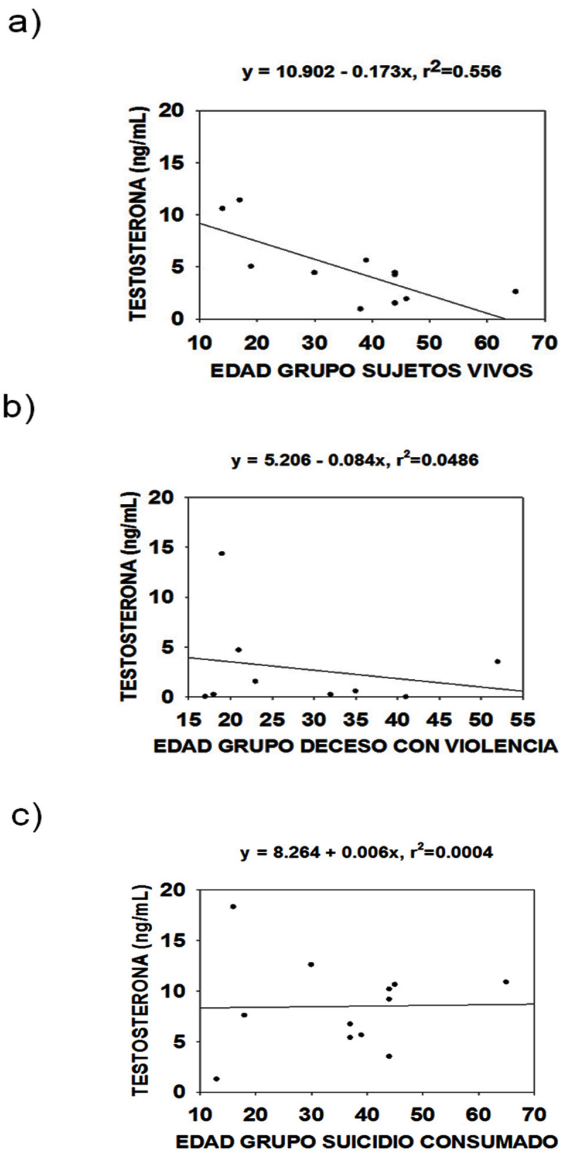


Figura 1. Correlaciones entre la edad y los niveles de testosterona. Se encontró una correlación negativa entre las concentraciones séricas de testosterona y la edad en el grupo de sujetos vivos [r = -0.746, $p < 0.005$] panel 1(a), pero no en el grupo de deceso con violencia [r = -0.220, $p = 0.569$] panel 1(b), o en el de suicidio consumado [r = 0.020, $p = 0.949$] panel 1(c).

Por último, en el ANOVA de una vía se encontraron diferencias significativas en los niveles séricos de estradiol [$F_{2,31} = 16.053$, $p < 0.001$]. La prueba *post hoc* Student-Newman-Keuls indicó que las concentraciones de estradiol fueron significativamente mayores ($p < 0.05$) en el grupo de suicidio consumado, en comparación con los grupos de deceso con violencia y sujetos control; la prueba *post hoc* Student-Newman-Keuls mostró además que, los sujetos del grupo de deceso con violencia tuvieron los niveles séricos de estradiol significativamente más bajos ($p < 0.05$) de los tres grupos (Figura 2).

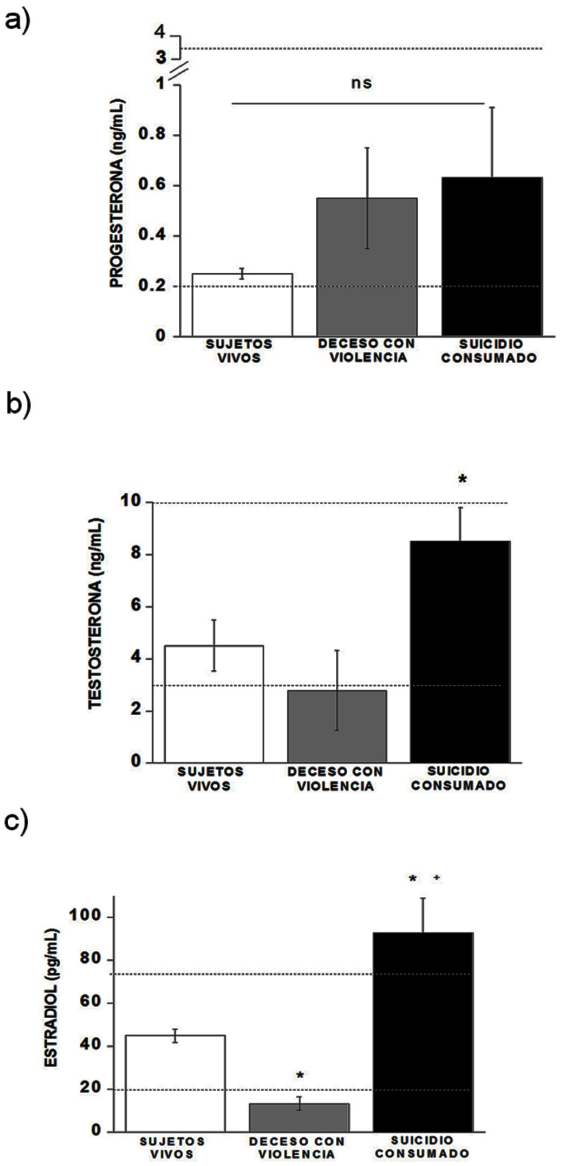


Figura 2(a). Niveles séricos de progesterona. No se encontraron diferencias significativas entre grupos [$F_{2,31}$ = 0.81, p = 0.45, NS]. **2(b).** Niveles séricos de testosterona. En el grupo de suicidio consumado, los niveles séricos de este esteroide fueron más altos (*p < 0.05) que en los grupos de deceso con violencia y sujetos vivos [$F_{2,30}$ = 5.28, p < 0.01]. **2(c).** Niveles séricos de estradiol. El grupo de suicidio consumado tuvo niveles séricos significativamente más altos que los otros dos grupos [$F_{2,31}$ = 16.053, p < 0.001]. * p < 0.05 vs grupo control; + p < 0.05 grupo deceso con violencia vs grupo de deceso por suicidio. Las líneas punteadas indican los valores de referencia para cada hormona.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue comparar los niveles séricos de progesterona, testosterona y estradiol en dos grupos de estudios de necropsia: suicidio consumado y deceso con violencia, con sujetos sanos vivos de edad semejante. Los resultados indicaron ausencia de diferencias en el contenido sérico de progesterona, en cambio, se encontraron niveles séricos elevados de testosterona y estradiol en las víctimas de suicidio y niveles bajos de estradiol en el grupo de deceso con violencia.

En nuestro estudio, los niveles séricos de testosterona y estradiol fueron significativamente más altos en el grupo de suicidio consumado que en los demás grupos. Se considera que los niveles elevados de testosterona se correlacionan con: *i*) indicadores de irritabilidad y agresión verbal más altos que la población en general en pacientes con diagnóstico de depresión mayor o distimia[35]; y, *ii*) con indicadores más altos de ansiedad en sujetos que expresan violencia doméstica y que además abusan del alcohol[41] con respecto a la población sana. El común denominador es la conducta violenta.

En consistencia, se han encontrado niveles altos de testosterona en el líquido cefalorraquídeo en delincuentes, sin relación al consumo de alcohol[41] y en delincuentes impulsivos con trastornos de personalidad antisocial[42], así como en prisioneros procesados por crímenes violentos[22]. Por tanto, es posible que exista una relación entre los niveles de testosterona y la agresividad. Sin embargo, en nuestro estudio no se encontraron diferencias en los niveles séricos de testosterona entre los sujetos que murieron por causa violenta y los controles sanos. El dato relevante es que entre quienes murieron por causa violenta encontramos los niveles más bajos de estradiol. Este esteroide es un paso final en el metabolismo de los esteroides gonadales, de hecho, la testosterona es su precursor metabólico inmediato[43], la síntesis de estradiol a partir de testosterona ocurre merced a la participación de la enzima aromatasa[44]. En efecto, el estradiol también modula conductas agresivas que pueden estar mediadas por la aromatasa, responsable de la conversión de testosterona a estradiol[45] o por el receptor-α de estrógenos[33]. En el presente estudio no se determinó la actividad enzimática, lo cual sería de gran interés en un estudio posterior, dado que existe la posibilidad de una mayor actividad enzimática de aromatasas en los sujetos que murieron por suicido, tomando en cuenta que las acciones previas al deceso, fueron violentas y no por asalto o alguna otra causa fortuita o eventual.

Se ha reportado un incremento en conductas agresivas después de la administración de testosterona y estrógenos, por lo que se ha especulado que la conversión de testosterona a estrógenos modula la conducta agresiva en humanos[32,34], sugiriendo que las aromatasas podrían causar una desregulación en la retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal[46] y provocar así niveles séricos elevados tanto de testosterona como de estradiol en sujetos con vulnerabilidad al suicidio, como lo verifica el presente estudio.

Son escasos los estudios en hombres que intentaron el suicidio, sin lograr consumarlo. En ellos se detectan niveles séricos bajos de testosterona, pero altos de la hormona luteinizante[16].

En cambio, son abundantes los intentos exitosos por relacionar el suicidio con los niveles hormonales en mujeres. Durante la menstruación existe un mayor riesgo de suicidio[47-49]. Lo cual podría tener relación con el hecho de que una característica esencial de la menstruación es la caída de los niveles plasmáticos de estradiol[50]; de hecho, el aumento del estradiol hacia el final de la menstruación es lo que detiene el sangrado menstrual[51]. El estradiol influye poderosamente en la función serotonérgica, ya que aumenta la síntesis de serotonina, modifica la sensibilidad de su receptor y tiene cierta acción inhibidora sobre la enzima responsable de la degradación de la serotonina, la monoamino-oxidasa[52], lo cual apoya la observación experimental de las propiedades ansiolíticas y antidepresivas del estradiol[28,30]. De esta manera el hallazgo de niveles elevados de estradiol, incluso por fuera del rango fisiológico entre quienes fallecieron por suicidio, resulta paradójico, pero vuelve a poner de relieve alguna participación de las enzimas aromatasas en el proceso.

Se asume que quienes han intentado suicidarse y los criminales violentos comparten rasgos de personalidad que sugieren similitudes sustanciales entre la agresión contra sí mismo y la agresión contra los demás[53]. Existe una relación positiva entre los niveles de testosterona y la conducta agresiva e impulsiva[18,20,23]. Más aún, la agresividad se ha asociado con niveles altos de testosterona en no suicidas[41,42]. Para otros autores[53] el perfil de personalidad de quienes han intentado suicidio y sujetos violentos, resulta semejante, destacan la elevada ansiedad como rasgo de personalidad y muy escasa socialización. Sin embargo, es posible que el perfil hormonal de quienes intentan suicidio sea diferente de quienes son agresivos[35], lo que apoya la observación de que no se ha detectado alguna relación entre los niveles de testosterona plasmática y los intentos de suicidio[37], pero si en quienes han consumado el suicidio como demuestran nuestros resultados.

Un dato que en particular llama la atención es el hecho de que en nuestro estudio verificamos que la testosterona sérica disminuye conforme avanza la edad en el grupo de sujetos vivos[54]; sin embargo, tal no ocurrió entre los sujetos víctimas de suicidio, ni en los de deceso por causa violenta (ver, Figura 1). Este dato indica fuertemente que en este tipo de sujetos, la producción de testosterona se mantiene elevada a pesar del avance de la edad y sugiere alguna alteración en la biosíntesis de este esteroide gonadal. La dihidrotestosterona es el metabolito inmediato de la testosterona[55] y este metabolito es muchas veces más activo que la propia testosterona en muchas funciones, su conversión no depende de aromatasas, sino de una α-reductasa[56]. Son pocos los estudios sobre las acciones conductuales de la dihidrotestosterona, pero parece relacionarse con la conducta agresiva en animales y humanos[57-59]. El caso es que esta observación abre la posibilidad de que pueda ser de mayor utilidad el estudio de las enzimas reguladoras de síntesis de hormonas gonadales que los propios niveles séricos de las mismas, lo cual podría explicar al menos en parte la controversia que existe en los datos actuales sobre la relación entre niveles séricos de hormonas gonadales, agresión y violencia.

No se encontraron diferencias en los niveles de progesterona. Este dato puede ser relevante si se toma en cuenta que la progesterona y sus metabolitos, tienen acciones contundentes en el sistema GABAérgico, y por tanto tienen acciones ansiolíticas[25,60,61]. Sin embargo, en el presente estudio, no encontramos diferencias en el contenido sérico de progesterona entre los grupos experimentales, lo cual indica una nula participación de este esteroide en el suicidio y en la defunción causada por recibir una acción violenta; aunque, es evidente que hacen falta más estudios para poder determinar si la progesterona desempeña algún papel en la ansiedad en el género masculino. En la rata Wistar hembras[26,61] y en mujeres[62], ya se tienen datos precisos sobre la capacidad ansiolítica de este esteroide.

Un aspecto que no se incluyó en el estudio y que podría influir en los resultados es el hecho de que no fue posible obtener información sobre uso previo de medicamentos en especial hormonas, antimicóticos, uso crónico de alcohol y otros aspectos que al influir sobre el metabolismo esteroidal, pudieran influir en los niveles hormonales plasmáticos. Otra omisión no menos relevante es el hecho de que en los reportes de las necropsias no se detalló ni el aspecto morfológico externo ni mucho menos sobre la citología hepática. Todo ello podría influir en los resultados, por lo que el presente estudio tiene carácter exploratorio.

Aunque no fue posible obtener algún diagnóstico psiquiátrico, llama mucho la atención el hecho de que en los dos grupos cuyas muestras de plasma se obtuvieron durante la necropsia, los niveles plasmáticos de testosterona no caen con la edad, como fue claramente observado en los sujetos del grupo control, vivos y sanos, lo que abre la posibilidad de que estemos ante un marcador biológico de conductas psicopáticas.

CONCLUSIÓN

Parece existir alguna relación entre los niveles de testosterona y estradiol con la conducta violenta, los niveles son altos entre quienes lograron su propósito suicida, lo cual habla de una mayor decisión y éxito en el impulso de quitarse la vida.

Agradecimientos

Se agradece al Hospital Escuela de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Veracruzana, por la cuantificación de testosterona, progesterona y estradiol.

BIBLIOGRAFÍA

1. World report on violence and health. World Health Organization. Edited by Krug EG, et al. 2002.
2. Gutiérrez-García AG, Contreras CM, Orozco-Rodríguez CHR. El suicidio, conceptos actuales. Salud Mental 2006; 29(5): 66-74.
3. Sharma BR, Sharma A, Bano S. A global public health concern. J Chin Clin Med 2009; 4(6): 353-360.
4. Gutierrez-García AG, Contreras CM y Orozco-Rodríguez CHR. El suicidio y algunos de sus correlatos neurobiológicos. Primera Parte. Salud Mental 2008; 31(004):321-330.
5. Giupponi G, et al. Socioeconomic risk factor and depressive symptoms in alcohol use disorders among male suicides in south Tirol, Italy. J Addict Dis 2010; 29:466-474.
6. Krysinska K y Lester D. Post-traumatic stress disorder and suicide risk: a systematic review. Arch Suicide Res 2010; 14:1-23.
7. Novick DM, Swartz HA y Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. Bipolar Disord 2010; 12:1-9.
8. Jimenez-Treviño L, et al. Endotipos y conductas suicidas. Actas Esp Psiquiatr 2011; 39(1):61-69.
9. Pelkonen M, Karlsson L y Marttunen M. Adolescent suicide: epidemiology, psychological theories, risk factors and prevention. Curr Pediatr Rev 2011; 7:52-67.
10. Heeringen K. The neurobiology of suicide and suicidality. Can J Psychiatry 2003; 48(5): 292-300.
11. Gos T, et al. Tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the locus coeruleus is elevated in violent suicidal depressive patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008; 258: 513-520.
12. Ajdacic-Gross V, et al. Methods of suicide: international suicide patterns derived from the WHO mortality database. Bull World Health Organ 2008; 86(9): 726-732.
13. Borges G, Orozco R, Benjet C, Medina-Mora ME. Suicidio y conductas suicidas en México: retrospectiva y situación actual. Salud Pública 2010; 52: 292-304.
14. Reynolds CF, Kupfer DJ. Depression and aging: a look to the future. Psychiatr Serv 1999; 50(9):1167-1172.
15. Schweiger U, et al. Testosterone, gonadotrophin and cortisol secretion in male patients with major depression. Psychosom Med 1999; 61(3): 292-296.
16. Tripodianakis J, Markianos M, Rouvali O, Istikoglou C. Gonadal axis hormones in psychiatric male patients after a suicide attempt. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2007; 257: 135–139.
17. Olweus D, Mattsson A, Schalling D, Low H. Testosterone, aggression, physical and personality dimensions in normal adolescent males. Phychosom Med 1980; 42(2): 253-269.
18. Higley J, et al. CSF testosterone and 5-HIAA correlate with different types of aggressive behaviors. Biol Psychiatry 1997; 42(4): 305-307.
19. Liu J, Wuerker A. Biosocial bases of aggressive and violent behavior-implications for nursing studies. Int J Nurs Stud 2005; 42(2): 229-241.
20. Sánchez J, et al. Female preschool children. Psychoendocrinology 2000; 25: 773-783.
21. Joshi D, et al. Low free testosterone levels are associated with prevalence and incidence of depressive symptoms in older men. Clin Endocrinol 2010; 72: 232-240.
22. Giammanco M, et al. Testosterone and aggressiveness. Med Sci Monit 2005; 11(4): 136-145.
23. Mehta PH, Beer J. Neural mechanism of the testosterone-aggression relation: the role of orbitofrontal cortex. J Cogn Neurosci 2009; 22(10): 2357-2368.
24. Picazo O, Fernández-Guasti A. Anti-anxiety effects of progesterone and some of its reduced metabolites: an evaluation using the burying behavior test. Brain Res 1985; 680: 135-141.
25. Frye CA, et al. Progesterone´s effects to reduce anxiety behavior of aged mice do not require actions via intracellular progestin receptors. Psychopharmacology 2006; 86: 312-322.
26. Contreras CM, et al. Timig of progesterone and allopregnanolone effects in a serial forced swim test. Salud Mental 2011; 34: 309-314.
27. Schneider J, et al. Progesterone receptors mediate male aggression toward infants. PNAS 2003; 100(5): 2951-2956.
28. Walf AA, Frye CA. A review and update of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdale for anxiety and depression behavior. Neuropsychopharmacology 2006; 31: 1097-1111.
29. Rissman EF. Roles of oestrogen receptors α and β in behavioural neuroendocrinology: beyond yin/yang. J Neuroendocrinol 2008; 20: 873-879.
30. Walf AA. Oestrogen receptor β is involved in the actions of oestrogens in the brain for affective behaviour, but not trophic effects in peripheral tissues. J Neuroendocrinol 2010; 22: 141-151.
31. Parry BL. Manejo óptimo de la depresión perimenopaúsica. Revista del Climaterio 2011; 15(85): 26-36.
32. Finkelstein JW, et al. Estrogen or testosterone increased self-reported aggressive behaviors in hipogonadal adolescents. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(8): 2433-2438.
33. Trainor BC, Greiwe KM, Nelson RJ. Individual differences in estrogen receptor α in select brain nuclei are associated with individual differences in aggression. Horm Behav 2006; 50: 338-345.
34. Trainor BC, Kyomen HH, Marier CA. Estrogenic encounters: how interactions between aromatase and the environment module aggression. Front Neuroendocrinol 2006; 27(2): 170-179.
35. Gustavsson G, Traskman-Bendz L, Higley JD, Westrin A. CSF testosterone in 43 male suicide attempters. Eur Neuropsychopharmacol 2003; 13: 105–109.
36. Butterfield M, et al. Neuroactive steroids and suicidality in posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 2005; 162(2): 380-382.
37. Pérez-Rodríguez MM, et al. Lack of association between testosterone and suicide attempts. Neuropsychobiology 2011; 63: 125-130.
38. Lazarou S, Reyes-Vallejo L, Morgentaler A. Wide variability in laboratory reference values for serum testosterone. J Sex Med 2006; 3: 1085-1089.
39. Wilson DH, et al. Rapid, automated assay for progesterone on the Abbott AxSYM™ analyzer. Clin Chem 1998; 1: 86-91.
40. Abbot Laboratories. Estradiol, Abbot Axsym System. 66-8977/R1. U.S.A. 1997.
41. George DT, et al. Serotonin, testosterone and alcohol in the etiology of domestic violence. Psychiatry Res 2001; 104: 27–37.
42. Virkkunen M, et al. CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 20-27.
43. Garcia-Segura LM. Aromatase in the brain: not just for reproduction anymore. J Neuroendocrinol 2008; 20: 705-712.
44. Czajka-Oraniec I, Simpson ER. Aromatase research and its clinical significance. Endokrinol Pol 2010; 61(1): 126-134.
45. Toda K, et al. A loss of aggressive behaviour and its reinstatement by oestrogen in mice lacking the aromatase gene (*Cyp19).* J Endocrinol 2001; 168: 217-220.
46. Everett JW. Pituitary and hypothalamus: perspectives and overview. Knobil y Neill´s. Physiology of Reproduction. Chapter 26, Volume 1. 3th ed. Academic Press, 2006, pp 1447-1450.
47. Baca-García E, Diaz-Sastre C, De Leon J, Saiz-Ruiz J. The relationship between menstrual cycle phases and suicide attempts. Psychosom Med 2000; 62: 50–60.
48. Baca-García E, et al. Association between the menses and suicide attempts: a replication study. Psychosom Med 2003; 65: 237–244.
49. Baca-García E, et al. A pilot study on a gene-hormone interaction in female suicide attempts. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2003; 253:

281–285.
50. Fourestié V, et al. Suicide attempts in hypo-oestrogenic phases of the menstrual cycle. Lancet 1986; 2(8520): 1357-1360.
51. Moen MH, Kahn H, Bjerve KS, Halvorsen TB. Menometrorrhagia in the perimenopause is associated with increased serum estradiol. Maturitas 2004; 47(2): 151-155.
52. DeBattista C, Smith DL, Schatzberg A. Modulation of monoamine neurotransmitters by estrogen: clinical implications. In: Leibenluft E, editor. Gender differences in mood and anxiety disorders. Review of psychiatry. Vol 18. Washington DC: American Psychiatric Press 1999;137–160.
53. Engström G, Persson B, Levander S. Temperament traits in male suicide attempters and violent offenders. Eur Psychiatry 1999; 14: 278–283.
54. Campusano MC, et al. Comparación de distintos métodos para evaluar la función androgénica en el adulto mayor. Rev Med Chil 2006; 134: 1123-1128.
55. Leping Y, Zhi-Jian S, Ren-Shan G. Inhibitors of testosterone biosynthetic and metabolic activation enzymes. Molecules 2011; 16:9983-10001.
56. Stocco DM, McPhaul MJ. Physiology of testicular steroidogenesis. Knobil y Neill´s. Physiology of Reproduction. Chapter 20, Volume 1. 3th ed. Academic Press, 2006, pp 983.
57. Gorzalka BB, Caira L. Adrenal mediation of intermale aggression maintained by aromatized and reduced metabolites of testosterone. Aggress Behav 1979; 5:143-154.
58. Von der Pahlen B, et al. An exploratory study on self-evaluated aggression and androgens in women. Aggress Behav 2002; 28: 273-280.
59. Von der Pahlen B, Sarkola T, Seppa K, Eriksson CJ. Testosterone, 5 alpha dihydrotestosterone and cortisol in men with and without alcohol-related aggression. J Stud Alcohol 2002; 63(5): 518-526.
60. Gutiérrez-García AG, Contreras CM, Díaz-Meza JL. Cómo actúa la progesterona sobre el sistema nervioso central. Salud Mental 2000; 23(2): 42-47.
61. Rodríguez-Landa JF, et al. Allopregnanolone reduces immobility in the forced swimming test and increases the firing rate of lateral septal neurons through actions on the GABAA receptor in the rat. J Psychopharmacol 2007; 21(1): 76-84.
62. Bitzer J. Progesterone, progestins and psychosomatic health of women. Horm Mol Biol Clin Invest 2010; 3(3): 477-480.

ARTÍCULO ORIGINAL

Frecuencia de daño renal y síndrome metabólico en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 y/o Hipertensión arterial en el primer nivel de atención rural y evaluación de respuesta a tratamiento.

Frequency of kidney damage and metabolic syndrome in patients with type 2 Diabetes mellitus and/or arterial hypertension in a primary care rural service in Mexico and evaluation of response to treatment.

Acosta-Leyva Jesús Abraham[1], Ruiz-Ríos Ricardo[1], Preza-Martinez Juan Antonio[1], Calderón-Garcidueñas Ana Laura[2].

Recibido: 05/06/2012 - Aceptado: 29/06/2012

RESUMEN

En los pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y con hipertensión arterial sistémica (HAS), la morbimortalidad se incrementa con el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) y síndrome metabólico (SM). **Objetivo**: Determinar la frecuencia y estadio de ERC y la frecuencia de SM en pacientes con DM2 y/o HAS y evaluar la respuesta a tratamiento. **Material y métodos**. Estudio longitudinal, observacional, con manipulación farmacológica, efectuado en una cohorte de 63 pacientes del medio rural con diagnóstico de DM2 y/o HAS. Se determinó el filtrado glomerular mediante la fórmula de Cockcroft, se estadificó acorde a la NKF y se diagnosticó SM en base a criterios de NCEP. Los pacientes se manejaron en forma integral de acuerdo a las normas oficiales para DM, HAS, dislipidemias (DL) y SM. Se comparó el control metabólico y la función renal a 6 meses del inicio del manejo. **Resultados**. El 71.4 % padecía DM. 84.3% perteneció al sexo femenino. Se encontraron un 87% de pacientes en estadios II-V de la clasificación de NKF-KDOQI de enfermedad renal crónica. 30.2% presentaron SM. La frecuencia de DL fue de 60.3%. Se observó mejoría de la función renal en sujetos con estadios iniciales II y III con el control de glicemia y de la HAS. **Conclusiones**. La prevalencia de ERC temprana, SM y DL fue alta en esta muestra de pacientes con DM2 y/o HAS, del medio rural. La estimación del filtrado glomerular y de la etapa de ERC mediante la fórmula de Cockcroft, y los criterios ATP III permiten identificación oportuna del compromiso renal. El manejo integral de estos pacientes mejora el control de la función renal y del síndrome metabólico y contribuye a disminuir la morbimortalidad.

Palabras Clave: Enfermedad renal crónica, síndrome metabólico, diabetes mellitus 2, hipertensión, resistencia a la insulina.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) and metabolic syndrome (MS) contribute to mortality in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and systemic arterial hypertension (AH). **Objective**: Determine the frequency and stage of CKD and frequency of MS in patients with T2DM and / or hypertension and assess response to treatment. **Methods**: Observational, prospective and longitudinal study in a cohort of 63 patients with T2DM and / or AH in a rural area. Glomerular filtration was determined using the Cockcroft formula according to the NKF and MS diagnosed based on NCEP ATP III criteria. Patients were treated according to official standards for DM, AH, dyslipidemia (DL) and MS. We compared the metabolic control and renal function at 6 months of starting integral treatment. **Results**: 71.4 % had DM. 84.3% were females. 93.7% were in some stage of renal dysfunction. 30.2% were diagnosed with MS. The frequency of DL was 60.3%. We observed improvement with treatment in renal function in patients with stages II and III. Glycemic and arterial blood pressure control was also observed. **Conclusions**: The prevalence of CKD and MS is high in diabetic and hypertensive patients in a Mexican rural area. Most of the diabetic patients were in early stages of CKD. The detection of glomerular filtration by the Cockcroft formula and ATP III criteria allow identification and improvement of CKD. Integrated management of these patients improves renal function and metabolic syndrome and decreases the morbi-mortality.

Keywords: chronic kidney disease, metabolic syndrome, T2DM, hypertension

[1]Facultad de Medicina, campus Poza Rica
[2]Instituto de Medicina Forense, campus Veracruz
Universidad Veracruzana.

Correspondencia:
Jesús Abraham Acosta Leyva.
Universidad Veracruzana. Facultad de Medicina Campus Poza Rica.
Boulevard Lázaro Cárdenas 801, Colonia Morelos, Poza Rica, Veracruz. C.P 93340
Tel/Fax 01 782 822 1241, Cel. 782 121 4281,
E-mail: drjesusleyva@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la hipertensión arterial sistémica (HAS) son graves problemas de salud en nuestro país. Estas dos patologías están también entre las principales causas de consulta en el primer nivel de atención, por lo que la prevención e identificación de sus complicaciones y la instalación de un tratamiento oportuno son indispensables para disminuir la morbimortalidad por estas causas [1,2].

Dos patologías, la enfermedad renal crónica (ERC) y el síndrome metabólico (SM) se pueden presentar tanto en pacientes con DM y con HAS y contribuyen a la morbimortalidad de estos padecimientos. Se ha calculado que en población mexicana de entre 17-24 años, la prevalencia de SM es de 15.8%, el promedio del índice de masa corporal (IMC) es de 24.1 (desviación estándar = 4.2), y la prevalencia de individuos con sobrepeso y/o obesidad (IMC ≥25) a esa edad es de 39.0% y estas cifras se incrementan en población diabética3. El síndrome metabólico está asociado a obesidad, y se sabe que ésta es factor de riesgo para el desarrollo de HAS y de DM2.

La incidencia de nefropatía diabética está en aumento en todo el mundo. En Estados Unidos, los México-Americanos tienen una alta prevalencia de enfermedad renal terminal[4]. Desafortunadamente, un gran número de pacientes con DM en México, no utilizan los servicios de salud y aun usándolos, la evaluación del daño renal no se realiza en forma temprana y los individuos llegan a los servicios de nefrología en etapas terminales. Sin embargo, la evaluación temprana de pacientes con DM2 y/o HAS para detectar SM y ERC, puede modificar la evolución natural de la enfermedad si se implementan medidas terapéuticas adecuadas. De hecho, el SM contribuye al desarrollo de albuminuria y a la disminución del filtrado glomerular en pacientes con DM y el tratamiento de este síndrome enlentece la progresión de la nefropatía diabética[5]. Valorar estas patologías es importante no solo en poblaciones urbanas, sino en poblaciones rurales, en donde los recursos son limitados y la prevención debe ser la piedra angular del servicio médico.

El SM representa un grupo de factores de riesgo interconectados cuyo mecanismo fisiopatológico es la resistencia a la insulina (RI) con hiperinsulinismo compensador[6]. Dado que no es costeable rastrear a todos los individuos para detectar RI, algunas organizaciones como la "Adult Treatment Panel III" (ATP III), la "Joint Interim Statement" (JIS) y la OMS han propuesto criterios clínicos para el diagnóstico de SM[7]. Estos criterios son relativamente fáciles de aplicar incluso en poblaciones rurales si se cuenta con apoyo de laboratorio[7].

La nefropatía generalmente aparece después de 10 años de evolución de la DM mal controlada. Por otro lado, la HAS es un factor predictivo en la aparición de microalbuminuria en los pacientes con DM[8]. La clasificación de NKF-KDOQI (National Kidney Foundation- Kidney Disease Organization Quality Initiative) incluye 5 estadios de daño renal en el paciente con DM. Estadio 1. Hiperfiltración y renomegalia. (> 90ml/min/1.73m2Sup corporal). Aumento del tamaño renal e hiperfiltración (140% de lo normal), sin excreción urinaria de albumina y presión arterial normal. Estadio 2. Lesiones glomerulares tempranas. (60-80ml/min/1.73m2Sup corporal). Se presenta de 2 a 5 años después del diagnóstico; similar al estadio 1, excepto que en la biopsia renal hay engrosamiento de la membrana basal glomerular y áreas de expansión mesangial; la tasa de FG puede estar normal o aumentada. Estadio 3. Nefropatía diabética incipiente. (30-59ml/min/1.73m2Sup corporal). Se caracteriza por el inicio de la microalbuminuria (30- 300µg/ 24 hrs) y ocurre de 10 a 15 años después del diagnóstico. La filtración glomerular está por debajo de 60ml/min y la presión arterial es normal. Estadio 4. Nefropatía clínica. (15-29ml/min/1.73m2Sup Corporal). Del 30 a 40% de los pacientes alcanza este estadio [8].Esta etapa está caracterizada por proteinuria, severa HAS y disminución acelerada de la filtración glomerular, la cual sin intervención clínica disminuye 1 ml/min/mes. Estadio 5. Falla renal terminal. (<15ml/min/1.73m2Sup Corporal). Se requiere diálisis y trasplante renal.

Para cuantificar la filtración gomerular total existen dos procesos: medirla o calcularla mediante formulas[9,10]. De las ecuaciones para estimar el filtrado glomerular, las más utilizadas son la de Cockcroft- Gault y la derivada del estudio Modification on Diet in Renal Disease (MDRD). La aplicación de estas formulas[2] ha evidenciado la existencia de un número considerable de pacientes con enfermedad renal oculta, es decir con niveles séricos de creatinina en el rango de la normalidad, pero que presentan niveles de filtración glomerular inferiores a 60 ml/min/1.73m2 . Las guías europeas y americanas, recomiendan realizar estudios de laboratorio para la detección oportuna de microalbuminuria en todo paciente diabético[11] .

En resumen, el objetivo de este trabajo fue establecer primero, la frecuencia y grado de enfermedad renal crónica y la presencia de SM en pacientes con DM2 y/o hipertensos y una vez detectados instituir el tratamiento y evaluar a 6 meses la respuesta al mismo en función del mejoramiento de la función renal y el control de peso.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, descriptivo, en una cohorte de 63 pacientes con diagnóstico de DM2 y/o HAS, que acudieron a consulta en la Unidad de Medicina Rural (UMR) 186 Las Cañas, Álamo, Veracruz, México en el periodo de febrero-noviembre 2011. En este centro se

realizan 30 consultas diarias en promedio y se atiende a una población de aproximadamente 2000 individuos. Se revisaron un total de 83 pacientes con diagnóstico de DM2 y/o HAS que acudieron a consulta durante el periodo del estudio. De éstos, 63 cumplieron con los criterios de inclusión y constituyeron el universo de estudio.

El estudio fue aprobado por el comité de bioética e investigación de la Institución y por la Coordinación delegacional programa IMSS-Oportunidades delegación Veracruz-Norte, Todos los participantes firmaron consentimiento informado. Se incluyeron aquellos pacientes con DM2 y/o HAS que accedieron participar, firmaron consentimiento informado, y acudieron a las citas programadas durante los 6 meses de duración del estudio. A los pacientes se les realizó exploración física, incluyendo somatometría y determinación de tensión arterial (TA). El peso se midió con el paciente en ayuno, con ropa ligera, en una báscula calibrada con estadímetro. Se determinó el índice de masa corporal (peso en kilogramos/ talla en metros2) y se estadificó de acuerdo a los criterios de la OMS y la NOM-174-SSA1-1998, para el manejo integral de la obesidad[12].

La TA (sistólica y la diastólica) se determinó en tres ocasiones con un intervalo de cinco minutos, con un baumanómetro de mercurio, después de que el paciente permaneció sentado por más de 15 minutos. En pacientes que presentaron cifras de TA mayor a 130/80 mm Hg se recomendó ajustar tratamiento nutricional con una dieta DASH (Diet aproaches to stop hipertensión)[13] y promoción de ejercicio aeróbico. Quienes no consiguieron controlar sus cifras de TA por debajo de 140/90 mm Hg a pesar del ajuste dietético y actividad física a tolerancia, se ajusto su tratamiento farmacológico acorde a la última revisión del JNC7, al segundo consenso nacional de HAS y a los descritos en la NOM 030 SSA2 1999 para la prevención, tratamiento y control de la HAS [14].

En base a las cifras iniciales de glucosa obtenidas por glucemia capilar o sérica en ayuno se ajustó tratamiento farmacológico en pacientes que obtuvieron determinaciones por arriba de 130 mg dl de acuerdo a la última revisión de las diversas guías internacionales según la American Diabetes Asociation y la NOM 015 SSA2 1994 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes [15] .

Se determinaron mediante método enzimático, las concentraciones séricas de glucosa, urea, nitrógeno ureico, creatinina, colesterol total y triglicéridos en dos momentos, al inicio y al final del estudio. La revisión médica de cada paciente se realizó en la consulta externa de la UMR y se investigó de manera intencional los signos y síntomas compatibles con los diagnósticos de ERC y SM.

Se determinó la filtración glomerular de los pacientes mediante la medición de la creatinina sérica con la ecuación de Cockcroft-Gault para la estimación de la tasa de filtración glomerular por depuración calculada de creatinina= (140-edad) (Peso en kg) / 72 x creatinina plasmática en mg/dl. El resultado se multiplica por 0.85 si el paciente es del sexo femenino. El grado de disfunción renal se estadificó según las guías del NKF KDOQI.

Acorde a los criterios del NCEP ATPIII el diagnóstico de SM se estableció por la existencia de tres o más de los siguientes elementos: glucemia en ayuno igual o mayor a 100mg/dl, DM o recibir tratamiento con antidiabéticos; triglicéridos iguales o mayores a 150mg/dl o recibir tratamiento hipolipemiante; Colesterol total mayor a 200 mg/dl o recibir medicamentos para disminuirlo; TA igual o mayor a 140/90 mm Hg o estar recibiendo tratamiento antihipertensivo; Obesidad visceral con cintura en mujeres mayor a 80cm y hombres >94cm, IMC mayor o igual a 30.

En pacientes que presentaron alguno de los parámetros mencionados se inició tratamiento con dieta personalizada y promoción de actividad física, de no conseguir cifras objetivo se inició tratamiento farmacológico acorde a las guías internacionales actuales y la NOM-037-SSA2-2002, para la prevención, tratamiento y control de las DL [16].

Los pacientes incluidos en el estudio fueron enviados para manejo multidisciplinario a 2do nivel de atención con Medicina Interna y Nutrición en el Hospital Rural IMSS OPORTUNIDADES de la ciudad de Papantla, Veracruz al menos 1 vez durante el presente estudio.

En cada sesión se solicitó la compañía de un familiar del paciente, que comprendiera el plan de tratamiento, para fortalecer la red de apoyo para el paciente. Los pacientes y sus familiares acudieron cada 3 meses para recibir educación grupal por parte del investigador responsable del proyecto, el médico pasante en servicio social encargado de la UMR. La educación incluyó características de la DM, HAS, SM, principales complicaciones, actividad física, tratamiento farmacológico y plan de alimentación adecuado para el enfermo.

Análisis estadístico. Los análisis esadísticos se realizaron con el paquete SPSS versión 17.0.

RESULTADOS

Del grupo estudiado el 68.3% eran mujeres. El 60% de los pacientes eran mayores de 55 años. La distribución en porcentaje por grupo de edad fue: 26-35 = 3.2%, 36-45=11.1%, 46-55=25.4%, 56-65=20.6%, 66-75=34.9% y 76-85= 4.8%.

El peso de acuerdo al IMC presentó la siguiente distribución:, 4.7%, peso inferior al normal; peso normal, 30.2%; sobrepeso, 46%; obesidad grado I, 14.3% y obesidad grado II, 4.8%.

El 60.3% de los pacientes nunca habían fumado y 36.5 % habían sido fumadores. 3.2 % eran fumadores en activo. El 52.4% de los pacientes no ingerían bebidas alcohólicas, el 4.8% consumían alcohol en forma regular y el 42.8% lo habían consumido pero actualmente ya no.

Del total de pacientes estudiados, 33 (52.4 %) eran portadores de DM2, 18 (28.6 %) de HAS y en 12 (19.0 %) coincidieron ambas patologías. La distribución por sexo mostró 10 hombres con DM2, 8 con HAS y dos con ambas enfermedades. En mujeres se estudiaron 23 con DM2, 10 con HAS y 10 con ambas.

Según el número de años de evolución de DM2, 14 pacientes (31.1%) se encontraron en el grupo de < 5 años, 12 (26.6%) de 5 a 9 años, 14 (31.1%) de 10 a 14, 2 (4.4%) de 15-20 y 3 (6.8%) > 20 años de padecer la enfermedad.

En esta población, la frecuencia de DL fue de 60.3% (38 casos). De los pacientes con DL, 23 padecían exclusivamente DM2 y 6 HAS. En 9 pacientes se observó la coincidencia de DM2, e HAS. El control de los pacientes con dislipidemias de acuerdo a la NOM-037-SSA2-2002 se integró al manejo general. Las cifras iniciales y finales de colesterol y triglicéridos se aprecian en el cuadro 1. En relación a colesterol, si bien el 67% de los pacientes con cifras de 250 mg/dl o más disminuyeron sus niveles, los pacientes con cifras menores no mejoraron sus niveles en forma substancial. En relación a triglicéridos hubo una mejora evidente de los niveles hacia cifras menores en aquellos pacientes con niveles de 200 mg/dl o mayores.

Del total de pacientes 30.2% presentaban síndrome metabólico (3 hombres y 16 mujeres). El 89.5% de los pacientes con SM eran diabéticos.

Cuadro 1. Alteraciones lipidicas en 63 pacientes con DM2 y/o HAS.

Valores Md/dl	Colesterol sérico Inicial	Final	TG Sérico Inicial	Final
<100	2 (2.2%)	5 (7.9 %)	6 (9.5%)	9 (14.3%)
100-149	16 (25.4%)	15 (23.8%)	10 (15.9%)	14 (22.2%)
150-199	29 (46.0%)	31 (49.2%)	19 (30.2%)	24 (38.1%)
200-249	10 (15.9%)	10 (15.9%)	13 (20.6%)	7 (11.1%)
250-299	5(7.9%)	1 (1.6%)	8 (12.7%)	6 (9.5%)
300-350	1 (1.6%)	1 (1.6%)	3 (4.8%)	1 (1.6%)
>350			4 (6.3%)	2 (3.2%)
Total	63 (100%)	63 (100%)	63 (100%)	63 (100%)

El 68 y 49 % de los pacientes tenían carga genética para DM2 e HAS, respectivamente. Las cifras iniciales y finales de glucosa en la muestra estudiada se observan en el cuadro 2, y el tratamiento farmacológico implementado en el cuadro 3.

Cuadro 2. Niveles de glucosa sérica (inicial-final) en 63 pacientes con DM2 y/o HAS.

Rango de niveles séricos de glucosa (mg/dl)	Nivel sérico inicial	Nivel sérico final
<60	1 (1.6%)	0
60-99	10 (15.9%)	19 (30.2%)
100-130	14 (22.2%)	33 (52.4%)
131-199	9 (14.3%)	9 (14.3%)
200-249	11 (17.5%)	2 (3.1%)
250-300	10 (15.9%)	
>300	8 (12.7%)	
TOTAL	63 (100%)	63 (100%)

Cuadro 3. Niveles de glicemia finales y uso de fármacos antidiabéticos.

[glucosa] mg/dl	Metf	Glib	Glib + Metf	Insulina + Glib	Insulina + Met	Glib + Metf+ Acarb	Insulina NPH
<60							
60-99*	2		5		1		
100-130	3	1	12	1	3		5
131-199	1		4		1	2	1
200-249			2				
250-300							
>300							
TOTAL	6	1	23	1	5	2	6

Metf: metformina; Glib: glibenclamida; Acarb: acarbosa.
*Un paciente con control dietético y ejercicio en cifras de 60-99, para un total de 45 pacientes diabéticos tratados con medicamentos.

La FG calculada con la formula de Cockcroft representa una estimación de la función renal. Los pacientes fueron estadificados de acuerdo a la clasificación de la NKF KDOQI (cuadro 4). Prácticamente todos los pacientes con DM mostraron algún grado de disfunción renal. Sin embargo, con el manejo integral de acuerdo a la norma oficial, se observó mejoría en la función renal en los pacientes en etapas II y III que pasaron al estadio inmediato inferior en el 18 y 19% de los casos (cuadro 4). Solamente un paciente con estadio IV avanzó a estadio V, paciente que rechazó manejo farmacológico y sustitutivo de la función renal y finalmente murió.

Cuadro 4. Comparación de la función renal en 63 pacientes antes y después de tratamiento integral.

Estadio	Inicio del estudio N (%)	Final del estudio
I	8 (12.7%)	12 (19.0%)
II	22 (34.9%)	24 (38.1%)
III	31 (49.2%)	25 (39.7%)
IV	2 (3.2%)	1 (1.6 %)
V	0	1 (1.6%)
Total	63	63

De los pacientes con SM, 2 (10.5%) se encontraron en estadio I, 7 (36.8%) en estadio II, y 10 (52.7%) en estadio III.
Según el número de años de evolución de HAS 18 pacientes (28.6%) se encontraron en el grupo de < 5 años, 4 (6.3%) de 5 a 9 años, 1 (1.6%) de 15-20 y 7 (11.1%) > 20 años de padecer la enfermedad.

De los 4 pacientes con HAS manejados con monoterapia con clortalidona todos se encontraron con TA Controlada según JNC7. De los 6 pacientes que reciben monoterapia con captopril, 4 estaban controlados. Dentro de los 4 que tomaron nifedipino 1 se encontró en estadio I y 3 controlados. Un paciente con Metildopa estaba controlado; con la combinación de IECA (captopril) + Tiazida (clortalidona) los 7 pacientes estaban controlados; se manejaron pacientes con las siguientes combinaciones: BB (metoprolol) + Tiazida (clortalidona) 1; CADH (nifedipino) + Tiazida (clortalidona) 1 y otra combinación (bloqueador alfa adrenérgico + diurético de asa) 1. Todos estos pacientes estaban controlados. Finalmente, con ARA II (Losartán) se manejaron 5 pacientes, de los cuales 4 se controlaron adecuadamente.

DISCUSIÓN

En este estudio, en pacientes diabéticos e hipertensos se observó una frecuencia alta de DL (60.3%) y de SM (30.2%). Los pacientes mostraron alta frecuencia de daño renal en etapas tempranas. Sin embargo, las modificaciones en el tratamiento mostraron tendencia a la mejoría, corroborada por los resultados de laboratorio en el caso de la glicemia, la función renal, el metabolismo y en el control de la TA.

Dentro de los principales factores de riesgo para acelerar la evolución de la nefropatía se encuentra la hiperglucemia, la HAS, la DL, el tabaquismo y la predisposición genética. Esto concuerda con los resultados del presente estudio donde encontramos que los pacientes con DM2 y con HAS, se encuentran con algún grado de disfunción renal [17].

El control de la glucemia, así como de la presión arterial con los IECA o BRA II, son estrategias terapéuticas esenciales para retrasar la evolución de la enfermedad.

En la población que acude a consulta de control en el primer nivel de atención, especialmente en el área rural, se requiere realizar una evaluación sistemática de la función renal en los pacientes diabéticos e hipertensos para evitar la progresión hacia insuficiencia renal terminal. La implementación de métodos prácticos para la detección temprana de la nefropatía, tales como el cálculo de la FG a través de la fórmula de Cockcroft Gault, proporcionó en este estudio una idea de la función renal y permitió sustentar una terapéutica específica. Por otro lado, la disminución en las cifras del perfil de lípidos con hipolipemiantes orales preserva la tasa de filtración glomerular [18]. Esto concuerda con el presente estudio en donde como resultado de ajuste de tratamiento integral observamos que hubo una discreta regresión hacia estadios iniciales de disfunción renal.

Es por ello que es de vital importancia replantear las estrategias a nivel central.

Los pacientes con dislipidemias no reciben tratamiento farmacológico en la consulta externa del medio rural debido a que este tipo de fármacos no están incluidos en el cuadro básico de medicamentos para 1er nivel de atención y segundo porque la mayoría no cuenta con los recursos para comprarlos. Los pacientes que son derivados al segundo nivel de atención para el manejo de dislipidemia agregada a patologías que incrementan riesgo cardiovascular son devueltos con indicaciones de que se le de tratamiento en la Unidad de Medicina Rural. Algunos estudios han demostrado que las personas con prehipertensión evolucionan a la HAS franca en corto tiempo[19]. La terapia con antagonistas del receptor de angiotensina incrementa el tiempo de aparición de microalbuminuria20 en 23%. Sin embargo, este tipo de medicamento no se incluye en el cuadro básico de 1er nivel.

CONCLUSIONES

La prevalencia de ERC y SM es alta en el medio rural de nuestro país. El grupo etario más afectado es el de 55- 75 años de edad. Es Indispensable incluir hipolipemiantes en el cuadro básico de 1er nivel así como BRA II y diferentes IECAS como complemento de tratamiento de la presión arterial en pacientes con comorbilidades como DM2, ERC, SM, retinopatía diabética, coronariopatías e HAS.

La mayoría de los pacientes diabéticos se encontraron en estadios I al III NKF KDOQI. Predomina la desinformación en los pacientes con respecto al SM y la ERC, la existencia de estadios de daño renal previos a la falla renal terminal, y las medidas necesarias farmacológicas y no farmacológicas para retrasar la velocidad con la que se produce el deterioro de la función renal.

Es indispensable establecer el manejo del paciente basado en metas terapéuticas como objetivo de tratamiento en el medio rural.

La aplicación rutinaria de fórmulas como la de Cockcroft-Gault y los criterios diagnósticos para SM en el primer nivel de atención en México permite identificar estadios iniciales de daño renal para implementar estrategias renoprotectivas, las cuales indudablemente se reflejarán en disminución de la morbimortalidad y de los costos en salud.

AGRADECIMIENTOS

A los Catedráticos y Directivos de la Facultad de Medicina UV Poza Rica y al Programa IMSS- Oportunidades delegación Veracruz Norte, por las facilidades prestadas en la realización de este trabajo de investigación.

BIBLIOGRAFIA

1. Lavalle-González FJ, Chiquete E, de la Luz J, Ochoa-Guzmán A, Sánchez-Orozco LV, Godínez-Gutiérrez SA; the IDMPS-3W collaborative group (Mexico). Achievement of therapeutic targets in Mexican patients with diabetes mellitus. Endocrinol Nutr. 2012 Nov 5. pii: S1575-0922(12)00234-3. doi: 10.1016/j.endonu.2012.07.005.
2. Hernandez-Rodriguez A, Rodriguez-Constantín A, Rodríguez-Beyris R. Enfermedad renal oculta en pacientes con diabetes mellitus. Medisan 2011; 15 (3): 293- 299.
3. Murguía-Romero M, Jiménez-Flores R, Villalobos-Molina R, Méndez-Cruz AR. Estimating the geographical distribution of the prevalence of the metabolic syndrome in young Mexicans.Geospat Health. 2012;6(3):S43-S50.
4. Debnath S, Thameem F, Alves T, Nolen J, Al-Shahrouri H, Bansal S, Abboud HE, Fanti P.Diabetic nephropathy among Mexican Americans.Clin Nephrol. 2012;77(4):332-44.
5. Duran-Perez EG, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Campos-Barrera E, Muñoz-Hernandez L, Gomez-Perez FJ. Treatment of metabolic syndrome slows progression of diabetic nephropathy.Metab Syndr Relat Disord. 2011 Dec;9(6):483-9.
6. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 1039-1049.
7. Hosseinpanah F, Borzooei S, Barzin M, Farshadi M, Sarvghadi F, Azizi F.Diagnostic Values of Metabolic Syndrome Definitions for Detection of Insulin Resistance: Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). Arch Iran Med. 2012 Oct;15(10):606-10.
8. Cooper ME. Effect of losartan: renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J med 2001; 345: 861-9.
9. Mendoza-Romo MA, Ramirez-Arriola MC. Consideraciones para calcular la depuración de creatinina con la fórmula de Cockcroft en pacientes con diabetes. Med Int Mex 2003; 19 (3): 161-4.
10. Treviño-Becerra. ¿Por qué, cómo y para qué medir la filtracion glomerular?. Rev med Inst Mex Seguro Soc 2010; 48 (5): 465- 467.
11. National Kydney Foundation. Normas de práctica clínica y las recomendaciones de práctica clínica para la diabetes y la insuficiencia renal crónica de la KDOQI de la fundación nacional del riñón. Am J Kidney Dis 2007; 49 (suppl 2): s1- s180.
12. Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998, para el manejo integral de la obesidad.
13. Cardona- Muñoz EG, Carranza- Madrigal J et al. Tratamiento. Modificaciones del estilo de vida. Tratamiento farmacológico. Actualización del Consenso Nacional de Hipertensión Arterial. Med Int Mex 2006; 22: 55- 63.
14. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999, para la prevencion, tratamiento y control de la hipertension arterial.
15. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, para la prevencion, tratamiento y control de la diabetes mellitus.
16. Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2002, para la prevencion, tratamiento y control de las dislipidemias.
17. Velazquez- López l, et al. Efecto de la dieta personalizada en el control metabólico y función renal de pacientes con diabetes tipo 2. Rev Med Inst Seguro Soc 2008; 46 (1): 11-18.
18. Morales- Villegas EC, Et al. Manejo de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Complicaciones macrovasculares con foco en enfermedad coronaria aterosclerosa. Med int Mex 2010; 26 (5): 472-484.
19. Campos-Mondragón MG, Et al. Síndrome metabólico y su correlación con los niveles séricos de urea, creatinina y ácido úrico en adultos de Veracruz. Rev Biomed 2010; 21 (2): 67- 75.
20. Haller H, Ito S, Izzo JL, Et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2011; 364 (10): 907- 17.

ARTÍCULO ORIGINAL

Factores de riesgo para Cáncer Cérvico Uterino en pacientes atendidas en el Centro Estatal de Cancerología "Dr. Miguel Dorantes Mesa"

Eloísa Domínguez Trejo[1], Oscar Peralta Zaragoza[2]
Roberto Zenteno Cuevas[3]

Recibido: 16/04/2012 - Aceptado: 04/06/2012

RESUMEN

Introducción: Los estados del sur de México, Veracruz, Colima, Querétaro, Guerrero, Campeche, Puebla, Oaxaca, Chiapas, Tabasco, Yucatán y Quintana Roo presentan el mayor número de casos de cáncer de cuello uterino (CaCu). Cada año, 4.600 mujeres reciben el diagnóstico de CaCu y de estas 4.380 mueren. **Objetivo:** Determinar los factores de riesgo de desarrollar CaCu en pacientes atendidos por el Centro Estatal de Cancerología en la ciudad de Xalapa, Veracruz, durante el período 2008-2009. **Material y métodos:** se realizó estudio de casos y controles, se aplicó un cuestionario a los pacientes con y sin CaCu, a fin de identificar las características de los factores demográficos y el riesgo. **Resultados:** Del total de individuos estudiados (90), 30 fueron pacientes con CaCu (casos) y 60 sin CaCu (controles). La media de la edad en ambos grupos fue 41,08 años. La clasificación histológica del tipo de cáncer fue de: cáncer invasor 77%, 13% adenocarcinoma endometrial, cáncer in situ 7% y el 3% cáncer microinvasor. **Conclusiones:** las variables que se identificaron como factores de riesgo son: inicio de vida sexual activa antes de los 16 años, con un OR de 3,76, el número de parejas sexuales iguales o mayores de dos, con un OR de 19,6, y la falta de uso de métodos anticonceptivos con un OR de 9,67.

Palabras clave: factores de riesgo, cáncer cérvico uterino

ABSTRACT

Introduction: The states of south of Mexico, Veracruz, Colima, Queretaro, Guerrero, Campeche, Puebla, Oaxaca, Chiapas, Tabasco, Yucatan and Quitana Roo present the greatest numbers of cervical cancer (CaCu) cases. Every year 4,600 women are diagnosed with CaCu and 4,380 of them died. **Objective:** Determine the risk factors to develop CaCu in patients attended by the State Center of Cancerology in the city of Xalapa, Veracruz, during the period 2008-2009. **Material and methods:** a study of cases and controls was realized, a questionnaire was applied to patients with and without CaCu, in order to identify the characteristics of the population and risk factors. **Results:** of the total of studied individuals (90), 30 were patient with CaCu (cases) and 60 without CaCu (controls). The average of the age was in both groups 41.08 years. The histological classification of the type of cancer was: invading cancer 77%, endometrial adenocarcinoma 13%, cancer in situ 7% and microinvading cancer 3%. **Conclusions:** the following variables were identified as risk factor: the beginning active sexual life before the 16 years with an OR of 3.76; the number of sexual pairs equal or greater of two, with an OR of 19.6, and the non-use of contraceptive methods with an OR of 9.67.

Key words: Factors of risk, cérvico uterine cancer

[1]Laboratorio de análisis clínicos. Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana
[2]Instituto Nacional de Salud Pública
[3]Instituto de Salud Pública. Universidad Veracruzana

Correspondencia:
Eloísa Domínguez Trejo.
Ernesto Ortiz Medina esq. Córdoba s/n C.P. 91190 Xalapa, Veracruz.
Correo electrónico: elodominguez@uv.mx; asiole2891@gmail.com

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, se estima que existen 500, 000 nuevos casos y 231, 000 muertes al año a nivel mundial, por CaCu es la segunda causa de muerte en el mundo[1], aproximadamente el 80% de los nuevos casos se reportan en países en desarrollo como África, América Latina y Asia; es uno de los principales problemas de salud pública en nuestro país; ocupa el segundo lugar de mortalidad en mujeres de 25 a 64 años de edad.[2] De acuerdo a cifras de la Secretaría de Salud, en el 2008, la tasa de mortalidad por CaCu entre mujeres de 25 a 64 años fue de 15 por cada 100,000 mujeres; cada año se registran 4 mil muertes, lo que se traduce en 12 fallecimientos cada día

En nuestro país, los estados del sur (Veracruz, Colima, Querétaro, Guerrero, Campeche, Puebla, Oaxaca, Chiapas, Tabasco, Yucatán y Quintana Roo), [3] son en los que se presentan un mayor número de casos de cáncer cérvico uterino; a nivel nacional, cada año mueren 4,600 mujeres por este padecimiento, 380 cada mes, 12 cada día y una cada hora.

La población de mujeres de 21 a 65 años en Xalapa en el 2008 fue de 132,434 y en Veracruz fue de 859,152. El total de casos por CaCu y displasias en Xalapa en el 2008 fue de 3,389; los casos por CaCu Invasor en Xalapa en el mismo año fueron 39. En cuanto a la mortalidad por CaCu, en el año 2008, Veracruz ocupo el 5º lugar a nivel nacional con una tasa de mortalidad de 20.5.[1]

El cáncer cérvico uterino (CaCu), es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello del útero; se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución, que se pueden desarrollar en etapas intraepiteliales preinvasoras, evolucionando hasta cáncer invasor.[5] Las lesiones se desarrollan en diferentes etapas: displasia leve, moderada, severa, cáncer in situ y de acuerdo a diversas investigaciones, aproximadamente 10 años después avanza hasta convertirse en cáncer invasor.[5,6,7]

Se considera como factores de riesgo, a las características o exposición de una persona, asociados a la probabilidad de aparición de un proceso patológico; la etiología del CaCu se relaciona con múltiples causas sin embargo, de acuerdo a lo reportado por varios estudios[4,8,9,10] se estima que los factores de riesgo asociados a esta enfermedad pueden ser: edad, consumo de alcohol y tabaco, uso de anticonceptivos, inicio temprano de vida sexual, número de parejas sexuales, factores genéticos, edad del primer embarazo, infección por VPH, hábitos sexuales, condiciones socioeconómicas, analfabetismo, deficiencias nutricionales, ausencia de antecedentes en la citología vaginal. En la presente investigación, se pretende conocer cuáles son los factores de riesgo para desarrollar CaCu en la población que acude al CECan.

OBJETIVO

Determinar los factores de riesgo de desarrollar CaCu en pacientes atendidos por el Centro Estatal de Cancerología en la ciudad de Xalapa, Veracruz, durante el período 2008-2009.

MATERIAL Y MÉTODOS

El tipo de diseño del estudio fue casos y controles, retrospectivo, observacional la selección de la población a estudiar se realizó con base a la presencia del diagnóstico histopatológico confirmado de CaCu (casos), o a la ausencia de CaCu en el diagnóstico (controles).

Se elaboró un cuestionario para la obtención de los datos, los cuales se dividieron como: datos generales, sociodemográficos, hábitos, antecedentes heredofamiliares, actividad sexual y antecedentes ginecológicos; también se llevo a cabo una revisión de los expedientes.

El cuestionario se validó a través de un panel de tres expertos en el tema, posteriormente se realizó una prueba piloto para garantizar la confiabilidad del instrumento. La información se analizó mediante frecuencias absolutas y relativas; para la determinación de factores de riesgo para el desarrollo de CaCu, se utilizaron medidas de asociación como la razón de momios, y también la prueba estadística de x2 cuadrada de asociación y t de student para grupos independientes con intervalos de confianza al 95%.

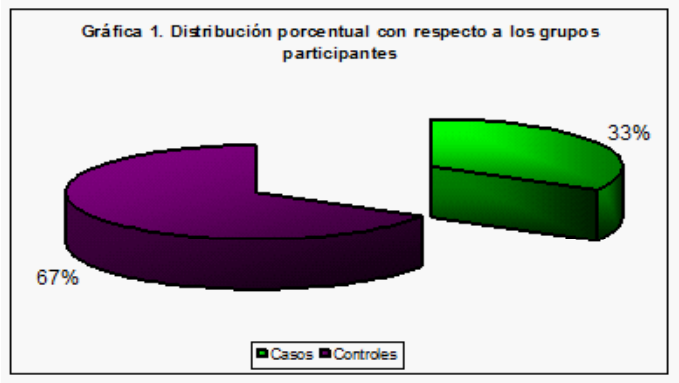
El universo de estudio fue la población de pacientes atendidas en la Clínica de Colposcopía del CECan, con diagnóstico histopatológico confirmado para CaCu y que fueran residentes de la ciudad de Xalapa, Veracruz; de acuerdo a los registros médicos del CECan, en el año 2008 se obtuvieron un total de 30 pacientes con CaCu incluyéndose en el grupo de casos. El grupo control estuvo comprendido por las pacientes que acudieron al Centro de Salud “Dr. Gastón Melo” a realizarse una citología vaginal y cuyo resultado fuera negativo para CaCu. A todos los sujetos de estudio se les proporcionó un consentimiento informado, en donde se les explicaba claramente el procedimiento del estudio y si estaban de acuerdo en participar y se cumplían los requisitos del consentimiento, se procedía a aplicarlo.

Para la selección de los controles se tomó en cuenta un proceso de selección en donde estos deben de estar en riesgo de tener en un futuro el evento de interés (CaCu) además de pertenecer al género femenino y similar grupo de edad, con la finalidad de evitar variables confusoras; se aplicó el apareamiento de dos controles por cada caso, con el propósito de garantizar la eficiencia estadística y con esto disminuir el sesgo relacionado a factores de confusión, no se realizó el ajuste por la edad para no perder esta variable durante el proceso del análisis de la información.

Casos: Mujeres con diagnóstico de CaCu, que acudieron para atención médica al Centro Estatal de Cancerologia (CECan) en la ciudad de Xalapa, Ver. Se incluyeron un total de 30 casos.
Controles: Mujeres que acudieron a realizarse una citología en el Cetro de Salud "Dr. Gastón Melo" y cuyo resultado fue negativo para CaCu. Se incluyeron un total de 60 controles a razón de dos controles por caso.

RESULTADOS

Se encuestó a 30 (33.33%) mujeres que acudieron en el período 2007 - 2008 a la Clínica de Colposcopía del CECan, integrándose en el grupo de casos. Así mismo, se encuestaron a 60 (67%) mujeres que acudieron al Centro de Salud "Dr. Gastón Melo" para realizarse la citología vaginal quedando en el grupo de los controles. (Gráfica 1)



Fuente: Base de datos obtenida del cuestionario para identificar factores de riesgo para CaCu. 2009.

La edad promedio de los casos fue de 45.37 años (DE 9.438) observándose una diferencia con la edad promedio de los controles de 36.78 años (DE 12.175). Entre el grupo de edad comprendido de 30 a 59 años, se puede apreciar un valor de p estadísticamente significativo (≤ 0.05). (Tabla 1)

En cuanto a la escolaridad el 93.4% (23) de los casos, indicó que había estudiado alrededor de 15 años (correspondientes desde educación inicial hasta bachillerato), el mismo número de años de estudio se registró en los controles con 26.4% (24); con respecto al ingreso familiar mensual, el 53.3% (16) indicó obtener menos de $1,000 mensuales en los casos, y en los controles el 81.3% (43) mencionaron que su ingreso familiar mensual era superior a $1,000 mensuales. El 56.6% (17) de los casos mencionó que no estaban casadas, y el 75.8% (78) de los controles indicó el mismo estado civil; se puede apreciar que no estar casada tiene un valor de p significativo de 0.01. (Tabla 1)

El ingreso familiar mensual fue analizado debido a que podría ser una posible variable confusora, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ya que, en los casos el 53.3% tenían un ingreso menor a $1,000 y en los controles el 81.3% por encima de $1,000 mensuales; estos resultados demuestran que en el grupo de los casos el ingreso familiar mensual fue menor en comparación con el grupo de los controles con un valor de p estadísticamente significativo (.04). (Tabla 1)

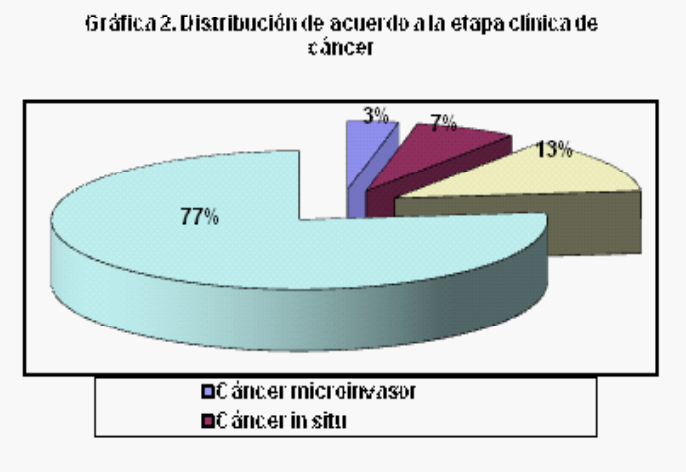
Tabla 1. Características sociodemográficas de la población de estudio

Variables		Casos		Controles		Valor de p
		n= 30	%	n= 60	%	≤ 0.05
Edad	≤29	1	3.3	22	36.66	**
	30 – 39	8	26.6	18	30	0.01
	40 – 49	12	39.9	11	18.33	0.0003
	50 - 59	7	23.3	5	8.33	0.0003
	>60	2	6.6	4	6.66	**
Escolaridad	≤9	7	6.6	16	17.6	0.14
	10 – 15	23	93.4	24	26.4	**
	>16	0	0	20	22	**
Ingreso Familiar Mensual	≤1,000	16	53.3	17	18.7	0.02
	>1,000	14	46.7	43	81.3	**
Estado civil	Casada	13	43.33	12	20	**
	Otro	17	56.66	48	80	0.01

**Sin significancia estadística

Fuente: Base de datos obtenida del cuestionario para identificar factores de riesgo para CaCu. 2009.

En cuanto a la clasificación histológica del tipo de cáncer en los casos se obtuvieron: cáncer invasor 77%, adenocarcinoma endometrial 13%, cáncer in situ 7% y cáncer microinvasor 3%.(Gráfica 2)



Fuente: Base de datos obtenida del cuestionario para identificar factores de riesgo para CaCu. 2009.

El inicio de vida sexual activa, se realizó un análisis con el punto de corte menor o igual de 16 años contra mayor de 16 años, y se encontró un OR de 3.76 y un valor de p estadísticamente significativo de 0.004; el número de parejas sexuales se categorizó como menor o igual a dos contra una pareja sexual, obteniendo un OR de 19.6 y un valor de p estadísticamente significativo de <0.0001. (Tabla 2)

La no utilización de métodos anticonceptivos tiene un riesgo de 9 veces para desarrollar CaCu con un valor de p estadísticamente significativo de 0.011; en cuanto a las variables con pareja sexual, embarazada, primer embarazo antes de los 18 años, más de 4 embarazos, de 1 a 3 años transcurridos desde el inicio de la vida sexual y el primer embarazo, abortos y número de abortos, en el análisis no se identificaron como factores de riesgo. (Tabla 2)

Tabla 2. Estimación de la fuerza de asociación para factores de riesgo reproductivos

Variable	Casos n=30	Controles n= 60	OR	IC al 95%	Valor de p
Edad de inicio de VSA					
≤16 años	16	14	3.76	1.34 – 10.68	0.0004
>16 años*	14	46	0.27	0.09 – 0.75	0.004
Número de parejas sexuales					
≥2	28	25	19.6	3.96 – 131.27	<0.0001
1*	2	35	0.05	0.01 – 0.25	0.000002
Con pareja sexual					
Sí	28	47	3.87	0.74 – 26.89	0.07
No*	2	13	0.26	0.04 – 1.35	0.07
Utilizan métodos anticonceptivos					
Sí*	1	15	0.0	0.00 – 0.82	0.011
No	29	45	9.67	1.22 – 206.58	0.011
Tipo de métodos anticonceptivo utilizado					
Hormonales	1	5	N/A	N/A	N/A
No hormonales*	0	15	N/A	N/A	N/A
Ha estado embarazada					
Sí	30	53	N/A	N/A	N/A
No*	0	7	N/A	N/A	N/A
Edad primer embarazo					
≤18 años	14	17	1.85	0.67 – 5.16	0.18
>18 años*	16	36	0.54	0.19 – 1.49	0.18
Número de embarazos					
1 – 3*	18	8	8.44	2.65 – 27.92	0.00002
≥4	12	45	0.12	0.04 – 0.38	0.00002
Años transcurridos desde el inicio de VSA y primer embarazo					
1 – 3	10	14	1.39	0.47 – 4.11	0.50
4 – 6*	20	39	0.72	0.24 – 2.12	0.50
Abortos					
Sí	10	9	2.44	0.77 – 2.89	0.08
No*	20	44	0.41	0.13 – 1.31	0.08
Número de abortos					
≥2	4	2	2.33	0.22 – 28.43	0.40
1*	6	7	0.43	0.04 – 4.57	0.40

OR= Odds Ratio IC= Intervalo de confianza p= valor de p
* Variable de referencia contra la que se realiza la comparación
Fuente: Base de datos obtenida del cuestionario para identificar factores de riesgo para CaCu. 2009.
N/A= no aplica

En cuanto a las variables ginecológicas, no se identificaron como factores de riesgo ya que el OR, valor de p y el intervalo de confianza al 95% no fueron estadísticamente significativos. (Tabla 3)

En el caso de las variables sobre el conocimiento del virus del papiloma humano y qué es lo que sabe, no se pudo estimar la fuerza de asociación ya que, en los casos el 100% no sabía qué es el virus del papiloma humano, mientras que en los controles, el 26.67% mencionó que si sabía que era el virus del papiloma humano; 9 personas relacionaron al virus del papiloma humano con infecciones de transmisión sexual y 7 personas indicaron que podía provocar el cáncer. Con respecto al antecedente de familiares con diagnóstico de cáncer, no se encontró diferencias significativas entre los casos (5) y los controles (9), la mayoría de los pacientes no sabía si sus familiares tenían el antecedente de cáncer, a lo cual respondieron como "no sé" o "no recuerdo". (Tabla 3)

Tabla 3. Estimación de la fuerza de asociación para factores de riesgo ginecológicos

Variable	Casos n=30	Controles n= 60	OR	IC al 95%	Valor de p
Alguna vez se ha realizo un Papanicolaou					
Sí	10	9	2.83	0.89 – 9.08	0.04
No*	20	51	0.35	0.11 – 1.12	0.04
Edad primer Papanicolaou					
≤19 años	9	4	11.25	0.74 – 361.64	0.03
>19 años*	1	5	0.09	0.00 – 1.36	0.03

Frecuencia para realizarse el Papanicolaou					
1 vez al año	4	3	0.67	0.01 – 21.68	0.77
Cada 6 meses	2	1	1.50	N/A	0.77
Cada 2 años*	4	5	0.40	0.01 – 10.17	0.50
Se encuentra en la menopausia					
Sí	4	6	1.38	0.30 – 6.24	0.63
No*	26	54	0.72	0.16 – 3.39	0.63
Edad de inicio de la menopausia					
≤50años	2	5	0.20	0.00 – 6.34	0.25
>50 años*	2	1	5.00	0.16 – 228.26	0.25
Sabe que es el virus del papiloma humano					
Sí	0	16	N/A	N/A	N/A
No*	30	44	N/A	N/A	N/A
Qué es lo que sabe					
Es una ITS	0	9	N/A	N/A	N/A
Provoca cáncer	0	7	N/A	N/A	N/A
Nada*	30	44	N/A	N/A	N/A

OR= Odds Ratio IC= Intervalo de confianza p= valor de p
*Variable de referencia contra la que se realiza la comparación
N/A= No aplica
Fuente: Base de datos obtenida del cuestionario para identificar factores de riesgo para CaCu. 2009.

CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos se puede afirmar que los factores de riesgo identificados fueron los siguientes:

- ✓ Edad entre 30 a 59 años
- ✓ Ingreso familiar mensual menor a $1,000.00 pesos
- ✓ No estar casada
- ✓ Inicio de la vida sexual activa antes de los 16 años
- ✓ Más de dos parejas sexuales
- ✓ No utilizar métodos anticonceptivos

El hecho de haber encontrado como factores de riesgo para desarrollar CaCu al grupo de edad entre 30 a 59 años, ingreso familiar mensual ≤$1,000, no estar casada, inicio de la vida sexual activa ≤16 años, haber tenido más de dos parejas sexuales y por último no utilizar métodos anticonceptivos, coincide con lo descrito en el modelo determinista modificado, el modelo multicausal y el modelo epidemiológico, los cuales buscan explicar las relaciones entre diversas causas y un efecto, en este caso, el desarrollo del CaCu; se sabe que un efecto puede ser producido por varias causas (modelo determinista modificado), y también que una causa puede ser responsable de múltiples efectos (modelo multicausal), pero actualmente, se requiere de la caracterización de los factores de riesgo (modelo epidemiológico) para poder tomar acciones y medidas adecuadas para prevenir, realizar un diagnóstico oportuno y proporcionar el tratamiento necesario.[3,4,7]

Los resultados que se presentan en esta investigación corresponden a la población que acude a un centro especializado de oncología y en su mayoría residen en la ciudad de Xalapa, Veracruz lo que aporta un panorama sobre el comportamiento de los riesgos para contraer el CaCu en esta población específica, de acuerdo a esto se pueden fortalecer programas de promoción y prevención de la salud con la finalidad de que en un futuro disminuyan los casos de esta enfermedad.

Las principales limitaciones de este estudio fueron el tiempo con el que se dispuso para realizar dicha investigación; no contar con una prueba de biología molecular para realizar la identificación del virus del papiloma humano en muestras de casos y controles; en un futuro se planea continuar con esta parte y realizar un análisis entre las variables demográficas, reproductivas, gineco-obstétricas y los genotipos del VPH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaría de Salud. Subsecretaría de prevención y promoción de la salud. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Mortalidad por Cáncer Cérvico Uterino según entidad federativa y municipio, 2005. [Internet]. 2008 [citado 3 de octubre de 2008]. Disponible en: http://www.generoysaludreproductiva.gob.mx/articulo.php?id_rubrique=9&id_article=1094
2. Jímenez JM. Carcinoma del Cuello Uerino. Fundamentos de Ginecología. México: Editorial Francisco Mendez Cervantes; 1981 281.
3. Secretaría de Salud. Subsecretaría de protección y prevención de la salud. Programa de acción: cáncer cervico uterino 2001.2006 [Internet] ISBN 970-721045-1. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/DOCSAL7104.pdf
4. Fentanes TE, Guevara CE. Citología clínica. 2da ed. México: Editorial La Prensa Médica Mexicana S.A. de C.V; 1990. 227 p.
5. Kumar V, Abbas A.K, Fausto N. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 7° ed. España: Editorial El Sevier; 2007. 956p.
6. Lacruz PC. Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolau a Bethesda 2001) 2008; 36, (1):5-10.
7. Álvarez MH, Perez CE. Causalidad en medicina. Gaceta Médica de México. Medigraphic. 2008; 140(4):467-72.
8. Castañeda IMS, Toledo-Cisneros R, Aguilera-Delgadillo M. Factores de riesgo para cáncer cérvico uterino en mujeres de Zacatecas. Rev de Salud Pública de México. 2008; 40(4):330-38.
9. Lacruz PC. Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolau a Bethesda 2001) 2008;36, (1):5-10.
10. Aguirre HR, Medina CL, Montoya FH, Sandoval LJG, Padilla RM, García SV, et. al. Factores relacionados con el cáncer cervicouterino en el estado de Nayarit, México. Rev de ginecología y obstetricia de México. 2008; 75 (6):311-6.
11. Frías MM, Mohar BA, Bernal SL, Ibarra del Rio M, Ramírez JL. Factores de riesgo asociados a cáncer cérvico uterino. Un estudio de casos y controles. Rev. Inst. Nal. Cancerol. Méx. 1999; 45(4):209-216.

ARTÍCULO ORIGINAL

Consumo de alcohol y tabaco en adolescentes de secundaria del estado de Veracruz

María Sobeida L. Blázquez-Morales[1], Patricia Pavón-León[1], María del Carmen Gogeascoechea-Trejo[1,] Paulina Beverido Sustaeta[1].

Recibido: 24/05/2012 - Aceptado: 22/06/2012

RESUMEN

Objetivo: Identificar el consumo de alcohol y tabaco en adolescentes del estado de Veracruz. **Metodología:** Estudio descriptivo, transversal y observacional; población de estudio: adolescentes de ambos sexos de escuelas secundarias del estado. Variables: sociodemográficas, frecuencia y cantidad del consumo de alcohol y tabaco. El instrumento de medición: cuestionario autoaplicado y anónimo basado en la ENA 2002 y en el Cuestionario de Estudiantes de la UNAM realizado en 2007. **Resultados:** Total de adolescentes encuestados 5,168, de edades entre 11 y 19 años; 50.2% fueron mujeres y 49.6% hombres; 82.1% de la población urbana y 17.9% de la rural. El mayor porcentaje de consumo de ambas drogas se observó en el grupo de edad de 14 a 16 años. Del total de la población han consumido tabaco alguna vez, 38.4% y 11.5 % lo consumen actualmente. En la población rural los porcentajes fueron ligeramente menores para las opciones alguna vez ha fumado y fuman actualmente. En cuanto al sexo fuman más los hombres que las mujeres. Han consumido bebidas alcohólicas alguna vez en la vida, 71.4% y actualmente lo consumen 56.1%; con un porcentaje ligeramente mayor se consumió alguna vez en la vida, más en la población urbana que en la rural e igual para los que consumen actualmente, pero en frecuencia y cantidad de consumo es el mismo para ambas poblaciones. El consumo de alcohol es ligeramente mayor en las mujeres. **Discusión:** La importancia de llevar a cabo este tipo de estudios es conocer el consumo de tabaco y alcohol, ya que son consideradas como la puerta de entrada para las drogas ilegales, por lo que conocer su uso durante la adolescencia es fundamental para diseñar, implementar y evaluar programas preventivos tomando en cuenta las características particulares de esta población.

Palabras claves: adolescentes, consumo de drogas, alcohol, tabaco.

ABSTRACT

Objective: To identify the consumption of alcohol and tobacco in teenagers of the state of Veracruz. **Methodology:** Descriptive, transversal and observational study. Target population: both female and male teenagers from junior high schools of Veracruz. Variables: Social and demographic, frequency and consumption amount of alcohol and tobacco. Measurement instrument: autoapplied and anonymous questionnaire, based on the ENA 2002 and the 2007 UNAM Students' Questionnaire. **Results:** Total of surveyed teenagers: 5,168, age between 11 and 19 years old; 50.2% are woman and 49.6% men; 82.1% urban population and 17.9% rural population. The highest consumption percentage of both drugs is observed in the age group between 14 and 16 years old. From the total of the population, 38.4 % have consumed tobacco at least once and 11.5 % consume it nowadays. In the rural population the percentages are lightly lower for the options "have smoked once" and "smoking nowadays". In terms of sex, men smoke more than women, 71.4% have consumed alcoholic beverages at least once and 56.1%; consume them nowadays; the percentages of the options "have consumed once" and "consuming nowadays" are lightly higher in urban population, but in frequency and consumption amount the percentages are equal for both populations. The consumption of alcohol is lightly higher in women. **Discussion:** The importance of carrying out this sort of studies resides in acquiring knowledge about tobacco and alcohol consumption, since they are considered to be the first step towards illegal drugs, therefore, the identification of their use during the adolescence becomes fundamental for the design, implementation and evaluation of preventive programs, considering the especific characteristics of this population.

Key Words: adolescents, tobacco, alcohol, consumption.

[1]Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México.

Correspondencia:
María Sobeida Leticia Blázquez Morales
Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana
Av. Luis Castelazo Ayala S/N, Xalapa, Ver, México
Teléfono: (228) 8418925
Correo electrónico: sblazquez@uv.mx; sobeida_blazquez@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El fenómeno del consumo, abuso y dependencia de sustancias psicoactivas legales e ilegales muestra una preocupante evolución. Sus principales indicadores revelan un incremento de la prevalencia de consumo, así como una disminución en las edades de inicio, principalmente para las drogas introductorias como el tabaco y el alcohol. Las pautas de consumo en el mundo adolescente y juvenil han sufrido una serie de cambios durante los últimos tiempos, además, se han ido configurando características peculiares, propias de estos grupos de edad, alejadas del modelo adulto y tradicional de consumo. En el contexto internacional, México se ubica entre aquellos países que tienen bajas tasas de consumo entre la población estudiantil, pero que, a su vez, reportan incremento del problema[1]. El uso, abuso y dependencia de estas sustancias tienen un alto costo en la vida saludable y, productividad laboral y escolar, así como en la armonía familiar y la economía del país. Los adolescentes representan alrededor de un 30% del total de la población, por lo que el consumo de drogas en esta población es hoy en día uno de los problemas de salud pública más complejos que enfrenta nuestra sociedad, que se asocia con otros problemas como la violencia familiar y social[2].

El consumo de sustancias adictivas está muy ligado a la etapa de la adolescencia ya que es en ésta donde se presenta mayor desconcierto e inseguridad en cuanto a toma de decisiones, además, por las características típicas de la edad surgen problemas familiares y escolares, así como la curiosidad por vivir nuevas experiencias y esto puede provocar que prueben el primer cigarro, el primer trago de alcohol y hasta la primera droga ilegal. No existe conducta proveniente de los padres que garantice que aunque sea muy asertiva la educación del adolescente, éste no tenga la curiosidad de consumir, ya que son muchos los factores que influyen en esta decisión; por ejemplo, la presión de los pares, considerando que a veces el sentido de pertenencia hacia determinado grupo provoca que el adolescente tome la decisión de probar las drogas.

Para dimensionar la magnitud del problema, se han realizado numerosas e importantes encuestas, entre ellas se encuentran cuatro de carácter nacional y diversas locales, dirigidas de manera especial a estudiantes de secundaria y de bachillerato; encuestas que han permitido mantener un monitoreo del consumo en esta población.

La Encuesta Nacional de Adicciones 2008, refiere que la edad de inicio de consumo de tabaco en la población adolescente es de 13.7 años; en cuanto al alcohol menciona que los jóvenes prefieren bebidas preparadas más que el vino y que es más frecuente beber grandes cantidades de alcohol por ocasión de consumo. Asimismo, comenta que es muy preocupante, que los adolescentes estén copiando los modelos de los adultos y que una proporción importante presenta problemas con su manera de beber, y que el consumo de alcohol entre las mujeres adolescentes va en aumento[3].

Los resultados de la ENA 2008 por entidad federativa Veracruz, reporta que en este estado los fumadores activos en el total de la población constituyen el 14.6% (590,500 personas) localizando a esta entidad en el vigésimo sexto sitio a nivel nacional en consumo de tabaco. Además menciona que, los fumadores activos inician el consumo diario de cigarros en promedio a los 17.4 años[4].

Según una publicación del Consejo Nacional contra las Adicciones (CONADIC, 2009), en nuestro país, el consumo de drogas constituye uno de los principales problemas de salud pública. Los estudios recientes refieren tendencias que apuntan hacia dos vertientes: por un lado, se observa que la edad de inicio en el consumo es cada vez menor; por otro, se registra un aumento en la disponibilidad de drogas lícitas como la venta de cigarrillos por pieza y la obtención de bebidas alcohólicas, en ocasiones adulteradas; así como la facilidad de conseguir drogas ilícitas entre la población estudiantil, derivado de las nuevas estrategias de comercialización de la delincuencia organizada, conocidas como "narcomenudeo" [5].

Las drogas legales se consideran sistemáticamente menos peligrosas que las ilegales. El tabaco y el alcohol son las sustancias que consumen la mayor parte de los estudiantes que presentan índices bajos de percepción de riesgo y los más altos en cuanto a su tolerancia social. En el adolescente dominan las fantasías de omnipotencia donde todo parece posible, no existe la vivencia de riesgo por lo que todo les parece ser accesible y nada parece peligroso, se sobredimensionan los recursos propios de aprendizaje por lo que consideran que solo la experiencia propia es efectiva. Se valorizan especialmente las experiencias compartidas y las informaciones que llegan del grupo de pares, por lo que se desvaloriza la opinión de los padres y profesores. Esto hace especialmente del tabaco y del alcohol, algo que hay que consumir, algo manejable y que puede ponerse al servicio de un disfrute inmediato de la vida, haciendo disminuir así la percepción del riesgo asociado al uso de estas sustancias[6].

Existe evidencia epidemiológica nacional e internacional que reconoce, que el uso ocasional o continuo de alcohol y tabaco, solos o combinados, permanece obstinadamente común entre la gente joven, con mayores prevalencias de uso en el sexo masculino, con mayor número de usuarios de alcohol que de tabaco y mayor preferencia por el alcohol como droga de inicio en los estudiantes de 12 a 19 años de edad; asimismo, muestra que la edad de inicio es una variable fuertemente asociada al consumo de drogas[7].

Un estudio realizado sobre el consumo de alcohol y tabaco en adolescentes de las zonas urbanas marginadas de

México en 2006, reportó que entre los jóvenes de 12 a 21 años de edad existe mayor predisposición en los hombres que en las mujeres, para fumar y tomar bebidas alcohólicas, y que es en los hombres en los cuales se incrementa la prevalencia del consumo de ambas drogas conforme aumenta la edad, además menciona que existe mayor vulnerabilidad de consumir si éstos jóvenes cohabitan con otros adolescentes que consumen[8].

La influencia de diferentes factores puede llevar a la adicción, por ejemplo: genéticos (hay formas de alcoholismo en las que éstos son muy claros), psicológicos (la falta de autoestima, el inadecuado manejo de la angustia, etc.), socioculturales (la permisividad de la sociedad, la influencia de la propaganda, entre otros), la escasa información sobre los daños que el consumo ocasiona a corto, mediano y largo plazo (sobre todo a nivel de la corteza prefrontal en los adolescentes) y fisiológicos (en ciertas personas se produce la neuro-adaptación muy rápidamente). Claramente se permea en nuestra sociedad que estamos ante un fenómeno complejo, que es objeto de estudio de diferentes ciencias y disciplinas, sin embargo, sabemos que falta mucho por hacer[9].

Son estos escenarios los que conducen a seguir investigando sobre el estado actual del consumo de alcohol y tabaco en adolescentes, objetivo general de este estudio, con la finalidad de modificar las estrategias preventivas y actualizarlas al contexto vigente.

El presente estudio es parte de una investigación realizada en las escuelas secundarias del estado de Veracruz para conocer la percepción de riesgo y el consumo de drogas legales e ilegales en los estudiantes de escuelas secundarias, en este artículo se reportan los resultados respecto del consumo de alcohol y tabaco en esta población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo. Se realizó un muestreo multietápico, definiendo a los 8 sectores escolares como los estratos superiores, las escuelas secundarias de cada zona se agruparon en dos estratos: técnicas y generales, a su vez, los alumnos de cada escuela, se estratificaron por grados (primero, segundo y tercero), y posteriormente por grupos (a, b, c), para la aplicación del cuestionario como si fuera un conglomerado. De acuerdo a la estratificación por tipo de escuela, quedaron incluidas 188 escuelas secundarias técnicas (considerando los turnos matutino y vespertino) y 410 secundarias generales, excluyendo a las de trabajadores y con turnos nocturnos. Obteniendo un marco muestral total de 598 escuelas secundarias que conformaron nuestra población objetivo. El tamaño de muestra se calculó para 75 escuelas y mediante la fórmula para proporciones se repartieron para cada tipo de escuela (técnica o general) ambas con la ayuda del Programa para *el Análisis Epidemiológico de Datos Tabulados Epidat Versión 3.0.*

La población de estudio fueron los adolescentes de ambos sexos, de 11 a 19 años de edad, que cursaban primero, segundo o tercer grado de secundaria en la escuela seleccionada, tanto del turno vespertino como del matutino, de zona rural o urbana y que estuvieran presentes en el grupo incluido, el día del levantamiento de la encuesta.

Las variables considerados fueron: sociodemográficas, frecuencia y cantidad del consumo de alcohol y tabaco.

El instrumento de medición fue un cuestionario autoaplicado y anónimo basado en la ENA 2002 y en el Cuestionario de Estudiantes de la UNAM realizado en 2007. El cuestionario se validó a través de la revisión por expertos en el tema y la aplicación de una prueba piloto en donde se evaluó la medición de los ítems y el procedimiento de aplicación del mismo. La confiabilidad del cuestionario se validó por medio de la prueba de Coeficiente Alfa de Cronbach utilizando el programa SPSS 19. Se obtuvo un valor de 0.886, el resultado se interpretó como que el instrumento elaborado es altamente confiable, tomando en cuenta que los niveles para una adecuada interpretación de fiabilidad para esta prueba reportan un coeficiente de 0.80 a 0.90. El instrumento contiene un total de 47 ítems, con opciones de respuesta Tipo Escala Likert, y con medición tipo cualitativo, nominal y de razón.

El procedimiento que se llevó a cabo para recopilar la información fue el siguiente: se capacitó a los encuestadores para la aplicación del instrumento; se aplicó el cuestionario a los adolescentes de las secundarias del estado de Veracruz cubriendo los municipios de Coatzacoalcos, Minatitlán, Córdoba, Orizaba, Veracruz, Boca del Río, Xalapa, Tuxpan y Poza Rica, previamente los jóvenes fueron informados de que toda la información recopilada sería confidencial.

El análisis de los datos se llevó a cabo por medio del software estadístico SPSS para Windows versión 19, por medio del cual se obtuvieron las estadísticas univariadas para las variables sociodemográficas, así como también de los datos sobre consumo del alcohol y tabaco. Se realizaron tablas de contingencia para hacer el cruce de variables y así poder obtener comparaciones de acuerdo a la edad, al sexo (hombre, mujer) y al tipo de población (rural o urbana). Posteriormente se realizó un análisis de correspondencias por medio de las tablas de contingencia obtenidas para poder conseguir un punto de vista gráfico de las relaciones de dependencia e independencia del conjunto de variables observadas.

RESULTADOS

La muestra se conformó con 5,168 adolescentes provenientes de los nueve municipios mencionados anteriormente, agrupados por zonas: Coatzacoalcos-Minatitlán (1)¸ Córdoba-Orizaba (2), Tuxpan-Poza Rica (3), Veracruz-Boca de Rio (4) y Xalapa (5). En la zona uno se encuestaron un total de 1,040 adolescentes, en la dos 844, en la tres 1,154, zona cuatro 921 jóvenes y en la cinco 1,209.

La edad de los alumnos incluidos en la muestra fluctúo entre los 11 y los 19 años; 32% de 14 años, 28.6% tenían 13 años y 26.5% de 15 años de edad. Con una media de 13.9 años. En lo que se refiere al sexo, 50.2% fueron mujeres y 49.6% hombres. En cuanto al tipo de población, 4,254 (82.1%) pertenecían a población urbana y 923 (17.9%) a la rural. De los estudiantes encuestados, 74.6% (3,854) correspondían al turno matutino y 25.4% (1,314) al vespertino. Cursaban el primer año de secundaria 35.1%, el segundo 33.1% y el tercer año 31.8%. (Tabla 1)

Tabla 1. Variables sociodemográficas en los estudiantes de secundaria encuestados.

TABLA RESUMEN			
EDAD		Frecuencia	Porcentaje
	11	4	.1%
	12	411	8.0%
	13	**1479**	**28.6%**
	14	**1654**	**32.0%**
	15	**1324**	**25.5%**
	16	252	4.9%
	17	35	.7%
	18	6	.1%
	19	3	.1%
MEDIA		**13.90**	
DESVIACIÓN ESTÁNDAR		**1.28**	
SEXO			
	Hombre	2557	49.6%
	Mujer	2599	50.2%
	No contestó	12	0.2%
POBLACIÓN			
	Rural	923	17.9%
	Urbana	4245	82.1%
TURNO			
	Matutino	3854	74.6%
	Vespertino	1314	25.4%
AÑO ESCOLAR			
	Primero	1814	35.1%
	Segundo	1711	33.1%
	Tercero	1643	31.8%
	Total	5168	100.0%

Fuente: Encuesta sobre consumo de drogas legales en adolescentes del estado de Veracruz 2011.

En cuanto al consumo de tabaco, 38.4% de los adolescentes entrevistados manifestaron que habían fumado tabaco *alguna vez en la vida* y el 61.4% de los alumnos respondió que no. De los que respondieron que si habían fumado (38.4%), 11.5 % expresaron que lo hacían actualmente y 88.3% que no. En lo que se refiere a los que fuman actualmente, 7.4% (380) no fuman a diario, 2.9% (150) fuman de 1 a 5 cigarrillos al día, 0.5% (24) fuman de 6 a 10 cigarros al día e igual porcentaje manifestó fumar más de 20 cigarrillos al día, 0.2 (11) dijeron fumar de 11 a 20 cigarros al día.

Respecto al consumo de tabaco de acuerdo al tipo de población, 66% de los adolescentes encuestados de la población *rural* mencionaron *no* haber fumado alguna vez en su vida y 33.8% refirió *si* haberlo hecho; de la población urbana 60.4% dijo que *no* y 39.4% que *sí.* Fumaban actualmente 592 (11.5%) estudiantes de la población total, 8.3% (77) de la población rural y 12.1% (515) de la urbana. De los jóvenes que si fuman, en la población rural 54.5% no fumaban a diario, 37.7% fuman de 1 a 5 cigarrillos al día y 6.5% de 6 a 10 al día; en la población urbana 65.6% no fuman a diario, 23.5% fuman de 1 a 5 cigarros al día, 4.9% más de 20 al día, 3.7% de 6 al 10 cigarros al día. (Tabla 2)

Tabla 2. Consumo de tabaco por tipo de población
¿Has fumado alguna vez en tu vida?

		Población				Total	
		Rural		Urbana			
		Fr	%	Fr	%	Fr	%
	SI	**312**	**33.8**	**1672**	**39.4**	**1984**	**38.4**
	NO	609	66.0	2565	60.4	3174	61.4
	NO CONTESTÓ	2	0.2	8	0.2	10	0.2
TOTAL		923	100	4245	100	5168	100

¿Fumas actualmente?

		Población				Total	
		Rural		Urbana			
		Fr	%	Fr	%	Fr	%
	SI	**77**	**8.3**	**515**	**12.1**	**592**	**11.5**
	NO	844	91.4	3721	87.7	4565	88.3
	NO CONTESTÓ	2	0.2	9	0.2	11	0.2
TOTAL		923	100	4245	100	5168	100

Cigarrillos que fumas al día

		Población				Total	
		Rural		Urbana			
		Fr	%	Fr	%	Fr	%
	NO FUMO DIARIO	**42**	**54.5**	**338**	**65.6**	**380**	**64.2**
	DE 1 A 5	29	37.7	121	23.5	150	25.3
	DE 6 A 10	5	6.5	19	3.7	24	4.1
	DE 11 A 20	0	0.0	11	2.1	11	1.9
	MÁS DE 20	0	0.0	25	4.9	25	4.2
	NO CONTESTÓ	1	1.3	1	0.2	2	0.3
TOTAL		77	100	515	100	592	100

Fuente: Encuesta sobre consumo de drogas legales en adolescentes del estado de Veracruz 2011.

En el análisis de los resultados con relación al sexo y al consumo de tabaco se observó que, 42.7% de los hombres y 34.1% de las mujeres dijeron *haber fumado alguna vez en la vida.* Actualmente fuman 13.3% hombres y 9.6% mujeres; de éstos 58.9% de los hombres y 71.6% mujeres mencionaron no fumar a diario y, 40.8% hombres y 28% dijeron fumar a diario, de estos últimos 26.7 % hombres y 23.6% mujeres expresaron fumar de 1 a 5 cigarrillos al día. (Tabla 3)

Tabla 3. Consumo de tabaco de acuerdo al sexo
¿Has fumado alguna vez en tu vida?

	Sexo						Total	
	Hombre		Mujer		No contestó			
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
SI	**1093**	**42.7**	**886**	**34.1**	5	41.7	**1984**	**38.4**
NO	1458	57.0	1709	65.8	**7**	**58.3**	3174	61.4
NO CONTESTÓ	6	0.2	4	0.2	0	0	10	0.2
TOTAL	2557	100	2599	100	12	100	5168	100

¿Fumas actualmente?

	Sexo						Total	
	Hombre		Mujer		No contestó			
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
SI	**341**	**13.3**	**250**	**9.6**	1	8.3	**592**	**11.5**
NO	2209	86.4	2345	90.2	**11**	**91.7**	4565	88.3
NO CONTESTÓ	7	0.3	4	0.2	0	0	11	0.2
TOTAL	2557	100	2599	100	12	100	5168	100

¿Fumas a diario?

	Sexo						Total	
	Hombre		Mujer		No contestó			
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
NO FUMO DIARIO	**201**	**58.9**	**179**	**71.6**	0	0	**380**	**64.2**
FUMO A DIARIO	139	40.8	70	28	1	0.3	210	35.1
NO CONTESTÓ	1	0.3	1	0.4	2	100	2	0.7
TOTAL	341	100	250	100	2	100	592	100

Cigarrillos que fumas al día

DE 1 A 5	**91**	**26.7**	**59**	**23.6**	**0**	**0**	**150**	**25.3**
DE 6 A 10	19	5.6	5	2.0	0	0	24	4.1
DE 11 A 20	6	1.8	4	1.6	1	100	11	1.9
MÁS DE 20	23	6.7	2	0.8	0	0	25	4.2
TOTAL	139	100	70	100	1	100	210	100

Fuente: Encuesta sobre consumo de drogas legales en adolescentes del estado de Veracruz 2011.

En lo que se refiere al consumo de bebidas alcohólicas, de los 5168 estudiantes entrevistados, 3688 (71.4%) manifestaron haber consumido alcohol *alguna vez en la vida* y 1470 (28.4%) dijeron no haberlo consumido. De los que sí lo han consumido, 43.7% mencionaron que no lo toman actualmente y 56.1% expresaron que si lo consumen, de éstos últimos la frecuencia de consumo en los últimos 12 meses fue la siguiente: 18.6% una vez al año, 11.9% de 3 a 4 veces al año, 9.3% una vez al mes, 6.5% de 2 a 3 veces al mes, 5.3% de 1 a 2 veces a la semana, 2.6% de 3 a 4 veces a la semana, y 1% dijo consumirlo diariamente.

En cuanto al consumo de *bebidas alcohólicas* y el tipo de población*,* 66.6% adolescentes de la población rural y 72.4% de la urbana manifestaron *alguna vez haber consumido;* los que actualmente lo toman son 48.8% de la población rural y 57.7% de la urbana. En lo que respecta a la frecuencia del consumo de bebidas alcohólicas en los últimos 12 meses, en los adolescentes que dijeron tomarlo actualmente, los resultados manifiestan que: en la población rural el mayor porcentaje fue para la opción *una vez al año* con 36.7%, seguido de 21.3% para el consumo de *3 a 4 veces al año* y 15.6% para *una vez al mes*; en la urbana igualmente el mayor porcentaje es de 32.5% para *una vez al año,* 21.1% para 3 a 4 *veces al año* y 16.7% para el consumo *una vez al mes. El* número de copas que registra un mayor porcentaje *en un día típico en el que beben* es de 1 a 2 copas tanto en la población rural como urbana. (Tabla 4)

Tabla 4. Consumo de bebidas alcohólicas por tipo de población
¿Alguna vez has consumido alcohol?

	Población				Total	
	Rural		Urbana			
	Fr	%	Fr	%	Fr	%
SI	**615**	**66.6**	**3073**	**72.4**	**3688**	**71.4**
NO	307	33.3	1163	27.4	1470	28.4
NO CONTESTÓ	1	0.1	9	0.2	10	0.2
TOTAL	923	100	4245	100	5168	100

¿Tomas alcohol actualmente?

	Población				Total	
	Rural		Urbana			
	Fr	%	Fr	%	Fr	%
SI	**450**	**48.8**	**2448**	**57.7**	**2898**	**56.1**
NO	472	51.1	1787	42.1	2259	43.7
NO CONTESTÓ	1	0.1	10	0.2	11	0.2
TOTAL	923	100	4245	100	5168	100

¿Con que frecuencia has consumido bebidas alcohólicas en los últimos 12 meses?

	Población				Total	
	Rural		Urbana			
	Fr	%	Fr	%	Fr	%
A DIARIO	4	0.9	47	1.9	51	1.8
3 A 4 VECES A LA SEMANA	25	5.6	110	4.5	135	4.7
1 A 2 VECES A LA SEMANA	41	9.1	232	9.5	273	9.4
2 O 3 VECES AL MES	39	8.7	299	12.2	338	11.7
UNA VEZ AL MES	70	15.6	409	16.7	479	16.5
3 A 4 VECES AL AÑO	96	21.3	517	21.1	613	21.2
UNA VEZ AL AÑO	**165**	**36.7**	**796**	**32.5**	**961**	**33.2**
NO CONTESTÓ	10	2.2	38	1.6	48	1.7

TOTAL		450	100	2448	100	2898	100

Número de copas registrado en un día típico en el que bebes.

	Población				Total	
	Rural		Urbana			
	Fr	%	Fr	%	Fr	%
DE 1 A 2 COPAS	**197**	**43.8**	**1200**	**49.0**	**1397**	**48.2**
DE 2 A 4 COPAS	90	20.0	453	18.5	543	18.7
DE 4 A 6 COPAS	58	12.9	276	11.3	334	11.5
MÁS DE 6 COPAS	95	21.1	457	18.7	552	19.0
NO CONTESTÓ	10	2.2	62	2.5	72	2.5
TOTAL	450	100	2448	100	2898	100

Fuente: Encuesta sobre consumo de drogas legales en adolescentes del estado de Veracruz 2011.

El consumo de bebidas alcohólicas de acuerdo al sexo arrojó los siguientes datos: 71.9% de los hombres y el 70.8% de las mujeres mencionaron haber consumido *alguna vez en su vida.* El consumo actual fue reportado en 56.1% de los estudiantes, 56% hombres y 56.2% mujeres; de esta población que toma actualmente, 32.6% de los hombres y 33.8% de las mujeres expresaron consumirlo *una vez al año*, 19.8% de los hombres y 22.4% de la mujeres consumen alcohol *3 a 4 veces al año*. De acuerdo al número de copas en un día típico en el que beben, 44.8% de los hombres y 51.6% de las mujeres dijeron tomar de *1 a 2 copas*, 17.2% de los hombres y 20.2% de las mujeres toman de 2 a 4 copas, y 24% hombres y 14% de las mujeres consumen más de 6 copas en un día. (Tabla 5)

Tabla 5. Consumo de bebidas alcohólicas en relación al sexo.

¿Alguna vez has consumido alcohol?

	Sexo						Total	
	Hombre		Mujer		No contestó			
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
SI	**1839**	**71.9**	**1841**	**70.8**	8	66.7	**3688**	**71.4**
NO	714	27.9	752	28.9	4	33.3	1470	28.4
NO CONTESTÓ	4	0.2	6	0.2	0	0	10	0.2
TOTAL	2557	100	2599	100	12	100	5168	100

¿Tomas alcohol actualmente?

	Sexo						Total	
	Hombre		Mujer		No contestó			
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
SI	**1432**	**56.0**	**1460**	**56.2**	6	50.0	**2898**	**56.1**
NO	1120	43.8	1133	43.6	6	50.0	2259	43.7
NO CONTESTÓ	5	0.2	6	0.2	0	0	11	0.2
TOTAL	2557	100	2599	100	12	100	5168	100

¿Con que frecuencia has consumido bebidas alcohólicas en los últimos 12 meses?

	Sexo						Total	
	Hombre		Mujer		No contestó			
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
A DIARIO	34	2.4	17	1.2	0	0	51	1.8
3 A 4 VECES A LA SEMANA	74	5.2	60	4.1	1	16.7	135	4.7
1 A 2 VECES A LA SEMANA	137	9.6	135	9.2	1	16.7	273	9.4
2 O 3 VECES AL MES	162	11.3	175	12.0	1	16.7	338	11.7
1 VEZ AL MES	251	17.5	228	15.6	0	0	479	16.5
3 A 4 VECES LA AÑO	283	19.8	327	22.4	3	50.0	613	21.2
1 VEZ AL AÑO	**467**	**32.6**	**494**	**33.8**	0	0	**961**	**33.2**
NO CONTESTÓ	24	1.7	24	1.6	0	0	48	1.7
TOTAL	1432	100	1460	100	6	100	2898	100

Número de copas registrado en un día típico en el que bebes

	Sexo						Total	
	Hombre		Mujer		No contestó			
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
DE 1 A 2 COPAS	**642**	**44.8**	**753**	**51.6**	2	33.3	**1397**	**48.2**
DE 2 A 4 COPAS	247	17.2	295	20.2	1	16.7	543	18.7
DE 4 A 6 COPAS	160	11.2	174	11.9	0	0	334	11.5
MÁS DE 6 COPAS	344	24.0	205	14.0	3	50.0	552	19.0
NO CONTESTÓ	39	2.7	33	2.3	0	0	72	2.5
TOTAL	1432	100	1460	100	6	100	2898	100

Fuente: Encuesta sobre consumo de drogas legales en adolescentes del estado de Veracruz 2011.

El grupo de edad en el que se observó el mayor porcentaje de consumo de tabaco y alcohol fue el de 14 a 16 años, con un 8.7% para el tabaco y 36.65% para el consumo de bebidas alcohólicas; seguido por los adolescentes de 11 a 13 años, en los cuales se observó 2.6% para tabaco y 18.9% para alcohol; el grupo de 17 a 19 años fue el que reportó el menor consumo para ambas drogas.

DISCUSIÓN

A pesar de que el consumo de drogas a cualquier edad puede llevar a la adicción, las investigaciones del National Institute on Drug Abuse[10], muestran que cuanto más temprano se comienza a consumir drogas, mayor es la probabilidad de progresar a la dependencia. Esto puede ser un reflejo de los efectos dañinos que tienen las drogas sobre el cerebro en su fase de desarrollo; también puede resultar de una variedad de factores tempranos de vulnerabilidad, tanto biológicos como sociales, incluyendo susceptibilidad genética, enfermedad mental, relaciones familiares inestables y la exposición al abuso físico o sexual.

Aún así, el hecho es que el uso temprano es un indicador fuerte de problemas futuros, entre ellos, el abuso de sustancias y la adicción.

He aquí la importancia de llevar a cabo este tipo de estudios para conocer el consumo de tabaco y alcohol, ya que como se ha mencionado son la puerta de entrada para las drogas ilegales y conocer su uso durante la adolescencia es fundamental.

En este estudio, las edades donde se encuentra el mayor porcentaje para el consumo fue de 14 a 16 años, dato que coincide con el expresado por la ENA 2008. El consumo del alcohol está más extendido que el de tabaco entre esta población.

El consumo de alcohol y tabaco por tipo de población fue semejante para ambas, rural y urbana. Existen diferencias significativas que nos indican que la mayoría de los estudiantes que fuman actualmente son hombres, sin embargo, las mujeres obtuvieron un mayor porcentaje para el consumo de alcohol. Este dato no coincide con lo expresado por Herrera y cols.[7] y, Urquieta y cols.[8,] quienes mencionan que los hombres consumen más alcohol que las mujeres, aquí habría que considerar las características de la población en la cual se realizan los estudios y tomarlo en cuenta para la implementación de estrategias de prevención específicas en esta población.

Dentro de las limitaciones del presente estudio se puede considerar la poca accesibilidad a algunas zonas del estado en las cuales se encontraban escuelas incluidas en la muestra.

En cuanto a la realización de investigaciones futuras, se puede contemplar el llevar a cabo un estudio del mismo tema pero con un enfoque mixto (cualicuantitativo), lo que puede aportar una visión más integral de esta problemática y abordarla a partir de esta perspectiva. Asimismo, considerar el diseñar, implementar y evaluar programas preventivos tomando en cuanto los resultados de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations Office on Drug Control and Crime Prevention (UNODCCP). Global Illicit Drug Trends. Nueva York (NY). 2001
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). II Conteo de Población y Vivienda. 2005. Disponible de: http://www.inegi.org.mx
3. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Psiquiatría. Encuesta Nacional de Adicciones. México, 2008. Disponible en: http://www.insp.mx/encuesta-nacional-de-adicciones-2008.html
4. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Psiquiatría. Encuesta Nacional de Adicciones. Resultados por Entidad Federativa. México, 2008. Disponible en: http://www.insp.mx/encuesta-nacional-de-adicciones-2008.html
5. Consejo Nacional contra las Adicciones (CONADIC). Prevención de las adicciones y promoción de conductas saludables para una nueva vida. Guía para el promotor de "Nueva Vida". 2009. Disponible en: http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/nueva_vida/nv1e_prevencion.pdf
6. Villatoro V. J. A., Medina-Mora I. M. E., Hernández V. M., Bautista F. C. M., Amador B. N. G. & Bermúdez L. P. Encuesta de estudiantes de nivel medio y medio superior de la Cd. de México: Noviembre 2003. Prevalencia y evolución del consumo de drogas. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Salud Mental 2005; 1(28): 38-51.
7. Herrera-Vázquez M., Wagner F., Velasco-Mondragón E., Borges G., Lazcano-Ponce E. Inicio en el consumo de alcohol y tabaco y transición a otras drogas en estudiantes de Morelos, México. Salud Pública de México 2004; 46 (2): 132-140.
8. Urquieta J. E., Hernández-Avila, M., Hernández B., El consumo de tabaco y alcohol en jóvenes de zonas urbanas marginadas de México. Un análisis de decisiones relacionadas. Salud Pública de México 2006; (48) Sup. 1: 30-40.
9. Velasco F., R. La escuela ante las drogas. Serie: Hablemos de educación. Gobierno del Estado de Veracruz. Xalapa, Veracruz. 2006
10. National Institute on Drug Abuse. Las drogas, el cerebro y el comportamiento: la ciencia de la adicción. 2008 Publicación NIH no. 08-5605 (s). Disponible en: de http://drugabuse.gov

ARTÍCULO ORIGINAL

Control sanitario en la preparación de alimentos en el Centro de Internamiento Especial para Adolescentes (CIEPA), de la población de Palmasola Municipio de Alto Lucero Veracruz México

Sanitary Control in the preparation of food in the Special Detention Centre for adolescent (CIEPA, by its Spanish acronym), the population of the municipality of Alto Lucero Palmasola Veracruz México

Marcela Rosas Nexticapa[1*], Francisco Solís Páez[2], Catalina Cervantes Ortega[3*], Claudia Belén Ortega Plannell[4], Erika Romero Juarez[5].

Recibido: 19/04/2012 - Aceptado: 30/05/2012

RESUMEN

Introducción: La inocuidad alimentaria se refiere a la producción de alimentos sanos o limpios desde el punto de vista microbiológico, sin dejar de lado los aspectos de contaminación química y física. Más de 200 enfermedades conocidas son transmitidas a través de los alimentos. Las causas de enfermedades de origen alimentario incluyen: bacterias, virus, parásitos, toxinas, metales y priones; y los síntomas de estas enfermedades van desde una ligera gastroenteritis hasta síndromes de tratamiento neurológicos de por vida, hepáticos y renales. **Objetivo**: evaluar los puntos críticos de control (PCC) en el Centro de Internamiento Especial para Adolescentes (CIEPA). **Materiales y métodos**: Los establecidos en la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-093-SSA1-1994, BIENES Y SERVICIOS. PRACTICAS DE HIGIENE Y SANIDAD EN LA PREPARACION DE ALIMENTOS QUE SE OFRECEN EN ESTABLECIMIENTOS FIJOS, **Resultados y conclusiones**: El seguimiento de la recomendaciones permitirán reducir los factores predisponentes en la transmisión de enfermedades durante la preparación de alimentos, tanto en el personal y los espacios físicos, al describir las acciones de orientación, educación, muestreo y verificación que deben efectuarse para protección de la salud del consumidor.

Palabras claves: Inocuidad alimentaria, enfermedades trasmitidas por alimentos (ETA´s), alimentos seguros.

ABSTRACT

Introduction: Food safety refers to the production of healthy food or cleans from the microbiological point of view, without neglecting the aspects of chemical and physical contamination. More than 200 known diseases are transmitted through food. The causes of food -borne illness include bacteria, viruses, parasites, toxins, metals, and prions, and the symptoms of these diseases ranging from mild gastroenteritis to treat neurological syndromes for life, liver and kidney. **Objective**: Provide a verification report and recommendations on critical control points (CCP). **Materials and methods**: The recommendation included in the NOM-093-SSA1-1994, GOODS AND SERVICES. HEALTH AND HEALING PRACTICES IN THE FOOD PREPARATION FACILITIES OFFERED IN FIXED **Results and conclusions**: The implementation of the recommendations will reduce the predisposing factors in the transmission of disease from food preparation, both personal and physical spaces, describing the actions of counseling, education, sampling and testing to be done to protect consumer health.

Keywords: Food safety, Food-borne diseases (FBD), Safe food.

[1]Doctora en Ciencia de los Alimentos; Universidad Veracruzana, PTC de la Facultad de Nutrición y Catedrática de la Maestría en Seguridad Alimentaria y Nutricional.
*Integrante del Cuerpo Académico Nutrición Salud y Educación. Facultad de Nutrición, Campus Xalapa
[2]Licenciado en Química Clínica. Universidad Veracruzana, Estudiante de la Maestría en Seguridad Alimentaria y Nutricional, Facultad de Nutrición, Campus Xalapa.
[3]Doctora en Gobierno y Administración Pública. Universidad Veracruzana, PTC de la Facultad de Nutrición y Catedrática de la Maestría en Seguridad Alimentaria y Nutricional.
*Integrante del Cuerpo Académico Nutrición Salud y Educación. Facultad de Nutrición, Campus Xalapa
[4]Licenciada en Química Clínica. Universidad Veracruzana, Facultad de Bioanálisis.
[5]Licenciada en Nutrición Universidad Veracruzana, Estudiante de la Maestría en Seguridad Alimentaria y Nutricional, Facultad de Nutrición, Campus Xalapa.

Correspondencia:
Dra. Marcela Rosas Nexticapa
Facultad de Nutrición Xalapa,
Médicos y Odontólogos s/n, Xalapa Ver., CP. 91010
Universidad Veracruzana
Tel. (228) 8 15 35 10
e-mail: mrosas@uv.mx

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades transmitidas por los alimentos se reconocen como ETA[1,2,3] y son causadas por la ingestión de alimentos y/o agua, que contengan agentes etiológicos en cantidades tales que afecten la salud del consumidor a nivel individual o grupos de población. Las ETA están directamente relacionadas con la inocuidad alimentaria la cual se refiere al conjunto de prácticas y comportamientos orientados a mantener las condiciones de limpieza y aseo que favorezcan la salud de las personas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la higiene alimentaria comprende todas las medidas necesarias para garantizar la inocuidad sanitaria de los alimentos, manteniendo a la vez el resto de cualidades que les son propias, con especial atención al contenido nutricional [4,5,6].

La higiene de los alimentos abarca un amplio campo que incluye la manipulación de los alimentos de origen vegetal, la cría, la alimentación, la comercialización y el sacrificio de los animales así como todos los procesos sanitarios encaminados a prevenir que las bacterias de origen humano lleguen a los alimentos; además pueden ser contaminados por diferentes fuentes como el aire, el agua, el suelo, los seres humanos, los animales y demás seres vivos.

La salud de un individuo también depende del grado de higiene y de sus hábitos

En la actualidad, la sociedad se preocupa por realizar un conjunto de actividades, "técnicas sanitarias", que mantienen la buena calidad de vida; para lo cual es muy importante tener en cuenta acciones como:

- Controlar la calidad y abastecimiento de agua.
- Controlar la calidad de los alimentos, del campo a la mesa.
- Eliminar basuras, residuos tóxicos y aguas contaminadas.
- Combatir insectos y roedores causantes de enfermedades humanas.
- Higiene en los establecimientos especialmente en la recepción, preparación y servicio de alimentos.

Las ETA´s pueden manifestarse a través de:

- Infecciones transmitidas por alimentos: son enfermedades que resultan de la ingestión de alimentos que contienen microorganismos perjudiciales vivos. Por ejemplo: salmonelosis, hepatitis viral tipo A y toxoplasmosis [7,8].
- Intoxicaciones causadas por alimentos: ocurren cuando las toxinas o venenos de bacterias o mohos están presentes en el alimento ingerido. Estas toxinas generalmente no poseen olor o sabor y son capaces de causar enfermedades después que el microorganismo es eliminado. Algunas toxinas pueden estar presentes de manera natural en el alimento, como en el caso de ciertos hongos y animales como el pez globo. Ejemplos: botulismo, intoxicación estafilocóxica o por toxinas producidas por hongos [9].
- Toxi-infección causada por alimentos: es una enfermedad que resulta de la ingestión de alimentos con una cierta cantidad de microorganismos causantes de enfermedades, los cuales son capaces de producir o liberar toxinas una vez que son ingeridos [10,11]. Ejemplos: cólera.

En México la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-093-SSA1-1994, tiene la finalidad de asegurar la calidad inocua de los alimentos que se preparan en establecimientos fijos. Esta norma verifica los siguientes puntos.

1.- Materias Primas. Las materias primas deben ser almacenadas en condiciones apropiadas que aseguren la protección contra contaminantes. El depósito debe estar alejado de los productos terminados, para impedir la contaminación cruzada. Además, deben tenerse en cuentas las condiciones óptimas de almacenamiento como temperatura, humedad, ventilación e iluminación.

2.- Establecimientos. Se deben tener en cuenta dos aspectos:

a. Estructura: El establecimiento no tiene que estar ubicado en zonas que se inunden, que contengan olores objetables, humo, polvo, gases, luz y radiación que pueden afectar la calidad de los alimentos. Las superficies deben ser pavimentadas para permitir la circulación de camiones, transportes internos y contenedores, las estructuras deben ser sólidas y sanitariamente adecuadas, con un diseño que permita realizar eficazmente la limpieza y desinfección. El agua utilizada debe ser potable, los equipos y los utensilios para la manipulación de alimentos deben ser de un material que no transmita sustancias tóxicas, olores ni sabores. Las superficies de trabajo no deben tener hoyos, ni grietas, se recomienda evitar el uso de maderas y de productos que puedan corroerse.

b. Higiene: Todos los utensilios, los equipos y los edificios deben mantenerse en buen estado higiénico, de conservación y de funcionamiento. Para la limpieza y la desinfección es necesario utilizar productos que no tengan olor ya que pueden producir contaminaciones además de enmascarar otros olores. Las sustancias tóxicas (plaguicidas, solventes u otras sustancias que pueden representar un riesgo para la salud y una posible fuente de contaminación) deben estar rotuladas con un etiquetado bien visible y ser almacenadas en áreas exclusivas.

3.- Personal. Debe controlarse el estado de salud y la aparición de posibles enfermedades contagiosas entre los manipuladores. Las personas que están en contacto con los alimentos deben someterse a exámenes médicos, no solamente

previamente al ingreso, sino periódicamente. Es indispensable el lavado de manos de manera frecuente y minuciosa con un agente de limpieza autorizado, con agua potable y con cepillo. Debe realizarse antes de iniciar el trabajo, inmediatamente después de haber hecho uso de los retretes, después de haber manipulado material contaminado y todas las veces que las manos se vuelvan un factor contaminante. Debe haber indicadores que obliguen a lavarse las manos y un control que garantice el cumplimiento. Todo el personal que esté de servicio en la zona de manipulación debe mantener la higiene personal, debe llevar ropa protectora, calzado adecuado y cubrecabezas. Todos deben ser lavables o descartables. No debe trabajarse con anillos, colgantes, relojes y pulseras durante la manipulación de materias primas y alimentos. La higiene también involucra conductas que puedan dar lugar a la contaminación, tales como comer, fumar, salivar u otras prácticas antihigiénicas. Asimismo, se recomienda no dejar la ropa en el área de producción ya que son fuertes contaminantes.

4.- Higiene en la Elaboración. Durante la elaboración de un alimento hay que tener en cuenta varios aspectos para lograr una higiene correcta y un alimento de calidad. El agua utilizada, el proceso de elaboración y los utensilios.

5.- Almacenamiento y Transporte de Materias Primas y Producto Final. Las materias primas y el producto final deben almacenarse y transportarse en condiciones óptimas para impedir la contaminación y/o la proliferación de microorganismos.

6.- Control de Procesos en la Producción. Para tener un resultado óptimo en las BPM, son necesarios ciertos controles que aseguren el cumplimiento de los procedimientos y los criterios para lograr la calidad esperada en un alimento, garantizar la inocuidad y la genuinidad de los alimentos. Los controles sirven para detectar la presencia de contaminantes físicos, químicos y/o microbiológicos. Para verificar que los controles se lleven a cabo correctamente, deben realizarse análisis que monitoreen si los parámetros indicadores de los procesos y productos reflejan su real estado. Se pueden hacer controles de los tiempos y temperaturas de los procesos, por ejemplo. Lo importante es que estos controles deben tener, al menos un responsable.

7.- Documentación. La documentación es un aspecto básico, debido a que tiene el propósito de definir los procedimientos y los controles. Además, permite un fácil y rápido rastreo de productos ante la investigación de productos defectuosos. El sistema de documentación deberá permitir diferenciar números de lotes, siguiendo la historia de los alimentos desde la utilización de insumos hasta el producto terminado, incluyendo el transporte y la distribución.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el cumplimiento en la preparación de alimentos que se elaboran en el Centro de Internamiento Especial para Adolescentes (CIEPA), con el fin de proporcionar alimentos inocuos a los comensales.

MATERIALES Y METODOS

Se realizo un estudio observacional descriptivo transversal comprendido del mes de marzo a junio de 2010, en el Centro de Internamiento Especial para Adolescentes (CIEPA) "Ciudad de los Niños" que tiene su razón social en la Av. Linda Vista s/n Col. Francisco I. Madero, CP. 91477, de Palma Sola Ver., Municipio de Alto Lucero Veracruz.

El trabajo consistió en verificar el cumplimiento de la NOM-093-SSA1-1994, Bienes y Servicios, prácticas de higiene y sanidad en la preparación de alimentos que ofrecen en establecimientos fijos, al realizar análisis microbiológicos en las superficies inertes de la cocina del CIESPA y superficies vivas del personal encargado de la preparación de los alimentos para los internos del CIESPA, y aplicación de la cedula de verificación del apéndice A de dicha norma.

El análisis microbiológico de las superficies inertes se realizo bajo la metodología establecida en las Normas Oficiales Mexicanas, publicadas en el Diario Oficial de la Federación (NOM-109-SSA1-1994; NOM-110-SSA1-1994, NOM-113-SSA1-1994 y NOM-092-SSA1-1994)[12,13,14,15].

RESULTADOS

En la Tabla 1 se presentan los resultados obtenidos de microorganismos aerobios y el número de coliformes totales presentes en las superficies inertes de la cocina del CIEPA, en ella podemos apreciar que se debe aplicar medidas higiénicas en las tablas de picar ya que rebasan el limite máximo permitido de mesófilos aerobios lo que nos indica una mala desinfección y lavado de los utensilios. Además se encontró la presencia de coliformes totales en placa en tablas de picar, y otros utensilios como olas para hervir el agua, cucharas y cacerolas los cuales rebasan el límite permitido, recordando que este grupo puede ocasionar problemas gastrointestinales en los comensales.

TABLA 1. Resultados del análisis microbiológico en superficies inertes de la cocina del CIEPA.

MUESTRA SUPERFICIE INERTE	MESÓFILOS AEROBIOS	COLIFORMES TOTALES EN PLACA	LIMITES MÁXIMOS PERMITIDOS
Tablas de picar	10,000 UFC/cm2	5 UFC/cm 2	Mesófilos aerobios: 3000 UFC/cm2 Coliformes totales: ≤ 0 UFC/cm2
Olla para hervir agua	10 UFC/ cm2	1 UFC/ cm2	Mesófilos aerobios:: 3000 UFC/cm2 Coliformes totales:: ≤ 0 UFC/cm2
Cuchara para preparar comida	2,000 UFC/ cm2	10 UFC/ cm2	Mesófilos aerobios:: 3000 UFC/cm2 Coliformes totales:: ≤ 0 UFC/cm2
Cacerola	1,000 UFC/ cm2	10 UFC/ cm2	Mesófilos aerobios:: 3000 UFC/cm2 Coliformes totales:: ≤ 0 UFC/cm2
Charola de comida	12 UFC/ cm2	0 UFC/ cm2	Mesófilos aerobios:: 3000 UFC/cm2 Coliformes totales:: ≤ 0 UFC/cm2

Barra de preparación de alimentos	2,500 UFC/ cm2	0 UFC/ cm2	Mesófilos aerobios:: 3000 UFC/cm2 Coliformes totales:: ≤ 0 UFC/cm2
Vaso	25 UFC/ cm2	0 UFC/ cm2	Mesófilos: 3000 UFC/cm2 Coliformes: ≤ 0 UFC/cm2
Licuadora	2,500 UFC/ cm2	0 UFC/ cm2	Mesófilos aerobios:: 3000 UFC/cm2 Coliformes totales:: ≤ 0 UFC/cm2
Sartén	2,500 UFC/ cm2	0 UFC/ cm2	Mesófilos aerobios:: 3000 UFC/cm2 Coliformes totales:: ≤ 0 UFC/cm2

Los resultados de las superficies vivías del personal encargado de la preparación de los alimentos en el CIEPA, muestran claramente que sobrepasan los límites establecidos de mesófilos aerobios y coliformes totales, este es un punto crítico ya que desde los manipuladores de los alimentos son se aumenta el riesgo de trasmitir enfermedades gastrointestinales a los internos del CIEPA, además de la falta de higiene del personal (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis microbiológico de superficies vivas del personal encargado de la preparación de los alimentos en el CIEPA

MUESTRA SUPERFICIE VIVA	MESÓFILOS AEROBIOS	COLIFORMES TOTALES EN PLACA	LÍMITES MÁXIMOS PERMITIDOS
Mano cocinera	150,000 UFC/ cm2	30 UFC/ cm2	Mesófilos aerobios: 3000 UFC/cm2 Coliformes: ≤ 0 UFC/cm2
Mano auxiliar	130,000 UFC/ mc2	40 UFC/ cm2	Mesófilos aerobios: 3000 UFC/cm2 Coliformes totales: ≤ 0 UFC/cm2

DISCUSIÓN

Superficies inertes:

De acuerdo a los resultados microbiológicos se recomienda seguir las recomendaciones en el área de cocina.

1.- En más de una superficie inerte se encontraron UFM/cm2 por arriba de los permisibles en la NOM- 093 para coliformes totales, seguramente es por el acomodo de las ollas en los anaqueles de manera in-apropiada, encimadas una sobre la otra, sin sus tapaderas;

2.- Del mismo modo se observo que existe una mesa para picar con dos pequeñas tablas para lo mismo, pero se observaron manchadas y ralladas por el uso de material plástico con el cual están elaboradas, y se observo ralladuras por el uso, pudiendo ser un medio idóneo para la proliferación de microorganismos, observándose UFC/cm2, por arriba de los permisibles en la norma; y

3.- Se observa que la mayoría de los utensilios de cocina se encuentran contaminados por Mesófilos aeróbicos, se infiere una contaminación por acumulación de material disperso en el aire (polvo) por lo cual el lavado y el desinfectado debe ser antes de su uso para minimizar riesgos a la salud.

Se recomienda que Las tablas y utensilios cortantes tales, así como cucharas, palas, cucharones, etc., que se empleen para efectuar la manipulación de alimentos, deberan ser diferentes para los crudos y para los cocidos.

Todos los utensilios de cocina antes de ser empleados en la preparación de alimentos deben desincrustarse, lavarse y posteriormente desinfectarse con yodo o cloro o mediante inmersión de agua caliente a una temperatura de 75 a 82°C por lo menos durante medio minuto, cada vez que se utilicen con alimentos diferentes. Además se deben almacenar en un área específica. El uso de los desinfectantes se debe hacer de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Utilizar utensilios diferentes para cada alimento con la finalidad de evitar la contaminación cruzada.

Superficies vivas:

Se observo en los resultados obtenidos que dichas superficies exceden los valores mínimos permitidos por la NOM 093, por lo que:

Se recomienda que el personal del área de preparación de los alimentos utilice bata, delantal, red, turbante y cofia o gorra de colores claros, que cubra completamente el cabello; sin manchas o suciedad visible y en buen estado. Además del uso de guantes y el lavado de manos previo a la manipulación de cada alimento; este lavado debe realizarse hasta la altura de los codos con agua y jabón antes de iniciar las labores y después de interrumpirlas Frotando vigorosamente ambas superficies de las manaos y brazos durante 20 segundos como mínimo, enjuagar con abundante agua y poner especial atención en las áreas por debajo de las uñas y entre los dedos utilizando cepillo para su lavado.

CONCLUSIONES

Se sugiere se capacite al personal encargado del CIEPA en el manejo higiene de los alimentos, atendiendo especialmente las especificaciones que señala la NOM-093-093-SSA1-1994 para el personal que labora en la cocina. Además de atender las siguientes recomendaciones inmediatas (Tabla 3).

Tabla 3. Recomendaciones para disminuir los riesgos de contaminación en manejo y preparación de alimentos en el CIEPA.

Lista de Verificación	Recomendaciones
1. Recepción de alimentos	• Se recomienda colocar protección a las lámparas. • Pintar la base de la báscula para la recepción de alimentos.
2. Almacenamiento	• EEl piso y las paredes de las instalaciones son de fácil lavado, sin embargo en algunos espacios el piso y las paredes presentan enmohecimiento entre las juntas, así como en las esquinas de los muros cercanos al piso, recomendando lavar con cepillo y desinfectante (cloro al 10 %)
3. Manejo de productos químicos	• Es necesario ordenar el almacén.
4. Refrigeración	No existe recomendación
4.1 Cámara de Refrigeración	No existe recomendación
5. Congelación	No existe recomendación
5.1 Cámara de congelación	No existe recomendación

6. Aérea de cocina	• Se recomienda colocar protección a las lámparas. • Dar mantenimiento a las campanas y extractores ya que presentan cochambre. • Colocar un lavamanos exclusivo para este fin con los aditamentos necesarios (jabón líquido antibacteriano, toallas desechables o secadora de aire de paro automático. • Utilizar tablas exclusivas para picar cada tipo de alimentos. • Utilizar trapo de limpieza exclusivo para cada área (mesas y superficies de trabajo) de preferencia de color claro, de tamaño suficiente, cambiarse por trapos limpios y secos una vez mojados, así como lavarse y desinfectarse después de su uso. • Lavar y desinfectar las mesas de trabajo antes y después de su uso. En procesos continuos no exceder las 2 horas. • Se recomienda desinfectar loza cubiertos y utensilios después de su lavado a chorro de agua pieza por pieza. • Se recomienda la elaboración de un programa de limpieza general del área de cocina después antes y después de su uso. En procesos continuos no exceder las dos horas.
7. Preparación de Alimentos	• Se sugiere la utilización de termómetros para verificar la temperatura de cocción de los alimentos principalmente carnes.
8. Aérea de Servicio	No existe recomendación
9. Agua y Hielo	No existe recomendación
10. Servicio de sanitario para empleados	• Mantener abierto el servicio de sanitario para los empleados
11. Manejo de la basura	No existe recomendación
12. Control de plagas	No existe recomendación
13. Personal	• Se recomienda el uso de cubre bocas y guantes como parte del uniforme para la manipulación de alimentos, así como la utilización de zapato cómodo cerrado, y la ropa que vistan los empleados en la cocina debe ser clara.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrera Monteache A, Conchello Moreno P. La cadena alimentaria como riesgo para la Salud Pública. Contaminación y alteración alimentaria. En: Hernández Rodríguez M, Sastre Gallego A. Tratado de Nutrición. Madrid: Díaz de Santos, 1999, p.504-41.
2. Warlow GM, Insel PM, Seller MF. Contemporany Nutrition. Issues and insights. In Food Safety. Edit. Mosley year Book 1994; p.540-48.
3. Brown JE. Nutrition now. In The Múltiple dimensiones of food safety. Edit. West Publishing Company 1995; p32-16.
4. Organización de Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Capacitación de los vendedores callejeros de alimentos. Guía didáctica. Santiago de Chile: FAO; 2000.
5. Organización Mundial de la Salud / Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades Diarreicas. Prevención y Tratamiento. Washington (DC): OMS/OPS; 1995.
6. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el establecimiento de Sistemas de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades trasmitidas por alimentos (VETA) y la investigación de brotes de toxi-infecciones alimentarias. Edición de1996. Washington (DC):OPS/OMS; 1996.
7. Fasano A. Bacterial Infections. In. Eds. Walker AW, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins J. Pediatric Gastrointestinal Disease: BC Decker Inc, Ontario, 2000.
8. Satcher D. Food safety: a growing global health problem. JAMA 2000; 283:1817-21.
9. Grillo Rodríguez M, Lengomín, Fernández ME, Caballero Torres A, Castro Domínguez A, Hernández Alvarez AM. Análisis de las enfermedades transmitidas por lo alimentos en Cuba. Rev Cubana Aliment Nutr 1996; 10(2):100-04.
10. Comité on Environmental Health American Academy of Pediatrics. Enviromental Health. Handbook of Pediatrics, A.C.P. 1999, p.215-222.
11. G. Hernández-Pezzi, A. Torres, P. Ordóñez, C. Cevallos. Brotes de enfermedades transmitidas por alimentos. España, 1993-2002 (excluye brotes hídricos). Boletín Epidemiológico Semanal 2004; 12(52): 289-291. (http://193.146.50.130/htdocs/bes/bes0452.pdf)
12. Norma Oficial Mexicana NOM-109-SSA1-1994 Procedimientos para la toma, Manejo y Transporte de Muestras de Alimentos para su Análisis Microbiológico.
13. Norma Oficial Mexicana NOM-110-SSA1-1994, Bienes y Servicios. Preparación y dilución de muestras de alimentos para su análisis microbiológico.
14. Norma oficial mexicana nom-113-SSA1-1994, bienes y servicios. Método para la cuenta de microorganismos coliformes totales en placa.
15. Norma oficial mexicana nom-092-ssa1-1994, bienes y servicios. Método para la cuenta de bacterias aerobias en placa.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Importancia de la sintasas del óxido nítrico en el metabolismo del hueso

Importance of nitric oxide synthases in bone metabolism

René Valdez-Mijares *, Rebecca E.Franco-Bourland, Alejandra Quintana-Armenta, Lidia Ruiz-Rosano.

Recibido: 28/03/2012 - Aceptado: 08/06/2012

RESUMEN

Investigaciones recientes muestran que el óxido nítrico (NO•) es un mensajero molecular universal con múltiples funciones fisiológicas esenciales en diversos tejidos, entre ellos el hueso. En el hueso el NO• es producido por la sintasa del óxido nítrico (NOS) la cual puede existir en 3 formas o isomorfas: sintasa del óxido nítrico endotelial, neuronal o inducible (NOSe, NOSn, NOSi), respectivamente, cada una de ellas con funciones específicas. En esta revisión se expone la importancia que tienen las isomorfas de la NOS para el tejido óseo, así como la acción controversial que el NO• ejerce sobre el hueso producido a partir de las diferentes isomorfas de la NOS u otras fuentes externas como los donadores orgánicos de óxido nítrico.

Palabras clave: NOS, NOSe, NOSn, NOSi, donadores orgánicos de oxido nítrico

ABSTRACT

In the last 20 years, nitric oxide NO• has proven to be a universal molecular messenger essential in multiple physiological functions of diversely tissues, including bone. In bone, NO• is produced by nitric oxide synthase (NOS) which exists in three isomorphs: endothelial, neuronal and inducible nitric oxide synthase NOSe, NOSn, and NOSi, respectively, each one with specific functions. This review describes the importance of each NOS isomorph for bone tissue, as well as the controversy surrounding the action of NO• in bone produced endogenously by these isomorphs and organic NO• donors.

Key words: NOS, eNOS, nNOS, iNOS, organic NO• donors.

(RVM) Servicio de Bioquímica. Instituto Nacional de Rehabilitación
*Alumno del Doctorado en Ciencias Biológicas de la UAM-X.

Correspondencia:
Dra. en C. Q. Rebecca E. Franco y Bourland
Servicio de Bioquímica, Instituto Nacional de Rehabilitación
Calz. México-Xochimilco 289, Col. Arenal de Guadalupe, Del. Tlalpan
CP. 14389 México, D.F., México.
TEL 59-99-10-00 Ext. 19503, 19504, 19508.
rfranco@inr.gob.mx

INTRODUCCIÓN

El propósito de esta revisión es mostrar el papel de la NOS, y de sus diferentes isomorfas, en la regulación del metabolismo del hueso así como sus mecanismos de acción dentro del tejido óseo.

Investigaciones recientes se han centrado en el papel del óxido nítrico (NO•) como un posible regulador local de la actividad celular ósea. El NO• es un radical libre, gaseoso, de vida media corta generado a partir de la L-arginina por una de tres isomorfas de la sintasa del óxido nítrico (NOS)[1]: sintasa del óxido nítrico neuronal (NOSn), sintasa del óxido nítrico endotelial (NOSe) y la sintasa del óxido nítrico inducible (NOSi), aisladas originalmente del cerebro de rata [2] de aorta de bovinos[3] y de macrófagos de murinos[4], respectivamente. La NOSe y la NOSn se expresan constitutivamente y se caracterizan por una baja producción de NO• en sus tejidos de origen[5]. La NOSi, es una enzima inducible por ciertas citosinas proinflamatorias como el interferón gama, la interleucina –1β (IL-1β) y el factor de necrosis tumoral –α (TNF- α)[1]. Esta enzima se caracteriza por la producción de altas concentraciones de NO• [6] y es inhibible por el estrógeno[7]. Tanto la disminución como la elevación en la producción de NO•, han sido implicadas en la patogénesis de enfermedades como ateroesclerosis [8], artritis reumatoide y la respuesta del hueso a los estrógenos [9,10]. Además se sabe que el NO• regula la presión sanguínea, la agregación plaquetaria, la adherencia de los leucocitos al sistema vascular y la mitogénesis celular del músculo liso vascular [1].

En hueso, la isomorfa de NOS que se expresa en mayor proporción es la NOSe. Enzima constitutiva que puede inducirse por una diversidad de estímulos que van desde los químico-biológicos [11, 12, 13, 14, 15] hasta los mecánicos[16]. Se encuentra en las caveolas de la membrana plasmática de los osteoblastos[17], unida a la caveolina -1 que la mantiene en estado inactivo [18]. Esta interacción está bajo regulación hormonal. La NOSe se activa cuando se separa de la caveolina –1 aumentando la producción de NO• en el tejido[19]. En contraste la NOSi, al parecer, media la pérdida de masa ósea causada por una deficiencia de estrógenos, ya que se encuentra bajo el control negativo de los mismos [7].
Por otro lado, el papel de la NOSn en el hueso ha sido poco estudiado, pero se sabe que tiene una importancia fisiológica en la regulación de la masa ósea y la velocidad de recambio del hueso [20].

En esta revisión discutiremos también la evidencia en torno al uso de los nitratos orgánicos (nitroglicerina) para el control de la osteoporosis..

NOS Y LA SÍNTESIS DE NO•

Producción de NO• a partir de L-arginina. La oxidación de la L-arginina por las NOS (cualquiera de ellas) produce L-citrulina y NO• [1, 21]. En esta reacción intervienen cinco electrones del nitrógeno guanidino de la L-arginina, 1.5 moles de fosfato de nicotinamida adenin-dinucleótido reducido (NADPH) y dos moles de oxígeno por cada mol de NO• formado. La reacción requiere además de tetrahidrobiopterina (BH_4), flavín-adenín-dinucleótido (FAD), flavín-mononucleótido (FMN), Ca^{2+}-calmodulina (CaM) y un grupo hemo como cofactores [22] (Figura 1).

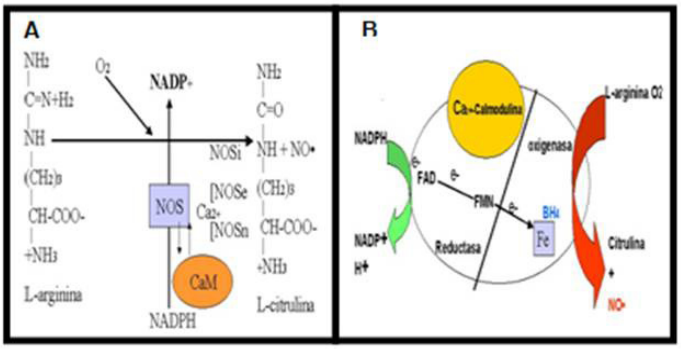


Figure1. Reactions catalized by NOS and its cofactors.

Figura 1. Reacción de las NOS y sus cofactores. A. El óxido nítrico (NO•) se produce a partir de la L-arginina, en una reacción catalizada por la sintasa del óxido nítrico (NOS). B. Los electrones (e^-) son donados por el NADPH al dominio de reductasa de las NOS y procesados vía FAD y FMN, llevándolos al dominio de la oxigenasa. Aquí hay una interacción con el sitio activo del hierro y la BH_4 para catalizar la reacción del oxígeno (O_2) con L-arginina, generando L-citrulina y NO•.

El flujo de electrones a través del dominio de reductasa requiere la presencia de Ca^{2+}- calmodulina, sólo en el caso de las NOSe y NOSn. Imágenes adaptadas de Alderton et al. (2001).

El mecanismo de reacción involucra dos pasos de mono-oxigenación: en la primera se lleva a cabo la incorporación de un átomo del O_2 molecular al sustrato, al mismo tiempo que el otro átomo se reduce hasta agua, obteniéndose N-hidroxi-L-arginina (N-OH-L-Arg) como producto intermedio. En la segunda de las mono-oxigenaciones, un electrón de NADPH, otro de N-OH-L-Arg y O_2 en forma de oxígeno-hierro (O_2-Fe^{2+}), reaccionan con el carbono guanidino de la N-OH-L-Arg, facilitando la incorporación de un átomo de O_2 molecular y causando la escisión del enlace C-N, liberando al NO• y dando lugar a L-citrulina [23, 24]. El segundo átomo del O_2 se reduce hasta agua.

La producción de NO• puede ser atenuada por diferentes inhibidores de la NOS, derivados de la L-arginina tales como N^{ω} –monometil-L-arginina (L-NMMA) [25] y N^{ω}- N^{ω}- dimetil-L- arginina asimétrica (L-ADMA) [26]. Otros inhibidores como N^{ω}-nitro –L-arginina (L-NNA), su ester N^{ω}-nitro-arginina metil ester (L-NAME) y N-imino-etil-L-ornitina (L-NIO) [27] pueden inhibir de manera preferente a las isomorfas constitutivas de la NOS, mientras que N^{ω}-amino –L-arginina y la aminoguanidina inhiben a la NOSi de los macrófagos de una manera selectiva [28]. Dado que estos inhibidores son análogos de la L-arginina su mecanismo de

inhibición es de tipo competitivo [29].

Homología estructural entre NOSe, NOSi, NOSn. La estructura primaria de las tres isomorfas, que constituyen la familia de las NOS, muestran una alta homología de alrededor del 50% de identidad en sus aminoácidos [24], en sus extremos amino (NH_2) terminal, así como carboxi terminal (COOH). En el dominio de oxigenasa, las tres isomorfas poseen sitios de unión para L-arginina (ARG), el grupo HEMO y BH_4, difiriendo una de la otra estructuralmente de la siguiente manera: NOSe se distingue por sus sitios de miristoilación (Myr) y palmitoilación (Palm) en el extremo NH_2-terminal, que facilita su asociación a las caveolas en la membrana plasmática [24, 30]. Para el caso de la NOSn existe en el extremo NH_2-terminal PDZ un acrónimo de: las primeras letras de tres proteínas – proteína de densidad postsináptica (PSD95), una supresora de tumores en *Drosophila* (DlgA), y la proteína zonula occludens -1 (zo-1) – que fueron en las primeras en las cuales se descubrió el dominio, el cual, es único para esta isomorfa y que participa en su activación e interacción con otras proteínas en regiones específicas de la célula [31]. En el dominio de reductasa, las tres isomorfas presentan homología, en cuanto a los cofactores con los que interaccionan y que contribuyen a su función: CaM, FMN, FAD, NADPH y $NADP^+$. Las formas activas de NOS requieren de la formación de un dímero de NOS, que se forma cuando los segmentos de dimerización se asocian en secuencias en el dominio de la oxigenasa [24] (Figura 2).

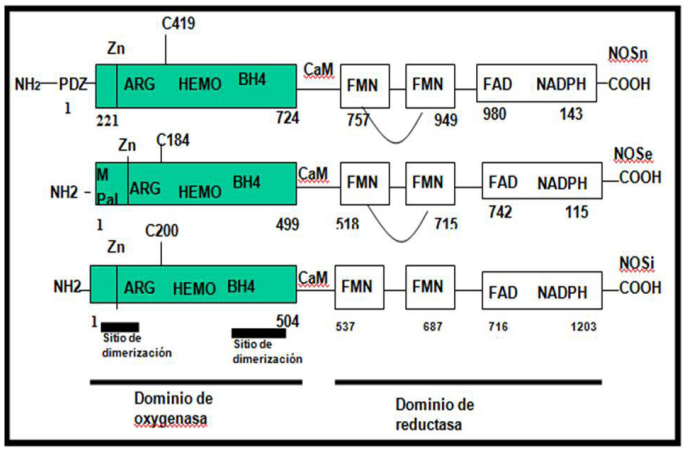


Figure2. Primary structure homologies among NOS isomorphs

Figura 2. Homologías en la estructura primaria entre las isomorfas de la NOS. Se definen los dominios de oxigenasa y reductasa numerando residuos de aminoácidos claves a lo largo de las estructuras primarias. Sitios de hierro, calmodulina, BH_4, FAD, NADPH, y Arg son indicados para cada isomorfa, sitios de miristoilación (Myr) y palmitoilación (Palm) ocurren solo en NOSe; en el extremo NH_2-terminal; la NOSn muestra el dominio PDZ, que le ayuda en su activación e interacción con otras proteínas en regiones especificas de la célula. En el dominio de la reductasa también aparecen enmarcados sitios a los que se unen el FMN en NOSn, NOSe y NOSi, los grupos de FMN de NOSn y NOSe muestran las asas de auto inhibición en el control de transferencia de electrones. Imagen adaptada de Alderton et al. (2001).

IMPORTANCIA DE NO•/NOS EN HUESO

En hueso se han identificado las tres isomorfas de NOS: NOSn, NOSe, y NOSi [32, 33, 34]. El interés en estas tres isomorfas radica en las diferentes acciones que ejercen en el tejido óseo: Estudios en ratones con el gen de la NOSe inactivado, sugieren que el NO• derivado de la isomorfa de NOSe parece ser esencial para la función normal de los osteoblastos y también media los efectos anabólicos de los estrógenos sobre el tejido óseo [35, 10]. La NOSi media los efectos proinflamatorios de las citocinas sobre el hueso. [36, 37, 38, 39,40].

Por otra parte, la NOSn está presente aunque en niveles bajos en una variedad de tejidos óseos como regiones condrales y fibrocondrales, durante el desarrollo del esqueleto y la sanación de fracturas [20].

Actividad y función de las isomorfas de las NOS en hueso. *NOSe: Estrógenos y Ejercicio.* En hueso la producción constitutiva de NO• derivada de la acción de la NOSe sugiere que juega un papel importante en la regulación de la función de las células óseas y en la velocidad de recambio óseo. Varios grupos han mostrado que en el hueso adulto y en células derivadas de éste, la NOSe es la isomorfa más abundante que genera NO• en osteoblastos, osteocitos [35,40] y en respuesta a estímulos dados por fuerzas de tensión mecánica [41, 42] y el flujo de fluídos[43].

Por otra parte, el efecto del NO• sobre los osteoblastos o los osteoclastos puede depender de su concentración local [44, 45, 46]. Estudios *in vitro* e *in vivo* han indicado que en hueso la NOSe puede actuar como un mediador de la acción de los estrógenos [47, 40]. Ratones hembras con el gen de NOSe inactivado mostraron una densidad mineral ósea reducida y baja formación de hueso cortical en comparación con controles intactos (silvestres), sugiriendo que la producción de NO• en la reacción catalizada por la NOSe juega un papel esencial en la regulación de la masa ósea y velocidad del recambio óseo [35]. Asimismo, estudios *in vitro* empleando osteoblastos derivados de estos ratones mostraron también una velocidad de crecimiento reducida en comparación a los osteoblastos obtenidos de controles intactos [9].

La actividad de la NOSe, también se regula a través de estímulos bioquímicos de diversas proteínas como la acción de cinasas y fosfatasas que continuamente están fosforilando y desfosforilando a la NOSe [48], por su asociación con la proteína de choque térmico 90 (HSP90), que potencia su actividad y por su asociación con la proteína de inhibición de la NOSe (NOSIP)[49] [aunque se desconoce el mecanismo de acción de NOSIP sobre la actividad de la NOSe y su relevancia fisiológica]. También se conoce su asociación con la proteína de circulación de la NOSe (NOSTRIN), que junto con la NOSIP participan en la translocación del NOSe fuera de la caveola a sitios intracelulares, lo cual resulta en una disminución de la actividad de la NOSe [50].

La caveolina-1 es una proteína transmembranal localizada en la membrana plasmática de los osteoblastos, específicamente en regiones especializadas denominadas caveolas [19] a las que se une la NOSe inactiva. Cuando aumenta la concentración de Ca^{2+}, el complejo Ca^{2+}-calmodulina se asocia a la NOSe [51], facilitando su separación de la caveolina e incrementando con ello su actividad enzimática y la generación de NO• [52].

Se conoce que el efecto de los estrógenos es mediado por sus receptores α (ERα) y β (ERβ) y que la mayor parte de los efectos benéficos de los estrógenos son ejercidos a través de sus dos mecanismos de señalización: "*genotrópico*" y "*no genotrópico*"[53, 14] que estimulan una serie de eventos intracelulares conectados en cascada, para lograr la activación de la isomorfa NOSe [47] y la producción de NO•. Se ha reportado también, que este mecanismo involucra la vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) [54] así como la de la cinasa de proteína activada por mitógeno (MAPK) [47] (Figura 3).

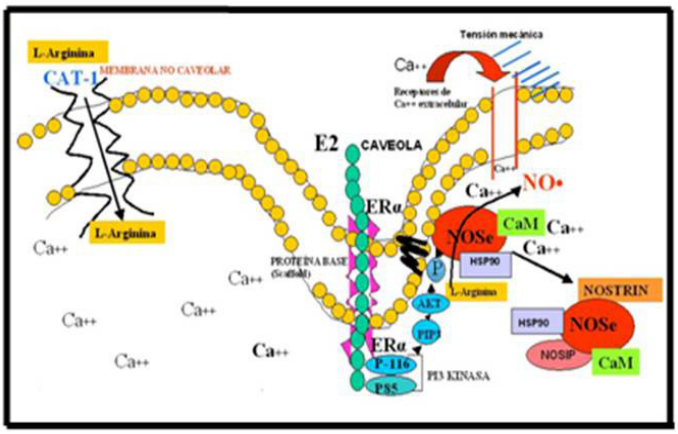


Figure 3. Mechanism of eNOS activity regulation

Figura 3. Mecanismo de regulación de la actividad de NOSe. La imagen ilustra el mecanismo de acción no genotrópico de los receptores de estrógenos (ER) asociados a membrana. Los ERα median la activación de la NOSe por los estrógenos a traves de la fosfatidil-inositol-3-cinasa (PI3). Imágenes modificadas de datos recientemente publicados sobre el funcionamiento del estrógeno (Haynes et al. 2000; Solomon et al. 2000; Govers y Rabelink 2001; Chambliss et al. 2002; Shaul 2002; Simoncini et al. 2002).

Al respecto, algunos estudios muestran que los estrógenos estimulan la actividad de la NOSe y sus niveles de ARNm en las células endoteliales [48] y en osteoblastos [9]. El NO• derivado de este proceso, parece ser importante para la función normal de los osteoblastos y la respuesta anabólica del hueso [9, 35, 10].

Estudios en humanos [55, 56] y animales [57, 58] han mostrado que la aplicación de cargas mecánicas que simulan los efectos producidos por el ejercicio, se asocian a cambios en la densidad mineral ósea, así como a cambios en la macro y micro estructura del esqueleto [59,60], cuando estas cargas son retiradas, ocurre una pérdida de masa ósea [61,62].

Estudios *in vitro* han revelado que la aplicación de estas cargas a células osteoprogenitoras de murinos disminuye la expresión de los receptores ligando que activan al NFkB (RANKL) [63], que es la molécula de control dominante de la osteoclastogénesis. Esta acción involucra la participación de la cinasa de regulación extracelular 1 y 2 (ERK1/2) (Figura 4) que es un miembro de la familia de la cinasa activada por mitogeno (MAPK) [16].

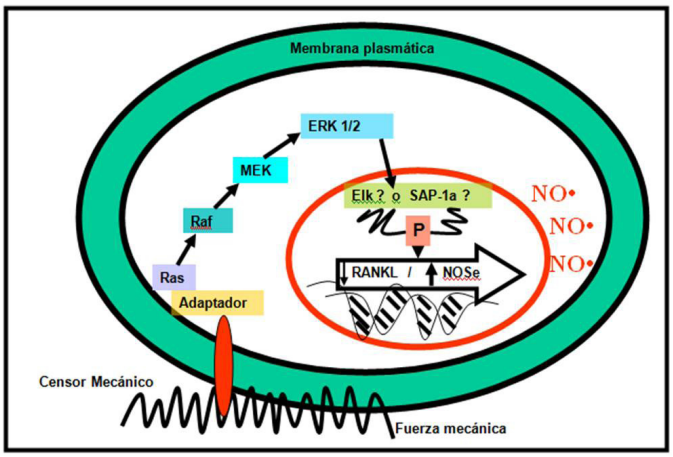


Figure 4. Exercise and eNOS

Figura 4. Ejercicio y NOSe. La imagen muestra el mecanismo que regula la inducción de expresión de NOSe y la disminución en la expresión de RANKL en células estromales del hueso sometidas a una fuerza mecánica. Para ver la respuesta funcional que produce esta fuerza mecánica, las células requieren de un mecanosensor que activa una cascada de eventos de señalización llamada vía ERK1/2 MAP-cinasa (Rubin et al. 2003), que provoca la disminución en la transcripción del gen de RANKL, el incremento de la producción de NO•, generando así un micro ambiente local que resulta inhibitorio para los osteoclastos.

El NO• generado por NOSe, bajo estas condiciones, promueve un efecto anabólico sobre el hueso, al inhibir la formación y activación de los osteoclastos [64]. Al parecer la disminución de RANKL y el aumento de NOSe por estas fuerzas, ayudan a mantener la densidad mineral ósea, así como la macro y micro estructura del esqueleto en buenas condiciones de salud *in vivo*, aunque se desconoce con certidumbre el mecanismo por el cual la vía ERK1/2 MAP-cinasa regula la inducción de expresión de NOSe y disminuye la expresión de RANKL en las células óseas.

NOSi. Estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que el NO• producido en forma masiva por la NOSi, contribuye a mediar el efecto de las citocinas proinflamatorias, sobre la actividad de las células óseas [65, 10, 7].

Ratones ovariectomizados y con el gen de NOSi inactivado (knockout) o tratados con un inhibidor específico para NOSi, N-aminoetil-L-lisina (L-NIL) mostraron un número normal de osteoclastos. Normales también fueron la velocidad de formación ósea, volumen óseo y la resorción óseas. Los niveles

de NO• en plasma tampoco cambiaron en comparación a los ratones silvestres ovariectomizados [7]. Este estudio demuestra que la NOSi es indispensable para inducir pérdidas óseas en condiciones de deficiencia de estrógeno.

Por otra parte, en este mismo estudio, en ratones silvestres ovariectomizados se observo que la NOSi contribuye a incrementar los niveles de NO• y la acumulación de moléculas altamente reactivas (peroxinitrito y superóxido) que en conjunto funcionan como un foco local (hueso) de atracción de citocinas proinflamatorias del tipo de IL-1, IL-6 y TNFα, que como se sabe son potentes estimuladores de la resorción ósea [66, 39,67].

Por otro lado estudios en *vitro* muestran que en presencia del estrógeno disminuye la síntesis y la actividad de NOSi[68].

Bajo el esquema anterior, se ha documentado, que la deficiencia de estrógenos resulta en la pérdida de masa ósea como la osteoporosis [69], debido a una sobre activación de la osteoclastogénesis por mecanismos no completamente definidos que involucran a varias citocinas como: el factor de necrosis tumoral α (TNFα), el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y del RANKL [70,71] por lo que la osteoporosis pudiera considerarse una enfermedad inflamatoria.

NOSn. Varios investigadores han fracasado en su intento por detectar NOSn en el hueso adulto normal o en cultivo de células óseas [33,34]. Sin embargo, la NOSn ha sido detectada en osteoblastos y osteoclastos durante el desarrollo del esqueleto en ratas [72] y durante la recuperación de una fractura, donde está presente en las regiones condrales y fibrocondrales [73], ya que las acciones de la NOSn sobre la remodelación ósea, observada en los estudios *in vivo,* es realizada, probablemente, a través de relevos de transmisión neurogénicos o por vías endócrinas no bien definidas aún, que regulan la velocidad de recambio óseo [74].

Hasta ahora el papel de NOSn en el metabolismo del hueso ha sido poco estudiado. La regulación de la masa ósea y la velocidad de recambio en hueso producida por la actividad de la NOSn han sido recientemente evaluados en ratones "knockout" [20], para el gen del NOSn. Estos ratones presentaron incremento de masa ósea y disminución en la velocidad de recambio óseo, lo cual sugiere que la NOSn es importante en la regulación de estos parámetros.

Estudios *in vitro* de osteoblastos y de formación de nódulos de hueso derivadas de estos mismos ratones, mostraron un incremento en la actividad de la fosfatasa alcalina, así como un aumento en los niveles de RANKL y TNFα. En comparación con los osteoblastos de ratones silvestres.

CONTROVERSIA DE LA ACCIÓN DEL NO• EN HUESO

En busca de un tratamiento económico para osteoporosis y de amplia disponibilidad se ha buscado conocer el efecto de la nitroglicerina (un donador de NO•) sobre la prevención de la pérdida de masa ósea en la postmenopausia.

El NO• puede producir efectos anabólicos o catabólicos en el tejido óseo y modular el metabolismo mineral óseo, dependiendo de su concentración y de las condiciones locales en el tejido [44]. Estudios con inhibidores de las NOS y donadores de NO•, han revelado que esta molécula presenta efectos bifásicos sobre el tejido óseo [32]. Por un lado se ha propuesto que bajos niveles de producción de NO• median la acción de citocinas como IL-1 y TNFα potenciando la resorción ósea [36], mientras que niveles de producción más altos de NO• inhiben la resorción ósea por inducción de apoptosis de progenitores de osteoclastos y por inhibición de la actividad de osteoclastos maduros [37, 75]. Por el contrario los resultados de otros trabajos sugieren que son altos niveles de producción de NO• los que causan la resorción ósea, ya que activan procesos inflamatorios [7], mientras que niveles bajos de NO• inhiben la resorción ósea y/o activan la formación de hueso [45].

También hay evidencia experimental que sugiere que el NO• tiene efectos bifásicos sobre los osteoblastos, ya que cantidades pequeñas de NO• producidas por los osteoblastos pueden actuar como un estímulo autocrino en su proliferación, mientras que cantidades más altas de NO• tienen potentes efectos inhibitorios sobre su crecimiento y diferenciación [76,77].
Estudios con administración de nitroglicerina (trinitrito de glicerol, un donador de NO•), en modelos de ratas osteopénicas, han mostrado que pequeñas cantidades del donador aplicadas en la piel tienen efectos positivos sobre el tejido óseo, ya que bloquean las pérdidas de masa ósea debidas a la deficiencia de hormonas ováricas en animales ovariectomizados [78, 79, 80, 81]. Las observaciones hechas por Wimalawansa y colaboradores en los años 1996 y 2000 en modelos experimentales murinos lo llevaron a realizar el primer estudio con nitroglicerina en mujeres oforectomizadas menopausicas [82] . En este estudio se propuso que la nitroglicerina no únicamente disminuía la actividad osteoclástica, sino también estimulaba la actividad osteoblástica concluyendo que:

A).- El efecto de los estrógenos sobre el metabolismo óseo puede ser, al menos en parte, mediado por el NO•.

B).- Los nitratos de tipo orgánico donados por la nitroglicerina, pueden ser convenientes como tratamiento para bloquear la pérdida de hueso durante la menopausia, aunque, se desconoce el mecanismo por el cual se producen estos efectos benéficos. Sin embargo, estas observaciones han sido cuestionadas recientemente por él mismo [83].

Por otra parte estudios *in vitro* realizados por Wang et al. 2004 [84] con células estromales de medula ósea tratadas con nitroprusiato de sodio (SNP), NOC18 [2,2-

(hydroxynitrosohydrazino) bis-ethanamide] o S-nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP), todos ellos donadores de NO•, promovieron una acción antiosteoclastogenica incrementando la expresión génica osteoblastica de la osteoprotegerina (OPG) y la disminución en la expresión de RANKL. Ello reforzaría la hipótesis que el NO• obtenido através de donadores orgánicos puede ser benéfico para la salud ósea.

Otro donador de tipo orgánico que también se ha estudiado y ha dado buenos efectos es el isosorbide. Administrado a mujeres postmenopáusicas de forma oral, resultó en incrementos positivos de la densidad mineral ósea de la cadera y talón. [85, 86,87], aunque al respecto, un estudio más reciente publicado por Pouwels et al., 2010 [88]cuestiona, si, en realidad hay un efecto benéfico del uso del isosorbide para la prevención o tratamiento de las fracturas óseas de cadera en humanos.

CONCLUSIÓN

Como hemos visto, la NOSe, NOSn y NOSi, isomorfas de la NOS, son expresadas por los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos, principales células que se encargan del metabolismo mineral del hueso. Su presencia, funcionalidad, actividad y sobre todo, la producción de NO•, dependen de estímulos tanto físicos como biológicos.

Tanto la procedencia (endógena o exógena) del NO• como la concentración pueden afectar a las células del hueso. Existe controversia del efecto bifásico que puede tener el NO• sobre el osteoclasto, ya sea potenciando o inhibiendo su actividad. En el osteoblasto y osteocito, el NO• actúa más como un mediador de señalización. Se ha visto que dependiendo de su concentración en los osteoblastos, el NO• puede estimular su crecimiento y diferenciación o bien llevarlo a apoptosis.

La administración del NO• procedente de una fuente exógena como serían donadores de NO•, se han propuesto como agentes para prevenir las pérdidas óseas tanto en animales como en mujeres osteóporoticas. Tanto en los estudios experimentales como en la clínica, los hallazgos han sido controversiales e inclusive contradictorios.

Buscando alternativas eficaces y de bajo costo para el tratamiento de las pérdidas de hueso en humanos, tales como la osteoporosis, se pensó en el uso de donadores de NO• que pudieran estimular la síntesis de hueso e inhibir su resorción. Hasta el momento los resultados no parecen apoyar esta alternativa.

Perspectivas

Nuestro interés de recopilar y presentar las observaciones hechas tanto en estudios de animales como en humanos sobre la presencia de las diferentes isomorfas de la NOS en hueso y la evidente función que él NO• tiene sobre el metabolismo óseo ha sido para proporcionar una base bioquímica que sustente la posible aplicación terapéutica de donadores de NO•, tales como la nitroglicerina, no solo en la clínica de osteoporosis si no para el manejo de otras enfermedades óseas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med. 1993; 329 (27): 2002-12.
2. Bredt DS, Snyder SH. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin requiring enzyme. Proc Natl Acad Sci USA. 1990; 87 (2): 682 - 685.
3. Pollock JS, Förstermann U, Mitchell JA, Warner TD, Schmidt HH, Nakane M, y col. Purification and characterization of particulate endothelium-derived relaxing factor synthase from cultured and native bovine aortic endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA.1991; 88 (23): 10480-10484.
4. Xie QW, Cho HJ, Calaycay J, Mumford RA, Swiderek KM, Lee TD y col. Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages. Science. 1992; 256 (5054): 225-228.
5. Feelisch M, Stamler JS. Methods in nitric oxide research. J Wiley y Sons, New York.1996; 712 pp.
6. Gross S, Wolin M. Nitric oxide: Pathophysiological mechanisms. Annu Rev Physiol. 1995; 57: 737-769.
7. Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, Genovese T, Di Paola R, Ruggeri Z y col. Inducible nitric oxide synthase mediates bone loss in ovariectomized mice. Endocrinology. 2003; 144 (3): 1098 -1107.
8. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/ nitric oxide activity. Circulation.1992; 85 (5): 1927-1938.
9. Armour KE, Ralston SH. Estrogen upregulates endothelial constitutive nitric oxide synthase expression in human osteoblast-like cells. Endocrinology.1998; 139 (2):799 -802.
10. Armour KE, Armour KJ, Gallagher ME, Gödecke A, Helfrich MH, Reid DM, y col. Defective bone formation and anabolic responses to exogenous estrogen in mice with targeted disruption of endothelial nitric oxide synthase. Endocrinology. 2001; 142 (2): 760 - 766.
11. Berka V, Chen PF, Tsai AL. Spatial relationship between L-arginine and heme binding sites of endothelial nitric-oxide synthase. J Biol Chem. 1996; 271 (52): 33293-33300.
12. Marcelín JG, Ceja OI, Hernández PA, Escalante AB. El 17-β estradiol induce la expresión de la sintasa de óxido nítrico tipo III en células endoteliales en culvito. Arch Cardiol Mex. 2001; 71 (2): 114-120.
13. Chambliss KL, Shaul WP. Estrogen modulation of endothelial nitric oxide synthase. Endocr Rev. 2002; 23 (5): 665 - 686.
14. Simoncini T, Genazzani AR, Liao JK. Nongenomic mechanisms of endothelial nitric oxide synthase activation by the selective estrogen receptor modulator raloxifene. Circulation. 2002; 105: 1368-1373.
15. De Nigris F, Lerman LO, Ignarro SW, Sica G, Lerman A, Palinski W, y col. Benefical effects of antioxidants and L-arginine on oxidation-sensitive gene expression and endothelial NO synthase activity at sites of disturbed shear stress. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100 (3): 1420 - 1425.
16. Rubin J, Murphy TC, Zhu L, Roy E, Nanes MS, Fan X. Mechanical strain differentially regulates endothelial nitric-oxide synthase and receptor activator of nuclear kappa B ligand expression via ERK1/2MAPK. J Biol Chem. 2003; 278 (36): 34018-34025.
17. Govers R, Rabelink TJ. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. Am J Physiol Renal Physiol. 2001; 280 (2): F193-F206.
18. Solomon KR , Adolphson LD, Wank DA, McHugh KP, Hauschka PV.

Caveolae in human and murine osteoblasts. J Bone Miner Res. 2000; 15 (12): 2391- 2401.
19. Solomon KR, Danciu TE, Adolphson LD, Hecht LE, Hauschka PV. Caveolin-enriched membrane signaling complexes in human and murine osteoblasts. J Bone Miner Res. 2000; 15 (12): 2380-2390.
20. Van´t Hof RJ, Macphee J, Libouban H, Helfrich MH, Ralston SH. Regulation of bone mass and bone turnover by neuronal nitric oxide synthase. Endocrinology. 2004; 145 (11): 5068-5074.
21. Mori M, Gotoh T. Arginine metabolic Enzymes, Nitric oxide and infection. J Nutr. 2004; 134 (10 Suppl): 2820S-2825S.
22. Stuehr DJ. Mammalian nitric oxide synthases. Biochim Biophys Acta. 1999; 1411 (2-3): 217-230.
23. Rodrigo J, Alonso D, Fernández A, Serrano J, López J. El óxido nítrico: síntesis, neuroprotección, y neurotoxicidad. An Sist Sanit Navar. 2000; 23 (2): 195-235.
24. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases, structure, funtion and inhibition. Biochem J. 2001; 357: 593 – 615.
25. Hibbs JB Jr, Taintor RR, Vavrin Z. Macrophage cytotoxicity: role for L-arginine deiminase and imino nitrogen oxidation to nitrite. Science. 1987; 235 (4787): 473-476.
26. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. Lancet. 1992; 339 (8793): 572-575.
27. McCall TB, Feelisch M, Palmer RMJ, Moncada S. Indentification of N-iminoethyl-L-ornithine as an irreversible inhibitor of nitric oxide synthase in phagocytic cells. Br J Pharmacol. 1992; 102 (1): 234-238.
28. Lambert LE, French JF, Whitten JP, Baron BM, McDonald IA. Characterization of cell selectivity of two novel inhibitors of nitric oxide synthesis. Eur J Pharmacol. 1992; 216 (1): 131-134.
29. Knowles RG, Palacios M, Palmer RMJ, Moncada S. Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nervous system: a transduction mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase. Proc Natl Acad Sci USA. 1989; 89 (13): 5159-5162.
30. Shaul PW. Regulation of endothelial nitric oxide synthase: location, location, location. Annu Rev Physiol. 2002; 64: 749-774.
31. Kone BC, Kuncewicz T, Zhang W, Yu Z-Y. Protein interactions with nitric oxide synthases: controlling the right time, the right place, and the right amount of nitric oxide. Am J Physiol Renal Physiol. 2003; 285(2): F178-F190.
32. Brandi ML, Hukkanen M, Umeda T, Moradi-Bidhendi N, Bianchi S, Gross SS y col. Bidirectional regulation of osteoclast function by nitric oxide synthase isoforms. Proc Natl Acad Sci USA. 1995; 92 (7): 2954 - 2958.
33. Helfrich MH, Evans DE, Grabowski PS, Pollock JS, Ohshima H y col. Expression of nitric oxide synthase isoforms in bone and bone cell cultures. J Bone Miner Res. 1997; 12 (7): 1108-1115.
34. Fox SW, Chow JW. Nitric oxide synthase expression in bone cells. Bone. 1998; 23 (1): 1-6.
35. Aguirre J, Buttery L, O'Shaughnessy M, Afzal F, Fernandez de Marticorena I, Hukkanen M, y col. Endotelial nitric oxide synthase gene-deficient mice demonstrate marked retardation in postnatal bone formation, reduced bone volume, and defects in osteoblast maturation and activity. Am J Pathol. 2001; 158 (1): 247 – 257.
36. Ralston SH, Ho LP, Helfrich MH, Grabowski PS, Johnston PW, Benjamin N. Nitric oxide: a cytokine-induced regulator of bone resorption. J Bone Miner Res. 1995; 10 (7):1040-1049.
37. van´t Hof R, Ralston S H. Cytokine-induced nitric oxide inhibits bone resorption by inducing apoptosis of osteoclast progenitors and suppressing osteoclast activity. J Bone Miner Res. 1997; 12 (11): 1797-1804.
38. Van´t Hof RJ, Ralston HS. Nitric oxide is essential for IL-1 stimulated osteoclast formation in mouse co-cultures. J Bone Miner Res. 1997; 12:1531.
39. Van´t Hof RJ, Armour KJ, Smith LM, Armour KE, Wei XQ, Liew FY y col. Requirement of the inducible nitric oxide synthase pathway for IL-1 induced osteoclastic bone resorption. Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97 (14): 7993-7998.
40. Armour KJ, Armour KE, van't Hof RJ, Reid DM, Wei XQ, Liew FY, y col. Activation of the inducible nitric oxide synthase pathway contributes to inflammation-induced osteoporosis by suppressing bone formation and causing osteoblast apoptosis. Arthritis Rheum. 2001; 44 (12): 2790 - 2796.
41. Pitsillides AA, Rawlinson SC, Suswillo RF, Bourrin S, Zaman G, Lanyon LE.. Mechanical strain-induced NO production by bone cells: a possible role in adaptive bone (re) modeling? FASEB J. 1995; 9 (15):1614-1622.
42. Klein-Nulend J, Helfrich MH, Sterck JG, MacPherson H, Joldersma M, Ralston SH y col. Nitric oxide response to shear stress by human bone cell cultures is endothelial nitric oxide synthase dependent. Biochem Biophys Res Commun.1998; 250 (1): 108-114.
43. Fleming I, Busse R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2003; 284 (1): R1-R12.
44. Chae HJ, Park RK, Chung HT, Kang JS, Kim MS, Choi DY y col. Nitric oxide is a regulator of bone remodelling. J Pharm Pharmacol. 1997; 49 (9): 897-902.
45. Evans DM, Ralston SH. Nitric oxide and bone. J Bone Miner Res.1996; 11 (3): 300 -305.
46. Ralston SH. The Michael Mason Prize Essay 1997. Nitric oxide and bone: What a gast!. Br J Rheumatol.1997; 36: 831-838.
47. Hayashi T, Yamada K, Esaki T, Kuzuya M, Satake S, Ishikawa T y col. Estrogen increases endothelial nitric oxide by a receptor-mediated system. Biochem Biophys Res Commun. 1995; 214 (3): 847-855.
48. Fulton D, Gratton JP, McCabe TJ, Fontana J, Fujio Y, Walsh K, y col. Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt. Nature.1999; 399(6736): 597-601.
49. Dedio J, König P, Wohlfart P, Schroeder C, Kummer W, Müller-Esterl W. NOSIP, a novel modulator of endothelial nitric oxide synthase activity. FASEB J. 2001; 15 (1): 79-89.
50. Huesa CH, Helfrich MH, Aspden RM. Role of caveolin-1 in regulation of eNOS activation in osteoblastic cells. Seventh International Bone Fluid Flow Workshop, Septermber. 2005. New york city.
51. Fulton D, Gratton JP, Sessa WC. Post-translational control of endothelial nitric oxide synthase: Why Isn´t Calcium/Calmodulin Enough?. J Pharmacol Exp Ther. 2001; 299 (3): 818-824.
52. Förstermann U, Pollock JS, Schmidt HH, Heller M, Murad F. Calmodulin dependent entothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase activity is present in the particulate and cytosolic fractions of bovine aortic endothelial cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991; 88 (5): 1788-1792.
53. Chen Z, Yuhanna IS, Galcheva-Gargova Z, Karas RH, Mendelsohn ME, Shaul PW. Estrogen receptor α mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. J Clin Invest. 1999; 103(3): 401 – 406
54. Haynes MP, Sinha D, Russell KS, Collinge M, Fulton D, Morales-Ruiz M y col. Membrane estrogen receptor engagement activates endothelial nitric oxide synthase via the PI3- kinase-Akt pathway in human endothelial cells. Circ Res. 2000; 87(8): 677-82.
55. Bennell KL, Malcolm SA, Khan KM, Thomas SA, Reid SJ, Brukner PD y col. Bone mass and bone turnover in power athletes, endurance athletes and controls: a 12 month longitudinal study. Bone. 1997; 20 (5): 477-484.
56. Judex S, Gross TS, Zernicke RF. Strain gradients correlate with sites of exercise-induced bone forming surfaces in the adult skeleton. J Bone Miner Res. 1997; 12 (10): 1737-1745.
57. Rubin C, Xu G, Judex S. The anabolic activity of bone tissue, suppressed by disuse, is normalized by brief exposure to extremely low-magnitude mechanical stimuli. FASEB J. 2001; 15(12): 2225-29.

58. Watanuki M, Sakai A, Sakata T, Tsurukami H, Miwa M, Uchida Y y col. Role of inducible nitric oxide synthase in skeletal adaptation to acute increases in mechanical loading. J Bone Miner Res. 2002; 17(6):1015-1025.
59. Haapasalo H, Sievanen H, Kannus P, Heinonen A, Oja P, Vuori I. Dimensions and estimated mechanical characteristics of the humerus after long-term tennis loading. J Bone Miner Res. 1996; 11 (6): 864-872.
60. Haapasalo H, Kontulainen S, Sievänen H, Kannus P, Järvinen M, Vuori I. Exercise- Induced bone gain is due to enlargement in bone size without a change in volumetric bone density: a peripheral quantitative computed tomography study of the upper arms of male tennis players. Bone.2000; 27(3): 351-357.
61. Uebelhart D, Demiaux- Domenech B, Roth M, Chantraine A. Bone metabolism in spinal cord injured individuals and in others who have prolonged immobilisation. A review. Paraplegia. 1995; 33 (11): 669-673.
62. Rubin CT, Lanyon LE. Regulation of bone formation by applied dynamic loads. J Bone Joint Surg Am. 1984; 66 (3): 397-402.
63. Rubin J, Murphy TC, Fan X, Goldschmidt M, Taylor WR. Activation of extracellular signal-regulated kinase is involved in mechanical strain inhibition of RANKL expression in bone stromal cells. J Bone Miner Res. 2002; 17 (8): 1452-1460.
64. Van´t Hof RJ, Ralston HS. Nitric oxide and bone. Immunology. 2001; 103 (3): 255-261.
65. Armour KE, Van'T Hof RJ, Grabowski PS, Reid DM, Ralston SH. Evidence for a pathogenic role of nitric oxide in inflammation-induced osteoporosis. J Bone Miner Res. 1999; 14 (12): 2137-2142.
66. Pacifici R, Brown C, Puscheck E, Friedrich E, Slatopolsky E, Maggio D, y col. Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. Proc Natl Acad Sci USA. 1991; 88(12): 5134-5138.
67. Shen F, Ruddy MJ, Plamondon P, Gaffen SL. Cytokines link osteoblasts and inflammation: microarray analysis of interleukin-17-and TNF-alpha-induced genes in bone cells. J Leukoc Biol. 2005; 77 (3): 388-399.
68. Zancan V, Santagati S, Bolego C, Vegeto E, Maggi A, Puglisi L. 17 β-Estradiol decreases nitric oxide synthase II síntesis in vascular smooth muscle cells. Endocrinology. 1999; 140 (5): 2004-2009.
69. Pacifici R. Estrogen, cytokines and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 1996; 11 (8): 1043-1051.
70. Cenci S, Weitzmann MN, Roggia C, Namba N, Novack D, Woodring J y col. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF-alpha. J Clin Invest. 2000; 106(10): 1229 - 1237
71. RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. N Engl J Med. 1995; 332 (5): 305-311.
72. Hukkanen MV, Platts LA, Fernandez De Marticorena I, O'Shaughnessy M, MacIntyre I, Polak JM. Developmental regulation of nitric oxide synthase expressión in rat skeletal bone. J Bone Miner Res. 1999; 14 (6): 868-877.
73. Zhu W, Diwan AD, Lin JH, Murrel GA. Nitric oxide synthase isoforms during fracture healing. J Bone Miner Res. 2001; 16 (3): 535-540.
74. Amling M, Pogoda P, Beil FT, Schilling AF, Holzmann T, Priemel M y col. Central control of bone mass: brainstorming of the skeleton. Adv Exp Med Biol. 2001; 496: 85-94.
75. MacIntyre I, Zaidi M, Alam AS, Datta HK, Moonga BS, Lidbury PS, y col. Osteoclastic inhibiton: an action of nitric oxide not mediated by cyclic GMP. Proc Natl Acad Sci USA. 1991; 88 (7): 2936-2940.
76. Riancho JA, Salas E, Zarrabeitia MT, Olmos JM, Amado JA, Fernández-Luna JL y col. Expression and functional role of nitric oxide synthase in osteoblast-like cells. J Bone Miner Res.1995; 10 (3): 439-446.
77. Kanaoka K, Kobayashi Y, Hashimoto F, Nakashima T, Shibata M, Kobayashi K y col. A common downstream signaling activity of osteoclast survival factors that prevent nitric oxide-promoted osteoclast apoptosis. Endocrinology. 2000; 141 (8): 2995-3005.
78. Wimalawansa. SJ, De Marco G, Gangula P, Yallampalli C. Nitric oxide donor alleviates ovariectomy induced bone loss. Bone. 1996; 18 (4): 301-304.
79. Wimalawansa SJ. Restoration of ovariectomy-induced osteopenia by nitroglycerin. Calcif Tissue Int. 2000; 66 (1): 56-60.
80. Hukkanen M, Platts LA, Lawes T, Girgis SI, Konttinen YT, Goodship AE y col. Effect of nitric oxide donor nitroglycerin on bone mineral density in a rat model of estrogen deficiency-induced osteopenia. Bone. 2003; 32 (2): 142-149.
81. Hao YJ, Tang Y, Chen FB, Pei FX. Different doses of nitric oxide donor prevent osteoporosis in ovariectomized rats. Clin Orthop Relat Res. 2005; 453: 226-31.
82. Wimalawansa SJ. Nitroglycerin therapy is as efficacious as standard estrogen replacement therapy (Premarin) in prevention of oophorectomy-induced bone loss: a human pilot clinical study. J Bone Miner Res. 2000; 15 (11): 2240-2244.
83. Wimalawansa SJ, Grimes JP, Wilson AC, Hoover DR. Transdermal nitroglycerin therapy may not prevent early postmenopausal bone loss. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94 (9): 3356-3364.
84. Wang FS, Wang CJ, Chen YJ, Huang YT, Huang HC, Chang PR y col. Nitric oxide donor increases osteoprotegerin production and osteoclastogenesis inhibitory activity in bone marrow stromal cells from ovariectomized rats. Endocrinology. 2004; 145 (5): 2148-2156.
85. Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cumming SR. Intermittent use of nitrates increases bone mineral density: the study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res. 1998; 13 (11):1755-1759.
86. Jamal SA, Cummings SR, Hawker GA. Isosorbide mononitrate increases bone formation and decreases bone resorption in postmenopausal women: a randomized trial. J. Bone Miner Res. 2004; 19 (9):1512-1517.
87. Nabhan AF, Rabie NH. Isosorbide mononitrate versus alendronate for postmenopausal osteoporosis. Int J Gynaecol Obstet. 2008; 103 (3): 213-216.
88. Pouwels S, Lalmohamed A, van Staa T, Cooper C, Souverein P, Leufkens HG y col. Use of organic nitrates and the risk of hip fracture: a population based case-control study. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95 (4): 1924-1931.

CASO CLÍNICO

Disgerminoma anaplásico de ovario con componente trofoblástico

Dysgerminoma anaplastic ovary with trophoblastic component

Pedro Guillermo Coronel-Brizio[1], Edna Andrade Pinos[2], Lucia Vianey Cruz Muño[3], Patricia Jarquin González[4].

Recibido: 27/02/2012 - Aceptado: 14/06/2012

RESUMEN

El disgerminoma representa el 1 % de los tumores malignos de ovario y 40 % de los cánceres germinales. En el presente artículo se reporta el caso de una paciente de 48 años de edad, que acude al Centro Estatal de Cancerología "Miguel Dorantes Mesa" en la ciudad de Xalapa, Veracruz, a causa de síndrome paraneoplàsico y dolor abdominal. Se le realizan estudios de extensión en los cuales se detecta un tumor a nivel pélvico dependiente de ovario izquierdo, se solicitan marcadores tumorales y se decide intervención quirúrgica en la paciente, encontrándose una tumoración de 6 cm, con reporte histopatológico de tumor germinal con componente disgerminoma y de otros componentes germinales (carcinoma embrionario y tumor del seno endodérmico) y con estudio de inmunohistoquímica de disgerminoma anaplásico con componente trofoblàstico. Posteriormente recibe tratamiento con quimioterapia, con un buen pronóstico en la curación y/o sobrevida de la paciente.

Palabras clave: Disgerminoma, Anaplasia, Trofoblástico, Cáncer germinal de ovario

ABSTRACT

Dysgerminoma represents 1 percent of malignant ovarian tumors and 40 percent of cancers germ. This article reports the case of a 48 year old whom that goes to "Centro Estatal de Cancerologia "Miguel Dorantes Mesa" in the city of Xalapa, Veracruz, due to paraneoplastic syndrome and abdominal pain. There have been studies in which extension is detected depending on pelvic tumor at a left ovarian tumor markers are requested and decide surgery on the patient, being a mass of 6 cm, with histopathologic tumor with component germinal dysgerminoma and other components germ (embryonal carcinoma and endodermal sinus tumor) and immunohistochemical study of dysgerminoma ANAPLASTIC with trophoblastic component. Subsequently treated with chemotherapy with a good prediction.

Key words: Dysgerminoma, Anaplasic dysgerminoma, Trophoblastic, ovarian cancer germinal.

[1]Ginecólogo-Oncólogo. Investigador-Docente. Instituto de Ciencias de la Salud y Facultad de Medicina. Universidad Veracruzana y Centro Estatal de Cancerología #Dr. Miguel Dorantes Mesa"(CECAN)

[2]Dra. Edna Andrade Pinos. Maestra en Servicios de Salud. CECAN

[3] Dra. Lucia Vianey Cruz Muñoz. Residente de segundo año de cirugía del Hospital Regional de Veracruz.

[4] Dra. Patricia Jarquin González. Residente de segundo año de medicina integrada.

Correspondencia:
Dr. Pedro Guillermo Coronel-Brizio
Av. Avila Camacho # 290. Col. Centro. CP. 91000. Xalapa, Ver. México.
Tel: 228 8150039
Correo: pcoronel@xal.megared.net.mx
ttel-fax: 2288150039

INTRODUCCIÓN

El tumor de células germinales más frecuente es el disgerminoma que representa alrededor del 40% de todos los cánceres ováricos de células germinales, pero sólo el 1% de todas las variedades de cánceres de ovario. Se presenta con mayor frecuencia en la juventud hasta en un 75% entre los 10 y 30 años de edad, 20% en menores de 20 años, 5% antes de los 10 años y rara vez después de los 50 años. Es la neoplasia que se presenta con mayor frecuencia concomitante con un embarazo. Son tumores de crecimiento rápido, por tal motivo su diámetro al momento del diagnóstico sea entre 5 y 15 centímetros. Cerca del 75% se detectan en estadio I y 5% de estos disgerminomas se detectan en mujeres fenotípicamente con gónadas anormales. El pronóstico es bueno en estadios iniciales ya que el tratamiento primario inicialmente es quirúrgico debiendo tener especial cuidado de preservar la fecundidad en mujeres jóvenes y teniendo la gran alternativa de la quimioterapia y radioterapia para su curación. [1,2] El objetivo del presente estudio es dar a conocer el caso clínico.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 48 años de edad, soltera, en labores del hogar, medio socioeconómico bajo, antecedentes gineco-obstetricos de gesta 3, para 3, eumenorreica, antecedentes personales patológicos de Diabetes Mellitus tipo II controlada y tumorectomia de ovario izquierdo a los 38 años de edad con diagnóstico de tumor simple de ovario (13-10-2002).

Su padecimiento lo inicia en el mes de julio presentando dolor tipo cólico de moderada intensidad, intermitente localizado de manera predominante en fosa iliaca izquierda, acompañándose de astenia, adinamia, hiporexia y pérdida ponderal de superior a 14kg en 4 meses. Motivo por el cual solicita atención médica particular. Es valorada y se solicitan exámenes de gabinete complementarios: ultrasonografía pélvica y abdominal con reporte de una masa "mixta posiblemente dependiente de ovario izquierdo". Que mide aproximadamente 65mm. Se corrobora con tomografía abdominopélvica la cual reporta quiste complejo de ovario izquierdo probable teratoma de 103x 80mm. Los marcadores tumorales solicitados: Antígeno carcinoembrionario 0.3ng/mL; Antígeno CA 125 de 96.7U/ml; Alfafetoproteína 1.4 ng/ml. Con base en los resultados obtenidos se decide realizar intervención quirúrgica en el mes de noviembre de ese año en el medio privado, por diagnóstico de probable CA de ovario, donde le es realizada una laparotomía exploradora con resección de ovario izquierdo de aproximadamente 6 centímetros de diámetro y omentectomía parcial por probables implantes metastásicos. Se envían muestras a estudio histopatológico, con los siguientes reportes:

Citología de líquido de lavado peritoneal y de contenido de quiste de ovario positivo a células neoplásicas malignas de tumor germinal ovárico de tipo disgerminoma y reporte histopatológico de tumor de ovario izquierdo y omento con tumor de ovario germinal puro de tipo disgerminoma, omento sin implantes.

Por estos resultados, se decide envío para su manejo en este centro oncológico de Xalapa, Veracruz.

Ingresa al servicio de onco-cirugía y se envían laminillas para revisión.

La revisión de 16 laminillas, (12 etiquetadas con el nombre de la paciente y con fragmentos teñidos con H-E; y 4 que corresponden a extendidos citológicos, 2 de ellos lavado peritoneal y los otros 2 como líquido de quiste) que reportan tumor germinal con componente de disgerminoma y datos histológicos sugerentes de otros componentes germinales (carcinoma embrionario 20% y tumor del seno endodérmico), complementándose el estudio con inmunohistoquímica dando como resultado final de disgerminoma anaplásico con componente trofoblástico.

Por lo anterior se decide inicio de tratamiento quimioterápico con monodrogableomicina, hasta el momento 3 ciclos y con buena evolución. Controlada por el servicio de oncología médica de esta institución

DISCUSIÓN

El disgerminoma (figura 1) ha demostrado la presencia de diferenciación focal a células sincitiotrofoblasticas capaces de secretar hormona gonadotropina coriónica (HGC), como secreción de AFP, indicando la capacidad de diferenciarse hacia otros tipos tumorales germinales (teratomas, coriocarcinoma y tumores vitelinos). La presencia de antígenos de diferenciación somática tales como los de grupo sanguíneo, las citoqueratinas o la proteína ácida glial fibrilar refuerza esta posibilidad.

Figura 1. Disgerminoma. Superficie de corte pero sin evidencia de necrosis (Grases JP).

En los pacientes portadores de disgerminoma, las alteraciones intersexuales tienen lugar en 5-12% de los casos. En la mayoría de estos, el disgerminoma se origina sobre un gonadoblastoma, una lesión situada en la frontera entre las malformaciones y tumores y asociada, casi invariablemente, a intersexos con un cariotipo XY. En estos casos, técnicamente corresponde considerarlos más como seminomas de tipo testicular que como verdaderos disgerminomas ováricos asociados a genotipo XX. Posiblemente esta es la razón de encontrar, en este tipo de pacientes, tumores de células germinales de fenotipo testicular (germinomas, carcinoma embrionario etc.)

En el 3% de los casos de disgerminoma con diferenciación focal sincitiotrofoblástica puede acompañarse por una sintomatología de pseudopubertad precoz isosexual o bien pseudogestación en jóvenes sexualmente maduras. Se han descrito, infrecuentemente, agrupamientos familiares, y de forma ocasional asociación con síndromes de riesgo de desarrollo tumoral tales como ataxia-telangiectasia y Li-Fraumeni. Algunos síndromes paraneoplásicos tales como hipercalcemia, hipoglucemia y enfermedades autoinmunes ceden tras la exéresis del tumor. Inmunohistoquímicamente muestran positividad para la fosfatasa alcalina (FA) de tipo placentario de distribución membranosa. Otros antígenos marcadores tales como la ferritina son muy inespecíficos siendo su positividad inconsistente. El CD117 (c-kit), puede ser positivo, así como en los seminomas, reforzando su similitud con éstos. La positividad focal de alfafetoproteína (AFP) o bien de citoqueratinas o incluso proteína acídicaglial fibrilar (GFAP), no invalida el diagnóstico de disgerminoma[3].

No hay un panel de marcadores bioquímicos homogéneo, aunque la HCG muestra niveles elevados en solo 2-3% de los casos, estos pueden ser lo suficientemente elevados como para simular una enfermedad trofoblástica. La AFP suele ser negativa o ligeramente elevada (hasta 10 ng/ml).

A pesar de su buena supervivencia por su respuesta tanto radioterapia como quimioterápica, nunca hay que olvidar que el disgerminoma es un tumor muy agresivo y por lo tanto se debe insistir en la necesidad de efectuar un protocólo quirúrgico completo debido a que la recidiva de un tumor inadecuadamente operado, puede tener una respuestas parciales tanto a la radioterapia como a la quimioterapia.

La valoración histopatológica debe ser realizada no en base a la descripción de los subtipos histológicos que carecen de valor un pronóstico, incluido en el disgerminoma anaplásico, sino en función de los posibles diagnósticos diferenciales, pues la indicación del tratamiento depende de delimitar si se trata de un verdadero disgerminoma (figura 2 y 3) o bien de un tumor germinal con diferenciación (teratoma, carcinoma embrionario). También se han de tener en cuenta otras posibilidades diagnósticas tales como linfomas, tumor de células de la granulosa, de células pequeñas con hipercalcemia cuyo pronóstico y tratamiento son radicalmente distintos[3,4,5,6].

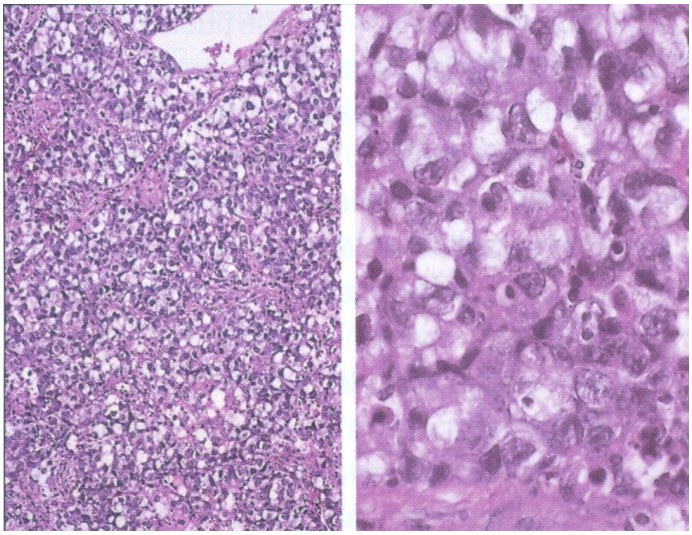


Figura 2 y 3. Disgerminoma. Histopatologia del tumor en menor y mayor aumento (Grases JP).

CONCLUSIÓN

El presente caso se trata de un disgerminoma anaplásico con componente trofoblástico, realmente raro, pero la anatomía patológica menciona que aún siendo un disgerminoma puro puede producir hGC y la anaplasia presentada representa una variante sumamente agresiva, pero carece de valor pronóstico esta variedad si no se efectúan los posibles diagnósticos diferenciales, pués el tratamiento depende si se trata de un verdadero disgerminoma u otro tumor de células germinales como un linfoma, tumor de células de la granulosa de células pequeñas o neoplasias raras en esa localización anatómica como un linfoma con tratamientos totalmente distintos que repercuten directamente en la recuperación de la paciente. Referente a la cirugía efectuada 10 años antes debido a un tumor de ovario del mismo lado, podemos decir que efectivamente se trataba de una neoplasia benigna ya que es casi imposible una sobrevida de un tiempo tan largo y probablemente le efectuaron una resección parcial de ovario izquierdo, síndrome de ovario residual en el que una porción ovario es dejado intencionalmente en su lugar o de el síndrome de ovario remanente debido a excéresis incompleta de este órgano[7].

Hasta el momento la paciente ha respondido satisfactoriamente a la cirugía y como tratamiento adyuvante, la quimioterapia a base de bleomicina con buenos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tozzini IR. Ginecología. 1ª edición. Argentina: CORPU, 2012;303-307.
2. Berek SJ, Hacker FN. Ginecología oncológica. 5ª edición. Philadelphia:Lipincott Williams and Wilkins, 2010;509-534.
3. Nogales F. Los tumores de células germinales del ovario. Avances anatomoclinicos. VI Congreso Virtual de Anatomía patológica 2004. http://conganat.uninet.edu/6CVHAP/conferencias/conf_nogales.html
4. Donovan PJ, de Miguel MP. Turning germ cells into stem cells.CurrOpin Genet Dev. 2003;13:463-71.
5. Nogales FF. Talerman A, Kubik-Huch RA, Devouassoux-Shisheboran M, Tavassoli FA. Ovarian germ cell tumours (2.3). WHO Classification of Tumours (Blue Books). III. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Edited by F.A. Tavassoli and M.R. Stratton. IARC Lyon 2003.
6. Nogales FF, Merino J, Musto ML, Botticelli L. La patología de los tumores germinales del ovario. Avances anatomoclínicos en los ultimos tres lustros. Revisiones en Cancer (Madrid). 2003;17:175-183.
7. Berek JS. Ginecología. 13 edición.México: Mc Graw Hill, 2010;509-535.

COMUNICACIÓN CIENTÍFICA
Instrucciones para los autores

La Revista Médica de la Universidad Veracruzana es el órgano oficial del Instituto de Ciencias de la Salud, Hospital Escuela y Facultad de Medicina-Xalapa. Es un foro abierto a científicos, médicos, investigadores, docentes, estudiantes y otros profesionales de la salud que deseen expresar y compartir experiencias en temas desarrollados por esta comunidad de científicos. Se edita semestralmente, e incluye: editoriales, artículos originales, especiales, de revisión bibliográfica, comunicaciones breves, comentarios, cartas al editor, reportes de casos clínicos, reporte de artículos publicados, una sección de historia de la medicina, arte y medicina y un vocabulario inglés-español de términos médicos. Debido a lo multidisciplinario de estos temas, se cubre una amplia gama de actividades médicas, procedimientos de laboratorio y actividades desarrolladas en las facultades y hospitales. Los editoriales sólo se considerarán por invitación.

La aceptación de publicar un trabajo es decisión exclusiva del comité editorial. Los manuscritos deben acompañarse de una carta cediendo los derechos editoriales a la revista, asegurando que no han sido publicados en otras revistas; ninguna publicación parcial o total del material enviado puede ser publicada o empleada en otro sitio sin autorización expresa de la revista. Los artículos en inglés deben ser previamente revisados por un corrector de estilo que tenga experiencia en el campo médico y/o biológico; en caso necesario en la oficina de la Revista se pueden obtener nombre y dirección de algunos expertos.

Toda correspondencia o escrito debe dirigirse a:

Revista Médica de la Universidad Veracruzana
Instituto de Ciencias de la Salud.
Av. Dr. Luis Castelazo Ayala s/n.
Col. Industrial las Ánimas.
C. P. 91190, Xalapa, Veracruz, México.
Tel. (228)8418925, fax (228)8418926.
Correos electrónicos: revista_medica@uv.mx
rev_meduv@hotmail.com

Todos los manuscritos deberán enviarse en original y dos copias, acompañados de un disquete o CD que contenga la versión original en Microsoft Word, con letra Times New Roman 11, a doble espacio, en papel blanco tamaño carta por una sola cara, y las figuras en archivos JPG.

Cada sección o componente del manuscrito debe iniciar en una nueva página siguiendo la siguiente secuencia: (1) página del título, (2) resumen y palabras clave, (3) texto, (4) agradecimientos, (5) referencias, (6) cuadros (cada uno en una página con su título y pies por separado en otra hoja) y (7) pies de figuras. Todas las páginas deben ir numeradas, incluyendo la página del título, cuadros, figuras y referencias. Deben incluirse los permisos para reproducir material publicado previamente o para ilustraciones que puedan identificarse a alguna persona.

Página del título

El título deberá escribirse en español e inglés. En esta sección deben incluirse los nombres completos de los autores, grados académicos sin abreviaturas, la institución a la que pertenecen y fuentes de apoyo recibido. En la parte inferior debe señalarse nombre, dirección, apartado postal y teléfono, así como correo electrónico del autor responsable, a quien se le enviará cualquier notificación, pruebas de galeras y solicitud de sobretiros.

Resumen y palabras clave

Artículos originales: el resumen y el *abstract* deben ser menores de 250 palabras y deberán estructurarse con los subtítulos: introducción, objetivos, material y métodos, resultados y conclusiones. Al final debe incluirse una lista de tres a cinco palabras consideradas como clave para la publicación.

Artículo de revisión: el resumen y el *abstract* deben ser menores de 250 palabras. Al final debe incluirse una lista de tres a cinco palabras consideradas como clave para la publicación.

Texto

Cada parte debe iniciar en una página por separado manteniendo el siguiente orden: introducción, materiales y métodos, ética, resultados, discusión y, cuando sea necesario, conclusiones y recomendaciones. Aconsejamos evitar la jerga exagerada de la especialidad, así como el abuso de las iniciales. Las instrucciones se presentan de acuerdo con el International Commitee of Medical Journal Editors que se publicó en el Ann Intern Med 1982: 96 766-71 y en el Br Med J. 1982; 284: 1877-90. Los nombres de equipo y fármacos deben hacer referencia a la compañía con su nombre completo. En caso de medicamentos, los nombres genéricos deben ir seguidos del nombre comercial entre paréntesis.

Bibliografía

Las referencias bibliográficas deben numerarse en el orden que fueron citadas en el texto y usar para su identificación números arábigos como superíndices. La lista de referencias también debe ir a doble espacio. Cuando haya más de 4 autores, se escribirá sólo el nombre del primero seguido por: y cols. Deberán apegarse a las normas del Index Medicus http://www.encolombia.com/medicina/infectologia/infectologia4100sup-requisitos3.htm, como es el caso de las abreviaturas de revistas. Las comunicaciones personales y los resultados no publicados deben incorporarse al texto y no como referencias.

Cuadros

Deben contener los resultados más importantes. Sus títulos y pies deben ir en página aparte.

Figuras

Las figuras e ilustraciones deben ir en papel ilustración, papel albanene o equivalente. Las fotografías deben ser impresas en alto contraste, en blanco y negro y ser de tamaño postal (127 x 173 mm). Todas las figuras y fotos deben ir debidamente identificadas en su parte posterior con una etiqueta adherible, no escribir directamente sobre las figuras o fotografías. Toda figura debe ir acompañada de su texto o pie en hoja aparte.

Los artículos aceptados serán sometidos a una revisión editorial que puede incluir, en caso necesario, la condensación del texto, la corrección del estilo y la supresión o adición de cuadros, ilustraciones y anexos, sin modificarse el sentido del artículo.

La aceptación de los artículos será comunicada por escrito a los autores en un periodo no mayor a un mes desde la fecha de recepción. Para ello, deberán indicar claramente la dirección, teléfono, fax, correo electrónico y domicilio donde laboren los autores principales.