



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. 10 No. 2 Julio - Diciembre 2010



Revista Médica de la Universidad Veracruzana

Director	Comité Editorial
Carlos Blázquez Domínguez - Hospital Escuela	Instituto de Ciencias de la Salud
Editor	Leodegario Oliva Zárate
Patricia Pavón León - Instituto de Ciencias de la Salud	María Gabriela Nachón García
Editores Asociados	María del Carmen Gogearcoechea Trejo
Rafael Velasco Fernández	María Sobeida Leticia Blázquez Morales
Carlos M. Contreras Pérez	Pedro Guillermo Coronel Brizio
Lilia Irene Durán González	Víctor Landa Ortiz
Consejo Editorial	Facultad de Medicina-Xalapa
Patricia Pavón León - Instituto de Ciencias de la Salud	Ángel Alberto Casillas Cruz
Irma del Carmen Osorno Estrada - Fac. de Medicina-Xalapa	Armando Méndez Pérez
Director Fundador	Bertha E. Cocotle Ronzón
José Arenas Benhumea	Pedro Chavarría Xicoténcatl
	Rafael Cano Ortega
	Saturnino Navarro Ramírez
Indizada:	Hospital Escuela
• Imbiomed • Latindex	Carlos Alejandro Galván Peña
	J. J. Daniel López Muñoz
	Juan José Martínez Meza
	Jorge Galvan Ortiz
Diseño interior y formación	Matilde Arellano Gajón
Víctor Olivares García - Instituto de Ciencias de la Salud	Centro Estatal de Cancerología
Diseño Portada	Lourdes Vega Vega
Gabriela Blázquez Bello	José Luis Noguera Martínez
Corrección de estilo	Fernando Quistian Navarrete
Donají Cuéllar Escamilla - Instituto de Invest. Lingüístico-Literarias	Edgar Antonio Libreros Morales
Asistente: Iván Partida Partida	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

Jesús Samuel Cruz Sánchez



Revista Médica de la Universidad Veracruzana

Julio - Diciembre 2010

Contenido

> EDITORIAL	5
> ARTÍCULOS ORIGINALES	
• Recién nacidos despliegan movimientos de orientación hacia su líquido amniótico y algunos ácidos grasos Cynthia Díaz-Martel, Ana G. Gutiérrez-García, Ma. Remedios Mendoza-López, Carlos M. Contreras	6
• Alteraciones en el Examen General de Orina en los alumnos de nuevo ingreso de la Universidad Veracruzana José de Jesús Daniel López Muñoz, Carlos R. Blázquez Domínguez, Eloísa Domínguez Trejo, José Bernardo Héctor Escobar Henríquez, José Fernando Ruíz Ruíz, Claudia Belén Ortega Planell, Omar Lagunes Merino, Ana Leticia Ramos Domínguez.	11
• Identificación de factores de riesgo asociados a trastornos de la conducta alimentaria y su relación con el Índice de Masa Corporal en universitarios del Instituto de Ciencias de la Salud Saucedo Molina Teresita de Jesús, Peña Irecta Amanda, Fernández Cortés Trinidad Lorena, García Rosales Aurora, Jiménez Balderrama Rosa Elena.	16
> ARTÍCULOS DE REVISIÓN	
• Consumo de drogas y VIH/SIDA en Centroamérica: una revisión de los modelos y teorías Alma de los Ángeles Cruz Juárez, Gastón Rafael Coronel Martín del Campo, Patricia Pavón-León, Ma. del Carmen Gogiascoechea-Trejo, Xóchitl Ma. del Carmen De San Jorge Cárdenas, Ma. Sobeida L. Blázquez-Morales, Paulina Beverido Sustaeta, Alma Ramírez Cruz.	24
• Radicales libres y su papel en las enfermedades crónico-degenerativas Octavio Maldonado Saavedra, Eric Nahúm Jiménez Vázquez, Mario Roberto Bernabé Guapillo Vargas, Guillermo Manuel Ceballos Reyes, Enrique Méndez Bolaina.	32
• Enfermedades asociadas con mutaciones y cambios en la expresión de las ATPasas-Ca²⁺ del retículo sarco(endo)plásmico Erika Contreras-Leal, Ángel Zarain-Herzberg, Juan Santiago-García.	40
• Consumo de marihuana y sus efectos en la salud mental y las habilidades cognitivas necesarias para el aprendizaje Paulina Beverido Sustaeta.	49
> CASO CLÍNICO	
• Granuloma periférico de células gigantes: reporte de un caso Miguel Eric García Rivera, Gabriela Nachón García, Herminio Fernández Chávez, Pedro Chavarría Xicoténcatl, Elisa Montalvo Gómez.	54
> COMUNICACIÓN CIENTÍFICA	61



EDITORIAL

El grupo de académicos entusiastas e interesados por la creación de una Revista Médica de la Universidad Veracruzana se enfocó inicialmente en la difusión del conocimiento dentro de la comunidad académica de nuestra universidad, dirigida principalmente a los estudiantes del área de ciencias de la salud. Una década ha transcurrido desde la publicación de su primer número, y se han logrado grandes avances. El público lector ha crecido más allá de la comunidad de estudiantes; docentes e investigadores locales y foráneos también se han interesado en la publicación, muchos de los cuales fortalecen nuestro comité editorial, contribuyendo con valiosas aportaciones. La revista se publica semestralmente y se ha logrado una primera indización en IMBIOMED y LATINDEX. Además, los artículos pueden consultarse en versión electrónica en el sitio de la Universidad Veracruzana. Se reciben y publican artículos de autores de distintas entidades afines a la disciplina, así como de universidades hermanas del país, y en un futuro de otros países. Asimismo, se continúan gestionando aquellos registros que permitan elevar la calidad de esta publicación, resultado del trabajo unificado de muchas voluntades.

Por lo anterior, la responsabilidad crece y obliga a la dirección a no perder de vista contribuir en la formación de recursos humanos en salud, uno de sus objetivos sustantivos de la revista. Partiendo de que el aprendizaje significativo proviene, en buena medida, del ejemplo que el profesional muestra a los jóvenes en formación, es evidente que los autores de los artículos publicados no sólo poseen un gran número de lectores, sino también son maestros que transmiten el conocimiento a un inmenso grupo de alumnos mediante sus publicaciones. Por su parte, los estudiantes no sólo se apropian de los conocimientos descritos, también aprenden del ejemplo que los autores

brindan indirectamente con su trabajo: la forma en que elaboran sus resúmenes, la técnica de descripción y desarrollo del tema, la metodología de trabajo, la estructuración de los resultados finales, las conclusiones y sus propuestas, entre otros elementos. Todo en conjunto es una estrategia poderosa de enseñanza-aprendizaje que debemos propiciar y fortalecer en favor de las futuras generaciones, invitando a los autores a apegarse a los rasgos que distinguen todo trabajo científico: rigor académico, ético y didáctico.

La *Revista Médica* se sitúa en un momento lleno de oportunidades. Cuando la sociedad denuncia la crisis de valores que sufre el sector salud entre el personal profesional, señala la creciente deshumanización en la práctica médica, advierte la utilización desmedida de la tecnología y protesta ante la comercialización voraz en la prestación de los servicios de salud, la Universidad adquiere un compromiso ineludible: responder con estrategias firmes y decididas que den solución a estos problemas. De ahí que nuestra publicación participe y aporte elementos para la construcción de estas soluciones. Se involucra directamente en los programas académicos al fortalecer sus ejes teóricos y heurísticos con la difusión del conocimiento. De manera indirecta, también, promueve el eje axiológico de los programas, fomentando valores para el quehacer profesional y, simultáneamente, esparce un efecto motivador entre la comunidad universitaria, invitándola a integrarse a la aventura que representa el campo de la investigación científica. Con cada alumno y profesor que se integra al oficio de investigar y publicar, se disminuye la apatía y el desinterés, y se contribuye al desarrollo y crecimiento de una sociedad de futuros profesionales con sólidos valores éticos y profesionales, tal y como la sociedad lo demanda.



Recién nacidos despliegan movimientos de orientación hacia su líquido amniótico y algunos ácidos grasos

Newborns Display Orientating Movements Towards its own Amniotic Fluid and Some Fatty Acids

Cynthia Díaz-Marte¹, Ana G. Gutiérrez-García^{2,3},
Ma. Remedios Mendoza-López⁴, Carlos M. Contreras^{2,5*}

Recibido: 25/08/2010 - Aceptado: 08/10/2010

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El líquido amniótico, el calostro y la leche materna contienen de manera constante ocho ácidos grasos, lo que podría conformar un continuo de claves olfativas que permitiría la orientación del infante hacia su madre. **OBJETIVO.** Explorar la capacidad de recién nacidos para orientarse hacia su líquido amniótico y a los ácidos grasos identificados previamente.

MATERIAL Y MÉTODOS. En un estudio transversal, observacional, incluimos 11 niños recién nacidos que se sometieron a una prueba de doble elección en la que fueron expuestos a torundas impregnadas de su propio líquido amniótico, a una mezcla sintética de ácidos grasos o agua destilada como estímulo neutro. Tres observadores evaluaron la frecuencia de movimientos de orientación en dirección a alguno de los hisopos.

RESULTADOS. El ANOVA de una vía para mediciones repetidas indicó diferencias significativas en el número de movimientos de orientación hacia los líquidos estudiados [$F(2,85) = 3.207, p < 0.04$]. La prueba *post hoc* de Holm-Sidak indicó que los recién nacidos se orientaron con mayor frecuencia, pero con valores semejantes hacia la mezcla de ácidos grasos o líquido amniótico contra agua destilada ($p < 0.05$). **CONCLUSIONES.** Los recién nacidos efectivamente se orientan de manera preferente hacia su líquido amniótico, pero lo hacen por igual hacia la mezcla de ácidos grasos, lo que sugiere que estos últimos podrían constituir algunas de las claves de reconocimiento del recién nacido hacia su madre, toda vez que los mismos ácidos grasos están presentes en líquido amniótico, calostro y leche.

Palabras clave: recién nacido, líquido amniótico, ácidos grasos.

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN. We have already constantly identified eight fatty acids in amniotic fluid, colostrum and maternal milks, which suggest the existence of a continuum of sensorial cues leading to the identification of dams. **MATERIAL AND METHODS.** We designed an observational study in 11 human babies subjected to a double choice test to test their orientating responses towards swabs impregnated with its own amniotic fluid, or a synthetic mixture of such fatty acids. We used distilled water as a neutral stimulus (control). Three independent observers measured the frequency of orientation movements toward the swabs. **RESULTS.** Repeated Measures ANOVA reached statistical significance [$F(2,85) = 3.207, p < 0.04$], and Holm-Sidak *post hoc* test revealed that newborns preferentially directed their orientating movements toward the mixture of fatty acids or amniotic fluid against distilled water ($p < 0.05$). **Conclusions.** Since newborns equally orientated toward amniotic fluid or the mixture of fatty acids, we conclude that fatty acids may constitute some sensorial cues for recognition of the newborns to their mother after an early sensorial learning.

Keywords: Newborn, amniotic fluid, fatty acids.

¹ Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana,

² Laboratorio de Neurofarmacología, Instituto de Neuroetología,

³ Facultad de Psicología,

⁴ Unidad de Servicios de Apoyo en Resolución Analítica (SARA).
Universidad Veracruzana.

⁵ Unidad Periférica Xalapa, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional
Autónoma de México, POB 320, Xalapa 91190, Veracruz, México.

Correspondencia:

Carlos M. Contreras

E-mail: ccontreras@uv.mx

Tel: 52 (228) 8418900 ext. 13613

Fax: 52 (228) 8418918

INTRODUCCIÓN

Hacia el inicio de la primera mitad del siglo pasado, se postuló que el reconocimiento del hijo hacia su madre se basa en un aprendizaje relacionado simplemente con la satisfacción de las necesidades alimentarias del niño. Hacia 1958, Harlow y Bowlby¹ propusieron que se trata de una necesidad primaria de relación afectiva. Este postulado se ha ampliado²⁻⁵ para llegar a la hipótesis de la existencia de un cierto aprendizaje intrauterino⁶, que permite al recién nacido identificar a su madre por medio del líquido amniótico. Así, es posible que esta sustancia contenga claves que permitan un reconocimiento posterior^{7,8}.

Recientemente elaboramos la hipótesis⁹ de que algunas sustancias puedan constituirse en claves sensoriales de reconocimiento maternal cuando el feto ha estado en contacto con ellas antes de nacer, y le servirán como guía sensorial hacia estímulos semejantes que ha de encontrar después de nacer y que serán de utilidad esencial para su supervivencia, especialmente para su alimentación. Estas sustancias podrían ser algunos ácidos grasos. La definición de la naturaleza química de estas sustancias parte de la observación de que muchas de las feromonas son cetonas o aldehídos¹⁰⁻¹² y, desde el punto de vista metabólico, los lípidos son precursores de cetonas¹³.

En un reporte previo^{14,15} analizamos el líquido amniótico, el calostro y la leche de un grupo voluntario de parturientas sanas. Empleamos la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) y encontramos más de 20 ácidos grasos, pero en todas las muestras analizadas sólo se encuentran presentes ocho ácidos grasos en cantidades detectables (ácidos láurico, mirístico, palmítico, palmitoléico, esteárico, oleico, elaidico y linoleico). Las cantidades totales de los ácidos grasos son diferentes en cada fluido; la menor cantidad se encontró en el líquido amniótico, seguida del calostro y la leche materna. El orden de las cantidades individuales de los ácidos en cada uno de los fluidos fueron las siguientes; en el líquido amniótico: palmítico > oleico > linoleico. En el calostro: oleico > palmítico > linoleico. En la leche materna: oleico > linoleico > palmítico. Esos resultados sugieren que al igual que en otras especies de mamíferos¹⁶⁻¹⁷, algunos de los ácidos grasos presentes en los fluidos biológicos podrían ser claves sensoriales de identificación materno-infantiles, ya que la primera impronta sensorial para el reconocimiento madre e hijo ocurre en el útero, por lo que algunos de los ácidos grasos presentes en el líquido amniótico podrían ser una fuente de estimulación sensorial prenatal. Así, en el calostro los ácidos grasos fungen como puente entre el líquido amniótico y la leche. Sin embargo, falta encontrar cómo este sistema sensorial funciona al nacer.

En los mamíferos el sistema olfativo es maduro al momento del nacimiento¹⁸, lo relevante es que los neonatos deben encontrar los pezones de sus madres por sí mismos

para sobrevivir en su nuevo entorno fuera del útero¹⁹ y además discriminar el olor de los pezones de su madre para iniciar la lactancia sin experiencia previa de alimentación^{20,21}. En efecto, los recién nacidos desde el cuarto día de vida extrauterina hasta el día quince prefieren el olor de la leche de su madre al olor de la leche de una madre lactante no familiar^{22,23}, y pueden aun discriminar los olores provenientes del cuello y de la axila de su madre desde el primer día hasta el décimo día de vida extrauterina^{24,25} y, al estar en presencia del olor de su leche materna, disminuye el llanto¹⁸.

En el caso de que todas estas repuestas de orientación estuviesen obedeciendo a un aprendizaje intrauterino, es posible que haya claves en el líquido amniótico que orientan más adelante al neonato hacia los pezones maternos. En neonatos humanos la impregnación del seno materno con el líquido amniótico de la propia madre produce una preferencia en la orientación del bebé hacia ese seno pero no hacia el otro que no fue impregnado²⁶; entonces, la sustancia capaz de producir el aprendizaje intrauterino parece estar en el líquido amniótico.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio consistió en determinar si los ocho ácidos grasos identificados en el líquido amniótico, calostro y leche en una mezcla sintética pueden producir reacción de orientación en bebés humanos de alrededor de 24 horas de nacidos, comparando los resultados con los obtenidos ante la exposición a su propio líquido amniótico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana. Por tratarse de experimento en humanos se solicitó la firma de la madre de una carta de consentimiento informado autorizando a su hijo recién nacido la participación en el estudio; el protocolo contó con la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana y el Comité de Ética del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM.

A partir de los resultados de química analítica¹⁴⁻¹⁵, se preparó una mezcla de los 8 ácidos grasos que fueron constantes en los tres líquidos biológicos: ácido láurico (0.4 mg), mirístico (3.0 mg), palmítico (15.3 mg), palmitoléico (7.1 mg), esteárico (3.7 mg), oleico (8.0 mg), elaidico (1.5 mg) y linoleico (4.4 mg), en 100 ml de vehículo (96% propilenglicol y 4% alcohol) a temperatura de <40 °C. Todos los ácidos grasos fueron de grado analítico (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA).

Estudio conductual

Se logró la aceptación de 11 parturientas que habían tenido entre una y cuatro gestas para incorporarse al estudio. Así,

participaron 11 recién nacidos de término, que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio: edad gestacional entre 37 y 42 semanas (método de Capurro), valoración de APGAR mayor de 7 al minuto y mayor de 8 a los cinco minutos y valoración de Silverman de cero. Los recién nacidos tuvieron un peso adecuado para la edad gestacional, para lo cual se utilizaron las tablas de Colorado; el peso al nacimiento se encontró entre los percentiles 10 y 90. Ninguna madre era fumadora y todas ellas diestras. Las edades de las madres oscilaron entre los 15 y 30 años; ocho niños nacieron por cesárea y tres por vía vaginal.

Los bebés tenían entre 18 y 24 horas de vida y 15 min antes del estudio la madre alimentó a su bebé (calostro); luego se colocó al recién nacido en una cuna térmica (Infant Warner IW 703. Fisher Paikel, Health Care) en posición de semifowler. Una vez colocados en la cuna, con un campo limpio y tibio, se expusieron a torundas impregnadas de líquido amniótico, una mezcla sintética de ácidos grasos o agua destilada, una a cada lado de la cara. Una torunda fue impregnada con el líquido amniótico de cada madre, el cual fue colectado durante el parto o cesárea por punción de la bolsa amniótica; la segunda torunda con la mezcla sintética de ácidos grasos y la tercera fue impregnada de agua inyectable destilada (laboratorios Pisa, lote 039691) como control neutro.

Un observador se colocó detrás de la cabeza del recién nacido y fue el encargado de colocar las torundas (Figura 1). Aunque la madre presencié el estudio, estaba fuera del alcance del bebé, detrás del observador encargado de capturar el video, para evitar algún sesgo por el olor de la misma. Los recién nacidos se expusieron a pares de torundas impregnadas con los líquidos antes mencionados, una a cada lado de la cara, a una distancia de 7 cm de cada fosa nasal. Cada ensayo por pares duró 30 segundos y la exposición por pares se realizó en forma cuasi-aleatoria en una primera parte a la derecha e izquierda de la cara del bebé, pero en forma invertida en la segunda, es decir izquierda-derecha (vgr. agua-amniótico; agua-ácidos grasos; amniótico-ácidos grasos, derecha-izquierda; y luego los mismos pares pero en forma izquierda-derecha), para disminuir el sesgo por el movimiento de lateralización de la cabeza del recién nacido.



Figura 1. Procedimiento de doble elección para la exposición de los ácidos grasos sintéticos, líquido amniótico o agua destilada.

El experimento se filmó con cámara de video (Sony DCR, SR36E) para su posterior análisis. El análisis conductual fue realizado por tres observadores con la finalidad de validar los resultados obtenidos mediante programa elaborado *ex profeso*, que permitió evaluar la orientación de la cabeza de los recién nacidos. Se utilizó un ANOVA de una vía para mediciones repetidas. El criterio de significancia sólo incluyó diferencias de $p < 0.05$ y como prueba *post hoc*, el método de Holm-Sidak; los resultados se expresan como la media $\pm$ error estándar.

RESULTADOS

No se encontraron diferencias significativas [$t = 0.914$, 86 gl, $p = 0.363$, NS)] en el número de los movimientos de orientación hacia la derecha o la izquierda (derecha 1.6 ± 0.28 , izquierda 2.0 ± 0.38), independientemente del líquido con que se impregnaron las torundas. El ANOVA de una vía para mediciones repetidas indicó diferencias significativas entre los tres líquidos [$F(2,85) = 3.207$, $p < 0.04$]. La prueba *post hoc* Holm-Sidak indicó que la frecuencia de los movimientos de orientación hacia la torunda impregnada con la mezcla sintética de ácidos grasos y de líquido amniótico fue mayor que ($p < 0.05$) hacia la torunda con agua destilada. No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de movimientos de orientación hacia la torunda del líquido amniótico y el de la mezcla de ácidos grasos (Figura 2).

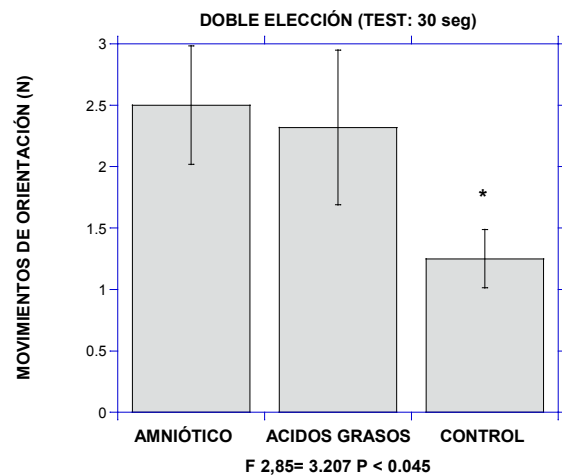


Figura 2. Movimientos de orientación. Los bebés fueron confrontados al doble estímulo olfativo y desplegaron significativamente (Holm Sidak Test, $p < 0.05$) más movimientos de orientación hacia la torunda impregnada con líquido amniótico o con la mezcla sintética de ácidos grasos, en comparación con agua destilada. Media $\pm$ error estándar.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio consistió en determinar si los ocho ácidos grasos identificados en el líquido amniótico, calostro y

leche, al ser aplicados en una mezcla sintética podrían producir reacción de orientación en bebés humanos de alrededor de 24 horas de nacidos, utilizando su propio líquido amniótico como control activo. Los resultados indicaron que los recién nacidos se orientan por igual a su propio líquido amniótico o a la mezcla sintética de ácidos grasos en comparación con un estímulo control neutro (agua destilada). Estos datos sugieren que esos ácidos grasos pudieron haber establecido en el feto un aprendizaje temprano durante la vida intrauterina y que, después del nacimiento, le permitirían al bebé reconocer otros líquidos que también contienen esos ácidos grasos, y que son fundamentales para su supervivencia alimentaria, es decir el calostro y posteriormente, la leche materna.

Mucho se ha discutido cuál de los sistemas sensoriales es el primero en desarrollarse dentro del útero. Las observaciones recientes demuestran que el sistema olfatorio es funcional al nacimiento¹⁸. En los mamíferos este sistema en realidad se compone por dos subsistemas, el sistema olfativo principal y el sistema olfativo accesorio. El primero está conformado por el epitelio olfativo, en el cual existen cilios con receptores que responden a señales químicas volátiles. Las neuronas receptoras que se encuentran en él captan los estímulos y los convierten en señales neuronales que posteriormente serán enviadas a través del bulbo olfatorio principal hacia otras áreas cerebrales²⁷. Por otra parte, el sistema olfativo accesorio o sistema vomeronasal se proyecta a través del nervio vomeronasal al bulbo olfatorio accesorio, localizado en la parte dorsocaudal del bulbo olfatorio principal. El bulbo olfatorio accesorio, a su vez, envía la información a áreas subcorticales, como la amígdala, específicamente a la amígdala medial y la parte posteromedial de la amígdala cortical, y de ahí al hipotálamo ventromedial y a la estra terminal, estructuras que participan en la regulación de las emociones y de conductas sociales^{27,28}.

En el ser humano, los sistemas quimiorreceptivos del sistema olfativo principal se diferencian tempranamente durante la vida embrionaria y fetal^{29,30}. Los receptores olfatorios, así como los receptores del órgano vomeronasal, son lo suficientemente maduros para responder potencialmente hacia estímulos químicos en el tercer trimestre de la gestación¹⁹. El sistema olfatorio principal tiene neuronas receptoras morfológicamente maduras y propiedades anatómicas compatibles con la habilidad funcional en los centros de integración durante el último trimestre gestacional³⁰. La nariz del feto está bien formada entre las semanas 11-15 de gestación³¹ y los tapones epiteliales que bloquean los orificios nasales del feto ya no existen en el cuarto mes de gestación³². Así, todas las sustancias contenidas por el líquido amniótico están en contacto con los quimiorreceptores³³, y el líquido amniótico es renovado continuamente³⁴. Además, se ha reportado que los olores no alcanzan los receptores olfativos

únicamente por el aire, sino también por difusión a través de los capilares nasales, por lo que los olores también podrían acceder a los receptores olfatorios del feto por vía circulatoria³³.

Por otra parte, el segundo sistema olfativo, el vomeronasal, ya está desarrollado después de ocho semanas de gestación³⁵. Nakashima y cols.³⁶ y posteriormente Kjaer y Fischer-Hansen³⁷ sugirieron que el sistema vomeronasal degenera o se reorganiza durante el segundo trimestre de la gestación. Sin embargo, Smith y Bhatnagar³⁸ contradijeron dichos hallazgos demostrando que el órgano vomeronasal en el ser humano no degenera durante el desarrollo fetal, sino que pierde algunos de sus componentes funcionales que están presentes en el complejo vomeronasal de otros mamíferos, por lo que el sistema vomeronasal humano está continuamente presente en el desarrollo embrionario y fetal, y persiste después del nacimiento.

Así, es posible que haya claves sensoriales en el líquido amniótico que orienten, más adelante, al neonato hacia los pezones maternos. Entonces, la sustancia capaz de producir el aprendizaje intrauterino parece estar en el líquido amniótico, pero debe haber alguna continuidad con los demás líquidos maternos, es decir el calostro y la leche materna. Los recién nacidos efectivamente se orientan de manera preferente hacia su líquido amniótico, pero lo hacen por igual hacia la mezcla sintética de ácidos grasos, lo que sugiere que estos últimos podrían constituir algunas de las claves de reconocimiento del recién nacido hacia su madre, toda vez que los mismos ácidos grasos están presentes en líquido amniótico, calostro y leche materna.

Existen estudios relacionados con la ontogenia del olfato y la competencia del feto en el momento del nacimiento para utilizar la función olfativa y la discriminación de olores a partir del nacimiento. Desde la primera semana posterior al parto, los bebés dependen de esta capacidad olfativa en contextos sociales, para poder identificar las señales olfativas derivadas de la química del cuerpo de sus congéneres, sobre todo de su madre²⁹. Esta supuesta discriminación olfatoria es detectable incluso cuando los estímulos olfatorios provienen de la dieta. Los neonatos nacidos de madres que habían o no consumido durante el embarazo anís pueden discriminar estos aromas inmediatamente después del nacimiento y en el día cuatro de la vida extrauterina⁸. Varios grupos de investigación también han empleado pruebas pareadas de doble elección tratando de evaluar la discriminación de los olores de leche materna y leche de fórmula; por ejemplo, el olor de la leche materna es más atractivo para los recién nacidos humanos que la leche de fórmula³⁹. Nosotros aportamos que los recién nacidos de tan sólo 18 a 24 horas de vida son capaces de reaccionar ante la mezcla sintética de los ácidos grasos de una manera semejante

a como reaccionan ante el líquido amniótico de su madre.

En conclusión, los ácidos grasos podrían constituir una clave sensorial que el recién nacido conoció durante su desarrollo embrionario y fetal, y que después del nacimiento identificará en el calostro y leche materna, lo que le permitirá orientarse hacia el seno materno y dar lugar así al establecimiento de los primeros lazos afectivos materno-infantiles.

Agradecimientos

Este estudio fue realizado con el apoyo de un donativo del CONACYT (CB-2006-1,61741).

BLIBLIOGRAFÍA

1. Schaal B, Porter RH. La olfacción y el desarrollo del niño. *Mundo Científico* 1991; 110(11): 172-180.
2. Varendi H, Porter RH, Winberg J. The effect of labor on olfactory exposure learning within the first postnatal hour. *Behav Neurosci* 2002; 116(2): 206-11.
3. Mizuno K, Mizuno N, Shinohara T, Noda M. Mother infant skin-to-skin contact alter delivery results in early recognition of own mother's milk odor. *Acta Pædiatr* 2004; 93: 1640-5.
4. Raimbault C, Saliba E, Porter RH. The effect of the odour of mother's milk on breastfeeding behaviour of premature neonates. *Acta Pædiatr* 2007; 96: 368-71.
5. Romantshik O, Porter RH, Tillmann V, Varendi H. Preliminary evidence of a sensitive period for olfactory learning by human newborns. *Acta Pædiatr* 2007; 96: 372-6.
6. Schapiro S, Salas M. Behavioral response of infant rats to maternal odor. *Physiol Behav* 1970; 5: 815-7.
7. Coppola DM, O'Connell R. Stimulus access to olfactory and vomeronasal receptors in utero. *Neurosci Lett* 1989; 106(3): 241-8.
8. Schaal B, Marlier L, Soussignan R. Human fetuses learn odours from their pregnant mother's diet. *Chem Senses* 2000; 25: 729-37.
9. Contreras CM, Gutiérrez-García AG. Emocional memory and chemical communication. En: Benítez-King G, Cisneros-Berlanga C, editores. *The Neurobiological Sciences Applied to Psychiatry: From Genes, Proteins, and Neurotransmitters to Behaviour*. India: Research Signpost; 2010.
10. Verdejo-Vargas G. Las feromonas. México (DF): Almaria; 1978.
11. Gutiérrez-García AG y cols. A single session of emotional stress produces anxiety in Wistar rats. *Behav Brain Res* 2006; 167(1): 30-5.
12. Gutiérrez-García AG y cols. Urine from stressed rats increases immobility in receptor rats forced to swim: role of 2-heptanone. *Physiol Behav* 2007; 91(1): 166-172.
13. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4ª ed. Barcelona: Omega 2005.
14. Mendoza-López MR, Contreras CM, Gutiérrez-García AG. Ácidos grasos: ¿feromonas de afinidad? En: Centro de Investigaciones en Óptica, AC. *Memorias in extenso. VII Encuentro de la Participación de la mujer en la ciencia*. México (León, Gto); 2010.
15. Mendoza-López MR, Contreras CM, Gutiérrez-García AG, Díaz-Marte C. ¿Los ácidos grasos presentes en líquidos maternos participan en la comunicación materno-infantil? *Revista Electrónica de Procesos Psicológicos y Sociales* 2010; 6(1-2): 1-25.
16. Pageat P. Pig appeasing pheromones to decreases stress, anxiety and aggressiveness. *US Patent* 2001; 6(169): 113.
17. Guiraudie-Capraz G y cols. Biochemical and chemical supports of a transnatal olfactory continuity. *Chem Senses* 2005; 30: 241-51.
18. Nishitani S y cols. The calming effect of a maternal breast milk odor on the human newborn infant. *Neurosci Res* 2009; 63: 66-71.
19. Winberg J, Porter RH. Olfaction and human neonatal behaviour: clinical implications. *Acta Pædiatr* 1998; 87: 6-10.
20. Schaal B y cols. Olfactory stimulation in the relationship between child and mother. *Reprod Nutr Dev* 1980; 20: 843-58.
21. Varendi H, Porter RH, Winberg J. Does the newborn baby find the nipple by smell? *Lancet* 1994; 344: 989-90.
22. McFarlane A. Olfaction and development of social preferences in the human neonate. En: Porter R, O'Connor M, editores. *Parent-infant interaction*. Ciba Foundation Symposium 33, Amsterdam : American Elsevier; 1975. P. 103-13.
23. Makin JW, Porter RH. Attractiveness of lactating females'breast odors to neonate. *Child Dev* 1989; 60(4): 803-10.
24. Cernoch JM, Porter RH. Recognition of maternal axillary odors by infants. *Child Dev* 1985; 56 (6): 1593-8.
25. Sullivan RM, Toubas P. Clinical usefulness of maternal odor in newborns: soothing and feeding preparatory responses. *Biol Neonate* 1998; 74: 402-8.
26. Varendi H, Porter RH, Winberg J. Attractiveness of amniotic fluid odour: evidence of prenatal olfactory learning? *Acta Pædiatr* 1996; 85: 1223-7.
27. Luo M, Katz LC. Encoding pheromonal signals in the mammalian vomeronasal system. *Neurobiol* 2004; 14: 428-34.
28. Dudley CA, Rajendren G, Moss RL. Signal processing in the vomeronasal system: modulation of sexual behavior in the female rat. *Crit Rev Neurobiol* 1996; 10(3-4): 265-90.
29. Schaal B. Olfaction in infants and children: developmental and functional perspectives. *Chem Senses* 1998; 13(2): 145-90.
30. Schaal B, Hummel T, Soussignan R. Olfaction in the fetal and premature infant: functional status and clinical implications. *Clin Perinatol* 2004; 31: 261-85.
31. Christ JE, Meininger MG. Ultrasound study of the nose and upper lip before birth. *Ann Plast Surg* 1983; 11: 308-12.
32. Schaffer JP. The lateral wall of the cavum nasi in man, with special reference to the various developmental stages. *J Morphol* 1910; 21: 613-707.
33. Maruniak JA, Silver WL, Moulton DG. Olfactory receptors respond to blood-borne odorants. *Brain Res* 1983; 265: 312-6.
34. Badalian SS, Chao CR, Fox HE, Timor-Tritsch IE. Fetal breathing-related nasal fluid flow velocity in uncomplicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 563-7.
35. Witt M, Georgiewa B, Knecht M, Hummel T. On the chemosensory nature of the vomeronasal epithelium in adult humans. *Histochem Cell Biol* 2002; 117: 493-509.
36. Nakashima T, Kimmelman CP, Snow JB. Vomeronasal organs and nerves of Jacobson in the human fetus. *Acta Otolaryngol* 1985; 99: 266-71.
37. Kjaer I, Fischer Hansen B. The human vomeronasal organ: prenatal developmental stages and distribution of luteinizing hormone-releasing hormone. *Eur J Oral Sci* 1996; 104: 34-40.
38. Smith TD, Bhatnagar KP. The human vomeronasal organ. Part II: prenatal development. *J Anat* 2000; 197: 421-36.
39. Marlier L, Schaal B. Human newborns prefer human milk odor is attractive without postnatal exposure. *Child Dev* 2005 ; 70(1): 155-68.



Alteraciones en el Examen General de Orina en los alumnos de nuevo ingreso de la Universidad Veracruzana

José de Jesús Daniel López Muñoz¹, Carlos R. Blázquez Domínguez²,
Eloísa Domínguez Trejo², José Bernardo Héctor Escobar Henríquez¹,
José Fernando Ruíz Ruíz³, Claudia Belén Ortega Planell¹,
Omar Lagunes Merino², Ana Leticia Ramos Domínguez¹.

Recibido: 01/03/2010 - Aceptado: 12/05/2010

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El examen general de orina (EGO), es una prueba que aporta indicadores para el estudio del proceso salud-enfermedad. El EGO estudia las características fisicoquímicas (apariencia, gravedad específica y medición de los constituyentes químicos por medio de tiras reactivas) y también las características microscópicas (del sedimento urinario, que verifica hematuria, piuria, cilindruria, cristalluria); esta última parte del estudio nos da la posibilidad de obtener información sobre funciones metabólicas importantes de nuestra fisiología. La Universidad Veracruzana realiza en forma anual un examen de salud integral (ESI), a estudiantes de nuevo ingreso; este examen se realiza con la finalidad de determinar los factores de riesgo que presentan los estudiantes de nuevo ingreso, para identificar de manera oportuna enfermedades crónico-degenerativas. **OBJETIVO.** Identificar las alteraciones en el examen general de orina de estudiantes de nuevo ingreso a la Universidad Veracruzana generación 2008. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se elaboró un estudio observacional, descriptivo y transversal; se revisaron los expedientes electrónicos de 4,016 alumnos a los que se realizó examen general de orina; para el análisis de los datos se realizó estadística descriptiva utilizando el programa SPSS versión 16.0. **RESULTADOS Y DISCUSIÓN.** Se incluyeron los datos de 4,016 (100%) alumnos de los cuales 2,158 (53.7%) correspondieron al sexo femenino y 1,858 (46.3%) al masculino. El grupo de edad que prevaleció fue el comprendido entre los 15 y 19 años con 3,306 alumnos (82.32%). **CONCLUSIONES.** El 90% de los alumnos de nuevo ingreso obtuvieron un resultado normal en los parámetros que evalúa el examen general de orina. **Palabras clave:** ESI (examen de salud integral), EGO (examen general de orina)

ABSTRACT

INTRODUCTION. The general urine exam (EGO), is a test that provides indicators for the study of health-disease process. The EGO studies the physicochemical characteristics (appearance, specific gravity and measurement of chemical constituents by dipstick) and microscopic characteristics (of the urinary sediment, which verifies hematuria, pyuria, casts, crystalluria), the latter part of the study we gives the possibility to obtain information on important metabolic functions of our physiology. The Universidad Veracruzana conducts annually a comprehensive health examination (ESI), a new student, this test is performed in order to determine the risk factors posed by new students, to identify chronic diseases in a timely manner degenerative. **OBJECTIVE.** Identify alterations in the urinalysis of freshmen at the Universidad Veracruzana generation 2008. **MATERIAL AND METHODS.** A study was observational, descriptive and cross-reviewed electronic records of 4,016 students who underwent urinalysis, for the analysis of data for descriptive statistics using SPSS version 16.0. **RESULTS AND DISCUSSION.** We have included data from 4,016 (100%) students of which 2,158 (53.7%) were females and 1,858 (46.3%) were male. The prevailing age group was between 15 and 19 years with 3,306 students (82.32%). **CONCLUSIONS.** The 90% of freshmen received a normal result on the parameters evaluating the urinalysis. **Keywords:** ESI (integral health exam), EGO (general urine exam)

¹ Facultad de Bioanálisis, Región Xalapa, Universidad Veracruzana.

² Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana.

³ Laboratorios Guerrero.

INTRODUCCIÓN

La realización cuidadosa del EGO ayuda al diagnóstico diferencial de numerosas enfermedades del sistema urinario, muchas veces sin que el paciente demuestre síntomas, ya que en la orina se presentan los primeros indicadores de un estado patológico en desarrollo¹. El EGO ha evolucionado a lo largo de la historia de la medicina de laboratorio; en un principio se realizaba en un 100% de manera manual, hoy en día se cuenta con equipos semiautomatizados que ayudan a obtener un resultado eficaz. Este examen proporciona información valiosa para la detección, diagnóstico diferencial y valoración de alteraciones nefro-urológicas, desórdenes estructurales y funcionales del riñón y del tracto urinario inferior. Ocasionalmente, puede revelar elementos de enfermedades sistémicas que transcurren asintomáticas^{2,3}. Su interpretación data desde los albores de la medicina, y gracias al desarrollo de técnicas bioquímicas aplicadas a la orina, la información que aporta, así como su exactitud, están en continuo desarrollo. Las características a estudiar del EGO son: a) fisicoquímicas: apariencia, gravedad específica y medición de los constituyentes químicos por medio de tiras reactivas; b) microscópicas: del sedimento urinario, que verifica hematuria, piuria, cilindruria, cristalluria, entre otros signos; esta última parte del estudio nos da la posibilidad de obtener información sobre funciones metabólicas importantes de nuestra fisiología⁴. Los elementos que constituyen la orina son dinámicos y pueden variar con la dieta, actividad, consumo de medicamentos entre otros. Por esta razón, es de vital importancia proporcionar las indicaciones adecuadas a los pacientes, para que se lleve a cabo una correcta recolección de la muestra, con la finalidad de que sea representativa del estado de salud de la persona que se va a realizar el EGO⁵.

ANTECEDENTES

La Universidad Veracruzana realiza en forma anual un examen de salud integral (ESI), a estudiantes de nuevo ingreso, coordinado por la Dirección General del Área Académica de Ciencias de la Salud y el Hospital Escuela ejecutor del programa. Los estudios que se incluyen en el examen son: examen médico-clínico completo, examen odontológico, evaluación nutricional y análisis de laboratorio que comprenden biometría hemática, examen general de orina, química sanguínea de tres elementos, grupo sanguíneo, factor Rh, VDRL y VIH, este último a solicitud del joven interesado.

La finalidad de aplicar el ESI es identificar los factores de riesgo a los que se expone el adolescente, para diseñar y aplicar estrategias que permitan prevenir en forma oportuna desarrollo de padecimientos crónicos degenerativos que interfieran negativamente en las condiciones de salud.

OBJETIVO

Identificar las alteraciones en el examen general de orina de estudiantes de nuevo ingreso a la Universidad Veracruzana generación 2008.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal. Se revisaron los expedientes electrónicos de 4,016 alumnos a los que se realizó examen general de orina. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 16.0 a través de estadística descriptiva. Los parámetros que se investigaron fueron: color (amarillo), aspecto (transparente), pH (5.0-7.0), densidad (1.015-1.020), glucosa (normal), proteínas (hasta 6mg/dl), bilirrubina (negativo), urobilinógeno (normal 0.2), cetonas (negativo), nitritos (negativo) y hemoglobina (negativo). De acuerdo con los valores de referencia proporcionados por el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Escuela. Sólo se analizaron los resultados correspondientes al examen físico y químico de la orina, ya que no se revisó el sedimento urinario.

RESULTADOS

Se incluyeron los datos de 4,016 (100%) alumnos de los cuales 2,158 (53.7%) correspondieron al sexo femenino y 1,858 (46.3%) al masculino. De todos los grupos etáreos prevaleció el comprendido entre los 15 y 19 años con 3,306 alumnos, (82.32%) (Gráfica 1). En los resultados del examen físico de orina, se encontró que 3,870 (96.4%) alumnos presentaron un color amarillo, que corresponde a un resultado normal, ya que la gama de colores puede oscilar desde el amarillo hasta el verde, conforme a la literatura (Tabla 1). En cuanto al aspecto, el 79.3% de los análisis fue transparente mientras que el 20.7% fue ligeramente turbio (Tabla 2). Con respecto al pH, 87.5% correspondió a menor o igual a 6 y el resto fue mayor o igual a 7. La densidad se dicotomizó en menor o igual a 1.003 y mayor o igual a 1.035, comprendiendo el mayor número de alumnos con el 64.16% con una densidad menor o igual a 1.003 (Tablas 3 y 4).

Con lo referente a los resultados comprendidos en la parte química del análisis de orina, el 99.9% de los alumnos registraron un glucosa normal (Tabla 5); el 92.5% obtuvieron un resultado negativo para las proteínas (Tabla 6); el 78.8% mostró un resultado negativo para las bilirrubinas, mientras que el 20.8% presentaron un resultado "bajo" para este parámetro (Tabla 7). Las tablas 8, 9, 10 y 11 refieren los resultados para urobilinógeno, nitritos, cetonas y hemoglobina; el 79.6% presentó un urobilinógeno menor o igual a 0.2; el 97.9%

registró un resultado negativo para nitritos; el 85.5% mostró cifras negativas para cetonas y, por último, el 67.9% obtuvo un resultado negativo para hemoglobina y un 23.1% indicó un resultado “alto” para este parámetro.

Tabla 1. Color reportado con base al examen físico de la orina

Color	N° de alumnos	Porcentaje
Amarillo	3,870	96.4
Marrón	121	3.01
Naranja	3	0.07
Rojo	17	0.42
Verde	5	0.1
TOTAL	4,016	100%

Fuente: Expediente Electrónico ESI 2008

Tabla 2. Aspecto reportado con base al examen físico de la orina

Aspecto	N° de alumnos	Porcentaje
Transparente	3,183	79.3
Ligeramente turbio	830	20.7
Turbio	3	0.06
TOTAL	4,016	100%

Fuente: Expediente Electrónico ESI 2008

Tabla 3. pH reportado con base al examen químico de la orina

pH	N° de alumnos	Porcentaje
≤6	3,513	87.5
≥7	503	12.5
TOTAL	4,016	100%

Fuente: Expediente Electrónico ESI 2008

Tabla 4. Densidad reportado con base al examen químico de la orina

Densidad	N° de alumnos	Porcentaje
≤1.003	2,577	64.16
≥1.035	1,439	35.84
TOTAL	4,016	100%

Fuente: Expediente Electrónico ESI 2008

Tabla 5. Glucosa reportada con base al examen químico de la orina

Glucosa	N° de alumnos	Porcentaje
Negativo	4,010	99.9
250	3	0.07
500	1	0.024
1000	2	0.049
TOTAL	4,016	100%

Fuente: Expediente Electrónico ESI 2008

Tabla 6. Proteínas reportadas con base al examen químico de la orina

Proteínas	N° de alumnos	Porcentaje
Negativo	3,713	92.5
Trazas	146	3.6
30	127	3.2
100	23	0.6
300	7	0.2
TOTAL	4,016	100%

Fuente: Expediente Electrónico ESI 2008

Tabla 7. Bilirrubinas reportadas con base al examen químico de la orina

Bilirrubinas	N° de alumnos	Porcentaje
Negativo	3,168	78.8
Moderado	8	0.19
Bajo	838	20.8
Alto	2	0.049
TOTAL	4,016	100%

Fuente: Expediente Electrónico ESI 2008

Tabla 8. Urobilinógeno reportado con base al examen químico de la orina

Urobilinógeno	N° de alumnos	Porcentaje
≤0.2	3,196	79.6
≥0.2	820	20.4
TOTAL	4,016	100%

Fuente: Expediente Electrónico ESI 2008

Tabla 9. Nitritos reportado con base al examen químico de la orina

Nitritos	N° de alumnos	Porcentaje
Negativo	3,935	97.9
Positivo	81	2.1
TOTAL	4,016	100%

Fuente: Expediente Electrónico ESI 2008

Tabla 10. Cetonas reportado con base al examen químico de la orina

Cetonas	N° de alumnos	Porcentaje
Negativo	3,433	85.5
Trazas	545	13.6
Moderado	1	0.24
Bajo	36	0.9
Alto	1	0.24
TOTAL	4,016	100%

Fuente: Expediente Electrónico ESI 2008

Tabla 11. Hemoglobina reportado con base al examen químico de la orina		
Hemoglobina	N° de alumnos	Porcentaje
Negativo	2,726	67.9
Escaso	20	0.5
Trazas	313	7.8
Moderado	29	0.72
Alto	928	23.1
TOTAL	4,016	100%

Fuente: Expediente Electrónico ESI 2008

DISCUSIÓN

Se estudiaron un total de 4,016 expedientes de alumnos de nuevo ingreso a la Universidad Veracruzana; de estos, 3,870 (96.4%) registraron un color amarillo; de acuerdo con la literatura, esto se considera normal ya que, el color de la orina está determinado por su concentración y puede oscilar entre un amarillo pálido a un ámbar oscuro. Sin embargo, se debe de poner atención especial a diversos factores que pueden alterar el color normal de la orina, incluyendo medicamentos y la dieta, así como diversas patologías; 3,183 (79.3%) presentaron un aspecto transparente (normal) de la orina y 830 (20.7%) fue ligeramente turbio. Usualmente la orina normal es transparente pero puede variar hasta observarse turbia debido a la precipitación de partículas de fosfato amorfo en orinas alcalinas o de urato amorfo en orinas ácidas. Otro factor relacionado con la turbidez de la orina, es por la presencia de leucocitos, células epiteliales, bacterias, entre otros elementos formes; con respecto al pH (87.5%) y la gravedad específica (64.16%) el mayor porcentaje mostró rangos normales.

En cuanto a la glucosa el 99.9% (4,010) alumnos presentaron un resultado negativo; este parámetro se relaciona directamente con el nivel de glucemia, la velocidad de filtración glomerular y del grado de reabsorción tubular; el 92.5% (3,713) fue negativo para proteínas, mientras que el 3.6% (146) fue positivo para trazas. De acuerdo con diversas investigaciones, la proteinuria está asociada con daño renal y también se considera como un factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular; no obstante, la proteinuria puede ser transitoria vinculada a fiebre, deshidratación y ejercicio excesivo¹. En lo referente a bilirrubina, el 78.8% (3,168) fue negativo y el 20.8% (838) fue bajo. Es necesario evaluar la bilirrubina en orina, ya que puede ser útil en el diagnóstico o confirmación de ictericia, debido a que un aumento en el nivel de bilirrubina origina que los tejidos tomen un color amarillo, aunque si la ictericia se debe a un aumento en el nivel de bilirrubina no conjugada, no habrá eliminación en la orina porque ésta no se puede filtrar a través del glomérulo; en cambio, si se debe a la bilirrubina conjugada sí existirá filtración en la orina. El urobilinógeno fue normal en el 79.6% (3,196) de los alumnos y sólo un 20.4% (820) fue mayor de 0.2. Esta

cuantificación sólo la determinan aquellos laboratorios que cuenten con el análisis mediante tiras reactivas y es útil para valorar el funcionamiento del hígado. Sin embargo, se debe de tomar en cuenta si el paciente está consumiendo antibióticos de amplio espectro o cualquier otro medicamento capaz de alterar la flora bacteriana normal.

Con respecto a los nitritos, el 97.9% (3,935) alumnos obtuvieron un resultado negativo; es una prueba selectiva y permite el diagnóstico temprano de posibles infecciones bacterianas causadas por bacterias gram negativas. El 85.5% (3,433) correspondió a un resultado negativo para cetonas y el 13.6% (545) indicó trazas. Un resultado positivo suele indicar una disminución en el consumo de carbohidratos, así como una reducción en la utilización de carbohidratos como en la *diabetes mellitus*, y en ciertos trastornos digestivos. Por último, el 67.9% (2,726) alumnos presentó un resultado negativo para hemoglobina y el 23.1% (928) fue alto; esto último se debe de confirmar a través del examen microscópico y con dos determinaciones realizadas con una semana de separación. Diversas situaciones intervienen en la presencia de hemoglobina en orina como la ingesta de alimentos, fármacos y ejercicio, además del periodo menstrual en las mujeres¹.

CONCLUSIONES

El examen general de orina aporta elementos clínicos útiles para determinar y evaluar el funcionamiento renal. La calidad de los resultados depende de la información que se les proporciona a los pacientes, ya que las indicaciones correctas se van a relacionar directamente con una muestra que sea representativa del estado de salud. El 90% de los alumnos (3,614) de nuevo ingreso obtuvieron un resultado normal en los parámetros que evalúa el examen general de orina. Se debe considerar si la elaboración masiva de EGO, sin previa evaluación médica es conducente, ya que en la elaboración del presente estudio se observó que un gran número de alumnos obtuvieron un resultado negativo. Asimismo, es importante informar las indicaciones para la recolección de la muestra de orina, pues esto se ve reflejado directamente en el resultado del EGO. Durante la realización del ESI 2008, la manera en que se obtuvo la muestra por parte de los alumnos no fue en la forma que se indicó, ocasionando que un número significativo de muestras fueran inadecuadas, por lo que se les descartó. La evaluación médica, la recolección de signos y síntomas del sujeto en estudio y la indicación precisa para elaborar un EGO, son las condiciones que siempre se han empleado en la práctica clínica con el fin de obtener resultados confiables y vigilar gastos innecesarios a la persona. Por lo anterior, se recomienda revisar la conveniencia de una re-estructuración en la planeación operativa del Examen de Salud

Integral de la Universidad Veracruzana, con el fin de elaborar los estudios de análisis clínicos después de que el alumno haya sido valorado por el médico, y que sea este último, bajo su criterio, el que solicite los estudios necesarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Graff EL. Análisis de Orina, Atlas de Color. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1987. p. 19- 22.
2. Stavoli BA. Manual para el Programa de Química Clínica. 1ª ed. Veracruz (Xalapa): Universidad Veracruzana; 2000.
3. Aguilar Arenas G, Díaz Burke Y. El uroanálisis como tamizaje previo al urocultivo. Rev Mex de Patología Clínica 2005; 52(1): 7-15.
4. Izquierdo MR, Carranza González R., Valenzuela Gámez JC., Fernández Censor J. Etiología y resistencia bacteriana de las infecciones urinarias extrahospitalarias Semergen 1996; 25(1): 11-14.
5. Miranda Limón JM, Sánchez González A, Saavedra Salinas MA, Jara Quezada LJ Glomerulonefritis lúpica: correlación entre resultados del examen general de orina, proteinuria de 24 horas y datos histopatológicos. Rev Med IMSS 2004; 42(2): 117-124.
6. Sánchez Jacob M, Blanco Urzaiz F, Bernardo Fernández T, Montero Alonso S. Detección de alteraciones urinarias mediante tira reactiva en atención primaria. Bol Pediatr 1991; 32: 125-132.
7. Rodríguez Fernández LM, Fernández Castaño MT. Patología prevalente en nefrología infantil: hematuria y proteinuria. Rev Pediatr 2005; (7 Suppl 1): 167-184.



Identificación de factores de riesgo asociados a trastornos de la conducta alimentaria y su relación con el Índice de Masa Corporal en universitarios del Instituto de Ciencias de la Salud

Identification of risk factors associated to eating disorders and their relationship with Body Mass Index in university students of Health Science Institute.

Saucedo Molina Teresita de Jesús¹, Peña Irecta Amanda¹,
Fernández Cortés Trinidad Lorena¹, García Rosales Aurora¹,
Jiménez Balderrama Rosa Elena¹.

Recibido: 01/07/2010 - Aceptado: 22/07/2010

RESUMEN

Introducción: La misión fundamental del programa de universidades saludables es: fomentar una cultura del autocuidado de la salud que permita incorporar hábitos, actitudes y valores saludables en los universitarios, y para que sea posible debe contarse con proyectos orientados a determinar e identificar los riesgos y daños a la salud de la población universitaria. **Objetivo:** Identificar factores de riesgo asociados a trastornos de la conducta alimentaria y determinar su relación con el Índice de Masa Corporal (IMC) en estudiantes de primer ingreso del instituto de Ciencias de la Salud. **Material y Métodos:** Estudio transversal descriptivo correlacional en una muestra de 347 alumnos (67% mujeres; 33% hombres) de 17 a 23 años de edad ($\bar{X}=18.43\pm 1.4$), a quienes se les aplicó un cuestionario multidimensional que mide: conductas alimentarias de riesgo, factores socioculturales, e imagen corporal. Para obtener el IMC, cada sujeto fue pesado y medido. **Resultados:** El factor de riesgo con los valores más altos fue la insatisfacción con la imagen corporal (78.4%). Todos los demás factores, aunque con porcentajes mucho menores, fueron identificados. De manera general: a mayor IMC mayor impacto de factores socioculturales, mayor seguimiento de conductas alimentarias de riesgo, y mayor insatisfacción con la imagen corporal. Hubo diferencias estadísticamente significativas por sexo e IMC. **Conclusiones:** Aunque hubo mayor presencia de factores de riesgo en mujeres y en sujetos con sobrepeso y obesidad, se propone confirmar estos resultados en una muestra representativa del Instituto, para diseñar e implementar programas de prevención primaria y de promoción de la salud certeros. **Palabras clave:** Universidad saludable, trastornos alimentarios, factores de riesgo, IMC, universitarios.

ABSTRACT

Introduction: Primary mission of the healthy university program is: promote a culture of self-care that can be incorporated healthy habits, attitudes and values in college, and where should be available to have projects to determine and identify risks and damage in university population health. **Objective:** To identify risk factors associated with eating disorders and determine its relationship with Body Mass Index (BMI) of first entry students from Health Sciences Institute. **Material and Methods:** A cross-sectional, descriptive and correlational field research was carried out in a sample of 347 students (67% women, 33% men) from 17 to 23 years of age ($X = 18.43 \pm 1.4$) who were administered a multidimensional questionnaire that measures: risk eating behaviors, sociocultural factors, and body shape. For Body Mass Index (BMI), each subject was weighed and measured. **Results:** The risk factor with the highest values was body image dissatisfaction (78.4%). All other factors, although with much smaller percentages, were identified. In general: to higher BMI greater impact of socio-cultural factors, greater monitoring of risky eating behaviors, and greater body image dissatisfaction. Significant differences by gender and BMI were found. **Conclusions:** Although there was more presence of risk factors in women and in overweight and obese subjects, it is proposed to confirm these results in a representative sample of the Institute, to design and implement accurate programs of primary prevention and health promotion. **Keywords:** Healthy University, eating disorders, risk factors, BMI, college students.

¹Área Académica de Nutrición. Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Correspondencia:

Teresita de Jesús Saucedo-Molina
Área Académica de Nutrición. Instituto de Ciencias de la Salud
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Abasolo # 600 Col. Centro CP 42000, Pachuca de Soto, Hidalgo
Tel: 771-71-72000 Ext 5114
e-mail: saucemol@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Una buena salud es considerada como el mejor recurso para el progreso personal, económico y social, y una dimensión importante de la calidad de vida¹, del individuo, la familia y la comunidad.

En la actualidad la transición epidemiológica, la muerte y las conductas de riesgo que se viven en los países desarrollados y en vías de desarrollo han cobrado mayor relevancia, incrementando la demanda no sólo del número de personas que requieren acceso a una buena atención en hospitales y consultorios, sino de la participación de diversas instancias o sectores donde los individuos sean provistos de herramientas que les permitan hacer frente a las situaciones que les enferman; enfocando diversas estrategias en la prevención y promoción del autocuidado de la salud, generando escenarios que permitan el desarrollo de estilos de vida saludable, sobre todo en aquellas poblaciones más vulnerables como son los adolescentes y adultos jóvenes^{2,3}.

La Universidad alberga de manera transitoria, a una parte significativa de dicha población, siendo un escenario privilegiado para la promoción de la salud. En noviembre de 1986 bajo el marco de la primera Conferencia Internacional sobre la Promoción de la Salud en Ottawa, Canadá, se establecieron las bases del programa "Universidad Saludable". Éste consiste en aquellas instituciones que incorporan proyectos orientados a determinar e identificar los riesgos y daños a la salud de la población universitaria, así como la promoción de la salud, en su plan educativo y laboral; con la finalidad de propiciar el desarrollo humano y mejorar la calidad de vida de quienes estudian o trabajan en este lugar, y que a su vez actúen como modelos o promotores de conductas saludables en su ámbito familiar, social y laboral^{1,3,4}.

En el año 2003 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), presentaron durante la conferencia "Construyendo Universidades Saludables" en Santiago de Chile, una propuesta para la consolidación de la red hispanoamericana de Universidades Saludables⁵. Bajo estos lineamientos diversas instituciones de educación superior de países como España, Chile, Colombia, Venezuela, Canadá, Perú y México se conformaron o perfilaron como Universidad Saludable o Promotoras de Salud³.

En el Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH) se han iniciado diagnósticos situacionales de algunos de los factores que podrían poner en riesgo el equilibrio en la salud física, mental y social de sus estudiantes; un ejemplo claro es el estudio de los factores de riesgo asociados a los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA).

Los TCA engloban a la Anorexia Nervosa (AN), la Bulimia

Nervosa (BN) y los Trastornos Alimentarios No Especificados (TANE), que son considerados desórdenes psiquiátricos caracterizados por conductas alimentarias anormales y por distorsiones cognitivas relacionadas con los alimentos, el peso y la figura corporal, radicando su importancia en los efectos adversos sobre el estado de nutrición y salud de quienes los padecen. Todos ellos estimados como entidades clínicas con resonancia sociosanitaria, debido a su gravedad, su creciente incidencia y las dificultades y altos costos para su tratamiento^{6,7}.

Se reconoce al sexo femenino, los adolescentes y adultos jóvenes (entre 12 y 25 años) como los grupos más vulnerables a desarrollarlos⁶⁻⁸, además han dejado de ser exclusivos de países desarrollados, occidentales y de clases económicas altas, pues en la actualidad afecta de igual manera a países en vías de desarrollo y clases sociales bajas, en donde también existe una sobrevaloración de la apariencia física y la delgadez⁹.

A pesar de que la prevalencia mundial de estos trastornos es baja (0.5 a 1% para AN y 1 a 3% BN), se les ha llegado a considerar como un problema de salud en muchos países, debido a las múltiples complicaciones originadas por la vía de la desnutrición⁶, principalmente en pacientes con AN, o de la obesidad, ya que se ha confirmado que aproximadamente del 25 al 30% de pacientes obesos padecen el TANE conocido como trastorno por atracón¹⁰.

En México, hasta el momento, no se cuenta con suficientes datos a nivel nacional sobre el comportamiento epidemiológico de los TCA, aunque existen estudios aislados en donde se reporta que la prevalencia ha aumentado significativamente, así como su relevancia en salud pública¹¹⁻¹⁴.

Por lo anterior, es necesario profundizar en el campo de los TCA, sobre todo en el preventivo; tal es el caso de la identificación de factores de riesgo, que se definen como estímulos, conductas y características individuales y del entorno, que inciden en el estado de salud, aumentando la vulnerabilidad de que un individuo presente algún TCA. La etiología de estas patologías es multicausal¹⁵, y dentro de los factores de riesgo más estudiados se pueden mencionar entre otros, la imagen corporal, factores socioculturales, conductas alimentarias e Índice de Masa Corporal (IMC) alto (sobrepeso u obesidad).

La imagen corporal es definida como la actitud hacia el propio cuerpo y hacia la apariencia, puede concebirse globalmente como un conjunto de percepciones, representaciones, sentimientos y actitudes que se elaboran del cuerpo propio y a través de diversas experiencias¹⁶. En el campo de los TCA la imagen corporal juega un papel muy trascendente y se evalúa a través de dos aspectos importantes: a) distorsión o alteración de la imagen corporal, que se relaciona con la estimación corporal en su totalidad o en sus partes y; b) satisfacción/insatisfacción

corporal que se refiere a la autoevaluación, sentimientos o actitudes positivas o negativas hacia el cuerpo o las partes de éste ¹⁷.

Se ha observado que la distorsión de la imagen corporal y la insatisfacción de la misma se encuentran altamente relacionadas con conductas alimentarias de riesgo principalmente con las de tipo compensatorio ¹⁸. Este fenómeno puede atribuirse al “ideal” de belleza de delgadez extrema en la cultura actual, el cual al ser comparado con el propio cuerpo puede resultar en un primer momento en una insatisfacción con la imagen corporal, misma que si se torna obsesiva puede llegar hasta una distorsión

Desde la antigüedad cada cultura se ha caracterizado por patrones de belleza, donde al aspecto físico se le atribuye el éxito personal, seguridad, aceptación social e incluso el valor de la persona; actualmente las cosas no han cambiado, los individuos siguen siendo evaluados por su aspecto físico. Hoy en día el estereotipo corporal raya en la delgadez extrema en las mujeres y la corpulencia por musculatura en los varones, estereotipos promovidos y vendidos por la industria y los medios de comunicación de manera exagerada ¹⁹. La figura corporal real, dista mucho de estos modelos estéticos dominantes, propiciando malestar con la imagen corporal entendida como la molestia o incomodidad que se experimenta con respecto a ella, y que es generada por los mensajes, imágenes y comentarios emitidos por los medios de comunicación ²⁰.

La influencia de la publicidad es inmensa, incluso basta con mirar a nuestro alrededor para encontrar algún anuncio dónde no importando el producto promocionado se explota el cuerpo humano, presentando personas “bellas”, principalmente mujeres, delgadas y casi siempre jóvenes. Lo que se busca es que se asocie la posesión y disfrute del producto con ese estado ideal ²¹. Lo anterior se traduce en la relación entre la sensibilidad (atención y reactividad) y la influencia o crítica cultural, entendiendo ésta como los mensajes verbales, imágenes relacionadas con el peso, la figura y la belleza emitidos por los medios de comunicación ¹⁹.

Se entiende por conductas alimentarias de riesgo (CAR), a aquellos comportamientos aberrantes relacionados con el consumo de alimentos entre las cuales se encuentran: el comer compulsivo, caracterizado por episodios recurrentes de ingestión voraz, consumo rápido de alimentos en un corto periodo de tiempo, perdiendo el control sobre la cantidad total de alimento ingerido ^{11,22}; la preocupación por el peso y la comida, que se entiende como el estado psicológico y emocional de un individuo, el cual está determinado por sus creencias y valores, que implica una atención considerable y en ocasiones excesiva, con respecto a su peso corporal y a los alimentos que ingiere ^{23,24}; comer por compensación psicológica, en donde la alimentación

se ve influida por diversos factores entre los cuales se encuentra el estado de ánimo, es decir, se relaciona la comida con ansiedad, tristeza o tranquilidad, lo que lleva al sujeto a comer o dejar de hacerlo, o preferir cierto tipo de alimentos; y la dieta crónica y restrictiva, misma que se define como la tendencia repetitiva de autoprivación de alimentos considerados por el individuo como “engordadores”, así como la eliminación de tiempos de comida a lo largo del día con la finalidad de controlar el peso y mejorar la figura corporal ^{25,26}

La prevalencia de las CAR es mayor, comparada con la de los trastornos alimentarios. En México existen reportes para el 2004, que señalan que del 5 al 18% de las mujeres adolescentes estudiantes universitarias y de bachillerato presentaron alguna CAR asociada a TCA ²⁷. En otra investigación sobre las tendencias de CAR en población estudiantil del Distrito Federal comparando los años 1997, 2000 y 2003, se observó un incremento general de las CAR en ambos sexos, en la proporción de estudiantes que reportaron tres o más conductas de riesgo y mayor vulnerabilidad en las mujeres que en los hombres ²⁸. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 ²⁹ reporta algunas CAR en adolescentes y jóvenes, en donde 18.3% reconoció que tres meses previos a la encuesta les preocupó engordar, consumir demasiados alimentos o bien perdieron el control para comer; 3.2% practica dietas, ayunos y ejercicio excesivo con el objetivo de bajar de peso, y confirmó que las mujeres se ven afectadas en mayor proporción, sobre todo aquellas de 16 a 19 años de edad.

El Índice de Masa Corporal (IMC), indicador del estado nutricional que con mayor frecuencia es utilizado por su facilidad de estimación, y que se calcula a partir del peso corporal en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros ³⁰, es uno de los indicadores más ampliamente estudiados como factor de riesgo asociado a los TCA, y de manera más específica con las conductas alimentarias, ya que se han encontrado importantes asociaciones.

Diversos estudios han demostrado que al presentar los individuos un IMC alto (sobrepeso u obesidad), su imagen corporal se aleja de lo “ideal”; y gracias a la influencia de los factores socioculturales antes mencionados, los cuales han estigmatizado el sobrepeso y la obesidad no por cuestiones de salud sino por consideraciones psicológicas y estéticas ³¹⁻³³, los individuos buscan disminuir su peso corporal o modificar su figura, practicando las CAR.

Ejemplo de lo anterior queda manifiesto en un estudio realizado en estudiantes de 12 a 19 años del D.F. de ambos sexos, observando que aquellos que sobrestimaron su peso y, por lo tanto, su IMC, presentaron mayores prevalencias de CAR ³⁴. Un fenómeno similar se presentó en sujetos de 13 a 18 años, mexicanos, de ambos sexos, donde se observó que aquellos individuos con sobrepeso y obesidad, determinada a partir del

IMC percentilar, presentaron mayores prevalencias de CAR ³².

Para terminar, en otras investigaciones realizadas por Saucedo-Molina y colaboradores ^{13, 14, 23} en púberes mexicanos de ambos sexos, en las que se estudiaron no solamente conductas alimentarias de riesgo, como dieta restringida, sino también factores socioculturales, como influencia de la publicidad y malestar con la imagen corporal, se encontró, a través de modelos predictivos, que a mayor IMC mayor seguimiento de conductas de riesgo y mayor influencia de factores socioculturales principalmente en mujeres ^{13, 14, 23}.

Tomando como base todo lo anterior fue como surgió el objetivo del presente estudio, el cual consistió en: identificar factores de riesgo asociados a trastornos de la conducta alimentaria y determinar su relación con el Índice de Masa Corporal (IMC) en estudiantes de primer ingreso del instituto de Ciencias de la Salud.

MATERIAL Y MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio transversal descriptivo correlacional con una muestra a conveniencia de 347 sujetos, integrada por los alumnos de primer ingreso del Instituto de Ciencias de la Salud (67% mujeres; 33% hombres), de 17 a 23 años de edad ($\bar{x}=18.43\pm1.4$), a quienes se les aplicó un cuestionario multidimensional que mide: conductas alimentarias de riesgo, factores socioculturales, e imagen corporal.

Después de haber conseguido la autorización de los directivos de la institución, y de cada uno de los jefes de área académica, se dio inicio al trabajo de campo en los horarios, días y espacios indicados por cada plantel. Previa aplicación grupal del instrumento, y para obtener la aprobación verbal de los alumnos, ya que no fue necesario solicitar el consentimiento informado por escrito, puesto que de acuerdo con la reglamentación mexicana actual en investigación en seres humanos, este estudio es considerado de riesgo mínimo ³⁵, se les informó claramente el objetivo de la investigación, las instrucciones necesarias para el llenado del instrumento, la importancia de su participación voluntaria y el manejo confidencial de los datos proporcionados por ellos.

El cuestionario multidimensional, de carácter autoaplicable, está integrado por varias secciones. Una de ellas evalúa factores de riesgo socioculturales a través del CIMEC ³⁶ (Cuestionario de Influencias sobre el Modelo Estético Corporal), que después de un análisis factorial arrojó cinco factores: Malestar por la Imagen Corporal; Influencia de la Publicidad; Influencia de Modelos Sociales; Influencia de Mensajes Verbales; e Influencia de Situaciones Sociales. El CIMEC tiene tres opciones de respuesta: 1 = No, nunca; 2 = Si, a veces; y 3 = Si, siempre, en donde a mayor puntaje mayor impacto de los

factores socioculturales.

En otra sección se miden conductas alimentarias de riesgo, mediante el EFRATA (Escala de Factores de Riesgo Asociados a Trastornos Alimentarios). Para la validez del instrumento se aplicó un análisis factorial de componentes principales con rotación VARIMAX a un total de 1494 varones y a un total de 1915 mujeres. La escala total para varones obtuvo un Alpha de Cronbach de 0.86, mientras que la de mujeres alcanzó un Alpha de Cronbach de 0.88. Esta escala tipo Likert tiene cinco categorías de respuesta que van de 1= nunca; hasta 5= siempre, en donde a mayor puntaje mayor riesgo. Las conductas alimentarias de riesgo evaluadas en este estudio fueron: Conducta Alimentaria Compulsiva; Preocupación por el Peso y la Comida; Comer por Compensación Psicológica; y Dieta Crónica y Restrictiva ³⁷.

Otro factor de riesgo evaluado fue la satisfacción/insatisfacción con la imagen corporal, lo que se logró a través de una escala de nueve figuras corporales distribuidas al azar, que iban de una figura muy delgada hasta una obesa, misma que se presentó en dos momentos a lo largo del instrumento. Operacionalmente esta variable se midió como la diferencia entre la figura actual y la figura ideal. Diferencias igual a cero se interpretan como satisfacción; diferencias positivas se interpretan como insatisfacción en el sentido de querer estar más delgado(a); y diferencias negativas, se interpretan como insatisfacción en el sentido de querer estar más robusto(a) ³⁸.

Para obtener el IMC (Índice de Masa Corporal), una vez que los estudiantes aceptaron voluntariamente participar y terminaron de contestar el cuestionario, fueron medidos y pesados por personal previamente capacitado y estandarizado. Para clasificar a los sujetos de 17 a 20 años, se emplearon los puntos de corte percentilares recomendados por la *National Center of Health Statistics* ³⁹, considerando sexo y edad, siendo estos: <5 muy bajo peso; >5 <15 bajo peso; >15 <85 peso normal; >85 <95 riesgo de sobrepeso; >95 sobrepeso. Para los participantes mayores a 20 años se emplearon los puntos de corte recomendados para adultos por el Comité de Expertos ⁴⁰, en donde un IMC < 15 es muy bajo peso; IMC de 15 a 18.5 es bajo peso; IMC de 18.51 a 24.9 peso normal; IMC de 25 a 29.9 corresponde a sobrepeso; y valores de IMC iguales o mayores a 30 se relacionan con obesidad.

Con la finalidad de reducir el número de datos, se procedió a convertir a cada uno de los factores mencionados anteriormente en un índice, promediando las calificaciones de cada uno de los reactivos que lo conformaban. Posteriormente se recategorizaron dichos índices tomando como base la manera inicial de calificación del instrumento. Finalmente se llevaron a cabo análisis de correlación de Pearson para determinar la asociación entre las variables consideradas en el estudio. La

captura de datos y los análisis se realizaron con el programa SPSS-PC versión 11 para Windows.

RESULTADOS

En la distribución del IMC, se encontró que 10% de las mujeres estaban con bajo peso, 60.2% en peso normal, 24.7% con sobrepeso, y 5.2% con obesidad, mientras que en los varones los valores fueron: 4.3%, 62.6%, 27%, y 6.1%, respectivamente. La media del IMC fue de 23.4 ± 4.2 .

El grupo de mujeres reportó 77.2% de insatisfacción con su imagen corporal, y de este porcentaje 18.1% quieren ser más llenitas, mientras que 59.1% quieren ser más delgadas. En los varones el 80.7% manifestaron insatisfacción con su imagen corporal, del que 35.3% quieren estar más robustos, y 45.4% desean ser más delgados. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Distribución de los porcentajes en la variable satisfacción/insatisfacción con la imagen corporal por sexos.		
	Mujeres (%)	Hombres (%)
Satisfacción	22.8	19.3
Insatisfacción (estar más robustas(os))	18.1	35.3
Insatisfacción (estar más delgadas(os))	59.1	45.4
Total	100	100

Los sujetos con sobrepeso (83.5% y obesidad (89.4%) fueron los más insatisfechos con su imagen corporal en el sentido de querer estar más delgados, sin embargo, debe resaltarse que 42.3% de los participantes con peso normal, y 26.9% con bajo peso quieren ser más delgados. En el sentido inverso, 53.8% de sujetos con bajo peso quieren estar más robustos, pero, llama la atención que 27.9% de individuos con peso normal, 6.6% con sobrepeso y 5.3% con obesidad, externaron querer estar más robustos. Éstos valores probablemente provienen de los varones, que como se ha encontrado en otras investigaciones, lo que pretenden no es ganar masa grasa, sino aumentar masa magra, ya que un cuerpo musculoso es signo de virilidad, fuerza (Cuadro 2).

Cuadro 2. Distribución de los porcentajes en la variable satisfacción/insatisfacción con la imagen corporal por categorías de IMC				
	Bajo peso	Peso normal	Sobrepeso	Obesidad
Satisfacción	19.3%	29.8%	9.9%	5.3%
Insatisfacción (estar más robustas(os))	53.8%	27.9%	6.6%	5.3%
Insatisfacción (estar más delgadas(os))	26.9%	42.3%	83.5%	89.4%
Total	100%	100%	100%	100%

Continuando con el análisis de los demás factores de riesgo evaluados, con respecto a los socioculturales, se encontró que: 11% de las mujeres y 1.7% de los hombres, siempre sienten

malestar con su imagen corporal; 2.5% de mujeres y 0.8% de hombres siempre se sienten influidos por la publicidad de productos para adelgazar y moldear la figura; la influencia de modelos sociales siempre es percibida por 7.6% de mujeres y 4.2% de varones; mientras que la de los mensajes verbales siempre es advertida por 8.4% de mujeres y 2.5% de hombres. Por último, la influencia de situaciones sociales relacionadas con la ingestión de alimentos siempre es experimentada por 6.3% de mujeres y 2.5% de varones.

Con respecto a las conductas alimentarias de riesgo, la distribución de las mismas se muestra en el cuadro 3, en el cual se aprecian de manera general porcentajes bajos en las categorías de riesgo (Cuadro 3).

Cuadro 3. Porcentajes de los sujetos que presentaron conductas alimentarias de riesgo. Comparación por sexos.

Sexo					
Factor	Mujeres (N=232)		Hombres (N= 115)		χ^2
	Muchas veces	Siempre	Muchas veces	Siempre	
Conducta Alimentaria Compulsiva	1%	1%	-----	-----	2.11
Preocupación por el Peso y la Comida	3.8%	0.4%	1.7%	----	6.95**
Comer por Compensación Psicológica	3%	0.4%	2.5%	----	0.83
Dieta Crónica y Restrictiva	3.8%	----	-----	-----	5.92*

*p= 0.05; **p<0.001

En el mismo cuadro, en donde resulta claro apreciar que todas las conductas de riesgo están presentes en las mujeres, al hacer un análisis comparativo por sexos, se confirmaron diferencias estadísticamente significativas en dos de los factores: preocupación por el peso y la comida ($\chi^2 = 6.95$, gl 2, $p=0.05$) y en dieta crónica y restrictiva ($\chi^2 = 5.92$, gl 2, $p<0.001$).

A continuación se procedió a analizar el comportamiento de la muestra total de acuerdo con las categorías de IMC. Los resultados, los cuales se presentan en el cuadro 4, revelaron que los sujetos que más impacto perciben de los factores socioculturales y que más seguimiento reportan de conductas alimentarias de riesgo fueron los categorizados con obesidad, a excepción de la conducta compulsiva, la cual no fue reportada por ningún sujeto obeso (Cuadro 4).

Otras dos observaciones a comentar es que 11.5% de los sujetos con bajo peso siempre se sienten influidos por los modelos sociales, muy probablemente debido a que su imagen corporal no satisface los estereotipos planteados por la sociedad.

La otra se refiere al hecho de que 4.2% de sujetos con peso normal comer por compensación psicológica, es decir ingieren alimentos no por hambre, sino porque consideran que

el comer los tranquiliza.

Cuadro 4. Distribución porcentual de los factores de riesgo que integran el instrumento según las categorías del IMC en la muestra total.				
Factor/Categorías de respuesta de riesgo	Bajo peso (%)	Peso normal (%)	Sobrepeso (%)	Obesidad (%)
Malestar con la imagen corporal				
Sí, siempre	-----	6.5	11	21.1
Influencia de la publicidad				
Sí siempre	-----	1.4	2.2	10.5
Influencia de modelos sociales				
Sí siempre	11.5	5.6	6.6	10.5
Influencia de mensajes verbales				
Sí siempre	-----	4.2	8.8	26.3
Influencia de situaciones sociales				
Sí siempre	-----	4.7	6.6	5.3
Conducta Alimentaria Compulsiva				
Σ Muchas veces-siempre	-----	1.4	1.1	-----
Preocupación por el Peso y la Comida				
Σ Muchas veces-siempre	-----	3.3	3.3	10.5
Comer por Compensación Psicológica				
Σ Muchas veces-siempre	-----	4.2	1.1	5.3
Dieta Crónica y Restrictiva				
Σ Muchas veces-siempre	-----	2.3	3.3	5.3

Finalmente, con el propósito de determinar si había alguna asociación entre los factores evaluados con el instrumento multidimensional, se decidió llevar a cabo un análisis de correlación de Pearson por sexo, cuyos resultados se muestran en el cuadro 5, en los que de manera general se observan valores débiles, pero todos resultaron significativos. A pesar de esto, existen varios que deben señalarse. Por ejemplo, se confirmó que tanto en mujeres ($r = 0.383$, $p < 0.1$) como en hombres (0.306 , $p < 0.01$), a mayor IMC, mayor insatisfacción con la imagen corporal. De igual manera, a mayor conducta alimentaria compulsiva, mayor seguimiento de dieta crónica y restrictiva (mujeres $r = 0.408$, $p < 0.01$; hombres $r = 0.515$, $p < 0.01$), siendo este último uno de los valores más altos en el grupo de varones.

En las mujeres se encontraron correlaciones entre todos los factores de riesgo considerados en el estudio, sobresaliendo: preocupación por el peso y la comida y dieta crónica y restrictiva ($r = 0.607$, $p < 0.01$); conducta alimentaria compulsiva y comer por compensación psicológica ($r = 0.559$, $p < 0.01$); malestar con la imagen corporal e influencia de la publicidad ($r = 0.491$, $p < 0.01$). Mientras que en los hombres otros de los valores importantes fueron entre malestar con la imagen corporal e influencia de situaciones sociales ($r = 0.432$, $p < 0.01$) y entre Influencia de modelos sociales y situaciones sociales ($r = 0.384$, $p < 0.01$).

(Cuadro 5)

Cuadro 5. Correlación entre el IMC y los factores del instrumento por sexo										
MUJERES										
Factor	IMC	INS	MIC	IFP	IMS	IMV	ISS	CAC	PPC	CCP
INS	.383**									
MIC	.308**	.389**								
IFP	.210**	.395**	.419**							
IMS	.129*	.214**	.329**	.195**						
IMV	.189*	.257**	.354**	.396**	.272**					
ISS	.137*	.305**	.434**	.350**	.246**	.263**				
CAC		.217**	.328**	.272**	.158*	.194**	.196**			
PPC		.250**	.350**	.318**	.193**	.334**	.277**	.388**		
CCP			.174**	.167*				.559**	.304**	
DCR		.247**	.356**	.363**	.187**	.308**	.160*	.408**	.607**	.322**
HOMBRES										
Factor	IMC	INS	MIC	IFP	IMS	IMV	ISS	CAC	PPC	CCP
INS	.306**									
MIC										
IFP			.275**							
IMS			.368**	.307**						
IMV	.192*	.225*	.209*	.258**						
ISS			.432**	.182**	.384**	.231*				
CAC			.194*		.234**		.269**			
PPC										
CCP								.273**		
DCR	.230*		.187*	.189**			.241**	.515**		

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

INS= Insatisfacción; MIC= Malestar con la imagen corporal; IFP=Influencia de la Publicidad; IMS= Influencia de Mensajes Verbales; ISS= Influencia de Situaciones Sociales; Conducta Alimentaria Compulsiva; PPC= Preocupación por el peso y la comida; CCP= Comer por Compensación Psicológica; DCR= Dieta Crónica y Restrictiva.

DISCUSIÓN

A pesar de que de acuerdo con la distribución del IMC, más del 60% de la muestra está en la categoría de peso normal, se sigue comprobando a semejanza de otros trabajos mexicanos⁴², que un alto porcentaje de adolescentes y adultos jóvenes están insatisfechos con su imagen corporal (78%), identificándose una tendencia preferente por la delgadez tanto en mujeres (59.1%) como en hombres (45.4%), que en la actualidad se considera como la figura corporal ideal. Asimismo nuestros resultados siguen coincidiendo con los reportados en otros estudios en donde los varones quieren estar más robustos, pero en el sentido de querer estar más musculosos (mesomorfos) y no precisamente estar gordos⁴²⁻⁴⁴.

Otro hallazgo que debe ser analizado en esta muestra,

está relacionado con una de las correlaciones más altas y estadísticamente significativas obtenidas por sexo, siendo esta entre la conducta alimentaria compulsiva y la dieta crónica y restrictiva, lo que hace pensar que cuando alguno de estos universitarios comen de manera compulsiva, evento que muy probablemente los hace sentir culpables, recurrirán a una dieta restrictiva, reforzando estos hallazgos la idea ampliamente difundida en la actualidad, de que hacer “dieta” es la manera más económica, inocua, fácil y rápida de bajar de peso y alcanzar la figura corporal “deseada”, y que esta idea particularmente entre los adolescentes y jóvenes, se está convirtiendo en el estilo “normal” de alimentarse^{13,14,41}

De manera general, a diferencia de lo reportado en otros estudios^{32,34} en los que se ha reiterado que a mayor IMC mayor seguimiento de conductas alimentarias de riesgo, en esta investigación no se encontró tal relación, a excepción de la dieta crónica y restrictiva en varones, evento que llama la atención pues indica que este grupo de participantes tiene un comportamiento característico, digno de ser retomado para profundizar en él.

Lo que sí se corroboró fue que a mayor IMC, mayor influencia de factores socioculturales, principalmente en mujeres, y que a mayor insatisfacción con la imagen corporal mayor impacto de factores socioculturales. De igual manera, tanto en hombres como en mujeres, a mayor malestar con la imagen corporal, mayor impacto de los factores socioculturales, resaltando la influencia de situaciones sociales relacionadas con la ingesta de alimentos, como reuniones, festejos y celebraciones^{13-14, 42,45}.

Aunque hubo mayor presencia de factores de riesgo en mujeres y en sujetos con sobrepeso y obesidad, se propone confirmar estos resultados en una muestra representativa del Instituto, para poder generalizar los resultados y diseñar e implementar programas de prevención primaria y de promoción de la salud certeros.

†Resultados preliminares de este trabajo se presentaron en el 10th European Nutrition Conference en París, Francia 2007, y en la International Conference on Eating Disorders en Seattle Washington, 2008.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ottawa Charter for Health Promotion. Health Promotion International, 1986 1(4): iii-v and Canadian Journal and Public Health 77(6):425-430.
2. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Enfoque de habilidades para la vida y un desarrollo social en niños y adolescentes. Washington DC. 2001 p 65.
3. Lange I, y Vio F. Guía para Universidades Saludables y Otras Instituciones de Educación Superior, Ed. Productos Gráficos Andros Limitados, Santiago de Chile. 2006 p 51
4. Muñoz M, y Cabieses B. Universidades y promoción de la salud: ¿cómo alcanzar el punto de encuentro?, Rev. Panam Salud Pública. 2008 24 (2): 139-46.
5. Organización Panamericana de la Salud. Área de Desarrollo Sostenible y Salud ambiental. Unidad de Entornos Saludables. Municipios y ciudades saludables: recomendaciones para la evaluación dirigidas a los responsables de las políticas de las Américas. Washington, USA 2003. Disponible en: <http://www.paho.org>.
6. Asociación Psiquiátrica Americana. Manual Estadístico y diagnóstico de enfermedades mentales. DSM-IV-TR. Breviario. Criterios diagnósticos, Barcelona Editorial MASSON 1994.
7. Chincilla MA. Anorexia Nervosa y Bulimia Nervosa: Revisión Histórica. En: Trastornos de la conducta alimentaria. Chinchilla, MA. Editorial MASSON, México. 2003^a p. 1-13.
8. Díaz BM, Rodríguez MF, Martín LC, Hiruela RM. Risk factors related with eating disorders in a community of adolescents. Atención primaria a la salud. 2003, 32 (7): 403-409.
9. Klein DA, y Walsh B T. Eating disorders. International Review of Psychiatry. 2003, 15:205-216.
10. Fundación Imagen y Autoestima. Resumen del informe. Cuando no quererse hace enfermar. España, 2008. Disponible en: <http://www.fima.org/upload/documents/1/12.pdf>. Acceso el 28 de febrero del 2010.
11. Gómez Pérez-Mitré G. Alteraciones de la imagen corporal en una muestra de escolares mexicanas púberes. Revista Mexicana de Psicología 1997; 14(1): 31-40.
12. Medina- Mora IME, Borges G, Lara Muñoz C, Blanco-Jaimes J, y Fleiz-Bautista C. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios. Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. Salud Mental: 2003 26: 1-16.
13. Saucedo-Molina TJ y Gómez Pérez-Mitré. Modelo Predictivo de la dieta restringida en púberes mexicanas, Revista de Psiquiatría, Facultad de Medicina Barba. 2004 31 (2):69-74.
14. Saucedo-Molina TJ. y Gómez Pérez-Mitré. Modelo Predictivo de la dieta restringida en varones mexicanos, Revista de Psiquiatría, Facultad de Medicina Barba. 2005 32 (2):67-74.
15. Mancilla DJM, Gómez-Peresmitré G, Rayon AG, Franco PK, Vázquez AR, López AX, y Acosta, GMU. Trastornos del comportamiento alimentario en México. En: Trastornos alimentarios en Hispanoamérica. Mancilla Díaz JM, y Gómez Pérez-Mitré G. Manual Moderno. México. 2006. p. 123-167.
16. Bruchon-Schweitzer, M. Psicología del Cuerpo. Biblioteca de Psicología. Barcelona: Herder. 1992.
17. Gómez Pérez-Mitré, G. Preadolescentes mexicanas y la cultura de la delgadez: figura anoréctica y preocupación excesiva por el peso corporal. *Revista Mexicana de Psicología*. 1999 16(1):153-165.
18. Rieder M, y Ruderman A. Cognitive factors associated with binge and purge eating behaviors: the Interaction of body dissatisfaction and body image important. Cognitive Therapy Research. 2001 25 (6):801-812.
19. Chincilla MA. ¿Es real la actual epidemia de los trastornos de la conducta alimentaria?. En: Trastornos de la conducta alimentaria. Chinchilla, MA. Editorial MASSON, México. 2003^a p. 143-160.
20. Littleton LH, y Ollendick T. Negative body image and disordered eating behavior in children and adolescents. *Revista Clínica de Child and Family Psychology*. 2003 6(1): 51-66,
21. López JM, y Sallés N. Construcción actual del modelo estético. En: Prevención de la Anorexia y la Bulimia. López, JM, y Sallés N. Editorial Nau Llibres. Valencia, España. 2005 p. 73-103.
22. Asociación Psiquiátrica Americana (Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales). Versión española. 4ª Ed., Editorial MASSON, Barcelona. 2002 p.553-564.
23. Saucedo-Molina T J. Modelos predictivos de la dieta restringida en

- púberes, hombres y mujeres y sus madres, tesis para obtener el grado de Doctor en Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Psicología, División de Estudios de Posgrado 2003.
24. Acosta GM, Lloplis MJM, Gómez Pérez-Mitré G, y Pineda GG. Evaluación de la conducta alimentaria de riesgo. Estudio transcultural entre adolescentes de España y México. *International Journal of Psychology and psychological Therapy*. 2005 5(3):223-232.
 25. Gómez Pérez-Mitré G, y Ávila AE. ¿Los escolares mexicanos hacen dieta con propósitos de control de peso?, *Revista Iberoamericana*. 1990 6: 37-46.
 26. Huong GF, y Strong G. The initiation and maintenance of dieting: structural models for large-scale longitudinal investigations. *International Journal of Eating Disorders*. 1998 23:361-369.
 27. Unikel- Santoncini C, Bojórquez-Chapeta L, y Carreño-García S. Validación de un cuestionario breve para medir conductas alimentarias de riesgo, *Salud Pública México*. 2004 46 (6):509-515.
 28. Unikel-Santoncini C, Bojórquez-Chapeta I, Villatoro-Velázquez J, Fleiz BC, y Medina – Mora IME. Conductas Alimentarias de riesgo en población estudiantil del Distrito Federal: Tendencias 1997-2003. *Revista de Investigación Clínica*. 2006 58(1):15-27.
 29. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2006), Instituto Nacional de Salud Pública y Secretaría de Salud. 2006.
 30. Mataix VJ, y López JM. Valoración del estado nutricional. En: *Nutrición y Alimentación Humana*. Mataix VJ. Editorial Océano/Ergon; 1ª Edición; Madrid España. 2005 p. 261-262.
 31. Madrigal- Fritsch H, Irala_ Estévez J, Martínez González MA, Kearney J, Bibney M, y Martínez-Hernández JA. Percepción de la imagen corporal como aproximación cualitativa al estado de nutrición. *Salud Pública Méx*. 1999 41 (6): 479-486.
 32. Unikel C, Saucedo-Molina TJ, Villatoro J, y Fleiz C. Conductas alimentarias de riesgo y distribución del Índice de Masa Corporal en estudiantes de 13 a 18 años. *Salud Mental*. 2002 25(2):49-57.
 33. Toro, J. Medios de comunicación y trastornos del comportamiento alimentario. En: *Trastornos alimentarios en Hispanoamérica*. Mancilla- Díaz, JM., Gómez Pérez-Mitré. Editorial Manual Moderno, México. 2006 p. 203-223.
 34. Unikel-Santoncini C, Villatoro VJ, Medina – Mora IME, Fleiz BC, Alcántara ME, y Hernández RS. Conductas Alimentarias de riesgo en adolescentes mexicanos. Datos de la población estudiantil del Distrito Federal. *Revista de Investigación Clínica*. 2000 52(2): 140-147.
 35. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo. Capítulo I. Artículos 17 y 23. México. 1998
 36. Toro J, Salamero M, y Martínez E. Assessment of sociocultural influences on aesthetic body shape model in anorexia nervosa. *Acta Psychiatric Scan*. 1994; 89:147-151.
 37. Gómez Pérez-Mitré G. Escala de factores de riesgo asociados a trastornos de la conducta alimentaria. Prevención primaria y factores de riesgo en trastornos alimentarios. IN-305599 (PAPIT) UNAM. 34507-H (CONACyT). México. 2000.
 38. Gómez-Peresmitré G, Saucedo-Molina TJ, Unikel Santoncini C. Imagen corporal en los trastornos de la alimentación: La psicología social en el campo de la salud. En: *Psicología social: Investigación y aplicaciones en México*. Calleja N, y Gómez-Peresmitré G. (comp.) Fondo de Cultura Económica. México. 2000 p. 267-315.
 39. National Center for Health Statistics. CDC Wrought Charts. Unites States. 2000. Disponible en: http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/bmi/childrens_BMI/about_childrens_BMI.htm. Acceso el 20 de enero del 2010.
 40. WHO. Expert committee: Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Ginebra: World Health Organization. Technical Report Series; 1995:854.
 41. Gómez-Peresmitré G, Pineda GG, L'Esperance LP, Hernández AA, Platas AS, y León HR. Dieta restrictiva y conducta alimentaria compulsiva en una muestra de adolescentes mexicanas. *Revista Mexicana de Psicología*. 2002 19(2): 125-132.
 42. Saucedo-Molina TJ, Escamilla-Talón T, Portillo-Noriega IE, Peña-Irecta A, y Calderón-Ramos Z. Distribución e interrelación de factores de riesgo asociados a trastornos de la conducta alimentaria en púberes hidalguenses, hombres y mujeres, de 11 a 15 años de edad. *Revista de Investigación Clínica*. 2008; 60(3): 231-240.
 43. Gómez-Peresmitré G, Alvarado HG, Moreno EL, Saloma GS, Pineda GG. Trastornos de la alimentación. Factores de riesgo en tres diferentes grupos de edad: prepúberes, púberes y adolescentes. *Revista Mexicana de Psicología*. 2001; 18(3):313-324.
 44. Gómez-Peresmitré G, Granados AM, Jáuregui J, Tafoya SA, Unikel C. Trastornos de la alimentación: Factores de riesgo asociados con imagen corporal y con conducta alimentaria en muestras del género masculino. *Psicología Contemporánea*. 2000; 7:4-15.
 45. Saucedo-Molina TJ, y Cantú GN. Trastornos de la conducta alimentaria: Influencia sociocultural en púberes de ambo sexos. *Psicología Social en México*. 2002; 9:129-134.



Consumo de drogas y VIH/SIDA en Centroamérica: una revisión de los modelos y teorías

Drug Use and HIV/AIDS in Central America: a review of models and theories

Alma de los Ángeles Cruz Juárez¹, Gastón Rafael Coronel Martín del Campo²,
Patricia Pavón-León³, Ma. del Carmen Gogiascoechea-Trejo³
Xóchitl Ma. del Carmen De San Jorge Cárdenas³, Ma. Sobeida L. Blázquez-Morales³
Paulina Beverido Sustaeta³, Alma Ramírez Cruz

Recibido: 08/10/2010 - Aceptado: 25/11/2010

RESUMEN

El análisis de la relación del VIH/SIDA en consumidores de drogas, así como de contextos de vulnerabilidad, obliga a considerar múltiples factores que le han dado un curso específico a la epidemia en cada país, entre los que podemos enlistar las condiciones económicas, sociales, históricas, culturales y políticas. Llevar a cabo una revisión sobre este tema permite contextualizar el problema, lo que supone analizar los modelos, teorías, investigaciones y antecedentes en general. La presente revisión de los modelos y teorías en este campo es parte de una investigación más amplia que será realizada simultáneamente en un conjunto de países para analizar la **prevalencia del VIH/SIDA e identificación de factores de riesgo en consumidores de drogas en Centroamérica: evidencias para enfocar estrategias de intervención**. Se trata de un esfuerzo diseñado y dirigido por un grupo de investigadoras de la Universidad Veracruzana que participan en el Cuerpo Académico "Drogas y Adicciones: un enfoque multidisciplinario", en colaboración con un especialista en VIH que trabaja en la Secretaría de Salud de Veracruz. El proyecto está siendo financiado por la Oficina de Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC) para México y Centroamérica --en el marco del proyecto AD/CAM/04/H90 para el "Establecimiento de una red de tratamiento, rehabilitación, inserción social y laboral en Centroamérica"--, como producto de un convenio de colaboración suscrito en 2007 con la Universidad Veracruzana. Se trata de un trabajo con el que arrancan las labores conjuntas de la Red Centroamericana de Investigación en Adicciones (RECIA), uno de los frutos más importantes del proyecto H90.

Palabras clave: modelos, teorías, droga, VIH, investigaciones.

ABSTRACT

The analysis of the relationship of HIV/AIDS in drug users and contexts of vulnerability, requires consideration of many factors that have given a specific course of the epidemic in each country and among them we can list the economic, social, historical, cultural and political. Carrying out a review on this issue in context the problem, which involves analyzing the models, theories, research and general background. This review of models and theories in this field, is part of a wider investigation to be conducted simultaneously in a number of countries to discuss "HIV prevalence and identification of risk factors in drug users in Central America: evidence for focus on intervention strategies". This is an initiative designed and managed by a group of researchers from the Universidad Veracruzana participating in the Academic "Drugs and Addictions: a multidisciplinary approach", in collaboration with an HIV specialist who works in the Ministry of Health of Veracruz. The project is being funded by the United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) for Mexico and Central America under the AD/CAM/04/H90 project for "Establishment of a network of Treatment, Rehabilitation, Reintegration Social and Labour in Central America", as a result of a collaboration agreement signed in 2007 with the University of Veracruz, it is a work that marks the joint efforts of the Central American Network for Addictions Research (RECIA), one of the fruits H90 project's most important.

Keywords: Models, theories, drugs, HIV, research

⁽¹⁾ Dirección General de Investigaciones, Universidad Veracruzana.

⁽²⁾ Servicios de Salud del Estado de Veracruz.

⁽³⁾ Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana.

ANTECEDENTES

El Instituto Nacional sobre Abuso de Drogas¹, refiere que desde el comienzo de la pandemia del VIH/SIDA --hace más de 25 años-- el comportamiento asociado con el abuso de drogas ha sido uno de los factores centrales para su propagación. En esta categoría se incluye el uso compartido de agujas para inyectarse las drogas y el comportamiento sexual de riesgo que puede ocurrir después de la intoxicación con drogas, sea con equipo de inyección o no.

Si bien todos los grupos poblacionales son afectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), no todos son dañados por igual: los primeros grupos afectados fueron principalmente los hombres que tenían relaciones sexuales con hombres (HSH) y los usuarios de drogas intravenosas (UDI). Desde el inicio de la epidemia, el uso de drogas inyectables ha estado asociado directa o indirectamente (transmisión madre a hijo, tener relaciones sexuales con un UDI) con más de un tercio de los casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en los Estados Unidos, mientras que el uso de drogas intravenosas es bien conocido en este sentido. El papel que usualmente juega el abuso de otras drogas en la propagación del VIH, al aumentar la probabilidad de tener relaciones sexuales con parejas infectadas, no es tan reconocido ni ha sido suficientemente estudiado. Esto ocurre debido a los efectos adictivos e intoxicantes de muchas drogas, que pueden alterar el juicio y la inhibición haciendo que los usuarios se involucren en comportamientos impulsivos de riesgo.

En Estados Unidos, los jóvenes, sobre todo los pertenecientes a minorías étnicas, tienen un riesgo particularmente alto de desarrollar el VIH/SIDA, debido a sus comportamientos de riesgo --experimentación sexual y abuso de drogas, entre otros-- que, a menudo, son el resultado de una fuerte presión por parte de compañeros y amigos del grupo. No obstante, es necesario realizar más estudios que caractericen claramente los factores de riesgo en el consumo de drogas para la adquisición del VIH, con el fin de contar con la información necesaria para poder desarrollar intervenciones preventivas que sean culturalmente apropiadas, dirigidas a reducir la infección por el VIH y a disminuir las consecuencias asociadas con la salud.

La Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE)², en su informe anual, refiere que la epidemia del VIH/SIDA en América Latina y el Caribe representa uno de los desafíos más importantes tanto para los gobiernos y sus sistemas sanitarios como para los investigadores, la sociedad civil y los organismos internacionales. Como se ha documentado, la prevalencia y las poblaciones vulnerables han ido cambiando desde que apareció la epidemia del VIH/SIDA; el grupo de usuarios de drogas inyectables, que en un inicio era una población vulnerable en

el Cono Sur, ahora lo es también en la frontera norte de México. Honduras, Guatemala, El Salvador y Panamá están llegando a niveles de prevalencia correspondientes a una epidemia generalizada y Haití se ha convertido en uno de los países más afectados por la epidemia, con una prevalencia semejante a los países de África (3.8% en población adulta). La migración, el incremento de la población privada de libertad por conductas delictivas, la disputa por el mercado interno de drogas en Centroamérica y en México --asociadas con la apertura de nuevas rutas de tráfico de sustancias y con la proliferación de bandas armadas--, son nuevas situaciones que afectan en la actualidad el proceso de la epidemia del VIH/SIDA.

El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA)³ estima que, en el mundo, hay 33,4 millones de personas con VIH; 2,7 millones de ellas se localizan en América Latina; hay 170 000 nuevos infectados; 63 000 fallecidos cada año y la mayor prevalencia (0.5%) se registra en personas de 15 a 49 años. En el caso de América Central, las estadísticas regionales registran que la prevalencia en Honduras es de 1.6%; en Guatemala de 1.0%; en Panamá de 0.9%; en Costa Rica de 0.6%; en El Salvador de 0.6%; en Nicaragua de 0.2% y en Belice de 1.5%.

Diferentes estudios han tratado el entorno social y han señalado que se trata de una variable importante de considerar, ya que la propagación del VIH/SIDA está fuertemente influida por las condiciones sociales, económicas y políticas; de acuerdo con el informe referido en el párrafo anterior, menos del 20% de las personas con riesgo de contraer el virus tiene acceso a los servicios básicos de prevención.

En el caso de América Latina y el Caribe, la situación sigue la tendencia mundial. Sin embargo, en muchos países de la región la epidemia de VIH/SIDA tiende a concentrarse en algunas poblaciones con comportamientos de riesgo que pueden estar ocultando escenarios extremadamente graves como el binomio VIH/SIDA-consumo de drogas. Es por esto que no puede hablarse de una sola epidemia en la región, ya que contextos diferentes exigen tratamientos particulares.

En América Central, el virus se propaga principalmente entre los grupos vulnerables: usuarios de drogas intravenosas y no intravenosas, poblaciones carcelarias, adolescentes, habitantes de la calle, y se concentra principalmente en las zonas urbanas y las rutas de transporte. Honduras es el país más afectado de Centroamérica; el 85% de las personas infectadas se encuentran entre los 15 y los 49 años de edad, es decir, dentro del grupo de edad económicamente productiva, principalmente los sexoservidores de ambos sexos y los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres.

La prevalencia del VIH/SIDA entre sexoservidoras varía desde menos de 1% en Nicaragua, 2% en Panamá, 4% en El

Salvador, 5% en Guatemala, 1.5% en Belice y hasta más del 10% en Honduras. Las relaciones sexuales entre los hombres (HSH) son también un factor importante; en Guatemala, los niveles de infección en esta población alcanzan el 12% y --de esta población-- uno de cada cinco tiene relaciones sexuales también con mujeres. En el Salvador, Nicaragua y Panamá la prevalencia es de 18%, 9% y 8% respectivamente, mientras que en Costa Rica constituye más de las dos terceras partes de los casos de SIDA notificados; estos grupos están fuertemente estigmatizados. En síntesis, se encuentran realidades diferentes en el perfil epidemiológico de la región; existen sectores poblacionales más susceptibles que otros a aumentar su vulnerabilidad, debido a determinados factores demográficos, culturales y económicos.

El Banco Mundial⁴ señala que el virus del VIH se transmite a través de las relaciones sexuales sin protección (tanto en relaciones heterosexuales como homosexuales) y del uso de drogas inyectables, principalmente. Recapitulando, los factores que contribuyen a la propagación del VIH/SIDA son, entre otros:

- Factores sociales: incluyen la pobreza y las relaciones desiguales entre los sexos; las mujeres dependen económicamente de los hombres y tienen menos oportunidades de negociar y tener relaciones sexuales más seguras.
- Inestabilidad política y económica: son elementos generadores de migración y movilidad de las personas, lo que deriva en la separación de la familia y en el establecimiento de nuevas relaciones que facilitan la transmisión del virus. Otra consecuencia de la inestabilidad es la disminución de los recursos disponibles para ejecutar programas para la prevención y el tratamiento del VIH/SIDA, así como del consumo de drogas y las adicciones.
- Estigma y discriminación son realidades que enfrentan las personas que viven con VIH/SIDA, especialmente los homosexuales, sexoservidores de ambos sexos, consumidores de drogas y demás grupos de riesgo.
- La falta de capacidad de ejecución que debilita la efectividad de los programas diseñados para prevenir el contagio del VIH o para brindar tratamiento a quienes viven con la enfermedad.
- La alta rotación de recursos humanos, exacerbado por las crisis políticas y económicas y la epidemia misma, que debilita aún más la capacidad de los países de reaccionar ante la epidemia.

Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁵ refiere estudios que dan cuenta de comportamientos que constituyen un factor de riesgo de transmisión del VIH, en un porcentaje que va de 30% a 60% de las personas que padecen enfermedades mentales. Entre estos riesgos se cuentan

las altas tasas de relaciones sexuales con múltiples parejas; el consumo de drogas inyectables; las relaciones sexuales con consumidores de drogas inyectables; el abuso sexual (las mujeres son particularmente vulnerables a la infección por VIH); las relaciones sexuales sin protección entre hombres y el escaso o nulo uso de preservativos. Además de éstos, los trastornos y enfermedades mentales también pueden aumentar la probabilidad de que sobrevengan situaciones que se presten a comportamientos de riesgo y mermar las posibilidades de adquirir y/o utilizar información acerca del VIH/SIDA y de ese modo conducirse de forma segura.

Aunque los consumidores de drogas inyectables adquieren el VIH principalmente por compartir material de inyección, los consumidores de drogas no inyectables --como cocaína, alcohol y estimulantes del tipo de las anfetaminas-- adquieren el virus porque incurren en conductas sexuales de alto riesgo. Diversos estudios documentan que, frecuentemente, los consumidores de drogas mantienen relaciones sexuales de riesgo con múltiples parejas a cambio de drogas o de dinero, con lo que crean un puente para la propagación del VIH de poblaciones con alta prevalencia del virus, a la población general⁶.

Por su lado, el consumo de alcohol está asociado a un mayor riesgo de conducta sexual poco segura. Habida cuenta del consumo nocivo generalizado de alcohol, en muchos países con alta incidencia y prevalencia del VIH/SIDA, los niveles y modelos de consumo de alcohol pueden influir considerablemente en la propagación del virus en la población. Varios estudios, incluidos los realizados en países africanos con alta prevalencia del VIH/SIDA, han revelado una asociación positiva entre el VIH/SIDA y el consumo de alcohol, con una prevalencia de la infección por VIH entre las personas con trastornos debidos al consumo de alcohol, superior a la de la población general.

Las drogas no intravenosas también constituyen un factor de riesgo, ya que al desinhibir a los individuos pueden provocar comportamientos de riesgo, tales como las prácticas sexuales sin protección; el uso incorrecto de preservativos debido a la intoxicación por las drogas o a la incapacidad de negociar relaciones sexuales seguras, además del aumento de violencia sexual ya sea por violación o por relaciones sexuales resultantes de algún tipo de coacción. Es indispensable enfatizar que no es necesario que la droga consumida sea ilegal para llegar a estos comportamientos. Cuando una persona abusa del alcohol o ingiere, fuma, inhala o se inyecta alguna droga, puede perder los mecanismos que le permiten percibir y evitar riesgos, dado que se ve afectada su capacidad para evitar alguna situación que implique un riesgo sexual.

A finales de 2008, la Asamblea General de Naciones Unidas (UNGASS) reportó que el estimado de personas infectadas por el VIH/SIDA en América Latina ascendía a 2 millones y que

más del 70% de esta población residía en los cuatro países más grandes de la región: Argentina, Brasil, Colombia y México⁷. Considerando el total de infecciones en el 2007, México ocupó el segundo lugar con 200.000 personas con VIH, después de Brasil que con 730.000 casos, ocupó el primer sitio entre los países de América Latina y el Caribe. Después, Colombia con 170.000 casos; Argentina con 120.000 y Perú con 76.000, por lo que se destacaron como los países más importantes en la región. Sin embargo, considerando la prevalencia en población adulta --que es el indicador que utiliza ONUSIDA para comparaciones internacionales--, México se ubicó en el décimo séptimo lugar de América Latina. De acuerdo con este indicador, los países con mayor prevalencia de VIH fueron Guyana (2.5%), Suriname (2.4%) y Belice (2.1%).

Detrás de éstos, en orden de magnitud, aparecen cuatro países de América Central: Panamá, Guatemala, El Salvador y Honduras, con cifras del 0.7% al 1% de prevalencia en adultos. En contraste, México es un país que registra una prevalencia del VIH en población adulta relativamente baja (0.3%), sobre todo si se le compara con los países que tiene frontera, los cuales registran cifras más elevadas como Belice (2.1%), Guatemala (0.8%) y Estados Unidos (0.6%).

Los organismos internacionales UNESCO y ONUSIDA⁸ enfatizan la importancia que tiene el concepto de vulnerabilidad dentro del contexto del VIH/SIDA, si bien es cierto que toda la población, en diferentes grados y formas, está expuesta al riesgo de infección con el VIH/SIDA. En general se acepta que el nivel de riesgo está circunscrito a la situación de las personas dentro del contexto general del desarrollo del país al que pertenece (ingreso *per capita*, educación, acceso a servicios de salud, índices de violencia y delincuencia, nivel de respeto de derechos humanos, entre otros) y a sus circunstancias locales, personales, familiares y culturales.

En el campo de la investigación sobre el consumo de drogas y las adicciones, en el de la investigación sobre VIH-SIDA y en el de la intersección en que ambos fenómenos se encuentran, los niveles de riesgo están directamente relacionados con los comportamientos de riesgo. Para conocer los distintos modelos y teorías que tratan el problema de los comportamientos y niveles de riesgo, resulta necesaria la siguiente revisión.

MODELOS Y TEORÍAS

Entendemos la teoría como la estructura conceptual desarrollada y aplicada para guiar la investigación y la práctica⁹, y el modelo como figura mental que nos ayuda a entender las cosas que no podemos ver o explicar directamente. El modelo es diferente de la teoría porque el papel de la teoría es la explicación, mientras que el papel del modelo es la representación

--elementos indispensables para definir y responder preguntas de investigación, así como para definir objetivos e identificar grupos poblacionales y factores que pueden ser intervenidos con el fin de mejorar la salud de individuos y de grupos de población diversos.

En el campo de la prevención, la educación y la promoción de la salud, los avances en la formulación teórica que respaldan tanto a las investigaciones como a las intervenciones prácticas, son resultado de la aplicación --directa o indirecta-- de teorías y modelos desarrollados en diversas disciplinas, áreas del conocimiento y campos profesionales, entre las que destaca particularmente la psicología, lo que explica, en cierta medida, el papel destacado de los modelos de cognición social para estudiar e intervenir el cambio de comportamientos relacionados con la salud.

En el estudio de los comportamientos de riesgo --tales como el consumo de drogas y algunas conductas sexuales-- los modelos y teorías desarrollados han permitido obtener información y herramientas teóricas y metodológicas que representan un recurso valioso en la elaboración de programas de intervención, que proporcionan una estructura sólida sobre la que se apoya la planeación, ejecución y evaluación de programas para la atención de consumidores de drogas, de personas infectadas con VIH y para el segmento de población que comparte ambos componentes, es decir para consumidores de drogas con VIH/SIDA.

El primero de los modelos, denominado *Modelo de Creencias en Salud (MCS)*¹⁰ es uno de los marcos teóricos más utilizados por la Psicología de la Salud para comprender los comportamientos de riesgo para la salud en general y para la salud sexual en particular. Se trata de un modelo de inspiración cognitiva como factor que predispone la adopción de hábitos y que considera el comportamiento como resultado del conjunto de creencias y valoraciones internas que el sujeto aporta a una situación determinada. En principio, el MCS se propuso para explicar y predecir el comportamiento preventivo en salud, considerándolo como el resultado de una función interactiva de ciertas creencias de las personas. Posteriormente, su aplicación se extendió a las respuestas que las personas presentan ante las manifestaciones de alguna enfermedad o ante las enfermedades diagnosticadas, estudiando la adhesión a tratamientos médicos.

La hipótesis original es que una persona no llevará a cabo un comportamiento de salud (de prevención, de participación, de cumplimiento o rehabilitación) a menos que tenga unos niveles mínimos de motivación e información relevantes sobre la salud, se vea a sí mismo como potencialmente vulnerable y perciba la condición (las enfermedades en cuestión) como amenazante, esté convencido de la eficacia de la intervención

y encuentre pocas dificultades en la puesta en práctica de la conducta de salud¹⁰. De acuerdo con lo anterior, es más probable que las personas tomen medidas para prevenir o controlar un trastorno de salud bajo las siguientes circunstancias: si piensan que el trastorno tiene consecuencias potencialmente graves o si los costos de las medidas preventivas son inferiores a sus beneficios.

Los conceptos fundamentales de este modelo son: 1) la vulnerabilidad percibida, es decir, la percepción del significado de un problema de salud; 2) la gravedad advertida: las opiniones acerca de cuán graves son las consecuencias; y 3) los beneficios observados, es decir, la eficacia de la medida recomendada (la abstinencia, uso del condón) para reducir los riesgos para la salud.

Otras variables del modelo se refieren a los factores demográficos, sociopsicológicos y estructurales que pueden afectar la percepción de un individuo, y así indirectamente influir sus comportamientos en relación con su salud. De manera específica, los factores sociodemográficos y, en particular el vínculo educacional, tienen un efecto indirecto en la conducta, debido a la influencia de la percepción en la susceptibilidad, la severidad, los beneficios y las barreras. Se trata de un modelo teórico que se utiliza frecuentemente para estudiar, entre otros aspectos: la percepción de riesgo de la población (general o en grupos específicos) respecto de determinada enfermedad y de las prácticas de riesgo que pueden derivar en: consumo de drogas, conductas sexuales promiscuas o sin protección.

Otro modelo es el llamado *Modelo de Reducción del Riesgo del VIH/SIDA (MRRS)*¹¹, que incorpora algunas variables de otras teorías de cambio de comportamiento, varias extraídas del Modelo de Creencias en Salud, tales como la eficacia personal y el conocimiento teórico de los procesos interpersonales. Como el marco de las etapas del cambio, *MRRS* postula una secuencia de tres etapas de cambio: 1) el reconocimiento y la caracterización del principio del comportamiento como de alto riesgo; 2) el compromiso de reducir los contactos sexuales de alto riesgo y de aumentar actividades de bajo riesgo; y 3) la acción, que se subdivide en la búsqueda de información y la obtención de remedios y la puesta en práctica de soluciones.

Las variables que influyen en el avance de estas etapas, incluyen: el conocimiento de actividades sexuales asociadas con la transmisión del VIH; las creencias en la vulnerabilidad personal y la opinión de que el SIDA es indeseable; los costos y los beneficios de la acción; la eficiencia personal, en relación con el conocimiento y la conveniencia de la buena salud y el placer de una práctica sexual; las redes sociales y la ayuda para resolver problemas; la autoestima; y la comunicación verbal de la persona con su pareja.

El *Modelo Psicológico de la Salud Biológica*¹², propuesto

por Emilio Ribes, constituye un modelo alternativo en la forma de tratar la dimensión psicológica en los problemas de salud. Construido desde una perspectiva interconductual, el modelo se muestra como un puente entre dos modelos usados para tratar el binomio salud-enfermedad y cubren la dimensión biomédica y la dimensión sociocultural. De acuerdo con este modelo, la salud biológica o la enfermedad será el resultado de la forma en que el comportamiento media los efectos del ambiente sobre el organismo; se trata de una afirmación que se funda en cuatro supuestos teóricos:

1. La descripción psicológica del binomio salud-enfermedad obedece a la dimensión individualizada que tiene lugar entre la interacción de factores biológicos del organismo y las relaciones socioculturales.
2. Los factores biológicos y sociales, analizados desde un modelo psicológico de la salud, no tienen correspondencia alguna con las formas propuestas desde sus disciplinas originales.
3. Los factores biológicos se representan como la condición misma de existencia y las funciones biológicas que integran la actividad.
4. Los factores socioculturales son representados como las formas particulares que caracterizan a un individuo en su interacción con las situaciones de su medio y con base en una historia personal.

Este modelo se presenta como una guía de prevención para la adquisición del VIH, así como de la prevención secundaria; se trata de una propuesta que destaca el papel del psicólogo, como responsable de:

1. Establecer en el individuo las habilidades necesarias para poder enfrentar de modo efectivo las circunstancias que conllevan el riesgo de la infección del VIH, por medio del desarrollo de estilos interactivos que favorezcan la salud; el propósito es evitar la infección del VIH.
2. Desarrollar conductas instrumentales preventivas, mediante la promoción de hábitos sexuales seguros y eficaces, ya sea tener relaciones con una pareja, usar condón de manera consistente, conocer sobre la transmisión del VIH y llevar prácticas sexuales alternativas al coito.
3. El desarrollo de competencias efectivas que puedan pronosticar un comportamiento preventivo eficaz. Esto se logra haciendo que el individuo reconozca las señales o condiciones de estímulo que indican la cercanía de una situación de riesgo y por ende la oportunidad de practicar algún comportamiento preventivo alternativo.
4. Enseñar al sujeto a identificar las consecuencias a corto y largo plazo que se pueden derivar de una conducta preventiva y de una de riesgo.

5. Entrenar al individuo en el reconocimiento de los comportamientos preventivos eficaces.
6. Modificar, en la medida de lo posible, las creencias que influyen en la ejecución de comportamientos de riesgo. Esto se logra, por ejemplo, eliminando la concepción de que el uso del condón representa una falta de hombría o que el coito vaginal es bueno, pero no la masturbación; o bien un cambio de creencias sobre la propia vulnerabilidad del sujeto con respeto a la típica frase “a mi no me va a pasar”.

El modelo propone la evaluación de las competencias individuales para el mantenimiento, pérdida o recuperación de la salud, como mecanismos para identificar cuáles son las competencias efectivas y el nivel en que dichas competencias se desempeñan en los comportamientos de riesgo y de prevención.

El cuarto modelo es el denominado *Modelo de Educación para la Salud*¹³, construido desde una perspectiva que contempla el consumo de drogas como un problema que afecta la salud física, psíquica y racional de las personas y que puede ser reducido mediante procedimientos educativos. La educación para la salud es la disciplina que se encarga de transmitir conocimientos acerca de los comportamientos específicos que suponen un riesgo para la salud y sobre aquellos otros que, por el contrario, favorecen y protegen la salud, por lo cual puede ser utilizada para investigar sobre el consumo de drogas, las conductas sexuales de riesgo y la intersección en donde ambos fenómenos se relacionan.

El modelo destaca los aspectos educativos y comunicativos implicados en este proceso de transmisión de información, y no lo plantea como una simple divulgación de información sino como una intervención, por lo tanto, se trata de un planteamiento más participativo que descriptivo o conceptualizador, así como más orientado a la salud integral que a la patología.

Las intervenciones educativas e informativas se dirigen a cuatro ámbitos: 1) el ámbito educativo propiamente dicho; 2) el ámbito mediático, entendido como el de las campañas que se realizan en los medios de comunicación con el fin de destacar los riesgos asociados al consumo de drogas; 3) el ámbito comunitario, incluye actuaciones en servicios sociales, puntos de información, programas con educadores de calle y centros de tratamiento, entre otros; y 4) el ámbito sanitario, para transmitir conocimiento sobre el tema.

Respecto del modelo conocido como *Modelo de Factores Socioculturales*¹⁴, Pons establece que se asume que el consumo de drogas forma parte de los estilos de vida de una persona, y éstos, a su vez, están íntimamente vinculados a los estilos de vida de sus grupos de referencia. Los estilos de vida saludables suponen elecciones personales, aunque condicionadas por

determinados factores socioculturales que están ligados al estilo de vida del grupo social, es decir, vinculadas a un tipo de vida colectivo. Así, el consumo de diferentes drogas variará en grupos sociales distintos en función del sexo, edad, profesión, grado de educación, el lugar de residencia o procedencia y el momento histórico, entre otros factores. De acuerdo con este modelo, las dinámicas de funcionamiento grupal determinan el papel que debe desempeñar cada individuo y los patrones o pautas de comportamiento a que debe ajustarse; se trata de una perspectiva donde el sujeto queda vinculado a su entorno y a la realidad social en que vive y desarrolla su actividad, en función del lugar que ocupa en el grupo.

Otro modelo, al que se refiere Romaní¹⁵ como el *Modelo de Reducción del Daño*, busca disminuir las consecuencias adversas que sobre la salud, lo social o lo económico tiene el consumo de drogas. La reducción de daños puede ser vista como un objetivo de un programa de tratamiento –por ejemplo, los programas de mantenimiento con metadona– pero también como un acercamiento ético y pragmático a la problemática social de las drogas, que hace hincapié en reducir las consecuencias negativas del uso de sustancias más que en promover la abstinencia. Tanto en este modelo como en el anterior, el consumo de drogas en cada persona concreta es aceptado como un hecho que surge de su decisión particular pero, en éste, el objetivo será que el consumo de drogas tenga los mínimos efectos negativos posibles para las personas y para la sociedad. Las premisas básicas de esta perspectiva pueden resumirse en:

- La persona tiene derecho a consumir drogas. A los profesionales y a la administración les compete disponer las condiciones que reduzcan los daños físicos, psicológicos y sociales que a la persona le puede reportar su consumo, así como reducir la incidencia negativa sobre el resto de individuos.
- El consumo de drogas en la sociedad en general es inevitable, a pesar de todos los esfuerzos que se han podido realizar para evitarlo; el consumo reporta gratificaciones para la persona y la sociedad no tiene derecho a reprimirlo.
- El daño es lo importante, no el consumo en sí mismo.
- El ejercicio de las actividades terapéuticas es más fácil y menos costoso, pues se interviene para reducir el daño y no para dar tratamiento que modifique el comportamiento, el carácter o las actitudes de la persona.
- No se rechaza la abstinencia como meta para quien la desee o le convenga. Lo que ocurre es que la intensidad de la intervención se dirigirá hacia la protección a corto plazo para la comunidad –del

eventual riesgo producido por el consumidor– y para el propio consumidor.

Las intervenciones propuestas para la reducción del daño incluyen la puesta en marcha de acciones diversas, tales como las siguientes:

- Programas basados en el suministro de metadona y otros opiáceos sintéticos a las personas adictas a heroína, con la finalidad de evitar el consumo adulterado de esta droga, obtenida en el mercado negro, y reducir la incidencia del riesgo de contagio vírico.
- Programas basados en la provisión de jeringuillas y agujas estériles a los consumidores de drogas por vía parenteral, con el propósito de evitar la transmisión de enfermedades infecciosas, especialmente del VIH/SIDA.
- Disposición de “áreas de tolerancia”, lugares específicamente habilitados para que los consumidores puedan obtener instrumental de inyección limpio, preservativos, información y atención médica.
- Programas educativos basados en la reducción de daños; se trata de materiales y estrategias educativas que informan a los consumidores acerca de cómo reducir los riesgos asociados al uso recreativo de drogas, insistiendo en el conocimiento exhaustivo de las características y los efectos de las drogas de uso más común.
- Trabajo de campo dirigido a contactar con consumidores, generalmente jóvenes, para informarles acerca de las características de los productos que consumen, por lo que se recurre a análisis químicos de las sustancias y a la difusión de los resultados en material informativo que les es distribuido.

En lo que toca a las distintas teorías, encontramos la *Teoría de Acción Razonada*¹⁶, que sostiene que un determinante inmediato del comportamiento es la intención de las personas para realizar dicha conducta. Las intenciones de comportamiento están en función de 1) las actitudes de las personas hacia el comportamiento, determinadas por la creencia de que el comportamiento produce resultados positivos o negativos; y 2) la norma subjetiva, modelada por la percepción acerca del valor que otras personas, significativas o importantes para el individuo, otorgan al comportamiento, y por su motivación en el cumplimiento de dicha norma. Esta teoría establece que la actitud hacia la experimentación se determina por cada una de las creencias que la persona posee respecto a éstas y la evaluación positiva/negativa realizada hacia cada una de esas creencias. De acuerdo con algunos estudios, la prohibición legal

del consumo de drogas es un factor protector para muchos jóvenes, que reportan no estar interesados en ser rechazados por sus familias, amigos o grupos a los que pertenecen al infringir una norma, conclusión que parece apoyarse en esta Teoría de Acción Razonada.

Otra teoría, denominada *Teoría Social Cognitiva*¹⁷, afirma que el entorno causa nuestro comportamiento, por lo que el proceso de aprendizaje es concebido como un proceso social, influido por la interacción con otras personas. En la teoría social cognitiva, el ambiente social y físico influye en la formación y reforzamiento de las creencias que determinan la conducta, por lo que un cambio en alguno de estos tres componentes --conductual, físico o social--, influye en los otros dos. El ambiente causa el comportamiento, cierto, pero que el comportamiento causa el ambiente también; este concepto es definido como determinismo recíproco: el mundo y el comportamiento de una persona se influyen mutuamente. Bandura, uno de los autores de esta teoría, sostiene que la personalidad es una interacción entre tres principios: el ambiente, el comportamiento y los procesos psicológicos de la persona, y consideró a la autoeficacia como un componente esencial de la teoría, que consiste en que la persona crea sentirse capaz de poner en práctica la nueva conducta cuando se presente la ocasión.

CONCLUSIONES

Después de revisar los contenidos de los modelos y teorías que estudian los comportamientos de riesgo relacionados con el consumo de drogas, con el VIH/SIDA y con la intersección de ambos fenómenos, resulta claro que todos aportan elementos valiosos para entender la relación del VIH/SIDA en consumidores de drogas, así como de contextos de vulnerabilidad y los diversos factores que explican las dimensiones y características que ha tomado la epidemia en cada uno de los países de la región.

Los equipos de cada país que participan en el proyecto de investigación “**Prevalencia del VIH/SIDA e identificación de factores de riesgo en consumidores de drogas en Centroamérica: evidencias para enfocar estrategias de intervención**” deberán valorar cuál de los modelos y teorías es más útil para analizar la información sobre situaciones y características específicas, que resulte de la aplicación de los instrumentos que han sido validados para conocer los distintos componentes de la investigación, independientemente de que exista un marco teórico común a todos los países.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional sobre Abuso de Drogas (NIDA). Serie de Reportes de Investigación. El VIH/SIDA: NIH Publicación N° 6-5760; [serial on line] 2006 [cited 2010]; 1 (1): [24 screens]. Disponible en: URL: <http://>

- www.nida.nih.gov/researchreports/VIH/html
2. La Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE). Informe Anual <http://www.incb.org/incb/es/index.html>
3. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. Epidemiología Mundial del VIH/SIDA. ONUSIDA; [serial on line] 2009 [cited 2010]; 1 (1): [24 screens]. Disponible en: URL: http://data.unaids.org/pub/Report/2009/2009_epidemic_update_es.pdf
4. El Banco Mundial. El VIH/SIDA en América Latina y el Caribe; [serial on line] 2007 [cited 2010]; 1 (1): [24 screens]. Disponible en: URL: <http://web.worldbank.org/WBSITE/EXTERNAL/NEWS>
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe del VIH/SIDA y Salud Mental; [serial on line] 2008 [cited 2010]; 1 (1): [24 screens]. Disponible en: URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB124/B124_6-sp.pdf
7. Organización Panamericana de la Salud, Agencia Española de Cooperación Internacional, Ministerio de Salud y Consumo de España. Manual de infecciones de transmisión sanguínea o sexual entre las personas que se inyectan drogas y sus parejas en las Américas. Washington D. C.; 2004.
8. Consejo Nacional para la Prevención y Control del SIDA (CONASIDA). Sesión de la Asamblea General de las Naciones Unidas (UNGASS). Informe Nacional sobre los Progresos Realizados en la Aplicación del UNGASS. México; 2010.
9. UNESCO/ONUSIDA. Un Enfoque Cultural de la Prevención y la Atención del VIH/SIDA. Proyecto de Investigación. Colección especial de manuales metodológicos, No. 1 UNESCO; [serial on line] 2003 [cited 2010]; 1 (1): [24 screens]. Disponible en: URL: <http://unesdoc.unesco.org/images/0012/001255/125589s.pdf>
10. Earp J, Ennett S. Conceptual models for health education research and practice. *Health Education Research* 1991; 6: 163-171.
11. Glanz K, Lewis FM y Rimer BK. "Linking Theory, Research, and Practice." En: Glanz K, Lewis FM y Rimer BK, editores. *Health Behavior and Health Education: Theory, Research, and Practice*. San Francisco: Jossey-Bass; 1997.
12. Catania JA, Kegeles S, Coates T. Métodos Cualitativos. *Publicación científica y tecnológica* 1990; 614.
13. Bayéz R, Ribes E. Un Modelo Psicológico de la Prevención de la Enfermedad y su Aplicación en el Caso del SIDA. En: Piña JA. *Compilador. Psicología y Salud: aportes del análisis de la Conducta*. México: Editorial Unison; 1980.
14. Greene WH, Simons-M. Modelo de Educación para la Salud. En: *Educación para la Salud*. México: Editorial McGraw Hill; 1988.
15. Pons X. Modelos Interpretativos del Consumo de Drogas. *Revista Polis-Investigación y Análisis Sociopolítico y Psicosocial*. [serial on line] 2008 [cited 2010]; 1 (1): [24 screens]. Disponible en: URL: http://www.uv.es/lisis/xavier/xp_art1.pdf
16. Romání O. Políticas de drogas: prevención, participación y reducción del daño. *Revista: Salud Colectiva*. [serial on line] 2008 [cited 2010]; 1 (1): [24 screens]. Disponible en: URL: <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/731/73140304.pdf>
17. Ajzen y Fishbein. The theory of planned behavior. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*. Citado por Brannon JFL. en *Psicología de la Salud*. Ed. Paraninfo. Madrid, España; 1980.
18. Bandura A. Social foundations of thought and action: A social cognitive theory. Citado en: Brannon JFL. *Psicología de la Salud*. Madrid: Ed. Paraninfo.; 1986.



Radicales libres y su papel en las enfermedades crónico-degenerativas

Free radicals and their role in chronic-degenerative diseases

Octavio Maldonado Saavedra¹, Eric Nahúm Jiménez Vázquez²,
Mario Roberto Bernabé Guapillo Vargas⁴, Guillermo Manuel Ceballos Reyes³,
Enrique Méndez Bolaina^{1,4}

Recibido: 01/07/2010 - Aceptado: 08/10/2010

RESUMEN

Un radical libre es un átomo o molécula que contiene un electrón desapareado en su orbital exterior. En un organismo normal la combustión química del metabolismo aerobio produce sustancias oxidantes altamente reactivas, tales como: el anión superóxido, peróxido de hidrógeno, entre otras, que también se pueden generar por otros factores como la contaminación ambiental, el consumo de tabaco, alimentos procesados, medicamentos o por la exposición a pesticidas. En condiciones fisiológicas, el organismo neutraliza los radicales libres con enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, etc. Si la capacidad de control de las sustancias oxidantes por sistemas antioxidantes es superada cambia el balance a favor de la oxidación y se establece el estrés oxidante, que puede provocar grandes daños a células y biomoléculas, como ácidos nucleicos, proteínas, polisacáridos y lípidos. Actualmente se sabe que el estrés celular contribuye a procesos inflamatorios y disfunción endotelial, considerado este último como el factor de riesgo principal de enfermedades cardiovasculares. Por todo lo anterior, resulta de gran importancia entender el papel de los radicales libres en nuestro metabolismo para así comprender su relación con diversas enfermedades crónico-degenerativas en los seres humanos. En el presente artículo se hace una recopilación de la información relevante y actualizada de los radicales libres y se analiza su función en las cardiopatías, diabetes y cáncer. **Palabras clave:** radicales libres, estrés oxidante, cáncer, diabetes, cardiopatías.

ABSTRACT

A free radical is an atom or molecule that contains an unpaired electron in its outer orbital. In a normal body chemistry burning aerobic metabolism produces highly reactive oxidants such as superoxide anion, hydrogen peroxide, and others, which can also be generated by other factors such as environmental pollution, consumption of tobacco, processed foods, medications, or exposure to pesticides. Under physiological conditions, the body neutralizes free radicals with antioxidant enzymes like superoxide dismutase, glutathione peroxidase, among others. If the ability to control oxidative substances antioxidant systems is overcome by changing the balance in favor of establishing the oxidation and in consequence oxidative stress, which can cause extensive damage to cells and biomolecules such as nucleic acids, proteins, polysaccharides and lipids. We now know that oxidative stress contributes to inflammatory cell and endothelial dysfunction, this last one considered the major risk factor for cardiovascular disease. From the above, it's very important understand the role of free radicals in our metabolism in order to understand their relation with several chronic degenerative diseases in humans. In this article, a collection of relevant and updated information of free radicals is gathered and discusses its role in cardiopathies, diabetes and cancer.

Key words: free radicals, oxidative stress, cancer, diabetes, cardiopathies.

¹Centro de Investigaciones Biomédicas-Doctorado en Ciencias Biomédicas-UV,

²Departamento de Farmacobiología (Maestría en Neurofarmacobiología y Terapéutica Experimental)-CINVESTAV, Sede Sur.

³Sección de Estudios de Posgrado e Investigación-Escuela Superior de Medicina-Instituto Politécnico Nacional.

⁴Facultad de Ciencias Químicas-Universidad Veracruzana

Correspondencia:

Dr. Enrique Méndez Bolaina

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Veracruzana

Prolongación de Ote. 6 # 1009, Colonia Rafael Alvarado, Orizaba, Veracruz

C. P. 94340, A. P. 215, México

enmendez@uv.mx

Teléfono: (272) 7240120, Fax: 7241779

INTRODUCCIÓN

“Los radicales libres han revolucionado la química, los radicales libres son los manipuladores de la química”. Los radicales libres son átomos o grupos de átomos que tienen un electrón desapareado, por lo que son muy reactivos, ya que tienden a captar un electrón de otros átomos con el fin de alcanzar su estabilidad electroquímica. El término “radical libre” enfatiza una reactividad más alta comparada con moléculas cuyos átomos están ligados a otros por covalencia (enlace por compartición de electrones). Una vez que el radical libre ha conseguido sustraer el electrón (reducción) que necesita, la molécula estable que lo pierde (oxidación) se convierte a su vez en un radical libre por quedar con un electrón desapareado, iniciándose así una reacción en cadena. Debido a que estas especies reactivas no poseen receptores específicos, tienen una capacidad de agresión indiscriminada sobre células y tejidos vivos. Como producto de nuestro metabolismo se generan distintos tipos de radicales libres, tales como: Especies Reactivas de Oxígeno (ERO: el anión superóxido, el anión peróxido, el radical perhidroxilo, el radical hidroxilo) y Especies Reactivas de Nitrógeno (ERN: óxido nítrico, radical peroxinitrito), entre otros, cuya principal fuente son las mitocondrias, los lisosomas, los peroxisomas, así como la membrana nuclear, citoplásmica y del retículo endoplásmico. Los radicales libres también son generados por factores como: la contaminación ambiental, la exposición a radiaciones ionizantes, el tabaco, los medicamentos, los aditivos químicos en alimentos procesados y algunos xenobióticos como pesticidas, herbicidas y fungicidas¹. En condiciones fisiológicas normales, el organismo neutraliza las ERO a través de varios mecanismos antioxidantes que involucran la producción de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y otras, para prevenir el daño oxidante. Cuando la capacidad de control de las sustancias oxidantes es superada, se establece una situación conocida como estrés oxidante. El estrés oxidante es una condición que se manifiesta en el organismo cuando la producción de sustancias altamente reactivas supera los mecanismos antioxidantes y está relacionada con numerosas enfermedades como cáncer, diabetes y alteraciones cardiovasculares². El objetivo de este artículo es proporcionar al lector información amplia, relevante y actualizada acerca del papel que juegan los radicales libres en nuestros organismos, así como un breve pasaje por su historia y cómo actualmente los estudios científicos los vinculan con las patologías degenerativas de mayor incidencia, como son las cardiopatías, la diabetes y el cáncer.

¿Desde cuándo?

Los radicales libres fueron descritos por primera vez por Gomberg en 1900, con la descomposición del hexa-feniletano

dentro de dos radicales trifenilmetil. En 1929, Paneth y Hofeditz describieron la descomposición del plomo-tetrametil en radicales libres. En 1954 Gerschman postuló que los radicales anión superóxido (O_2^-) y el radical hidroxilo ($\cdot OH$) eran responsables del mecanismo molecular de la toxicidad del oxígeno y la radiación. Después de esto, en 1956 Denham Harman hipotetizó que los radicales del oxígeno podían ser formados como productos de reacciones enzimáticas *in vivo*; Harman describió también a los radicales libres como “la caja de los males de Pandora”. Postuló la teoría de los radicales libres en el envejecimiento, basada en la premisa de que un proceso único y común (toxicidad de los radicales libres) modificable por factores genéticos y ambientales era responsable del envejecimiento y muerte de todos los seres vivos³.

La ciencia de los radicales libres en los organismos vivos registró una segunda era después de que en 1969 McCord y Fridovich descubrieran la enzima superóxido dismutasa (SOD), hecho que convenció a más colegas de que los radicales libres eran importantes en la biología. Actualmente, numerosos investigadores están trabajando en el efecto oxidante (fisiológico y fisiopatológico) ocasionado por los radicales sobre el ADN, proteínas, lípidos y otros componentes de la célula. Una tercera era comenzó con los primeros reportes que describieron efectos biológicos útiles de los radicales libres. En 1977 Mittal y Murard proporcionaron evidencia que sugirió que el anión superóxido (O_2^-) a través de su derivado, el radical hidroxilo ($\cdot OH$), estimulaba la activación de la enzima guanilato ciclasa (GC) y, como resultado, la formación del “segundo mensajero” guanosina monofosfato cíclico (GMPc)⁴. Se reportaron efectos similares para el anión O_2^- , derivado del peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Los primeros estudios del óxido nítrico ($\cdot NO$) realizados en 1980 por Furchgott y Zawadzki demostraron que existía un sinnúmero de acciones fisiológicas, bioquímicas y patológicas en las que estaba involucrado directa e indirectamente el $\cdot NO$; ellos lo denominaron Factor Relajante Derivado del Endotelio (EDRF). En 1985 H. Sies acuñó el concepto de “estrés oxidante” como un desbalance en el que hay un aumento de especies oxidantes o una disminución de sistemas antioxidantes, en comparación con la situación definida como normal. En 1987 Ignarro Kadowitz Moncada y colaboradores descubrieron el importante papel del $\cdot NO$ como una molécula reguladora en el control de la relajación del músculo liso y de la inhibición de la adhesión plaquetaria. Otros acontecimientos que marcaron la pauta en los avances de la investigación sobre radicales libres en la era actual fueron los estudios en células T inactivadas, donde el anión superóxido o concentraciones micromolares (μM) de H_2O_2 incrementaron la producción del factor de crecimiento a interleucina-2, una proteína inmunológicamente importante de la célula T. A principios del siglo XXI aparecieron importantes evidencias que

mostraron que los organismos vivos no están adaptados solamente a una coexistencia perjudicial con los radicales libres, sino que poseen mecanismos desarrollados para el uso benéfico de éstos⁵.

Biomecanismos de formación de radicales libres

Los radicales libres se producen generalmente en la célula a través de reacciones de transferencia de electrones, con o sin participación enzimática, pero mediada por iones metálicos de transición; tal es el caso del radical $\cdot\text{OH}$ que es generado siempre que el H_2O_2 entra en contacto con iones cobre (Cu^{+2}) o iones hierro (Fe^{+2}); ya que el H_2O_2 y los complejos metálicos están presentes en humanos, es lógico asumir que el $\cdot\text{OH}$ puede ser formado *in vivo*^{6,7}. Los mecanismos de formación de los radicales libres son tres:

1. Transferencia electrónica, en la que se produce la cesión de un electrón a una molécula.
2. Pérdida de un protón de una molécula.
3. Ruptura homolítica de un enlace covalente de cualquier molécula, de manera que cada fragmento obtenido conserva uno de los electrones apareados del enlace.

Si más del 95% del O_2 consumido por las células de nuestro organismo es reducido vía acuosa, citocromo oxidasa mitocondrial, completamente a H_2O durante la respiración mitocondrial, un pequeño porcentaje (<5%) es convertido a ERO. Una vez que se ha formado el radical libre en la reacción de iniciación, éste tiene la capacidad de ceder el electrón a cualquier otro compuesto, originándose nuevos radicales, lo cual constituye la reacción de propagación en cadena que puede amplificarse tanto, que llegue a afectar a los tejidos corporales^{8,9}.

Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) y nitrógeno (ERN)

El oxígeno es indispensable para los organismos aeróbicos, pero a su vez es potencialmente tóxico para todos los seres vivos. El oxígeno molecular (O_2) tiene dos electrones no apareados en su orbital externo, su reactividad resulta de esta propiedad biradical. Debido a su labilidad química, puede dar origen a ERO, que engloban radicales libres como el anión superóxido (O_2^-), el anión peróxido (O_2^{2-}), el radical perhidroxilo ($\text{HO}_2\cdot$) y el radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$) y compuestos no radicales, tales como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el oxígeno singulete ($^1\text{O}_2$), el ozono (O_3) y el ácido hipocloroso (ClOH). La capacidad prooxidante de cada radical libre está determinada por factores como: reactividad, especificidad, selectividad y difusibilidad. De este modo, el radical hidroxilo reaccionará con cualquier molécula cercana, dada su elevada reactividad y baja especificidad y su peligro dependerá del compartimento celular en el que se origine o las moléculas a las que ataque. Especies menos reactivas, como el

O_2^- , reaccionan con menor eficacia pero de forma mucho más específica y selectiva, afectando a enzimas como la xantina oxidasa y la aldehído oxidasa. Se ha observado su participación en numerosos procesos citotóxicos, a pesar de ser una especie menos reactiva que otros radicales. Tal parece que es un agente que no actúa directamente, sino que, al metabolizarse por la SOD a H_2O_2 puede actuar por sí mismo como fuente de otros radicales libres y como reductor de iones metálicos de transición^{10,11,12}. Por otra parte, el representante más sobresaliente de las ERN es el óxido nítrico ($\cdot\text{NO}$), ya que interviene en diversas funciones biológicas, participa como constituyente del factor relajante derivado del endotelio, el cual puede relajar la musculatura lisa vascular, inhibir la agregación plaquetaria y disminuir/inhibir la transmisión del mensaje neuronal; también es importante en la repuesta inmune, pues los macrófagos producen óxido nítrico como parte de sus mecanismos citotóxicos. El $\cdot\text{NO}$ es producido en organismos superiores por la oxidación de una de las terminales de los átomos de nitrógeno-guanidino de la L-arginina, proceso catalizado por la enzima Sintasa de Óxido Nítrico (SON). Bajo ciertas condiciones el $\cdot\text{NO}$ puede ser convertido a otras ERN, tales como: el catión nitrosonium (NO^+), anión nitroxilo (NO^-), peroxinitrito (ONOO^-) y el dióxido de nitrógeno (NO_2). Algunos de los efectos fisiológicos son mediados a través de la formación intermediada de S-nitroso-cisteína o S-nitroso-glutatión^{13,14}. En la Figura 1 se muestra el mecanismo de la cadena transportadora de electrones en la membrana mitocondrial, que constituye la vía de formación de radicales libres derivados del oxígeno.

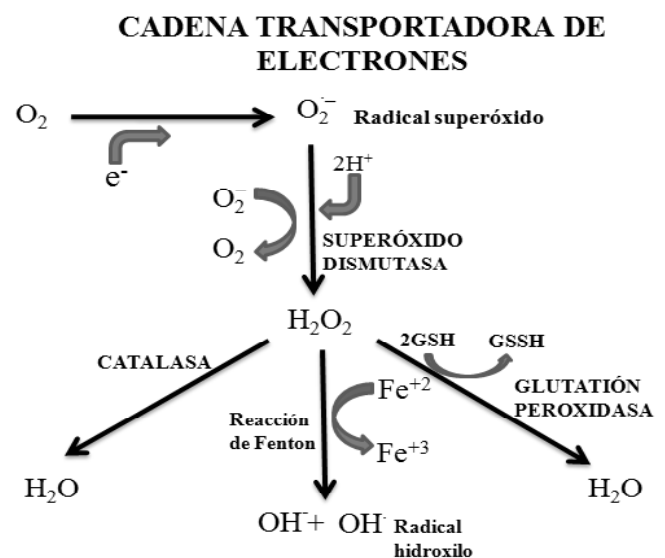


Figura 1. La cadena de transporte de electrones mitocondrial es considerada la mayor fuente de formación de radicales libres. Del total del oxígeno que llega a la mitocondria, del 5 al 10% se reduce por la acción de los electrones procedentes de los transportadores de la cadena respiratoria que escapan de ésta, la cual es responsable de la formación del anión O_2^- , que por acción de la SOD se convierte en H_2O_2 y éste a $\cdot\text{OH}$ mediante la reacción de Fenton.

Respuestas fisiológicas ¿Cuál es la función de los radicales libres como mediadores?

Existen numerosas funciones fisiológicas que se controlan por vías de señalización que obedecen a reacciones de tipo redox, las cuales involucran la producción controlada de NO o ROS por SON o NAD(P)H oxidasa, respectivamente. Estos compuestos tienen efectos sobre vías de señalización específicas, sin embargo se desconoce cuáles son las moléculas sobre las que actúan y su modificación química por estos agentes oxidantes aún no son del todo claras.

Se sabe que la acción de los radicales libres o sus derivados como mediadores fisiológicos incluye: regulación del tono vascular, percepción de la presión de oxígeno, regulación de funciones que son controladas por concentración de oxígeno, así como potenciar la transducción de señales intracelulares de varios receptores de la membrana, incluyendo el receptor de antígeno de linfocitos y respuestas de estrés oxidante que aseguran el mantenimiento del sistema redox (reacciones de oxidación-reducción). El radical NO es una molécula única, con las características propias de un neurotransmisor; tiene actividad vasodilatadora, es estimulante de la síntesis de músculo liso vascular y antiagregante plaquetario¹⁵. En el sistema inmune los radicales libres fungen como mediadores fisiológicos en contra de infecciones bacterianas. La presencia de oxígeno es un requisito vital para la destrucción y digestión de los agentes patógenos por los fagocitos. La fracción más abundante de las células de la sangre que pueden fagocitar son los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos. El O_2 es el mediador del inicio del proceso fagocítico; los fagocitos captan el oxígeno en forma acelerada, aproximadamente cien veces más rápido que en su estado no activado, por lo que a este fenómeno se le conoce como estallido respiratorio (Figura 2), que es empleado para eliminar patógenos, y al mismo tiempo se producen algunos radicales libres, con enorme poder destructor, gracias a su poder oxidante, tales como O_2^- , H_2O_2 , $\text{OH}^\bullet$ y el ácido hipocloroso (ClOH)¹⁶.

Otra de las funciones de los radicales libres es ser mediadores en la síntesis de prostaglandinas, colesterol y hormonas esteroideas. La hidroxilación de los aminoácidos lisina y prolina a hidroxilisina e hidroxiprolina, necesarios para la biosíntesis del colágeno, requiere de la participación del radical libre $\text{OH}^\bullet$. Cada día se van conociendo nuevas funciones mediadas por radicales libres¹⁷.

Daño a biomoléculas por radicales libres

Si bien es cierto que los radicales libres son elementos fundamentales en el metabolismo, también constituyen un riesgo, especialmente para las células y las biomoléculas, como los ácidos nucleicos, las proteínas, polisacáridos y lípidos (Figura

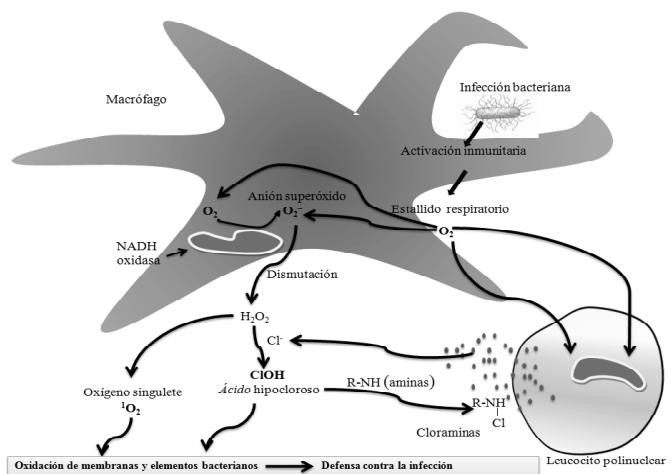


Figura 2. Representación esquemática del estallido respiratorio. Los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares tienen capacidad bactericida mediante el estallido respiratorio. Las enzimas presentes en estos fagocitos reducen el oxígeno a radical anión O_2^- como respuesta a una señal inmunitaria provocada por la infección bacteriana. Otras moléculas como son: oxígeno, oxígeno singlete, cloraminas y ácido hipocloroso o anión hipoclorito (ClO^-), producidas durante el estallido respiratorio tienen poder antiséptico.

3). El oxígeno es capaz de adicionarse a las bases nitrogenadas o a las pentosas que constituyen el ADN, formándose el radical peróxido, lo que resulta en daños estructurales y diversas mutaciones. A su vez, todos los aminoácidos presentes en las proteínas tienen residuos susceptibles de ser atacados por los radicales libres, sobre todo por el radical hidroxilo. Dentro de los aminoácidos fisiológicos, la tirosina, la fenilalanina, el triptófano, la histidina, la metionina y la cisteína son los más propensos a sufrir procesos oxidantes¹⁸. Esta oxidación puede generar un cambio conformacional de la proteína y como consecuencia la pérdida o modificación de su función biológica. El daño oxidante suele ser irreversible y puede conducir a la desnaturalización de la proteína¹⁹. En las enzimas, puede impedir su actividad catalizadora y en los polisacáridos, cuya función es estructural, ocasiona su despolimerización, lo que da lugar a procesos degenerativos²⁰. Un caso especial es el del ácido hialurónico, polisacárido, cuya función reside en mantener la viscosidad del fluido sinovial. La exposición a agentes oxidantes, sobre todo al radical superóxido, provoca su fragmentación, lo que conduce a la desestabilización del tejido conectivo y a la pérdida de viscosidad del fluido sinovial, alteración que ocurre en la artritis reumatoide^{21,22}. Los lípidos, especialmente aquellos que contienen ácidos grasos poli-insaturados son especialmente susceptibles a desarrollar procesos de oxidación no controlados. El resultado es la pérdida de la flexibilidad y de las funciones secretoras, así como la pérdida de los gradientes iónicos a ambos lados de la membrana²³.

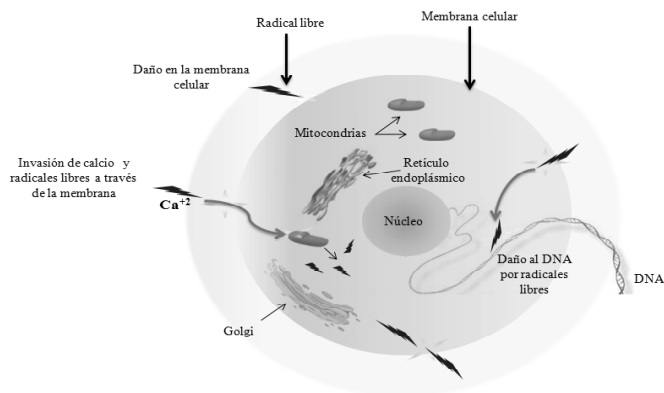


Figura 3. El daño celular es provocado principalmente por la peroxidación de lípidos de la membrana, permitiendo el paso de radicales libres y calcio, el cual provoca daño mitocondrial, liberando al medio intracelular más radicales libres, los cuales provocan una reacción en cadena, oxidando a su paso proteínas, carbohidratos, lípidos de membrana (mitocondrial, nuclear y de retículo) incluso el propio DNA.

Esencialmente, las defensas antioxidantes se dividen en dos grandes grupos: enzimáticos y no enzimáticos; el primer grupo se refiere a enzimas que constituyen la primera línea de defensa celular frente al daño oxidante y éstas proporcionan una función protectora frente a los oxidantes biológicos, disminuyendo la concentración intracelular de radicales libres. Entre ellas destacan la catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, NADPH-quinona oxidorreductasa y la epóxido hidrolasa, entre otras. El grupo no enzimático, como segunda línea de defensa, está constituida por secuestradores de radicales libres residuales que no hayan podido ser neutralizados por las enzimas antioxidantes. Entre ellos podemos citar: glutatión reducida, ácido úrico, transferrina, lactoferrina, taurina, ceruloplasmina, ubiquinol, bilirrubina, carotenoides como la vitamina A, vitamina E, vitamina C, butilhidroxitolueno (BHT), melatonina, entre otros²⁵. Una vez superados los mecanismos antioxidantes del organismo es imposible inactivar la reactividad química de las ERO o ERN, presentándose el estado metabólico de estrés oxidante, que se caracteriza por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad antioxidante de las células²⁶.

Las especies reactivas, generadas en situación de estrés oxidante, pueden iniciar procesos patológicos graves y favorecer su progresión debido al impacto que tienen las ERO o ERN en las proteínas; pueden afectar a proteínas de señalización de gran importancia biológica al inducir un aumento o disminución de su función, o la pérdida de esta^{27,28}. Conforme se ha ido profundizando en el conocimiento de los radicales libres, se ha descubierto que están asociados a muchas patologías en el ser humano, como son: procesos reumáticos, patologías de tipo gastroentéricas, renales, neurológicas, endócrinas,

broncopulmonares, entre muchas otras; las más destacadas son las cardiopatías, cáncer y diabetes^{29,30}.

Radicales libres y cardiopatías

La cardiopatía isquémica y el infarto agudo del miocardio es la manifestación de un proceso que comienza con un exceso de radicales libres, los cuales inician el evento ateroesclerótico cuando un radical libre sustrae en el lumen vascular un electrón a la grasa poli-insaturada del colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad); éste se oxida y da comienzo a la formación de la placa ateroesclerótica y la disfunción del endotelio vascular, el cual permite el paso del LDL oxidado al espacio subendotelial. La disfunción endotelial representa la pérdida de la capacidad del endotelio para modular el comportamiento fisiológico del lecho vascular, esto es, no modula el tono vascular ni inhibe los procesos de agregación plaquetaria, adherencia de neutrófilos y proliferación celular. El endotelio dañado origina fácilmente nuevos radicales libres que van acumulando las llamadas moléculas de adhesión. Seguido a este suceso el monocito se adhiere al endotelio, se transforma en monocito macrófago que reesterifica las LDL por medio del enzima colesterol aciltransferasa, para así transformarse en célula espumosa cargada de grasa; estas células estallan y con ello se inicia el núcleo lipídico de la placa. Ésta se complementará con la formación fibrosa que tiene lugar a expensas de migración y proliferación de células de músculo liso en el área afectada³¹. Factores humorales y hemodinámicos llevan a la fractura de la placa aterogénica; si la placa se desprende puede formar un trombo. Si el trombo causa una completa obstrucción de alguna arteria del corazón, cerebro, riñón, u otra parte del organismo, se puede desarrollar isquemia --disminución del aporte de oxígeno y nutrientes a un tejido biológico, causado por la disminución transitoria o permanente del flujo sanguíneo. La falta completa de oxígeno (hipoxia) causa necrosis y daño al tejido. Este daño involucra a una cascada de eventos, como desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, alteración de la homeostasis iónica y generación de radicales libres derivados del oxígeno. Si la obstrucción ocurre en el corazón, se genera un infarto de miocardio³². El daño producido por los radicales libres derivados del oxígeno se asocia con la lipoperoxidación de las membranas; así se produce la fragmentación de los fosfolípidos, con pérdida de su integración³³. En estudios realizados sobre el efecto de la peroxidación lipídica y el estado antioxidante en la arteriosclerosis, se encontró que los niveles bajos de antioxidantes y la peroxidación lipídica están involucrados en las fases tempranas del proceso ateroesclerótico, que finalmente concluye en infarto de miocardio. El estrés oxidante que resulta de un desbalance antioxidante-prooxidante parece ser crucial en la aterogénesis³⁴.

Radicales libres y diabetes

La diabetes *mellitus* es una enfermedad metabólica de origen endócrino, cuya principal característica bioquímica es la hiperglucemia crónica asociada a fallas en la acción o producción de la insulina, con alteraciones del metabolismo intermedio de lípidos y proteínas. En la década de los ochenta se empezó estudiar el posible papel de los radicales libres en la fisiopatología de la diabetes. Así pues, Oberley en 1988³⁵ ya correlacionaba el estrés oxidante con la hiperglucemia en la diabetes. La mayoría de los autores postulan el papel del estrés oxidante en el desarrollo de las complicaciones diabéticas debido al daño tisular que producen los radicales libres³⁶. Diversos estudios muestran que el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes se ve alterado en los sujetos diabéticos, ya que se observa una disminución en la actividad de los antioxidantes y, por ende, el aumento de especies reactivas³⁷. Los radicales libres presentes en los sujetos diabéticos se asocia con la hiperglucemia crónica que caracteriza a esta enfermedad, pues ante un exceso de glucosa circulante se activan varias vías metabólicas no muy usuales en el organismo, lo que conduce a la generación de otros metabolitos, entre los cuales se encuentran radicales libres del oxígeno³⁸. En la hiperglucemia, la glucosa puede reaccionar con los grupos amino de las cadenas laterales de las proteínas para formar productos más estables como son los cuerpos de Amadori --glicación no enzimática de las proteínas séricas. Estos compuestos pueden reducir al oxígeno para formar inicialmente radical superóxido³⁹.

En la hiperglucemia se favorece la formación de radicales libres debido a la autooxidación de la glucosa. La glucosa, como todos los α -hidroxialdehídos, se encuentra en equilibrio con la forma enediol. El enediol, en presencia de metales pesados como el Cu^{+2} , puede dar lugar a la formación del radical enediolil, el cual, en presencia de oxígeno, forma el radical superóxido y un cetoaldehído. El radical superóxido, como ya se mencionó anteriormente, puede formar peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo. El cetoaldehído también puede ser tóxico, ya que puede reaccionar con los grupos amino de las cadenas laterales de las proteínas y, en un proceso auto-oxidante, generar radical superóxido^{40,41}.

Por otro lado, se ha vinculado a los radicales libres con los niveles bajos de insulina en los pacientes diabéticos, pues se ha demostrado que las células beta del páncreas no son inmunes al daño por los radicales libres. Así que, ya instalada la enfermedad, es posible que empeore la situación del sujeto diabético, dado que disminuye la secreción de insulina en el páncreas por interferencia de los radicales libres sobre el proceso normal de producción y secreción de insulina. Todas estas características de daño molecular pueden contribuir a las complicaciones del diabético, incluyendo la aterosclerosis

asociada, la disfunción endotelial, vascular y neurovascular, respectivamente⁴².

Radicales libres y cáncer

El cáncer es un conjunto de enfermedades de origen multifactorial. Se caracteriza principalmente por un crecimiento anormal, una proliferación acelerada y no controlada de las células, con capacidad de formar un tumor y metástasis en diferentes tejidos. El estrés oxidante y el proceso tumoral se encuentran estrechamente relacionados a través de la oxidación del material genético. Desde 1990 distintos estudios apuntan a que una pequeña cantidad de oxidantes, tales como el peróxido de hidrógeno, juegan un papel crucial como segundos mensajeros en la transducción de señales para la activación, diferenciación y proliferación celular. Parece ser que la inducción o inhibición de la proliferación celular depende de los niveles de oxidantes y antioxidantes en la célula. En un ambiente con un nivel reducido de estos agentes se estimula la proliferación; sin embargo, un ligero cambio hacia un ambiente oxidado induce la apoptosis o necrosis celular. Por lo que se puede decir que la apoptosis es inducida por un estímulo moderado de oxidantes y la necrosis por un efecto oxidante intenso^{43,44,45}.

En la actualidad diversos estudios experimentales han tratado de dilucidar el mecanismo de acción implicado en la transformación maligna de la célula inducida por los radicales libres. Algunos estados deficientes en sistemas antioxidantes cursan con alteraciones neoplásicas importantes. En el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi o en la Ataxia-Telangiectasia, consideradas como enfermedades con una alta incidencia tumoral, se observan alteraciones de los mecanismos de defensa antioxidante en sangre y tejidos de las personas afectadas. Distintos estudios epidemiológicos señalan una menor incidencia tumoral en las poblaciones que consumen alimentos ricos en antioxidantes^{46,47}. El estrés oxidante y el proceso tumoral se encuentran estrechamente relacionados a través de la oxidación del material genético. Kuchino, Nishimura⁴⁸ y el grupo de Grollman⁴⁹ fueron pioneros en este tipo de estudios. Ellos demostraron que la oxidación de la guanina a 8-oxo-desoxiguanosina inducía errores en la replicación del ADN por parte de la polimerasa dependiente de ADN. Los cambios conformacionales inducidos por la guanina oxidada parecen ser los responsables del apareamiento de bases nucleotídicas no complementarias, al permitir el establecimiento de puentes de hidrógeno con adenina (A) y timina (T)⁵⁰. Posiblemente, la transición mutagénica G-C a A-T sea la lesión más frecuente en términos oxidantes. Estos errores, que persisten a pesar de los mecanismos de reparación, se producen tanto de forma espontánea como inducidos por agentes oxidantes^{51,52}. Entre los cambios metabólicos observados en las células tumorales, destaca el aumento de la producción de

peróxido de hidrógeno, además de que estas células presentan una disminución significativa de sistemas antioxidantes, lo que las hace susceptibles a presentar una o más alteraciones moleculares en genes supresores de tumores, lo cual conlleva a la proliferación y diseminación de células malignas^{53,54}.

DISCUSIÓN

Si bien es cierto que el oxígeno es el elemento del que depende la vida de los organismos aerobios, es también sin duda, el responsable de la degeneración progresiva de las células de nuestro organismo, y por lo tanto, de las alteraciones orgánicas y funcionales que acontecen en los seres vivos⁵⁵. Como hemos apuntado previamente y de acuerdo con los artículos revisados en este trabajo, la disminución en la actividad de las enzimas de las defensas antioxidantes es causada por el incremento de las ERO y ERN, pues numerosos reportes señalan que cuando estas especies reactivas se acumulan, se establece el estrés oxidante en nuestro organismo^{13,56}, y es precisamente éste, el coadyuvante de la progresión y evolución de las enfermedades degenerativas ya descritas^{42,44,57}.

En conclusión, podemos afirmar que en condiciones normales los radicales libres no son dañinos para nuestro organismo y que, además, están involucrados en diversos procesos fisiológicos que son benéficos para el medio celular. Sin embargo, cuando las defensas antioxidantes se ven superadas por especies oxidantes, nuestras células se ven comprometidas por el estrés oxidante que se establece, situación que afecta indiscriminadamente a diversas biomoléculas, ocasionando, por ejemplo, diversas mutaciones en el DNA, oxidación de moléculas de glucosa, peroxidación de lípidos, que respectivamente o en adición, están relacionadas con enfermedades crónico-degenerativas como cáncer, diabetes y diversas patologías cardiovasculares (cardiopatías).

Finalmente, el devenir histórico y conforme se avance en la investigación y se profundicen los conocimientos de los mecanismos que median el equilibrio de óxido-reducción en nuestro organismo, se comprenderán con mayor claridad los riesgos y beneficios que se asocian a los radicales libres, pues permitirán en un futuro próximo que se pueda restaurar el desequilibrio presente en el estrés oxidante, para prevenir y/o modificar la evolución de las enfermedades crónico-degenerativas antes mencionadas. La aplicación de terapias antioxidantes y otros principios activos están marcando la pauta en la prevención y atenuación de los efectos negativos del estrés oxidante, puesto que la administración de suplementos vitamínicos y ciertos alimentos con poder antioxidante disminuirían la capacidad oxidante de los radicales libres y, con ello, repercutir benéficamente en nuestra salud.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada a Octavio Maldonado Saavedra (CVU 273217), estudiante del Centro de Investigaciones Biomédicas-Doctorado en Ciencias Biomédicas-UV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408: 239-247.
2. Beckman J y cols. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implication for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 1620-1624.
3. Hernández D, McCord J. Evolución y radicales libres. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45: 477-484.
4. Bergendi L, Benes L, Durackova Z, Ferencik M. Chemistry, physiology and pathology of free radicals. *Life Sci* 1999; 65: 1857-2017.
5. Mittal CK, Murad F. Activation of guanylate cyclase by superoxide dismutase and hydroxyl radical: a physiological regulator of guanosine 3',5'-monophosphate formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 4360-64.
6. Drögue W. Free Radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95.
7. Pryor W y cols. Free radical biology and medicine: it's a gas, man!. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291: 491-511.
8. Emina Čolak. New markers of oxidative damage to macromolecules. *JMB* 2008; 27: 1-16.
9. Venereo G, Justo R. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cub Med Mil* 2002; 311: 26-133.
10. Howes RM. The free radical fantasy: a panoply of paradoxes. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1067: 22-26.
11. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003; 189: 41-54.
12. Dall-Donne I y cols. Proteins as biomarkers of oxidative/nitrosative stress in diseases: The contribution of redox proteomics. *Mass Spectrom Rev* 2005; 24: 55-99.
13. Devasagayam T y cols. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J. Assoc. Physicians India* 2004; 52: 794-804.
14. Gow AJ, Stamler JS. Reactions between nitric oxide and haemoglobin under physiological conditions. *Nature* 1998; 391: 169-173.
15. Sen CK, y col. Oxygen, oxidants, and antioxidants in wound healing: an emerging paradigm. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 957: 239-249.
16. Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing. *Blood* 1998; 92(9): 3007-17.
17. McCord JM. Evolution of Free Radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 108: 652-659.
18. Céspedes T, Sanchez D. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. *Rev Cubana Cardiol* 2000; 14 (1): 55-60.
19. Stadtman E, Levine R. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids* 2003; 25: 207-218.
20. Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Rad Biol Med* 2000; 29: 222-230.
21. Zhang CS y cols. Vanadate-induced cell growth regulation and the role of reactive oxygen species. *Arch Biochem Biophys* 2001; 392: 311-320.
22. Heistad DD. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 689-695.
23. Kim HJ y cols. Modulation of redox-sensitive transcription factors by

- calorie restriction during aging. *Mech Aging and Devel* 2002; 123: 1589-1595.
24. Marcus SC, Mark DE, Miral D, Joseph L. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003; 17: 1195-214.
25. Allen RG, Tresini M. Oxidative stress and gene regulation. *Free Radic Biol Med* 2000; 28(3): 463-499.
26. Krinski BS, Yu BP. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 2000: 248-254.
27. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean?. *Br J Pharmacol* 2004; 142(2): 231-255.
28. Levine RL, Stadtman ER. Oxidative modification of proteins during aging. *Exp Gerontol* 2001; 36(9): 1495-1502.
29. Valko M, y col. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39(1): 44-84.
30. Moskovitz J, Yim BM, Chock BP. Free radicals and disease. *Arch Biochem Biophys* 2002; 397: 354-359.
31. Tsimikas S. Oxidative biomarkers in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 9-17.
32. Klipstein K y cols. Serum carotinoids and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2000; 148: 49-56.
33. Holmberg S y cols. Reactive oxygen species modify the structure and function of the cardiac sarcoplasmic reticulum calcium-release channel. *Cardiosci* 1991; 2: 19-25.
34. Bonithon-Kopp C y cols. Combined effect of lipid peroxidation and antioxidant status on carotid atherosclerosis in a population aged 59-71. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(1): 121-7.
35. Bonomini F y cols. Atherosclerosis and oxidative stress. *Histol Histopathol* 2008; 23: 381-390.
36. Olivares-Corichi y cols. Reactive oxygen species (ROS) induce chemical and structural changes on human insulin invitro, including alterations in its immunoreactivity. *Frontiers in Bioscience* 2005; 10: 838-843.
37. Villa-Caballero L, Nava-Ocampo A, Ponce-Monter H, Frati- Munari A. El estrés oxidativo. ¿Es necesario medirlo en el paciente diabético?. *Gac Med Mex* 2000; 136: 249-255.
38. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003; 216: 1589-1596.
39. Pennathur S y cols. A hydroxyl radical-like species oxidizes cynomolgus monkey artery wall proteins in early diabetic vascular disease. *J Clin Invest* 2001; 107(7): 853-860.
40. Prakash M, Upadhy S, Prabhu R. Protein thiol oxidation and lipid peroxidation in patients with uraemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64(6): 599-604.
41. Madamanchi NR, Runge MS. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circ Res* 2007; 100: 460-473.
42. Robertson PR, Harmon J, Tran OP, Poitout V. B-cell glucose toxicity, lipotoxicity and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 119-124.
43. Kodjikian L y cols. Survival after proton-beam irradiation of uveal melanomas. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 1002-1010.
44. Valko M y cols. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interactions* 2006; 160: 1-40.
45. Cavia M y cols. Estado redox celular y cáncer. Influencia sobre el tratamiento con citostáticos. *Electron J Biomed* 2007; 2: 51-45.
46. Loh KP y cols. Oxidative stress: apoptosis in neuronal injury. *Curr Alzheimer Res* 2006; 3: 327-337.
47. Migliori L, Coppédé F. Genetic and environmental factors in cancer and neurodegenerative diseases. *Mut Res* 2002; 512: 135-153.
48. Kuchino Y y cols. Misreading of DNA templates containing 8-hydroxydeoxyguanosine at the modified base and at adjacent residues. *Nature* 1991; 327: 77-79.
49. Migliori L, Coppédé F. Genetic and environmental factors in cancer and neurodegenerative diseases. *Mut Res* 2002; 512: 135-153.
50. Yasumari K, Maeda K, Nakamura M, Yoshikawa M. Oxidative stress in leukocytes is a posible link between blood pressure, blood glucose, and C-reactive protein. *Hypertension* 2002; 39: 777-780.
51. Bogdan C, Rollighoff M, Diefenbach A. Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity. *Curr Opin Immunol* 2000; 12(1): 64-76.
52. Pryor WA. Forum on oxidative stress status (OSS) and its measurement. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 387.
53. Szatrowski T, Nathan C. Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells. *Cancer Res* 1991; 51: 794-798.
54. Sun Y. Free radicals, antioxidant enzymes and carcinogenesis. *Free Rad. Biol. Med.* 1990; 8: 583-599.
55. Mingliori T, Holbrook. N. "Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing". *Nature* 2000; 408: 239-247.
56. Block G y cols. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 274-285.
57. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 135-59.



Enfermedades asociadas con mutaciones y cambios en la expresión de las ATPasas- Ca^{2+} del retículo sarco(endo)plásmico

Diseases associated with mutations and changes in expression of sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPases

Erika Contreras-Leal^{1,2}, Ángel Zarain-Herzberg³, Juan Santiago-García²

Recibido: 14/06/2010 - Aceptado: 22/07/2010

RESUMEN

En este artículo de revisión se describe la estructura y función de las ATPasas de Ca^{2+} del retículo sarco(endo)plásmico (SERCA, por sus siglas en inglés: Sarco(Endo)plasmic Reticulum Calcium ATPases) y se analiza el efecto de algunas mutaciones y alteraciones de su expresión en diversas patologías. Las enzimas SERCA catalizan el transporte activo de iones Ca^{2+} del citoplasma al lumen del retículo sarco(endo)plásmico, en contra de su gradiente de concentración. Estas enzimas tienen un papel importante en la regulación de los procesos celulares activados por calcio, como contracción muscular, liberación de neurotransmisores, expresión genética, apoptosis y proliferación celular, entre otros. En vertebrados superiores existen tres genes que codifican para las enzimas SERCA (SERCA1 a 3), pero la edición alterna de sus mensajeros da origen a una gran diversidad de isoformas, un proceso regulado de manera tejida específica durante el desarrollo. La correcta expresión y actividad de estas enzimas es muy importante para el buen funcionamiento celular. Las mutaciones en el gen SERCA1 se han asociado con la enfermedad de Brody, una miopatía hereditaria; y mutaciones en el gen SERCA2, con la enfermedad de Darier, una enfermedad de la piel. También se han encontrado alteraciones en la expresión y/o actividad de las enzimas SERCA en enfermedades cardíacas y recientemente en varios tipos de cáncer. Por lo anterior, resulta importante comprender el papel que desempeñan estas enzimas en la fisiología celular para poder entender qué ocurre en procesos patológicos.

Palabras clave: calcio, enzimas SERCA, cáncer, expresión génica.

ABSTRACT

This review describes the structure and function of sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPases (SERCA), and analyzes the effects of mutations and alterations in their expression in some pathologies. SERCA enzymes catalyze the active transport of Ca^{2+} from the cytoplasm to the sarco(endo)plasmic reticulum against a concentration gradient. These enzymes play an important role in cellular processes activated by calcium, such as: muscular contraction, gene expression, apoptosis, cell proliferation, among others. In higher vertebrates, there are three genes encoding SERCA enzymes (SERCA1-3), but multiple isoforms are generated by alternative splicing of the mRNA from these genes, a tissue-specific process and regulated during development. The correct activity and expression of these enzymes is essential for cell metabolism. Mutations on SERCA1 gene have been associated with Brody's disease, a recessive myopathy; whereas mutations on SERCA2 gene have been associated with Darier's disease, a skin disorder. Alterations on expression and activity of SERCA enzymes have been also found in heart failure, and recently in several types of cancer. Therefore, it is important to understand the role of these enzymes in normal physiology of the cell, in order to understand what occurs in some pathologies.

Key words: calcium, SERCA enzymes, cancer, gene expression.

¹Doctorado en Ciencias Biomédicas.

²Instituto de Investigaciones Biológicas, Universidad Veracruzana.

³Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia:

Dr. Juan Santiago-García

Instituto de Investigaciones Biológicas, Universidad Veracruzana
Dr. Luis Castelazo Ayala S/N, Xalapa, Ver., CP 91190, México

jsantiago@uv.mx

Tel: 228-841-8900 ext. 13105

Fax: (228) 841-8911

INTRODUCCIÓN

El ión calcio (Ca^{2+}) es un segundo mensajero que tiene gran importancia en el metabolismo celular. En respuesta a señales extra e intracelulares se liberan iones Ca^{2+} del lumen del retículo endoplásmico al citosol y hay una entrada masiva de Ca^{2+} del espacio extracelular hacia el citoplasma. Ambos procesos son mediados por canales de Ca^{2+} , quienes transportan este catión a favor de su gradiente de concentración. El aumento en la concentración de Ca^{2+} en el citoplasma de las células constituye una parte integral en la activación de diversos componentes de las vías intracelulares de señalización, tales como la calpaína o isoenzimas de la proteína cinasa C, o por los complejos Ca^{2+} -calmodulina, como las cinasas dependientes de calmodulina, calcineurina, entre otros¹. Estas vías regulan varios procesos celulares tan importantes como la contracción muscular, la actividad neuronal, la proliferación celular y la apoptosis, entre otros¹.

La concentración intracelular de Ca^{2+} en una célula en estado de reposo es aproximadamente 20-100 nM, mientras que en el espacio extracelular es más de mil veces mayor, aproximadamente de 2 mM. Por su parte, en el lumen del retículo endoplásmico es del orden de 100-500 μM , varias veces mayor que en el citoplasma^{2,3}. Estos gradientes de concentración de Ca^{2+} se mantienen por la actividad de las ATPasas de Ca^{2+} del retículo sarco(endo)plásmico (SERCA), que transportan el Ca^{2+} del citoplasma al interior de este organelo y las ATPasas de Ca^{2+} de la membrana plasmática (PMCA, por Plasma Membrane Calcium ATPases), que transportan el Ca^{2+} al exterior de la célula (Figura 1). Estas enzimas utilizan la energía de la hidrólisis del ATP para transportar el Ca^{2+} en contra de su gradiente de concentración. La actividad de las enzimas SERCA contribuye a remover aproximadamente el 90% del Ca^{2+} citosólico libre, mientras que las PMCA transportan cerca del 10% del Ca^{2+} citoplásmico⁴.

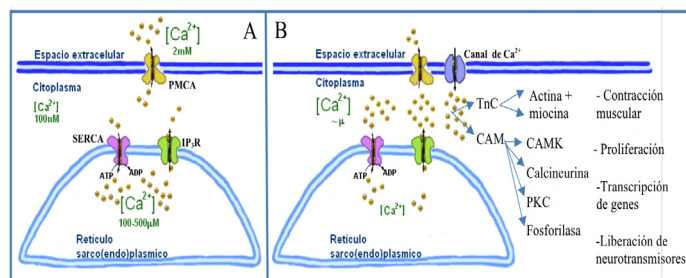


Figura 1. Mecanismos que regulan la concentración intracelular de Ca^{2+} . En el panel A se muestran las concentraciones intracelulares y extracelulares de Ca^{2+} y tres de las proteínas que participan en la homeostasis de este catión: la ATPasa- Ca^{2+} de la membrana plasmática (PMCA), la enzima SERCA y el canal de liberación de calcio activado por IP_3 (IP_3R). Panel B, en respuesta a señales celulares y extracelulares hay liberación de Ca^{2+} del lumen del RE y entrada masiva de Ca^{2+} del espacio extracelular. El aumento en la concentración citoplásmica de Ca^{2+} activa varias proteínas involucradas en procesos celulares importantes, como la proliferación celular, contracción muscular y expresión génica, entre otros.

Las enzimas SERCA se encargan de mantener los gradientes intracelulares de Ca^{2+} al participar activamente en la recaptura de este catión y con ello regulan la activación de las vías de señalización dependientes de Ca^{2+} . Los círculos pequeños representan los iones Ca^{2+} .

Algunas células, como musculares y las neuronas, que utilizan de forma intensa la señalización de Ca^{2+} , disponen también de un intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ o un intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}-\text{K}^+$ en su membrana plasmática, quienes transportan el Ca^{2+} al espacio extracelular. Estos intercambiadores tienen una afinidad relativamente baja por el Ca^{2+} , por lo cual sólo actúan de forma eficiente cuando los niveles de Ca^{2+} citosólico aumentan 10 veces por arriba de sus valores en estado de reposo, como ocurre después de la estimulación repentina de una célula nerviosa o muscular⁵.

La función y expresión correcta de las enzimas SERCA es importante para el buen funcionamiento celular, ya que las alteraciones en los gradientes de concentración de Ca^{2+} citoplásmico y del retículo endoplásmico (RE) pueden activar mecanismos de señalización, alterar la expresión de genes, la proliferación celular, causar toxicidad celular e inducir carcinogénesis o muerte celular⁶⁻⁹. Estas enzimas tienen una participación importante en el proceso de contracción-relajación del músculo cardíaco, razón por la cual su actividad y expresión se ha estudiado extensamente en cardiopatías, como la hipertrofia e insuficiencia cardíaca, y se ha encontrado que la expresión y la actividad de la enzima SERCA están disminuidas¹⁰⁻¹³.

Por otro lado, se ha observado que la actividad de la enzima SERCA1 está reducida en músculo esquelético de contracción rápida en pacientes con la enfermedad de Brody^{14,15}. Estas observaciones apuntaron a una posible participación del gen SERCA1 en esta enfermedad y la secuenciación de este gen en familias afectadas con la enfermedad de Brody lo confirmó^{16,17}. A su vez, el mapeo genético realizado con familias afectadas por la enfermedad de Darier demostró que mutaciones en el gen SERCA2 dan origen o se asocian con el desarrollo de esta enfermedad¹⁸.

El desarrollo de ratones transgénicos de los genes SERCA ha permitido una mejor comprensión del papel de estas enzimas en la fisiología celular, cardiopatías y otros padecimientos. De manera sorpresiva se encontró que los ratones mutantes que expresan una sola copia funcional del gen SERCA2, desarrollan cáncer en las células epiteliales de la cavidad oral y del tracto digestivo, sugiriendo la participación de esta enzima en el desarrollo del cáncer¹⁹. Este hallazgo ha llevado a varios grupos de investigación a estudiar la expresión de los genes SERCA en diversos tipos de cáncer en humanos, y se ha encontrado que la expresión del gen SERCA2 está disminuida en cáncer oral, mientras que la expresión de SERCA3 está disminuida o ausente en cáncer de colon y gástrico^{20,21}. Por lo anterior, el objetivo

de esta revisión es analizar la evidencia actual sobre el papel que tienen las mutaciones y los cambios en la expresión de las enzimas SERCA en el desarrollo de diversas patologías, como las enfermedades de Darier y Brody, cardiopatías y cáncer.

Estructura y función de las enzimas SERCA

Estudios de biología molecular y cristalografía de rayos X han permitido determinar que las enzimas SERCA están formadas por una sola cadena polipeptídica de unos 1000 aminoácidos, con una masa molecular aproximada de 110 kDa^{22,23}. Estas enzimas constan de 4 dominios principales: un dominio M formado por 10 hélices- α transmembranales y 3 dominios citosólicos que conforman la cabeza globular de la enzima: el dominio de unión al nucleótido (N), el dominio de fosforilación (P), que en conjunto forman el dominio catalítico y el dominio accionador (A) (Figura 2). El dominio A y el dominio P están conectados al dominio M, que rodean el sitio de unión al ión Ca^{2+} ^{23,24}. Estudios de mutagénesis dirigida y expresión *in vitro*, demostraron que los sitios de unión al Ca^{2+} se localizan principalmente en grupos carboxilo de los residuos de ácido aspártico (Asp) y ácido glutámico (Glu) en las hélices M4, M5 y M6²⁴. Estos sitios de unión al Ca^{2+} pueden existir en un estado de alta afinidad, permitiendo el acceso de los iones Ca^{2+} del citosol, o en un estado de baja afinidad, orientado hacia el lumen del RE^{23,24}.

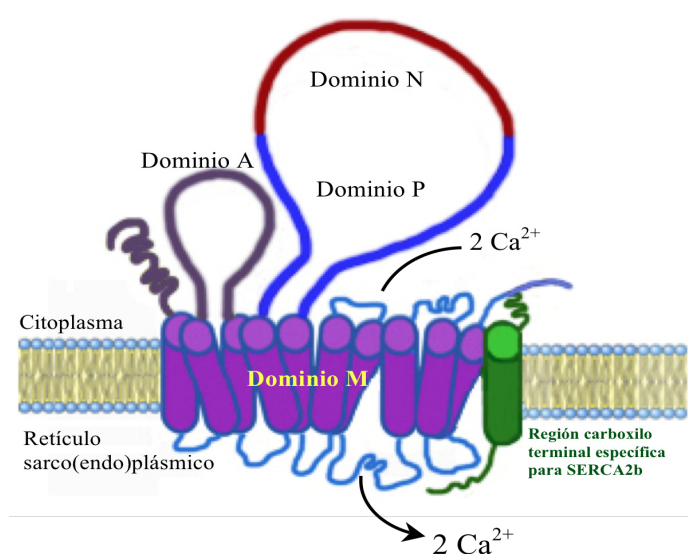


Figura 2. Estructura de las enzimas SERCA. En la cara citoplásmica se encuentran tres dominios globulares: el dominio N (unión al nucleótido), en donde se une el ATP; el dominio P (fosforilación) contiene el residuo Asp351 que sufre fosforilaciones reversibles; y el dominio A (accionador) que se supone está involucrado en la exposición del Ca^{2+} al citosol o al lumen del retículo endoplásmico. Se observan las 10 hélices transmembranales que constituyen el dominio M de las enzimas SERCA, las cuales participan en la translocación de los iones Ca^{2+} . También se muestra la hélice transmembranal número 11, exclusiva de la isoforma SERCA2b.

Las enzimas SERCA tienen grandes cambios conformacionales durante el proceso de transporte de los iones Ca^{2+} . En la primera etapa del ciclo catalítico de la enzima, dos iones Ca^{2+} se unen al dominio M en su conformación de alta afinidad por Ca^{2+} (E1); casi de inmediato el ATP se une al residuo de lisina (Lys515), localizado en el dominio N. La enzima tiene un cambio conformacional que favorece el acercamiento del ATP, del dominio N al dominio P, para fosforilar un residuo de aspártico, lo que genera un intermediario fosforilado (E1P). La energía liberada de la hidrólisis del ATP permite a la enzima cambiar su conformación, de E1P a E2P, que muestra baja afinidad por el Ca^{2+} . Con este cambio conformacional, el Ca^{2+} queda expuesto hacia el interior del lumen del retículo sarco(endo)plásmico; se produce la liberación del Ca^{2+} y la hidrólisis del intermediario fosforilado. Tras la disociación del intermediario fosforilado y liberación de P_i , la enzima SERCA vuelve a su conformación E1 para iniciar otro ciclo catalítico²⁴⁻²⁶.

Genética de las enzimas SERCA

En vertebrados superiores existen tres genes homólogos que codifican para las enzimas SERCA: SERCA1, SERCA2 y SERCA3, también referidos como ATP2A1, ATP2A2 y ATP2A3²⁷⁻²⁹. El gen SERCA1 da origen a dos isoformas por la edición alterna del ARN mensajero (ARNm); SERCA1a se expresa en músculo de contracción rápida de adulto y SERCA1b se expresa en el mismo tejido en etapa neonatal (Figura 3a). La secuencia de ambas isoformas es idéntica hasta el aminoácido 993; sin embargo, la edición alterna provoca un ligero cambio en la región carboxilo terminal. SERCA1a consta de 994 aminoácidos, mientras que SERCA1b consta de 1001 aminoácidos^{30,31}.

Por su parte, el gen SERCA2 codifica para tres isoformas, producidas por la edición alterna del ARNm, denominadas SERCA2a, SERCA2b y SERCA2c (Figura 3b). La isoforma SERCA2a se expresa predominantemente en el músculo cardíaco y, en menor cantidad, en el músculo esquelético de contracción lenta, aunque también se expresa en niveles más bajos en el músculo liso y en tejidos no musculares. La isoforma SERCA2b se expresa en la mayoría de los tipos celulares, principalmente en músculo liso y en tejidos no musculares, aunque algunos autores consideran que se expresa de forma ubicua en el organismo^{27,32-34}. La isoforma SERCA2c se expresa durante la diferenciación monocítica y en varios tipos de células no musculares³⁵. La secuencia de las tres isoformas es idéntica hasta el aminoácido 993; sin embargo, la edición alterna del mensajero provoca un ligero cambio en la región carboxilo terminal. De esta manera, SERCA2a consta de 997 aminoácidos; SERCA2b, de 1042; y SERCA2c, de 999 (Figura 3b).

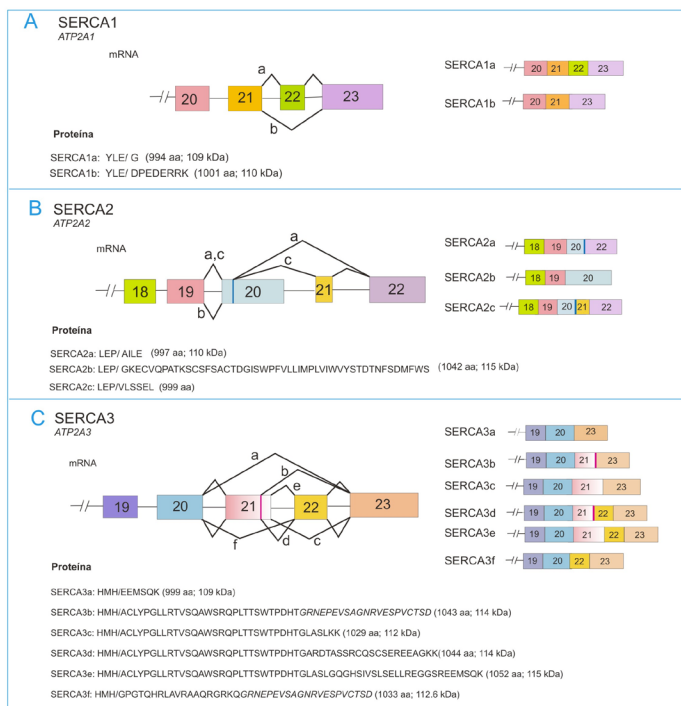


Figura 3. Edición alternativa de los mensajeros que codifican para las enzimas SERCA1, 2 y 3. Los transcritos primarios de los tres genes SERCA sufren edición alternativa, evento que genera diversas isoformas. A) La edición alternativa del ARN mensajero de SERCA1 genera dos isoformas; una que carece del exón 22 (isoforma a) y la otra que lo incluye (isoforma b). B) El ARNm de SERCA2 da origen a tres variantes, SERCA2a incluye parte del exón 20 que empalma con el exón 22; SERCA2b incluye el exón 20 completo y excluye los exones 21 y 22; SERCA2c incluye parte del exón 20 que empalma con el exón 21 y éste a su vez con el exón 22. C) El procesamiento del transcrito primario de SERCA3 es más complejo y genera seis variantes. El ARNm de SERCA3a excluye al exón 21 y 22, mientras que SERCA3b y SERCA3c insertan parcial o totalmente el exón 21, mientras que SERCA3d y SERCA3e incluyen parcial o totalmente el exón 21, e incluyen el exón 22. El ARNm de SERCAf carece del exón 21 pero incluye el exón 22. Debajo de los tres esquemas que representan la edición de los mensajeros se encuentra la secuencia de aminoácidos carboxilo terminal de las proteínas SERCA, para mostrar la diferencia que existe en esta región entre las diversas isoformas (Modificado de Wuytack y col, 2002).

La edición alternativa del mensajero del gen SERCA3 es más compleja; da origen a seis isoformas denominadas SERCA3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f^{24,36,37}. Estas isoformas difieren entre sí únicamente en la región carboxilo terminal (Figura 3c). Este gen se expresa en una gran variedad de tejidos no musculares, principalmente en células endoteliales, células de origen hematopoyético, células β -del páncreas y células de Purkinje. SERCA3 casi siempre co-expresa con SERCA2b³⁸. Aunque todas las enzimas SERCA bombean Ca^{2+} del citoplasma al lumen del retículo sarco(endo)plásmico, las características bioquímicas de las isoformas difieren sustancialmente³⁹. La diferencia principal radica en su afinidad y capacidad de transporte de Ca^{2+} . Al expresarlas en células COS en cultivo, la isoforma SERCA2b tiene mayor afinidad por Ca^{2+} , pero menor velocidad catalítica que SERCA2a. En el caso de las isoformas de la enzima SERCA3 todas manifiestan una afinidad

por Ca^{2+} similar, pero regulan las concentraciones citosólicas de Ca^{2+} y del RE de manera diferente; las isoformas SERCA3a, 3b, 3d y 3e tienen una mayor actividad de transporte de Ca^{2+} , en comparación con la isoforma SERCA3c⁴⁰.

Por otra parte, SERCA3 tiene una menor afinidad por Ca^{2+} ($K_m = 1.2 \mu\text{M}$) que la enzima SERCA2b ($K_m = 0.2 \mu\text{M}$), y tanto las enzimas SERCA3 como SERCA1 poseen una mayor velocidad catalítica que las enzimas SERCA2³⁹, además de un menor pH óptimo de actividad⁴¹. La menor afinidad de la enzima SERCA3 por el Ca^{2+} podría sugerir que únicamente se activa cuando el Ca^{2+} alcanza concentraciones micromolares en el citoplasma, por ejemplo después de una estimulación masiva o durante el pico de oscilaciones citosólicas de Ca^{2+} ⁴². La actividad de las enzimas SERCA se regula por la interacción con dos proteínas que actúan como inhibidores endógenos reversibles, fosfolamban y sarcolipina, las cuales se encuentran en la membrana del retículo endoplásmico⁴³⁻⁴⁵. Fosfolamban en su estado desfosforilado se asocia con las enzimas SERCA1a, SERCA2a y SERCA2b, inhibiéndolas. La inhibición se manifiesta por una disminución aparente de la afinidad por Ca^{2+} y en su capacidad para transportar Ca^{2+} . Mientras que la fosforilación de fosfolamban, por la proteína cinasa dependiente de AMPc (en respuesta a la estimulación de los receptores β -adrenérgicos), impide la asociación con SERCA, resultando en un incremento considerable en la actividad de la enzima^{10,46}. Fosfolamban no interacciona con la enzima SERCA3, debido a que ésta no posee una secuencia de reconocimiento de seis aminoácidos en el dominio N, que sí se encuentra en las enzimas SERCA1 y SERCA2⁴⁰. La actividad de SERCA2b también se regula por las proteínas calreticulina y calnexina, presentes en el retículo endoplásmico, que al unirse a la enzima incrementan su afinidad por Ca^{2+} y disminuyen su velocidad catalítica^{47,48}.

Recientemente se demostró que la proteína anti-apoptótica Bcl-2 puede afectar la actividad de la enzima SERCA2⁴⁹. Los datos recabados hasta la fecha sugieren que Bcl-2 ejerce un efecto anti-apoptótico al mantener la concentración de Ca^{2+} en el lumen del retículo endoplásmico por debajo del umbral de los niveles de Ca^{2+} requerido para activar las redes de señalización que conducen a la apoptosis dependiente de Ca^{2+} ⁴⁹. Aunque la forma de interacción de estas dos proteínas no es del todo clara, se sabe que Bcl-2 disminuye la actividad de SERCA2 y con ello la concentración de Ca^{2+} en el lumen del RE⁴⁹. El inhibidor más específico de todas las enzimas SERCA y que no afecta a otras bombas de Ca^{2+} , es la tapsigargina, una lactona sesquiterpénica que se extrae de las raíces de *Thapsia garganica*. Este inhibidor se une a SERCA en la conformación E2 y la inhibe de manera irreversible⁵⁰.

Enfermedades asociadas con mutaciones y cambios en la expresión de los genes SERCA

Enfermedad de Brody. Ésta es una enfermedad muscular rara que se puede transmitir de forma autosómica dominante o recesiva, descrita por primera vez por el Dr. Irwin A. Brody⁵¹. Esta miopatía congénita se caracteriza por un aumento perjudicial en el tiempo de relajación del músculo esquelético, calambres sin dolor y rigidez durante el ejercicio¹⁶. Al estudiar dos familias afectadas por la enfermedad de Brody se identificaron tres mutaciones en el gen SERCA1; una ocurre en el sitio donador del intrón 3 (cambio de GT por CT), y las otras dos dan origen a codones de paro prematuros (C592T, C2025A), lo que resulta en una proteína truncada no funcional¹⁶ (Cuadro 1). Otras tres mutaciones identificadas en seis familias codifican para codones de término prematuros y una mutación sin sentido que inactiva a la proteína¹⁷ (Cuadro 1). Las mutaciones en el gen SERCA1 únicamente se han asociado con la forma autosómica recesiva de la enfermedad¹⁶.

En condiciones normales, la contracción de las fibras musculares es inducida por la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, mientras que la relajación de estas fibras ocurre por la disminución de las concentraciones de Ca^{2+} citosólico, proceso llevado a cabo principalmente por la enzima SERCA1. Debido a que las mutaciones antes mencionadas ocasionan la pérdida de la función de la enzima SERCA1, el transporte de Ca^{2+} hacia el retículo sarcoplásmico se ve afectado y con ello la relajación de las fibras musculares se vuelve más lenta¹⁵.

Cuadro 1. Enfermedades asociadas con mutaciones en los genes SERCA1 y SERCA2				
Gen	Mutación	Consecuencia	Enfermedad asociada	Referencia
SERCA1	C592T C2025A Cambio de GT a CT, sitio donador intrón 3	Codones de paro prematuros, proteína truncada no funcional.	Enfermedad de Brody	[16]
SERCA2	N39D AP42 Q790X S920Y T357K	Afectan la actividad de la enzima, algunas son mutaciones sin sentido, deleciones, corrimiento del marco de lectura, entre otras.	Enfermedad de Darier y en algunos casos anomalías neuropsiquiátricas como esquizofrenia, epilepsia y otras.	[18, 52, 53]

Enfermedad de Darier. Ésta es una alteración autosómica dominante de la piel que provoca queratinización anormal (disqueratosis) y pérdida de adhesión entre las células epidérmicas (acantolisis)¹⁸. La enfermedad se caracteriza por la aparición de pápulas hiperqueratósicas en áreas seboreicas de la piel (tronco y cara: arriba del pecho, a los lados del cuello, en la frente, etc.) y en los flexores, en donde pueden formar, por confluencia, placas mal olientes que pueden desprenderse. Las

primeras lesiones aparecen con frecuencia durante la pubertad y los síntomas se pueden exacerbar por exposición a los rayos solares, radiación ultravioleta, calor, fricción e infecciones⁵⁴.

En pacientes con la enfermedad de Darier se han reportado más de 130 mutaciones en el gen SERCA2 distribuidas en toda la molécula; no hay evidencia de que ocurran en regiones específicas del gen^{15,18}; algunas de ellas se mencionan en el Cuadro 1. La mayoría de las mutaciones identificadas son: cambio de un amino ácido por otro en el 50% de los casos, deleciones o inserciones 8% de los casos, mutaciones sin sentido (12%) y corrimiento del marco de lectura (23%), que dan origen a codones de paro prematuro¹⁵. Dentro de las consecuencias funcionales derivadas de estas mutaciones se han reportado alteración o pérdida de la capacidad de la enzima SERCA2 para transportar el Ca^{2+} y en la homeostasis de Ca^{2+} del retículo sarco(endo)plásmico^{52,53,55}. También se encontró que algunas de estas mutaciones correlacionan con enfermedades neuropsiquiátricas, entre las que se encuentran retraso mental, esquizofrenia, trastorno bipolar y epilepsia⁵⁶ (Cuadro 1).

Enfermedades cardíacas. Diversos padecimientos o condiciones pueden afectar la función del corazón: la diabetes, la obesidad, hipertensión, isquemia, entre otros. Estas condiciones nocivas pueden propiciar mayor esfuerzo o sobrecarga cardíaca; para compensar estas demandas y aumentar el bombeo de sangre al organismo, el corazón puede sufrir modificaciones como la dilatación de las cavidades (cardiopatía dilatada), o aumento en el grosor de las paredes y tamaño del corazón (hipertrofia cardíaca). Sin embargo, con el tiempo estas cardiopatías debilitan la capacidad de bombeo del corazón y desembocan en un padecimiento más serio: la insuficiencia cardíaca, condición patológica que se caracteriza por una disminución en la capacidad de bombeo del corazón, situación que lleva a un desbalance entre el suministro y la demanda de sangre de los órganos y tejidos¹¹. Este padecimiento constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en las sociedades contemporáneas. En la hipertrofia e insuficiencia cardíaca hay un marcado cambio en la contractilidad del miocardio; tanto la contracción como la relajación se hacen más lentas^{12,57}. Estos cambios van acompañados de alteraciones en los movimientos intracelulares de Ca^{2+} ; la liberación y recaptura de Ca^{2+} son más lentas^{12,58,59}.

Las enzimas SERCA desempeñan un papel clave en el control de la contracción del músculo cardíaco durante el acoplamiento del mecanismo de contracción-relajación. La contracción muscular ocurre por el aumento en las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} en respuesta a potenciales de acción; mientras que la relajación ocurre por la rápida recaptura de este catión al RS, proceso mediado por las

enzimas SERCA. Por esta razón, diversos grupos de investigación han estudiado la actividad y expresión de la enzima SERCA2 en cardiopatías, tanto en modelos animales como en biopsias y tejido *postmortem* de humanos. Se ha encontrado que la actividad de la enzima SERCA2 está disminuida en casi todos los modelos animales de insuficiencia cardíaca, lo que resulta en disminución del transporte de Ca^{2+} hacia el lumen del RE^{10,12,13}. En paralelo, se ha encontrado que la expresión genética de esta enzima está disminuida en el miocardio en modelos animales de insuficiencia cardíaca y en muestras de pacientes con hipertrofia e insuficiencia cardíaca¹⁰⁻¹³. La reducción en la expresión y actividad de la enzima SERCA juega un papel importante en el desarrollo de esta condición.

A partir de estos hallazgos, se han desarrollado estrategias para incrementar la expresión de la enzima SERCA2 en el miocardio de animales experimentales con hipertrofia e insuficiencia cardíaca, encontrándose que al sobre-expresar SERCA2 en el miocardio de estos animales, por medio de adenovirus, hay un aumento en la actividad ATPasa- Ca^{2+} , mayor liberación de Ca^{2+} del RS y disminución en el tiempo de relajación⁶⁰⁻⁶². Resultados similares se han encontrado al sobre-expresar el gen SERCA2 en cardiocitos de pacientes con insuficiencia cardíaca en cultivo⁶⁰. Estos resultados alentadores han permitido la aprobación del primer protocolo de terapia génica para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca; los pacientes recibirán copias del gen SERCA2 en el miocardio, con el fin de aumentar la expresión de esta enzima⁶².

Por otro lado, se ha investigado la presencia de mutaciones en el gen SERCA2 en pacientes con hipertrofia e insuficiencia cardíaca; hasta la fecha no se han encontrado mutaciones que afecten la función de este gen, pero algunas mutaciones en el gen regulador fosfolamban se han asociado con disminución de la actividad de SERCA2a, desarrollo de cardiomiopatías e insuficiencia cardíaca. Una de estas mutaciones (R9C), encontrada en una familia norteamericana con cardiomiopatía dilatada de tipo hereditario, favorece que fosfolamban permanezca en estado no fosforilado (unido a la enzima SERCA), afectando con ello la afinidad de SERCA2a por Ca^{2+} y disminuyendo su actividad⁶³. Al sobre-expresar la proteína fosfolamban de humano con esta mutación en ratones transgénicos, se observó disminución en la fosforilación de fosfolamban, cardiomiopatía dilatada y muerte a edad temprana⁵⁹. Otra mutación en el gen de fosfolamban genera un codón de paro prematuro en el aminoácido 39 (L39stop), lo que resulta en la formación de una proteína trunca no funcional. Los individuos homocigotos para esta mutación desarrollaron cardiomiopatía dilatada severa y requirieron de un trasplante a edad temprana⁶⁴, sugiriendo que es fundamental la regulación de la actividad de SERCA2a por fosfolamban para mantener las

concentraciones de calcio normales en el corazón de humano.

Las enzimas SERCA y cáncer. En años recientes se ha sugerido que la alteración de la homeostasis de Ca^{2+} pudiera estar involucrada en la proliferación celular anormal y la adquisición del fenotipo tumoral. La primera evidencia en este sentido se encontró en ratones transgénicos con una mutación nula en una de las copias del gen SERCA2, por lo tanto sólo expresan una copia funcional del gen. Estos ratones desarrollan tumores espontáneos en las células escamosas de la piel, tracto digestivo y cavidad oral^{19,65}.

Con esta evidencia se iniciaron estudios en muestras de cáncer y células tumorales de humano en cultivo, encontrándose que la expresión del gen SERCA3 está considerablemente reducida o ausente en cáncer de colon y en cáncer gástrico, en comparación con las células de epitelio normal de colon y estómago, que expresan esta enzima en niveles altos^{21,66} (Cuadro 2). La disminución en los niveles de expresión del gen SERCA3 en células de cáncer de colon sugiere que la expresión anómala de esta enzima es un evento temprano durante el desarrollo del tumor. Además, sugiere que el grado de pérdida de expresión del gen SERCA3 correlaciona con el grado de pérdida de la diferenciación celular de tumores benignos y malignos²¹. En condiciones normales, la expresión de SERCA3 aumenta a medida que las células de las criptas del colon maduran⁶⁶. A partir de estas observaciones se sugiere que la expresión de SERCA3 se puede comportar como un marcador de diferenciación en varios tipos celulares, incluyendo las células cancerosas⁶⁶.

Cuadro 2. Cambios en la expresión de las enzimas SERCA2 y SERCA3 en tumores y líneas celulares de cáncer de humano

Enzima	Tipo de cáncer	Cambio		Actividad	Referencia
		RNAm	Proteína		
SERCA2	Cáncer oral: carcinoma de las células escamosas, muestras de tejido de pacientes y líneas celulares.	↓	↓	ND	[20]
	Cáncer de colon y de pulmón: muestras de tejido de pacientes.	↓	ND	ND	[67]
	Cáncer colorectal: muestras de tejido de pacientes.	↑	ND	ND	[68]
SERCA3	Cáncer de colon: muestras de tejido de pacientes y líneas celulares.	↓	↓	ND	[21,66]

*ND no determinada, ↑↓ aumento y disminución de la expresión de la enzima, respectivamente.

En un estudio realizado por Endo y colaboradores (2004) se analizó la expresión del gen SERCA2 en células de cáncer oral en humanos (OSCCs, por oral squamous cell carcinoma), así como en líneas celulares derivadas de OSCC y células normales del epitelio oral²⁰. Encontraron que la expresión del gen SERCA2

disminuye o está ausente en 42% de las muestras de OSCCs y en las líneas celulares derivadas de OSCC, contrario a lo observado en células normales del epitelio oral (Cuadro 2). Esta alteración no se debió a mutaciones en la región codificante del gen SERCA2, sino a cambios en la metilación de su sitio promotor. La metilación aberrante del promotor fue responsable de suprimir la expresión del gen SERCA2 en la tercera parte de los casos de OSCC analizados²⁰. La expresión de este gen se restauró al tratar las líneas celulares derivadas de OSCC con un agente desmetilante del ADN (5-aza-2-deoxidina)²⁰. Estos datos sugieren que la metilación de los promotores tiene una influencia importante en la expresión del gen SERCA2 en células de cáncer oral en humanos, pero no es el único mecanismo implicado en la represión de la expresión génica.

La metilación del ADN es un mecanismo epigenético que regula la expresión génica. En los humanos y otros mamíferos la metilación corre a cargo de una ADN metiltransferasa (o metilasa); la reacción opuesta se dice que la realiza la enzima demetilasa; no obstante, aún no se ha descubierto. Esta modificación se lleva a cabo en citosinas que preceden a una guanina en los dinucleótidos CpG, cuando están agrupadas en las llamadas islas CpG⁶⁹, algunas de las cuales se encuentran en las regiones promotoras de varios genes. La metilación de dichas secuencias se asocia con la represión de la expresión génica^{70,71}.

Otro mecanismo de regulación epigenética que puede afectar la expresión de los genes SERCA2 y SERCA3 es la acetilación de las histonas. La modificación de las histonas por acetilación se lleva a cabo por las enzimas acetiltransferasas de histonas (HAT) o acetilasas, y está asociada con la activación de la expresión de un gen⁷²⁻⁷⁴. El proceso inverso lo llevan a cabo las desacetilasas de histonas (HDACs) y está asociado con el silenciamiento de genes. Por lo tanto, la inhibición de las desacetilasas de histonas se asocia con activación de la transcripción de varios genes. Al tratar líneas celulares derivadas de cáncer gástrico con butirato de sodio, un inhibidor de desacetilasas de histonas, se encontró que la expresión del gen SERCA3, que antes del tratamiento estaba disminuida o ausente, mostró un marcado incremento⁶⁶.

Con base en la información recién descrita, se ha sugerido que las enzimas SERCA podrían servir como blanco terapéutico y SERCA3 podría utilizarse como marcador para el estudio de fenotipos de cáncer de colon y gástrico. Se propone también, que la sobre-expresión de SERCA3 en cáncer de colon pudiera mantener los niveles de Ca^{2+} del retículo endoplásmico normales y con ello tener un valor terapéutico⁷⁵. Una estrategia diferente a la anterior que se planteó para el tratamiento del cáncer de próstata consistió en inhibir específicamente a las enzimas SERCA en células cancerosas, para lo cual se empleó la tapsigargina, que se acopló a un péptido para producir un fármaco inactivo que solamente se activaría en presencia de

proteasas específicas de cáncer de próstata, como el antígeno prostático específico. Con este estudio se demostró que la tapsigargina es capaz de inducir apoptosis específicamente en células de cáncer de próstata⁷⁶. Sin embargo, también se ha demostrado que la administración crónica de tapsigargina puede promover la proliferación celular y la formación de tumores *in vivo* e *in vitro*^{77,78}.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Las enzimas SERCA desempeñan un papel fundamental en la fisiología celular al participar en la homeostasis del calcio, un catión que regula diversos procesos celulares. Las mutaciones o modificaciones en los genes que codifican para las enzimas SERCA resultan en cambios en su expresión y/o actividad, que pueden favorecer el desarrollo de patologías como las cardiopatías, el cáncer, la enfermedad de Darier y la enfermedad de Brody, pero aún faltan estudios para esclarecer en mayor detalle los mecanismos involucrados en el desarrollo de estas patologías. Los avances en biología molecular y el uso de ratones transgénicos con mutaciones en los genes SERCA han permitido una mejor comprensión de la función de estas enzimas y de su participación en procesos malignos.

En el futuro se podrían diseñar terapias génicas para expresar copias normales de los genes SERCA y con ello tratar de corregir los defectos que ocasionan las mutaciones en estos genes. Para el caso de cardiopatías la estrategia consiste en sobre-expresar el gen SERCA2 en el miocardio afectado, o inhibir la expresión de su proteína reguladora fosfolamban, con la finalidad de buscar mayor actividad de la enzima y una mejora en la función del músculo cardíaco. Por otro lado, se ha sugerido el uso de ácidos grasos de cadena corta para activar la expresión de las enzimas SERCA en condiciones de cáncer; sin embargo, éste es un mecanismo general que activa la expresión de diversos genes, por lo tanto será necesario desarrollar estrategias selectivas para activar la expresión de estas enzimas en las células tumorales.

Agradecimientos

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada a E. Contreras (223272) para estudios de doctorado en Ciencias Biomédicas y a SEP-PROMEP por el apoyo a JSG (PTC-270).

BIBLIOGRAFÍA

1. Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The versatility and universality of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000; 1: 11-21.
2. Carafoli E. Intracellular calcium homeostasis. *Annu Rev Biochem* 1987; 56: 395-433.

3. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 517-29.
4. MacLennan DH, Brandl CJ, Korczak B, Green NM. Amino-acid sequence of a Ca^{2+} + Mg^{2+} -dependent ATPase from rabbit muscle sarcoplasmic reticulum, deduced from its complementary DNA sequence. *Nature* 1985; 316: 696-700.
5. Hilgemann DW, Yaradanakul A, Wang Y, Fuster D. Molecular control of cardiac sodium homeostasis in health and disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: S47-S56.
6. Papp B, Brouland JP, Gélébart P, Kovacs T, Chomienne C. Endoplasmic reticulum calcium transport ATPase expression during differentiation of colon cancer and leukaemia cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322: 1223-36.
7. McConkey DJ, Orrenius S. Signal transduction pathways in apoptosis. *Stem Cells* 1996; 14: 619-31.
8. Trump BF, Berezinski IK. Calcium-mediated cell injury and cell death. *FASEB J* 1995; 9: 219-28.
9. Legrand G, y cols. Ca^{2+} pools and cell growth. Evidence for Sarcoendoplasmic Ca^{2+} -ATPases 2b involvement in human prostate cancer cell growth control. *J Biol Chem* 2001; 276: 47608-14.
10. Arai M, Matsui H, Periasamy M. Sarcoplasmic reticulum gene expression in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ res* 1994; 74: 555-64.
11. Mittmann C, Eschenhagen T, Schols H. Cellular and molecular aspects of contractile dysfunction in heart failure. *Cardiovasc Res* 1998; 39: 267-275.
12. Frank KF, Bölk B, Erdmann E, Schwinger RH. Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase modulates cardiac contraction and relaxation. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 20-27.
13. Hasenfuss G. Alterations of calcium-regulatory proteins in heart failure. *Cardiovasc Res* 1998: 279-89.
14. Benders AA, Veerkamp JH, Oosterhof A, Jongen PJ, Bindels RJ, Smit LM et al. Ca^{2+} homeostasis in Brody's disease. A study in skeletal muscle and cultured muscle cells and the effects of dantrolene and verapamil. *J Clin Invest* 1994; 94: 741-48.
15. Hovnanian A. SERCA pumps and human disease. En: Brini M y Carafoli E, Ed. *Calcium Signaling and Disease*. New York: Springer; 2007. P. 337-61.
16. Odermatt A, Taschner PEM, Khanna VK. Mutations in the gene-encoding SERCA1, the fast-twitch skeletal muscle sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase, are associated with Brody disease. *Nature Genet* 1996; 14: 191-4.
17. Odermatt A y cols. The mutation of Pro789 to Leu reduces the activity of the fast-twitch skeletal muscle sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} ATPase (SERCA1) and is associated with Brody disease. *Hum Genet* 2000; 106: 482-91.
18. Sakuntabhai A, Burge S, Monk S, Hovnanian H. Spectrum of novel ATP2A2 mutations in patients with Darier's disease. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1611-9.
19. Liu LH y cols. Squamous cell tumors in mice heterozygous for a null allele of Atp2a2, encoding the sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase isoform 2 Ca^{2+} pump. *J Biol Chem* 2001; 276: 26737-40.
20. Endo Y y cols. Sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase type 2 downregulated in human oral squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2004; 110: 225-31.
21. Brouland JP y cols. The loss of sarco/endoplasmic reticulum calcium transport ATPase 3 expression is an early event during the multistep process of colon carcinogenesis. *American J Pathol* 2005; 167: 233-42.
22. MacLennan DH. Purification and properties of an adenosine triphosphatase from sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1970; 245: 4508-4518.
23. Toyoshima C. How Ca^{2+} -ATPase pumps ions across the sarcoplasmic reticulum membrane. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793: 941-6.
24. MacLennan DH, Rice WJ, Green NM. The Mechanism of Ca^{2+} Transport by sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPases. *J Biol Chem* 1997; 272: 28815-8.
25. Wuytack F, Raeymaekers L, Missiaen L. Molecular physiology of the SERCA and SPCA pumps. *Cell Calcium* 2002; 32: 279-305.
26. Lee AG, East JM. What the structure of a calcium pump tells us about its mechanism. *Biochem J* 2001; 356: 665-83.
27. Lytton J, MacLennan DH. Molecular cloning of cDNAs from human kidney coding for two alternatively spliced products of the cardiac Ca^{2+} -ATPase gene. *J Biol Chem* 1988; 263: 15024-31.
28. Zhang Y y cols. Characterization of cDNA and genomic DNA encoding SERCA1, the Ca^{2+} -ATPase of human fast-twitch skeletal muscle sarcoplasmic reticulum, and its elimination as a candidate gene for Brody disease. *Genomics* 1995; 30: 415-24.
29. Dode L y cols. cDNA cloning, expression and chromosomal localization of the human sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase 3 gene. *Biochem J* 1996; 318: 689-99.
30. Brandl CJ, DeLeon S, Martin D, MacLennan DH. Adult forms of the Ca^{2+} ATPase of sarcoplasmic reticulum. Expression in developing skeletal muscle. *J Biol Chem* 1987; 262: 3768-74.
31. Korczak B y cols. Structure of the rabbit fast-twitch skeletal muscle Ca^{2+} -ATPase gene. *J Biol Chem* 1988; 263: 4813-19.
32. De la Bastie D, Wisniewski C, Schwartz K, Lompre AM. (Ca^{2+} + Mg^{2+})-dependent ATPase mRNA from smooth muscle sarcoplasmic reticulum differs from that in cardiac and fast skeletal muscles. *FEBS Lett* 1988; 229: 45-8.
33. Genteski-Hamblin A, Greeb J, Shull GE. A novel Ca^{2+} pump expressed in brain, kidney and stomach is encoded by an alternative transcript of the slow-twitch muscle sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase gene. Identification of cDNAs encoding Ca^{2+} and other cation-transporting ATPases using an oligonucleotide probe derived from the ATP-binding site. *J Biol Chem* 1988; 263: 15032-40.
34. Eggermont J, Wuytack F, Casteels R. Characterization of the mRNAs encoding the gene 2 sarcoplasmic/endoplasmic-reticulum Ca^{2+} pump in pig smooth muscle. *Biochem J* 1990; 266: 901-7.
35. Gélébart P, Martin V, Enouf J, Papp B. Identification of a new SERCA2 splice variant regulated during monocytic differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303: 676-84.
36. Anger M J-L y cols. The sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase mRNA isoform, SERCA 3, is expressed in endothelial and epithelial cells in various organs. *FEBS Lett* 1993; 334: 45-48.
37. Bobe R y cols. The rat platelet 97-kDa Ca^{2+} ATPase isoform is the sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase 3 protein. *J Biol Chem* 1994; 269: 1417-24.
38. Mountian I, Manolopoulos VG, De Smedt H. Expression patterns of sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase and inositol 1,4,5-trisphosphate receptor isoforms in vascular endothelial cells. *Cell Calcium* 1999; 25: 371-80.
39. Lytton J y cols. Functional comparison between isoforms of the sarcoplasmic or endoplasmic reticulum family of calcium pumps. *J Biol Chem* 1992; 267: 14483-9.
40. Martin V y cols. Three novel Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca^{2+} ATPase (SERCA) 3 isoforms: Expression, regulation and function of the members of the SERCA3 family. *J Biol Chem* 2002; 277: 24442-52.
41. Poch E y cols. Functional characterization of alternatively spliced human SERCA3 transcripts. *Am J Physiol Cell Physiol* 1998; 275: 1449-58.
42. Arredouani A y cols. SERCA3 ablation does not impair insulin secretion but suggests distinct roles of different sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} pumps for Ca^{2+} homeostasis in pancreatic β -cells. *Diabetes* 2002; 51: 3245-53.
43. Sutliff RL y cols. Phospholamban is present in endothelial cells and modulates endothelium-dependent relaxation. Evidence from

- phospholamban gene-ablated mice. *Circ Res* 1999; 84: 360-4.
44. James P y cols. Nature and site of phospholamban regulation of the Ca²⁺ pump of sarcoplasmic reticulum. *Nature* 1989; 342: 90-92.
 45. Odermatt A y cols. Sarcolipin regulates the activity of SERCA1, the fast-twitch skeletal muscle sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase. *J Biol Chem* 1998; 273: 12360-9.
 46. Lindemann JP y cols. β -Adrenergic stimulation of phospholamban phosphorylation and Ca²⁺ ATPase activity in guinea pig ventricles. *J Biol Chem* 1983; 258: 464-71.
 47. Jonh LM, Lechleiter JD, Camacho P. Differential modulation of SERCA2 isoforms by calreticulin. *J Cell Biol* 1998; 142: 963-73.
 48. Roderick HL, Lechleiter JD, Camacho P. Cytosolic phosphorylation of calnexin controls intracellular Ca(2+) oscillations via an interaction with SERCA2b. *J Cell Biol* 2000; 149: 1235-47.
 49. Dremina ES y cols. Anti-apoptotic protein Bcl-2 interacts with and destabilizes the sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase (SERCA). *Biochem J* 2004; 383: 361-70.
 50. Sagara Y, Fernández-Belda F, de Meis L, Inesi G. Characterization of the inhibition of intracellular Ca²⁺ transport ATPases by thapsigargin. *J Biol Chem* 1992; 267: 12606-13.
 51. Brody IA. Muscle contracture induced by exercise. A syndrome attributable to decreased relaxing factor. *N Engl J Med* 1969; 281: 187-92.
 52. Ahn W, Goo Lee M, Hwan Kim, Muallem S. Multiple effects of SERCA2b mutations associated with Darier's disease. *J Biol Chem* 2003; 278: 20795-801.
 53. Miyauchi Y y cols. Comprehensive analysis of expression and function of 51 sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase mutants associated with Darier disease. *J Biol Chem* 2006; 281: 22882-95.
 54. Brini M, Carafoli E. Calcium pumps in health and disease. *Physiol Rev* 2009; 89: 1341-78.
 55. Dode L y cols. Dissection of the functional differences between Sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase (SERCA) 1 and 2 isoforms and characterization of darier disease (SERCA2) mutants by Steady-state and transient kinetic analyses. *J Biol Chem* 2003; 278: 47877-89.
 56. Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:40-5.
 57. Balke CW, Shorofsky SR. Alterations in calcium handling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 290-9.
 58. Smith G. Matters of the heart: the physiology of cardiac function and failure. *Exp Physiol* 2007; 6: 973-86.
 59. Kranias EG, Bers DM. Calcium and cardiomyopathies. En: Brini M y Carafoli E, Ed. *Calcium Signaling and Disease*. New York: Springer; 2007. P. 523-37.
 60. Del Monte F, Hajjar RJ. Targeting calcium cycling proteins in heart failure through gene transfer. *J Physiol* 2003; 546: 49-61.
 61. Baartscheer A. Adenovirus gene transfer of SERCA in heart failure. A promising therapeutic approach?. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 249-52.
 62. Vinge LE, Raake PW, Koch WJ. Gene Therapy in Heart Failure. *Circ Res* 2008; 102: 1458-70.
 63. Schmitt JP y cols. Dilated cardiomyopathy and heart failure caused by a mutation in phospholamban. *Science* 2003; 299: 1410-3.
 64. Franz WM, Muller OJ, Katus HA. Cardiomyopathies: from genetics to the prospect of treatment. *Lancet* 2001; 358: 1627-37.
 65. Prasad V y cols. Haploinsufficiency of Atp2a2, encoding the SERCA2 Ca²⁺ pump, predisposes mice to squamous cell tumors via a novel mode of cancer susceptibility. *Cancer Res* 2005; 65: 8655-61.
 66. Gélébart P y cols. Expression of endomembrane calcium pump in colon and gastric cancer cells: Induction of SERCA3 expression during differentiation. *J Biol Chem* 2002; 277: 26310-20.
 67. Korosec B, Glavac D, Rott T, Ravnik-Glavac M. Alterations in the ATP2A2 gene in correlation with colon and lung cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 171: 105-11.
 68. Chung FY y cols. Sarco/endoplasmic reticulum calcium- ATPase 2 expression as a tumor marker in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 969-74.
 69. Hendrich B, Bird A. Identification and characterization of a family of mammalian methyl-CpG binding proteins. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 6538-47.
 70. Watson JD, Baker TA, Bell SP, Gann A, Levine M, Losick R. *Molecular Biology of the Gene*. 5ta. ed. San Francisco: Pearson Education; 2004. p. 556-60.
 71. Boyes J, Bird A. Repression of genes by DNA methylation depends on CpG density and promoter strength: evidence for involvement of a methyl-CpG binding protein. *EMBO J* 1992; 11: 327-33.
 72. Sun ZW, Allis CD. Ubiquitination of histone H2B regulates H3 methylation and gene silencing in yeast. *Nature* 2002; 418: 104-8.
 73. Marks PA, Miller T, Richon VM. Histone deacetylases. *Curr Opin Pharm* 2003; 3: 344-51.
 74. Ng HH, Xu R, Zhang Y, Strhl K. Ubiquitination of histone H2B by Rad6 is required for efficient dot1- mediated methylation of histone H3 Lysine 79. *J Biol Chem* 2002; 277: 34655-7.
 75. Lipskaia L, Hulot JS, Lompré AM. Role of sarco/endoplasmic reticulum calcium content and calcium ATPase activity in the control of cell growth and proliferation. *Pflugers Arch-Eur J Physiol* 2007; 457: 673-85.
 76. Denmeade, S. R. & Isaacs, J. T. The SERCA pump as a therapeutic target: making a 'smart bomb' for prostate cancer. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 14-22.
 77. Bergner A, Huber RM. Regulation of the endoplasmic reticulum Ca²⁺-store in cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2008; 8: 705-9.
 78. Hakii H, Fujiki H, Suganuma M, Nakayasu M, Tahira T, Sugimura T, et al. Thapsigargin, a histamine secretagogue, is a non-12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) type tumor promoter in two-stage mouse skin carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1986; 111: 177-81.



Consumo de marihuana y sus efectos en la salud mental y las habilidades cognitivas necesarias para el aprendizaje

Marijuana abuse and its impact on mental health and skills required for cognitive learning

Paulina Beverido Sustaeta¹

Recibido: 18/05/2010 - Aceptado: 22/07/2010

RESUMEN

En este artículo se presenta a la marihuana como la droga ilícita de mayor consumo a nivel mundial; la población mayormente expuesta son los jóvenes en quienes se está advirtiendo una expansión en el consumo. La tolerancia social a esta droga está asociada a la percepción errónea que se tiene sobre ella, considerándola como poco peligrosa, y por tanto, de bajo riesgo. Se hace una revisión sobre los avances neurobiológicos habidos en los últimos años que concluyen que si se introducen drogas al cerebro cuando aún está desarrollándose, puede haber consecuencias profundas y de larga duración. El consumo prolongado de dosis altas de THC puede conducir a un estado de pasividad e indiferencia (síndrome amotivacional). Asimismo, se proporcionan datos que señalan la magnitud e importancia del consumo de marihuana como desencadenante de trastornos psicóticos y agravantes de los trastornos esquizofrénicos. Finalmente, se seleccionan los componentes principales que contribuyen a fundamentar el actual debate social sobre los diversos usos del *cannabis* (terapéuticos, médicos, etcétera).

Palabras clave: marihuana, epidemiología, percepción social, cerebro, trastornos psicóticos y esquizofrénicos.

ABSTRACT

This article presents the marijuana as the most consumed illicit drug worldwide, the most exposed population are young people who are experiencing an expansion of consumption. Social tolerance to this drug is associated with the misperception that we have about it, seeing it as little dangerous, and therefore low risk. A review on the neurobiological advances have occurred in recent years concluding that if introduced drugs to the brain when it is still evolving, there may be profound and long lasting. Prolonged use of high doses of THC can lead to a state of passivity and indifference (amotivational syndrome). Also provide data that indicate the magnitude and importance of marijuana as a trigger for psychotic disorders and aggravating schizophrenic disorders. Finally, you select the major components that contribute to justify the current social debate on the various uses of cannabis (therapeutic, medical, etc.).

Key words: marijuana, epidemiology, social perceptions, brain, psychotic and schizophrenic disorders.

¹Coordinadora Académica de la Maestría en Prevención Integral del Consumo de Drogas
Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Veracruzana

INTRODUCCIÓN

Se estima que a nivel mundial el número total de personas que consumieron marihuana por lo menos una vez en 2007 varía de 143 a 190 millones. Sin duda alguna, la marihuana es, después del tabaco y el alcohol, la droga cuyo uso está más extendido en México, en Norteamérica y en la mayoría de los países de Europa occidental¹. La Encuesta Nacional de Adicciones (ENA), que se ha realizado en nuestro país de manera sucesiva en los años 1988, 1993, 1998, 2002 y 2008 así lo demuestra.

Las prevalencias de consumo son ciertamente importantes. Así, según los últimos datos disponibles en la ENA 2008, el consumo de marihuana aumentó de 3.5% en 2002 a 4.2% en 2008. Existen 1.8 hombres que usan marihuana por cada uno que usa cocaína; en el caso de las mujeres, la razón es de 2 a 1. Las estimaciones de razones de momios (término utilizado en bioestadística para referirse a "probabilidades relativas"), indican que las mujeres tienen mayor probabilidad de probar marihuana si se la ofrecen, que los varones².

Los datos de la encuesta indican que los adolescentes de entre 12 y 17 años tienen más probabilidad de usar drogas cuando están expuestos a la oportunidad de hacerlo que quienes ya han alcanzado la mayoría de edad. Además, presentan 69 veces más probabilidad de usar marihuana cuando se la ofrecen regalada, que sus compañeros que no han estado expuestos. La mitad de los usuarios de marihuana (55.7%) se inicia antes de la mayoría de edad.

En los Estados Unidos el problema es aún más grave; en 2008, aproximadamente 2.9 millones de personas habían probado por primera vez una droga ilícita, lo que representa que cerca de 8000 personas se inician en el consumo cada día. Más de la mitad de estos nuevos usuarios (56.6%) señalan que la marihuana fue la primera sustancia ilícita que habían probado³.

La marihuana es un producto natural derivado de la planta *Cannabis sativa*. Tiene cerca de 450 componentes activos, incluidos más de 60 compuestos clasificados como cannabinoides⁴. El principal componente psicoactivo de la marihuana es el tetrahidrocannabinol (delta-9-THC). Actualmente la marihuana es mucho más potente que en la década de 1970; el aumento en el contenido de THC va de 10 a 15 por ciento⁵. La acentuación de la potencia es importante, por cuanto los efectos físicos y psicológicos de los cannabinoides están relacionados con la dosis: cuanto mayor es ésta, tanto mayor es el efecto. El contenido de THC de la variedad sin semilla rondaba el 6.5 % en 1980, el 9.2 % en 1996 y el 11.5 % en 1997. Sin embargo, en estos momentos el aumento en el contenido de este componente se ha atribuido a la mejora en las condiciones de cultivo, más que a cualquier tipo de perfeccionamiento genético. Nos encontramos, pues, ante una droga de consumo significativamente importante en nuestra sociedad y especialmente entre algunos sectores

juveniles, donde precisamente se está experimentando una expansión del consumo. A estos datos habría que añadir la tolerancia social existente ante esta sustancia, alimentada en parte por un discurso ambiguo e incluso justificativo, presente en algunos sectores de la sociedad.

Una cuestión primordial es la referida a la pretendida inocuidad del consumo de esta droga; diversos fenómenos e intereses han hecho que se aminore toda la alarma social vinculada al uso de la marihuana, tratando de conseguir una imagen de droga que no causa problemas, hecho que está siendo desmentido con investigaciones rigurosas que se llevan a cabo desde hace tiempo y que constituyen el objeto de numerosos debates en nuestros días: la naturaleza de sus efectos, la capacidad o no de generar dependencia, sus posibles cualidades terapéuticas, su estatus legal, entre otros.

Es necesario lograr cambios sociales profundos en la percepción de riesgo del uso de la marihuana. Para conseguir que disminuya su consumo es fundamental reducir la tolerancia social, aumentar la información sobre los efectos negativos de esta droga, desechar el término "droga blanda" utilizado hasta ahora para hacerla aparecer como una sustancia no tan dañina o incluso inofensiva, contrarrestar la presión de la cultura pro consumo y luchar contra los intereses económicos importantes que sostienen el mismo.

El National Institute on Drug Abuse (NIDA, 2008)⁶ publica como resultado de sus investigaciones que una de las áreas del cerebro que continúa madurando a través de la adolescencia es la corteza prefrontal, parte del cerebro que nos permite evaluar las situaciones, tomar decisiones juiciosas y mantener nuestras emociones y deseos bajo control. Debido a que el juicio y la capacidad de los adolescentes para tomar decisiones todavía no están completamente desarrollados, su habilidad para evaluar los riesgos con exactitud y tomar decisiones sensatas puede encontrarse aún limitada. El uso de marihuana y alcohol puede interrumpir la función cerebral en áreas críticas a la motivación, la memoria, el aprendizaje y el control del comportamiento. Es por eso que si se introducen drogas al cerebro cuando éste aún está desarrollándose, puede haber consecuencias profundas y de larga duración.

Algunas drogas, como la marihuana y la heroína, pueden activar a las neuronas porque su estructura química imita a la de un neurotransmisor natural. Aunque estas drogas imitan a las sustancias químicas del cerebro, no activan las células nerviosas de la misma manera que los neurotransmisores naturales y hacen que se transmitan mensajes anormales a través de la red. Cuando se altera la concentración óptima de algunos neurotransmisores (principalmente glutamato y dopamina) mediante el abuso de drogas, el cerebro intenta compensar este cambio, lo que puede deteriorar la función cognitiva. De manera similar, el abuso de

drogas a largo plazo puede disparar adaptaciones en los sistemas del hábito o de la memoria no consciente.

En cuanto a los efectos esperados por los consumidores de marihuana, los más deseados son relajación y potenciación del humor; sin embargo, también produce taquicardia e hipotensión postural a nivel cardiovascular⁷. En el sistema respiratorio causa broncodilatación y alteraciones histopatológicas. Los cannabinoides, además, alteran el sistema inmunológico y las hormonas sexuales a través del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, y se relacionan con alteraciones frontales en el procesamiento de la información. En el cerebro los receptores cannabinoides se encuentran en altas concentraciones en áreas que afectan el placer, la memoria, el pensamiento, la concentración, así como la percepción sensorial y del tiempo, el apetito, el dolor y la coordinación motora. Esta es la razón por la que la marihuana puede tener efectos de gran alcance, incluyendo⁸:

- Deterioro de la memoria a corto plazo (memoria de acontecimientos recientes). Dificulta el aprendizaje y retención de información, particularmente en tareas muy complejas.
- Reacción temporal lenta y disminución en la coordinación motora. Aminora el rendimiento deportivo, afecta las habilidades para conducir y aumenta el riesgo de accidentes.
- Alteración del juicio y la toma de decisiones. Ésta podría conducir a comportamientos de alto riesgo sexual, propiciando la propagación del VIH u otras enfermedades de transmisión sexual.
- Aumento de la frecuencia cardíaca 20-100%. Puede aumentar el riesgo de ataque cardíaco, especialmente en individuos que son vulnerables.
- Alteración del estado de ánimo. Estados de euforia, pasividad o, en dosis altas, ansiedad y paranoia.

Efectos del consumo a largo plazo:

- Riesgo de adicción.
- Bajos resultados educativos y rendimiento laboral; disminución de la satisfacción de vida.
- Problemas respiratorios como tos crónica o bronquitis.
- Riesgo de psicosis en personas vulnerables.
- El deterioro cognitivo persiste más allá del momento de la intoxicación.

Otro aspecto de interés relacionado con efectos a medio y largo plazo del uso de marihuana es el denominado síndrome amotivacional⁹, caracterizado por apatía, desinterés, incapacidad para desarrollar planes futuros, empobrecimiento afectivo, abandono del cuidado personal, inhibición sexual, etc. Todo ello acompañado de una serie de alteraciones psicomotoras como: disminución de los reflejos, parquedad de movimientos, lentitud

de desplazamientos, entre otros. La consecuencia directa de dicho síndrome sería una falta de voluntad propia; las indirectas, un descenso en el rendimiento académico o laboral, deterioro de las habilidades comunicativas y retraimiento social.

Efectos del consumo de marihuana en la salud mental

Las personas adictas a la marihuana con frecuencia sufren otros trastornos mentales asociados. Los estudios de población revelan la existencia de una asociación entre el consumo de *cannabis* y un mayor riesgo de esquizofrenia y, en menor medida, depresión y ansiedad¹⁰. El consumo repetido y precoz de *cannabis* en sujetos genéticamente predispuestos, sobre todo cuando coinciden la predisposición para depender de la droga y para la esquizofrenia, resulta en esquizofrenias cuyo primer episodio aparece tras un año de consumo de THC, generalmente antes de los 18 años, con peor respuesta a los antipsicóticos, y más recaídas en los siguientes 15 años que los esquizofrénicos no consumidores. La razón de esta particular influencia del THC en la esquizofrenia parece ser debida a que en los esquizofrénicos se produce una alteración del sistema cannabinoide endógeno similar a la originada por la intoxicación por marihuana en sujetos sanos¹¹.

Recientemente, la Universidad de Queensland, Australia, publicó un estudio realizado con 3800 personas consumidoras de marihuana nacidas entre 1981 y 1984, esto es, cuando los participantes contaban con 20.1 años de edad promedio. El 17.7 % había consumido *cannabis* durante dos o tres años, 16.2 % durante cuatro a cinco años y 14.3 % durante seis o más años. Los resultados obtenidos reportan que¹² "en comparación con aquellas personas que nunca habían consumido *cannabis*, los adultos jóvenes que tenían seis o más años consumiendo marihuana (es decir, que comenzaron a utilizarla cuando tenían alrededor de 15 años o menos), presentaban el doble de probabilidades de desarrollar una psicosis no afectiva y cuatro veces más probabilidades de obtener altos puntajes en el inventario de ideas delirantes de Peters *et al.* Este estudio fortalece la hipótesis de que el uso temprano de la marihuana es un factor de riesgo para la psicosis".

Diversas investigaciones demuestran que el consumo elevado de esta droga puede producir, tras su abandono, la aparición de síntomas de abstinencia, entre los que se encuentran irritabilidad, dificultades para dormir, disminución del apetito, pérdida de peso, trastornos intestinales, ansiedad, comportamiento agresivo, depresión, nerviosismo y deseo de volver a consumir¹³. La vuelta al consumo puede representar el intento de aliviar estos síntomas, que suelen aparecer al cabo de uno o dos días de abstinencia y alcanzan su máxima intensidad entre dos y seis días después del abandono del consumo. El que la marihuana pueda crear dependencia en sus consumidores ha sido objeto de controversia durante mucho tiempo, pero cada

vez es mayor el número de personas que solicitan tratamiento al comprobar que son incapaces de abandonar su consumo. El uso de la marihuana, de hecho coincide con los criterios para la dependencia de sustancias establecidos por la American Psychiatric Association¹⁴. El desarrollo de los síntomas suele ser gradual y su duración es bastante prolongada, pudiendo llegar a la adicción, la que conlleva a procesos patológicos en los estados físicos, mental (cognitivo) y emocional (estado de ánimo) del individuo.

En los Estados Unidos, en 2007, el 15.8 % de las personas que ingresaron a programas de tratamiento por abuso de drogas, reportaron a la marihuana como su principal droga de abuso (61% menores de 15 años), representando casi 288,000 admisiones para tratamiento por adicción al *cannabis*¹⁵. Aproximadamente el 9% de las personas que utilizan la marihuana pueden llegar a ser dependientes.

Efectos del consumo de marihuana en el funcionamiento cognitivo

Los daños debidos a la regularidad (diaria o casi diaria) y al consumo sostenido de marihuana, además de la dependencia, incluyen deterioro cognitivo sutil, que afecta la atención, la memoria y la organización e integración de información compleja¹⁶. Un estudio financiado por NIDA¹⁷, utilizó tecnología de imágenes del cerebro para demostrar que los usuarios crónicos de marihuana muestran menor actividad en el área de procesamiento de errores en su cerebro. La resonancia magnética funcional (fMRI) hizo posible ver imágenes en tiempo real de la actividad cerebral de 16 usuarios de marihuana y de 16 no consumidores: el (fMRI) reveló que los consumidores de marihuana mostraron menor actividad en el área del cerebro llamada corteza cingulada anterior (ACC). Si los consumidores de drogas no pueden controlar su conducta con precisión, se traduce como un déficit de conciencia que puede contribuir al uso continuo de una droga a pesar de las consecuencias adversas y/o a la asociación a situaciones que los hace susceptibles a la recaída.

En Chile se realizó una investigación sobre el efecto del consumo habitual de marihuana en las funciones cognitivas involucradas en el aprendizaje. Una vez identificados los sujetos, se realizaron valoraciones individuales de estudiantes consumidores y no consumidores en escuelas de nivel medio de educación, públicas y privadas; en el grupo de consumidores habituales de marihuana se evidenciaron efectos nocivos sobre la memoria inmediata, atención-concentración y estrategias de ejecución, con diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control¹⁸⁻¹⁹.

La marihuana como medicamento

El objetivo de desarrollar derivados purificados o sintéticos de los componentes activos de la marihuana, es diseñar medicamentos más adaptados a perfiles aceptables en la relación entre riesgo y beneficio. Su potencial terapéutico va dirigido al tratamiento del dolor asociado con la esclerosis múltiple, enfermedades neurodegenerativas, la obesidad y los trastornos metabólicos. Existen datos que apoyan el potencial valor terapéutico de la marihuana en síntomas que incluyen el alivio del dolor, el control de las náuseas y la estimulación del apetito (Institute of Medicine, 1999). Sin embargo, hay varias razones por las que la marihuana es un candidato poco probable como medicamento²⁰: 1) es una planta no purificada que contiene numerosos productos químicos, con efectos desconocidos para la salud; 2) suele fumarse para su consumo, lo que contribuye al potencial de efectos nocivos; y 3) su condición no patentable la hace una inversión poco atractiva para las empresas farmacéuticas.

La Food and Drug Administration (FDA)²¹, ha señalado que en los Estados Unidos actualmente la marihuana no tiene aceptación médica para su uso en tratamientos, y no existe seguridad alguna para emplearse bajo supervisión médica. Además, existen evidencias sólidas de que fumar marihuana es perjudicial. Concluye que no hay estudios científicos fiables que respalden el uso médico de la marihuana y que no hay datos en humanos o en animales que apoyen la seguridad o eficacia de la marihuana para uso médico general. De los muchos usos propuestos para fumar marihuana como tratamiento, existen medicamentos alternativos en forma de cápsulas o comprimidos aprobados por la FDA.

Gil Kerlikowske, director de la Oficina Nacional de Políticas y Control de Drogas en los Estados Unidos, ha declarado que la administración de Obama se opone a la legalización de la marihuana o cualquier otra droga ilícita: “La investigación y la experiencia han demostrado que una disponibilidad cada vez mayor, aumenta la aceptación y el uso de estas drogas y las consecuencias perjudiciales que esto conlleva”²². El 4 de marzo de 2010 expuso en San José, California, que se cuenta con una gran variedad de métodos probados para reducir la demanda de drogas: “Puede lograrse con programas de prevención basados en la evidencia científica y enfocados a la adolescencia, por ser un periodo potencial para la iniciación en el uso de drogas y la adicción”. En cuanto al uso de la marihuana como medicamento, su postura resulta muy clara: “La ciencia es la que determina qué es un medicamento, no el voto popular. En la actualidad, de acuerdo con protocolos internacionales, existen numerosos proyectos de investigación, que pronto ofrecerán más información sobre esta droga y sus múltiples componentes”.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. La iniciación en el consumo de marihuana está precedida generalmente por el consumo de drogas legales (alcohol y tabaco).
2. Con el aumento en la frecuencia del consumo de marihuana también aumenta la probabilidad de consumo de otras drogas ilegales (cocaína-crack, metanfetaminas, entre otras).
3. El nivel de desinformación sobre la marihuana es muy importante, pero más grave aún es el grado de distorsión de la misma, alentada por asociaciones que se encargan de dar a conocer argumentos y estrategias en pro de legalizar y legitimar socialmente su consumo, por lo que la hacen aparecer como sustancia inofensiva.
4. El consumo de marihuana y de otras drogas afecta diferentes circuitos neurológicos del cerebro que controlan los deseos y las emociones, por lo que altera la aplicación del juicio y la toma de decisiones.
5. Existe una asociación positiva entre la frecuencia del consumo de marihuana y la adicción, así como del deterioro de las funciones cognitivas, mayor riesgo de esquizofrenia y de un detrimento de la salud en general.
6. Los medicamentos a base de cannabinoides se encuentran bajo investigación, ya que aún no existe suficiente evidencia científica sobre su valor medicinal. Quienes promueven fumar marihuana para aliviar algunos síntomas de ciertas enfermedades, tan sólo buscan un pretexto para su consumo, ya que no es una medicina ni es segura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (ONUDD). Informe mundial sobre las drogas 2009. Resumen ejecutivo. [serial online] 2009 [cited 2010]; 1 (1): [24 screens]. Available from: URL: http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2009/Executive_summary_Spanish.pdf
2. CONADIC. INPRF. INSP. Encuesta Nacional de Adicciones 2008. [serial online] 2009 [cited 2010]; 1 (32): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.insp.mx/encuesta-nacional-de-adicciones-2008.html>
3. Departamento de Justicia de los Estados Unidos. Centro de Inteligencia Nacional sobre Drogas. Evaluación de la Amenaza Nacional sobre Drogas 2010. [serial online] 2009 [cited 2010]; 1 (1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.justice.gov/ndic/pubs38/38661/drugImpact.htm#Top>
4. Reece A. Chronic toxicology of cannabis. [serial online] 2009 [cited 2010 mar 27]; 1 (32): [24 screens]. Available from: URL: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/15563650903074507>
5. La potencia de la marihuana ilegal. <http://www.guiadegrows.com/index.php/cannabis/jurisprudencia/3673-la-potencia-de-la-marihuana-ilegal.html>
6. National Institute on Drug Abuse en español (NIDA). La Ciencia de la adicción: las drogas, el cerebro y el comportamiento. Washintong: U. S. Government Printing; 2008.
7. Segarra R y cols. Efectos esperados y adversos del consumo de cannabis en sujetos dependientes de los tetrahidrocannabinoides. *Trastornos Adictivos* 2006; 8(3): 148-154
8. National Institute on Drug Abuse en español (NIDA). Abuso de marihuana en los Estados Unidos. Serie de reportes de investigación. Washintong: U. S. Government Printing; 2009.
9. Bobes J y Calafat A. De la neurobiología a la psicología del uso-abuso del cannabis. *Monografía Cannabis Adicciones* 2000; 12 suppl 2: 7-17.
10. Moran M. Data Show Why Drug Counseling Critical for Schizophrenia Patients. *Psychiatric News*. [serial online] 2008 [cited 2010 mar 30]; 1 (1): [24 screens]. Available from: URL: <http://pn.psychiatryonline.org/content/43/5/22.2.full?sid=777ec579-1a7b-4aa4-ba45-ae41641223b>
11. Quiroga M. Cannabis: efectos nocivos sobre la salud mental. *Monografía Cannabis Adicciones* 2000; 12 suppl 2: 135-48.
12. McGrath J. Association between cannabis use and psychosis: analysis in a cohort of young adults. [serial online] 2010 [cited 2010 mar 31]; 1 (1): [24 screens]. Available from: URL: <http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/content/full/2010.6v1?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=John+McGrath+&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT>
13. Ramos J. Búsqueda de un tratamiento farmacológico para la dependencia de la marihuana. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. [serial online] 2004 [cited 2010 mar 26]; 1 (1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.adicciones.es/files/Ramos%20Atance.pdf>
14. American Psychiatric Association. Breviario: Criterios diagnósticos. Barcelona: Masson; 2003.
15. National Institute on Drug Abuse en español (NIDA). Abuso de marihuana en los Estados Unidos. Una actualización del National Institute on Drug Abuse. [serial online] 2009 [cited 2010]; 1 (1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.drugabuse.gov/ResearchReports/Marihuana/marihuana5.html>
16. Solowij N. El cannabis y el funcionamiento cognitivo. Cambridge: Cambridge University Press; 1998
17. Hester R y cols. Impaired error awareness and anterior cingulate cortex hypoactivity in chronic cannabis users. [serial online] 2009 [cited 2010 mar 10]; 1 (1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.drugabuse.gov/newsroom/09/NS-12.html>
18. Dörr A y cols. Efectos del consumo de marihuana en funciones cognitivas en jóvenes adolescentes. [serial online] 2009 [cited 2010 mar 10]; 1 (1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.alasbimjournal.cl/>
19. Dörr A y cols. Adolescentes consumidores de marihuana. [serial online] 2009 [cited 2010 mar 26]; 1 (1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.inprf-cd.org.mx/pdf/sm3204/sm3204269.pdf>
20. Drug Watch International Inc. International NGO in Special Consultative Status with the Economic and Social Council of the United Nations. [serial online] 2009 [cited 2010]; 1 (1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.DrugWatch.org>
21. Food and Drug Administration (FDA). [serial online] 2009 [cited 2010 mar 10]; 1 (1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01362.html>
22. Kerlikowske, G. California Police Chiefs Association Conference. [serial online] 2010 [cited 2010 mar 4]; 1 (1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.californiapolicechiefs.org/>



Granuloma periférico de células gigantes: reporte de un caso

Peripheral giant cell Granuloma: a case report

Miguel Eric García Rivera¹,
Gabriela Nachón García²,
Herminio Fernández Chávez³,
Pedro Chavarría Xicoténcatl³,
Elisa Montalvo Gómez¹.

Recibido: 25/08/2010 - Aceptado: 30/11/2010

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El granuloma periférico de células gigantes (GPCG) es un nódulo extra óseo constituido por la proliferación de células gigantes multinucleadas con una vascularización prominente. Aparece sobre la encía o el reborde alveolar, es de carácter benigno y de etiología no muy bien definida. **OBJETIVO.** Rehabilitar integralmente al paciente y enriquecer mediante la práctica al proceso de enseñanza y aprendizaje de la Facultad de Odontología, campus Xalapa, de la Universidad Veracruzana. **CASO CLÍNICO.** Una mujer de 62 años presenta tumoración de cuatro meses de evolución en el maxilar superior derecho. Mediante escisión quirúrgica se retiró la lesión y se envió al laboratorio de histopatología para su análisis. **RESULTADO.** El resultado del examen histopatológico confirma el diagnóstico presuntivo: granuloma periférico de células gigantes. **CONCLUSIÓN.** La correcta identificación de la patología permitió establecer un plan de tratamiento apropiado y un pronóstico a largo plazo.

Palabras clave: nódulo, épulis de células gigantes, granuloma de células gigantes.

ABSTRACT

INTRODUCTION. The peripheral giant cell Granuloma is an extra bony nodule constituted by the proliferation of multinucleated giant cells with a prominent vasculature that appears on the gum or the alveolar ridge; it is a benign tumor and its etiology is not very well defined. **OBJECTIVE.** To rehabilitate entirely to the patient and by the same token to enrich the Learning-Teaching process sense of the University of Veracruz Dentistry School Campus Xalapa. **CASE REPORT.** A case of a woman of 62, who has a tumor in the right upper jaw four-month history. The tumor was removed by an excisional biopsy and the sample was sent to the pathology laboratory. **CONCLUSION.** The correct identification of the pathology allowed to establish an appropriated treatment for this case and to determine a long term prognosis.

Key words: Nodule, Giant cell Epulis, Giant cell Granuloma.

1 Facultad de Odontología Campus Xalapa, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver.
2 Instituto de Ciencias de la Salud, Facultad de Odontología, Universidad Veracruzana.
Xalapa, Ver.
3 Centro de Especialidades Médicas del Estado de Veracruz "Dr. Rafael Lucio".

Correspondencia:
M. en I.C. Miguel Eric García Rivera.
Av. Orizaba No.54 Fracc. Veracruz C.P. 91020 Xalapa, Ver.
Tel. 01 (228)8146621 Fax: 8148813
Correo: meric@prodigy.net.mx

INTRODUCCIÓN

El granuloma periférico de células gigantes (GPCG) es la lesión de células gigantes más frecuentes de los maxilares y se origina a partir del tejido conjuntivo del periostio y de la membrana periodontal¹⁻⁴. A este tipo de lesión también se le denomina granuloma reparatorio de células gigantes u osteoclastoma, constituyen aproximadamente el 7% de los tumores benignos de los maxilares. El tipo periférico representa del 0.4 al 1.9% de la patología tratada en el campo de la cirugía bucal⁵⁻⁷, afectando particularmente las encías mandibulares en la región molar y premolar. El GPCG ha sido considerado como una hiperplasia reactiva de la mucosa bucal que corresponde a una reparación exuberante de los tejidos⁸⁻¹². Estudios ultraestructurales e inmunológicos indican que las células gigantes se derivan de los macrófagos, osteoclastos o de sus precursores³; además, los macrófagos y las células gigantes presentan marcadores antigénicos similares, como muramidasa y alfa-1 antitripsina. Sin embargo, las células gigantes no son funcionales desde el punto de vista de la fagocitosis y de la reabsorción ósea^{9, 13-15}. Cabe la teoría que el GPCG sea un proceso reparativo anormal en que los fibroblastos estimulan inadecuadamente citosinas y factores de crecimiento que inducen o activan a los macrófagos a convertirse en células gigantes¹⁶⁻¹⁸. Algunos investigadores destacan la importancia de los traumatismos en la etiología, principalmente por extracciones dentales o su posible consecuencia: la infección crónica^{13, 19-23}.

Cuando el GPCG se asienta desde un primer momento en el hueso, provocando su destrucción, se le denomina granuloma central de células gigantes (GCCG). En cualquier caso, ambos procesos constituyen la misma patología, pues el periférico puede afectar en su evolución al tejido óseo²⁴⁻²⁶, lo único que varía es su localización. El GPCG afecta a todas las edades, aunque su máxima incidencia es durante los años de dentición mixta y en el grupo de edad de 30 a 40 años; es más frecuente en las mujeres^{7, 15, 27}. Además, suele presentarse como un nódulo focal sésil de color púrpura en la encía²⁸; sus lesiones pueden aumentar de tamaño hasta alcanzar 2 cm, en ocasiones se presentan exofíticas y abarcan uno o más dientes, extendiéndose mediante la penetración de la membrana periodontal. El GPCG puede originarse en el periostio que cubre las áreas edéntulas¹.

En 1953 Jaffe dio nombre a estos procesos e introdujo el término granuloma reparativo de células gigantes, distinguiendo un tipo periférico y otro central, dicha nomenclatura fue aceptada y corroborada por Bernier y Cahn^{29, 30}. Su objetivo era diferenciar estas lesiones del tumor verdadero de células gigantes (TCG), que se da en huesos largos y cuya localización en los maxilares es controvertida; posteriormente se suprimió el término reparativo debido a la destrucción que produce en los

tejidos a lo largo de su evolución.

En el GPCG hay pocos signos radiológicos. Algunas lesiones muestran una erosión superficial del hueso cortical, en ocasiones presentando pequeñas espículas de hueso que se extienden verticalmente hacia la base de la lesión. En áreas edéntulas el hueso presenta un área cóncava de reabsorción por debajo de la lesión, esto suele denominarse aplanamiento. La localización es de gran ayuda para determinar si las lesiones son de origen gingival o de origen central con extensión hacia la superficie^{6, 20}. Histopatológicamente está constituido por nódulos rodeados por estroma de tejido fibroconjuntivo, en el centro se observan células gigantes multinucleadas, fibroblastos, células mononucleares y eritrocitos extravasados que contienen hendiduras de espacios sinusoidales periféricos y macrófagos con hemosiderina³¹. Frecuentemente se identifican islotes de hueso metaplásico en estas malformaciones, aunque este dato no tiene significado clínico. También se encuentra un número variable de células inflamatorias crónicas, y en la base de las úlceras neutrófilos³.

El diagnóstico diferencial se realizará con el Granuloma piogénico, el fibroma gingival, el fibrosarcoma y las metástasis de tumores a distancia que, clínicamente, pueden parecerse al GPCG. Además, deben buscarse señales de hiperparatiroidismo en aquellos pacientes que presenten lesiones de células gigantes, tanto periféricas como centrales. Es incorrecto el uso del término *épulis* en asociación con este u otros tumores bucales, por definición la palabra significa sólo crecimiento de la encía, y es totalmente inespecífico^{7, 25, 29, 32-34}. El tratamiento que se lleva a cabo es usualmente quirúrgico, se practica un legrado minucioso que expone todas las partes óseas. En ocasiones se puede llegar a un tratamiento más radical, ya sea con bisturí tradicional o electrobisturí^{27, 35}. Cuando está afectada la membrana periodontal puede requerirse la extracción de los dientes asociados para conseguir una extirpación completa; sin embargo, la recurrencia de estas lesiones es poco frecuente. Es recomendable eliminar factores locales e irritantes^{1, 3}.

El objetivo de esta presentación de caso es mostrar la evolución clínica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente desde el momento de su ingreso hasta la publicación del caso como herramienta de Enseñanza-Aprendizaje para alumnos en la licenciatura de Cirujano Dentista en una Universidad pública.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente femenina de 62 años, raza mestiza, sin antecedentes familiares de importancia, hipertensa controlada, alérgica a la penicilina y a sus derivados. No presenta antecedentes de hiperparatiroidismo ni manifestaciones clínicas evidentes de

él. Tiene antecedentes quirúrgicos de histerectomía. Inició su padecimiento en diciembre del 2007 al notar un abultamiento en el maxilar superior derecho, que evolucionó con crecimiento paulatino, hasta que en abril del 2008 se presentó a la consulta de la Clínica Periodontal de la Facultad de Odontología, Zona Xalapa, de la Universidad Veracruzana. En la exploración clínica mostró una tumoración multilobulada de color rojo oscuro de 1.8 cm de diámetro mayor, situada en el reborde alveolar del maxilar superior derecho en zona edéntula, limitada por el resto radicular de la pieza dental 11 y la pieza 14. La lesión se encontró bien delimitada, pediculada, con base aproximada de 1 cm. En la palpación se comprobó un tumor de consistencia dura y firme, indoloro, y sin sangrado espontáneo (Fig.1). La cavidad bucal de la paciente presenta deficiente higiene y caries dental en la mayoría de las piezas presentes. La paciente no utilizaba prótesis dental, ni realizaba ninguna actividad que pudiera provocar irritación continua de la zona afectada, presenta zonas edéntulas en el maxilar inferior y restos radiculares, no tiene restauraciones en dientes existentes. Se indica la toma de radiografía panorámica en donde se observa un reborde alveolar continuo y bien definido, sin presencia de erosión cortical. Cabe mencionar que se omitió estudios de función tiroidea y paratiroidea; pero los exámenes de laboratorio de rutina, incluyendo perfil de coagulación, reportaron cifras dentro del rango de normalidad.

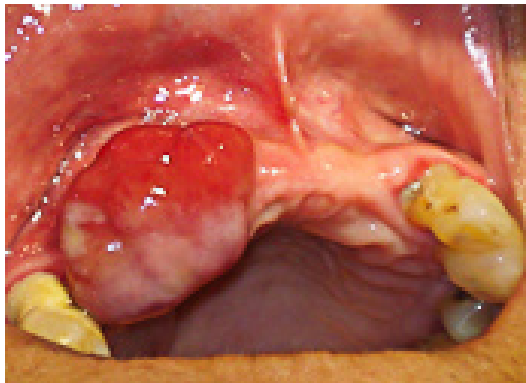


Figura 1. Estado de la tumoración previa a la intervención quirúrgica.

El tratamiento fue quirúrgico ambulatorio, se extirpó la lesión retirando en su totalidad el tejido afectado. Previa asepsia y antisepsia del campo operatorio, se procedió a realizar, con jeringa Carpule y aguja calibre 30 corta, la técnica anestésica por infiltración supraparietista en el área vestibular y bloqueo regional en la zona palatina, con potencialización papilar utilizando un total de 3 cartuchos de 1.8ml de clorhidrato de lidocaína con epinefrina; se procedió a la escisión quirúrgica del tumor con dos incisiones submarginales de 2 mm de diámetro mayor al perímetro de la lesión, este tejido se fijó con una sutura

que se emplea también como elemento de tracción, con el fin de obtener la muestra para el estudio histopatológico (biopsia escisional). Se realizó regulación de tejido óseo y se afrontaron los tejidos adyacentes. La pieza quirúrgica se colocó en un recipiente con formaldehído al 10%, rotulado con los datos requeridos y dos documentos, uno con los datos completos del paciente: nombre, edad, sexo, ocupación, fecha de toma de biopsia, tipo de biopsia, localización topográfica, datos clínicos, diagnóstico presuntivo, datos del médico tratante y alguna observación. El otro documento, el cual se tituló "Reporte clínico del espécimen", incluía datos importantes como: apariencia principal, forma, contorno, tamaño, base, color, bordes, superficie, localización, consistencia, movilidad, sintomatología asociada, exudado o secreción, número de lesiones, tiempo de evolución y observaciones. El diagnóstico de presunción es: granuloma periférico de células gigantes (GPCG).

No se presentaron complicaciones transoperatorias, ni postoperatorias. Se proporcionó al paciente indicaciones médico-higiénico dietéticas que incluyen administración de analgésico (Ketorolaco 10 mg.) cada 6 horas, antiinflamatorio no esteroideo (Nimesulida 100mg.) por 3 días cada 12 hrs, y antibiótico (Clindamicina de 300mg.) cada 8 horas por 7 días; dieta líquida los primeros 3 días, no fumar, no ingerir alcohol, no realizar ejercicio de alto impacto. Realizar enjuague de clorhexidina al 12% dos veces al día. Se cita en ocho días para el retiro de puntos. Se solicita autorización a la paciente para publicación del caso. Una vez realizada la toma de biopsia se refirió la misma al Departamento de Patología del Centro de Especialidades Médicas del Estado de Veracruz (CEMEV) con el Núm. de archivo: B-1112-08. Se estudió el resultado microscópicamente, identificando los elementos diferenciales de la lesión (fig. 2 en donde la descripción microscópica refiere una lesión lobulada de 2.4x1.6x1.4cm, con una base de implantación sénil; la superficie es rugosa, intacta, y de color café grisáceo. Se practicaron cuatro cortes en dos cápsulas, al realizar el procedimiento se encontró que el tejido es sólido, de color gris amarillento y de consistencia ahulada. En cuanto a la descripción microscópica, se observó un epitelio plano escamoso, y por debajo, una lesión constituida por un estroma vascularizado, fibroso, muy celular, en el que se distribuyen gran cantidad de células gigantes multinucleadas (Fig. 3); en la base de la lesión hay algunas espículas de hueso normal. Se establece como diagnóstico granuloma periférico o reparativo de células gigantes, que coincide con el diagnóstico de presunción. A los ocho días de la intervención quirúrgica, en la cita de control, se comprobó que la hemostasia e inflamación son adecuadas con respecto al tiempo de evolución de la intervención. La paciente se manifestó asintomática, no presentó ningún dato de alarma en su evolución. Se procedió a retirar los puntos de sutura y

se mantuvieron las mismas indicaciones postoperatorias. Se llevó el control postquirúrgico de la paciente; los tres meses posteriores al tratamiento quirúrgico se observó una evolución favorable (Fig. 4). Dos años después de la intervención quirúrgica (diciembre del 2010), se encuentra asintomática y sin datos de recidiva (Fig.5).



Figura 2. Corte histopatológico de la pieza quirúrgica

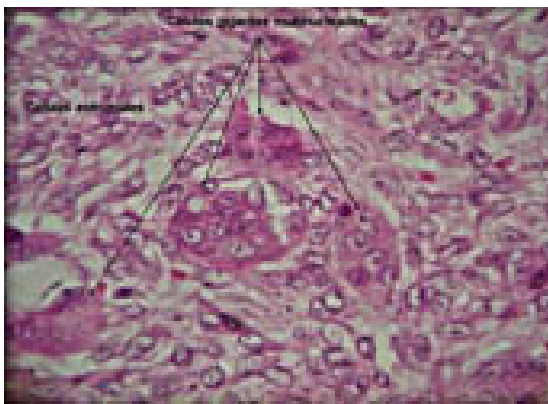


Figura 3. Corte histopatológico identificando células gigantes multinucleadas.



Figura 4. Proceso alveolar a los 3 meses de postoperatorio



Figura 5. Proceso alveolar a los dos años de la intervención

DISCUSIÓN

El granuloma periférico de células gigantes no es una verdadera neoplasia, sino una reacción reactiva hiperplásica benigna causada por irritación local o un traumatismo crónico, como lo mencionan Hirshberg y cols.⁸, así como Brooks y cols.¹⁰ En el caso expuesto, la paciente se encuentra dentro de la quinta década de su vida y corresponde al sexo más afectado. No reporta antecedentes de irritación local o traumática, sin presencia de dientes antagonistas que pudieran generar presión a la oclusión; sin embargo, al no utilizar prótesis dental, el tejido alveolar se ve sometido a un trauma al momento de la masticación, y el resto radicular del incisivo central superior derecho está relacionado etiológicamente con la lesión. A diferencia de lo descrito en la literatura médica, esta tumoración se presentó en zona anterior⁸⁻¹². Como la literatura lo menciona, coincide con mala higiene bucal y focos infecciosos ante la presencia de caries dental y placa dentobacteriana. En el reporte radiográfico observamos en zona edéntula una discreta área cóncava de reabsorción por debajo de la lesión acorde al tiempo de evolución, lo que coincide con lo que la literatura reporta en estos casos^{6, 20}. El potencial de crecimiento de las lesiones de células gigantes pueden tener diferentes patrones evolutivos, en el caso presentado en sólo cuatro meses el crecimiento fue importante³⁶. El tratamiento de elección fue quirúrgico, extirpando la pieza por completo. Dada las características clínicas de la lesión el reporte histopatológico coincidió con el reporte de presunción.

CONCLUSIONES

La anamnesis, parte del expediente clínico, así como los estudios de laboratorio y de gabinete, fueron elementales para el correcto diagnóstico y tratamiento de la lesión para así lograr una mejor calidad de vida del paciente; por otra parte, es necesario continuar las investigaciones de esta patología ya que la etiología aun no está bien definida. El tumor benigno

granuloma periférico de células gigantes es un tumor frecuente en los maxilares y se encuentra asociado a factores irritativos locales. Una vez realizada la escisión quirúrgica, se tiene un pronóstico favorable que permitirá devolver la salud integral al paciente.

Agradecimientos

Es importante destacar el trabajo realizado por el grupo multidisciplinario de especialistas y colaboradores de académicos de la Universidad Veracruzana campus Xalapa, y de las instituciones de la Universidad Veracruzana. También cabe destacar al Centro de Especialidades Médicas del Estado de Veracruz “Dr. Rafael Lucio” (CEMEV) y al Centro Estatal de Cancerología “Dr. Miguel Dorantes Mesa”.

BIBLIOGRAFÍA

- Sapp P, Eversole F, Wysocki G. Lesiones del tejido conjuntivo. En: Patología oral y maxilofacial contemporánea. 2ª Ed. Madrid: Elsevier; 2005. p. 287-319.
- Shafer W, Hine M, Levy B, Tomich E. Granuloma periférico de células gigantes. En Shafer WG. Tratado de patología bucal. México (D.F.): Nueva Editorial Interamericana; 1985. p. 132-37.
- Regezi J, Sciubba J. Tumores benignos no odontógenos. En: Regezi JA. Patología bucal: correlaciones clinicopatológicas. México (D.F.): McGraw Hill Interamericana; 2000. p. 360-81.
- López C, Gorlin J, Goldman M. Tumores benignos de la cavidad oral. En: López AC. Manual de patología oral. México (D.F.): Editorial Universitaria Guatemala; 1975. p. 223-456.
- Esmeili T, Lozada-Nur F, Epstein J. Common benign oral soft tissue masses. Dental Clinics Of North America [serial online] 2005-Jan; [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
- Salum F y cols. Pyogenic granuloma, peripheral giant cell granuloma and peripheral ossifying fibroma: retrospective analysis of 138 cases. Minerva Stomatologica [serial online]. 2008- May [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
- Junquera L, Lombardía E, Lupi E, Fresno M. Multiple and synchronous peripheral giant cell granulomas of the gums. Annals of Otolaryngology & Rhinology [serial online] 2002- Aug [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://web.ebscohost.com/ehost/resultsadvanced?hid=13&sid=8a97fc2f-46eb-48ef-86302e79e84856ec%40sessionmgr15&vid=3&bquery=%28Annals+of+Otolaryngology%2c+Rhinology+%26+Laryngology%29&va2IImRiPWFwacz0eXBIPTEmc2I0ZT1laG9zdC1saXZl>
- Hirshberg A, Shnaiderman-Shapiro A, Kaplan I, Berger R. Metastatic tumours to the oral cavity-pathogenesis and analysis of 673 cases. Oral Oncology [serial online] 2008- Aug [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
- Liu B, Yu S, Li T. Multinucleated giant cells in various forms of giant cell containing lesions of the jaws express features of osteoclasts. Journal Of Oral Pathology & Medicine: Official Publication Of The International Association Of Oral Pathologists And The American Academy Of Oral Pathology [serial online] 2003- July [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
- Brooks J, Nikitakis N. Painless gingival mass. Peripheral giant cell granuloma. General Dentistry [serial online] 2007- Mar [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
- Rose L, Kaye D. Enfermedades de la piel y sus manifestaciones orales. En: Rose LF. Medicina Interna en Odontología. Tomo II. 2ª edición. St. Louis (Missouri): Salvat; 1992. p. 999.
- Wilson T, Kornman K. Lesions in the Oral Mucous Membranes. En: Wilson T, Kornman K, Editors. Fundamentals of Periodontics. Carol Stream (Illinois): Quintessence books; 1996. p. 429-32.
- Sahingur S, Cohen R, Aguirre A. Esthetic management of peripheral giant cell granuloma. Journal Of Periodontology [serial online] 2004- Mar [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
- Kamel A, Elsharkawy T. Estrogen receptor proteins in peripheral and central giant cell granulomas of the jaws. Egyptian Dental Journal [serial online]. 1995- July [cited 2010 June 16]; 1(1): Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
- Zhang W, Chen Y, An Z, Geng N, Bao D. Reactive gingival lesions: a retrospective study of 2,439 cases. Quintessence International [serial online]. 2007- Feb [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
- Cavezzi Júnior O. Granuloma periférico de células gigantes. RGO 1997; 45 (3):149-52.
- Giglio Peralles P, Borges Viana AP, da Rocha Azevedo AL, Ramôa Pires F. Gingival and alveolar hyperplastic reactive lesions: clinicopathological study of 90 cases. Braz J Oral Sci [serial online] 2006 [citado 2008 20 Dic]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.fop.unicamp.br/brjorals/index.htm>
- Falabella Vieira ME. Granuloma periférico de células gigantes: histopatología e imunohistoquímica anti-PCNA e anti-a-actina de músculo liso: análise quantitativa [tesis]. Rio de Janeiro: [s.d.]; 2005.
- Ozden F, Ozden B, Kurt M, Gündüz K, Günhan O. Peripheral giant cell granuloma associated with dental implants: a rare case report. The International Journal Of Oral & Maxillofacial Implants [serial online]. 2009- Nov [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
- Hernández G, López-Pintor R, Torres J, de Vicente J. Clinical outcomes of peri-implant peripheral giant cell granuloma: a report of three cases. Journal Of Periodontology [serial online]. 2009- July [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens] Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
- Cloutier M, Charles M, Carmichael R, Sándor G. An analysis of peripheral giant cell granuloma associated with dental implant treatment. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontics [serial online] 2007- May [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens] Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
- Zarei M, Chamani G, Amanpoor S. Reactive hyperplasia of the oral cavity in Kerman province, Iran: a review of 172 cases. The British Journal Of Oral & Maxillofacial Surgery [serial online]. 2007- June [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens] Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
- Niesengadr R. Periodontal Implications: Mucocutaneous Disorders. Annals of Periodontology. American Academy of Periodontology, November 1996; 1(1): 401-38.
- LeCorn D, Bhattacharyya I, Vertucci F. Peripheral ameloblastoma: a case report and review of the literature. Journal Of Endodontics [serial online] 2006- Feb [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens] Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
- Gándara-Rey J y cols. Peripheral giant-cell granuloma. Review of 13 cases. Medicina Oral: Órgano Oficial De La Sociedad Española De Medicina Oral Y De La Academia Iberoamericana De Patología Y Medicina Bucal [serial online] 2002- July [cited 2010 June 16];

- 1(1): [24 screens] Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
26. Özalp N, Şener E, Songur T. Peripheral Giant Cell Granuloma and Peripheral Ossifying Fibroma in Children: Two Case Reports. *Medical Principles & Practice* [serial online] 2010 Feb [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens] Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
27. Lewandowski B. Clinical analysis and therapeutic results of peripheral giant cell granuloma. *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego* [serial online] 1998- Aug [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens] Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
28. Yalçın F, Yalçın S, Berber L, Gür H. Peripheral giant cell granuloma combined with facial hemangioma. A case report. *Journal Of The International Academy Of Periodontology* [serial online] 2005- Oct [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens] Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
29. Velázquez T. Tumores y lesiones semejantes a tumores. En: *Anatomía Patológica Dental y Bucal*. México (D.F.): La prensa médica mexicana; 1966. p. 203-212.
30. Ozcan C, Apaydin F, Görür K, Apa D. Peripheral giant cell granuloma of the mandibular condyle presenting as a preauricular mass. *European Archives Of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal Of The European Federation Of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated With The German Society For Oto-Rhino-Laryngology - Head And Neck Surgery* [serial online]. 2005- Mar [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens] Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
31. Saygun I y cols. Human cytomegalovirus in peripheral giant cell granuloma. *Oral Microbiology & Immunology* [serial online]. 2009- Oct [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens] Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/academic/academic-search-premier>
32. Nonaka C, Pacheco D, Nunes R, Freitas R, Miguel M. Ossifying fibromyxoid tumor in the mandibular gingiva: case report and review of the literature. *Journal Of Periodontology* [serial online] 2009- Apr [cited 2010 June 16]; 1(1):[24 screens] Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
33. Choi C, Terzian E, Schneider R, Trochesset D. Peripheral giant cell granuloma associated with hyperparathyroidism secondary to end-stage renal disease: a case report. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery: Official Journal Of The American Association Of Oral And Maxillofacial Surgeons* [serial online] 2008- May [cited 2010 June 16]; 1(1): [24 screens] Available from: URL: <http://www.ebscohost.com/titleLists/owh-fulltext.pdf>
34. Lindhe J, Karring T, and Lang N. Diagnóstico diferencial: tumores y quistes periodontales. En: *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica*. 4ª Ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2005. p. 313-317.
35. Stefanac S, Nesbit S. Chapters 1 and 2. En: *Treatment Planning in Dentistry*. St. Louis (Missouri): Mosby 2001. p. 8, 15, 42-55,111,145,191.
36. Vázquez Piñeiro MT, Gonzales Bereijo JM, Niembro de Rasche E. Granuloma periférico de células gigantes: caso clínico y revisión de la literatura. *RCOE (serial online.)* 2002 (cited 2008 dic 28); 1(1): [24 screens] Available from: URL: <http://europa.sim.ucm.es/compludoc/AA?articuloId=168036&donde=castellano&zfr=0>



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, mencionando que no han sido publicados en otras revistas y 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. Hacemos un llamado para evitar la jerga exagerada de la especialidad, así como el abuso de las iniciales. Las instrucciones se presentan de acuerdo con el International Committee 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. 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.



