

CASO CLÍNICO

Implantación de Válvula Aórtica Transcatéter:
una nueva opción terapéutica. Estudio del primer
caso realizado en el estado de Veracruz

PORTAFOLIO CIENTÍFICO

Fundamentos de Citometría de Flujo: Su aplicación
diagnóstica en la investigación biomédica y clínica

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Usos terapéuticos del Ginkgo biloba:
ventajas, desventajas y perspectivas

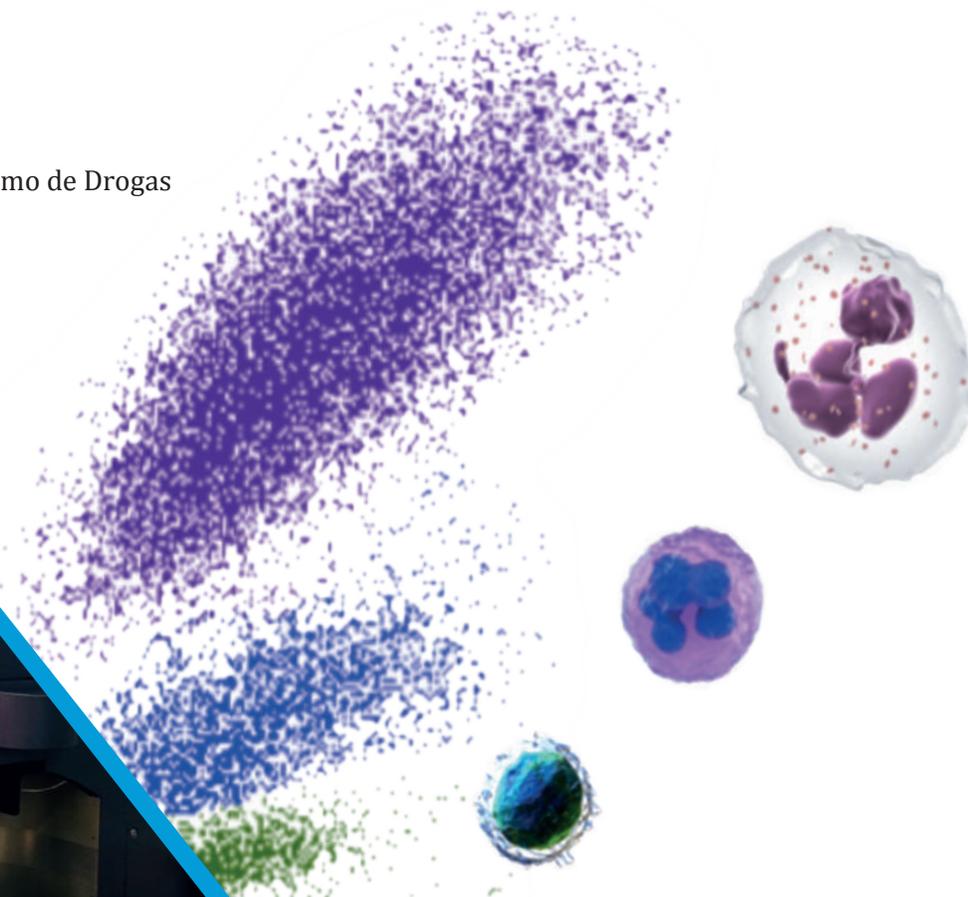
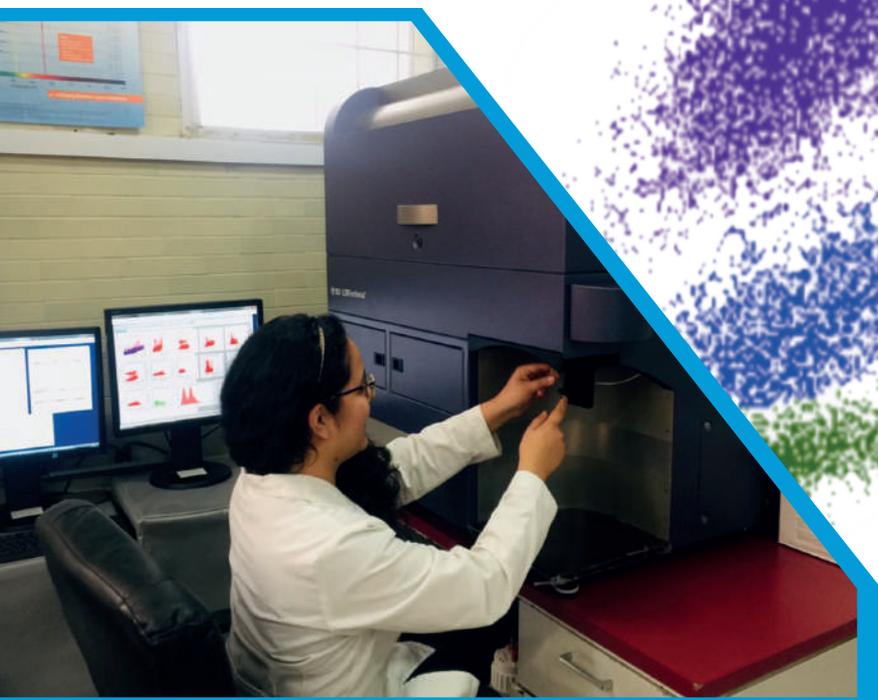
ENSAYO

Reflexiones ineludibles sobre el Consumo de Drogas

ARTÍCULOS ORIGINALES

Temperatura y tiempo pre-procesamiento:
Factores Esenciales para el rendimiento celular
proveniente de la gelatina de Wharton

Factores de riesgo para el desarrollo de Diabetes
mellitus tipo 2 y síndrome metabólico entre
profesionales de enfermería





Universidad Veracruzana

UNIVERSIDAD VERACRUZANA

Rectora

Sara Deifilia Ladrón de Guevara González

Secretaria Académica

María Magdalena Hernández Alarcón

Secretario de Administración y Finanzas

Mtro. Salvador F. Tapia Spinoso

Director General de Investigaciones

Dr. Ángel R. Trigós Landa

CONSEJO EDITORIAL

Instituto de Ciencias de la Salud:

Pedro Guillermo Coronel Brizio

María Sobeida Leticia Blázquez Morales

Ma. del Carmen Gogeoascoechea Trejo

Gaudencio Gutiérrez Alba

Mónica Flores Muñoz

Juan Carlos Rodríguez Alba

Revista Médica de la Universidad Veracruzana

CONSEJO CONSULTIVO

Instituto de Ciencias de la Salud

María Gabriela Nachón García

Directora

Facultad de Medicina Xalapa

Alberto Navarrete Munguía

Director

**Directora Revista Médica de la
Universidad Veracruzana**

Patricia Pavón León

Editora

Xóchitl De San Jorge Cárdenas

Co-Editora

Mayra Díaz Ordoñez

Corrección de estilo

Beatriz Velasco Muñoz-Ledo

Versión Electrónica

Víctor Olivares García

Portada: Grupo de imágenes científicas obtenidas en la Unidad de citometría de flujo del Instituto de Ciencias de la Salud incluidas en nuestro Portafolio.

	EDITORIAL	5
ARTÍCULO ORIGINAL	Temperatura y tiempo pre-procesamiento: Factores Esenciales para el rendimiento celular proveniente de la gelatina de Wharton Juan Manuel Duarte Rojas, Nathalia Muñoz Martinez, Jenniffer Ávila, Ángela Riveros, Derly Franco, Luz Mabel Ávila Portillo	7
CASO CLÍNICO	Implantación de Válvula Aórtica Transcatéter: una nueva opción terapéutica. Estudio del primer caso realizado en el estado de Veracruz Julio Fernando Zaballa Contreras, Héctor Hugo Escutia Cuevas, José Alfredo, Merino Rajmé, Julieta Danira Morales Portano, Roberto Muratalla González, Francisco García García , Ernesto Fernández Ceseña, Faustino González Acuña, Homero Guzmán Guerrero, Gerardo Baca Escobar, Manuel Armando Espinoza Rueda	25
PORTAFOLIO CIENTÍFICO	Fundamentos de Citometría de flujo: Su aplicación diagnóstica en la investigación biomédica y clínica Jocelyn Carolina Pérez Lara, Wendolaine Santiago Cruz, Héctor Romero Ramírez, Juan Carlos Rodríguez Alba	41
ARTÍCULO ORIGINAL	Factores de riesgo para el desarrollo de Diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico entre profesionales de enfermería Sotera Alondra Aguilar Cerecedo, María del Carmen Santes Bastián, Erika Mayte Del Ángel Salazar, Blanca Lavoignet Acosta, Higinio Fernández Sánchez	57
ARTÍCULO DE REVISIÓN	Usos terapéuticos del Ginkgo biloba: ventajas, desventajas y perspectivas Luz Irene Pascual Mathey, Enrique Juárez Aguilar, José Locia Espinoza Tania Molina Jimenez, Mario Eduardo Acosta Hernández	67
ENSAYO	Conferencia Reflexiones ineludibles sobre el Consumo de Drogas Rafael Velasco Fernández	85
	LINEAMIENTOS DE PUBLICACIÓN. Instrucciones para los Autores	99

A la espera de obtener nuestro nuevo registro ante INDAUTOR con el nombre de “RCS, de la Célula a la Comunidad”, trabajamos arduamente este semestre para ofrecerles una última edición de la Revista Médica de la Universidad Veracruzana que contiene artículos de revisión y de investigación en Ciencias de la Salud que abordan temas diversos, elaborados a la luz de diversas perspectivas científicas.

En este volumen se incluyen dos artículos originales. El primero es un estudio cuasi experimental que muestra los factores esenciales para el rendimiento celular proveniente de la Gelatina de Wharton, que nos ayuda a comprender el efecto de la temperatura y el tiempo en la investigación celular.

El segundo artículo original nos habla de los factores de riesgo para el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 y del Síndrome Metabólico entre profesionales de enfermería; se trata de un estudio de diseño cuantitativo en el que participaron 107 enfermeros en la Ciudad de Poza Rica (Veracruz), cuyos resultados invitan a hacer conciencia de los riesgos a los que están expuestos los profesionales de enfermería y a la necesidad de desarrollar estrategias de prevención y afrontamiento en este campo.

También se incluye un caso clínico particularmente relevante para Veracruz porque registra el primer implante de válvula aórtica realizado en la entidad, a una paciente femenina con estenosis aórtica severa y alto riesgo quirúrgico, demostrando la capacidad de los servicios médicos locales y la eficacia de esta nueva alternativa médica que ofrece resultados favorables.

En nuestra gustada sección de Portafolio invitamos a los integrantes de la Unidad de Citometría de flujo perteneciente al Instituto de Ciencias de la salud –en el que participan Investigadores del Departamento de Biomedicina Molecular del Instituto Politécnico Nacional y alumnos del Doctorado en Ciencias de la Salud de la UV- a hacer un artículo de divulgación que permitiera a los interesados en el área de Ciencias de la Salud y a todos nuestros lectores, conocer de manera sencilla el funcionamiento de éste equipo y de las técnicas de análisis que utilizan para identificar diferentes poblaciones celulares al mismo tiempo que obtienen información valiosa de ellas en función de las proteínas que expresen; se trata de un trabajo que contiene coloridas imágenes que ilustran el tipo de resultados que se pueden obtener.

Recordando al Dr. Rafael Velasco Fernández y su incansable tarea de reflexión en torno a la Prevención del consumo de drogas, incluimos el ensayo titulado *Reflexiones ineludibles sobre el Consumo de Drogas*, una conferencia dictada el 15 de octubre de 2015 en la Fiscalía General del Estado de Veracruz, que no ha perdido actualidad ni valor y que –como lo hacía él- expresa, de manera casi filosófica, la forma en la que el consumo de drogas y las adicciones afectan al individuo y a la sociedad en casi todos los ámbitos.

Finalmente, incluimos un artículo de revisión sobre los *Usos terapéuticos del Ginkgo biloba*, que nos acerca -desde un punto de vista científico- a este componente natural que frecuentemente se emplea en la prevención de una variedad de enfermedades. El artículo sirve de pretexto, además, para reflexionar en torno a la conveniencia de realizar trabajos multidisciplinarios que faciliten el intercambio de ideas y conocimientos en el área de la Salud.

Esperamos que disfruten de este número y que encuentren información interesante y útil para sus propias investigaciones.

Mayra Díaz Ordoñez

Co-editora

TEMPERATURA Y TIEMPO PRE-PROCESAMIENTO: FACTORES ESENCIALES PARA EL RENDIMIENTO CELULAR PROVENIENTE DE LA GELATINA DE WHARTON

Pre-processing temperature and time: essential factors for cellular performance from Wharton's gelatin

Juan Manuel Duarte Rojas¹
Nathalia Muñoz Martínez¹
Jenniffer Ávila²
Ángela Riveros²
Derly Franco²
Luz Mabel Ávila Portillo^{2,3}

Resumen

Se realizó un estudio cuasi experimental; se recolectaron 25 cordones umbilicales (UC) en solución de transporte, de los cuales sólo nueve cumplieron con los criterios de inclusión. El tamaño de los cordones fue mayor de 30 cm con un diámetro de ≥ 1.5 cm; éstos fueron seccionados en 15 fragmentos de aproximadamente 2 cm, y expuestos a diferentes temperaturas (10°C, 22°C y 32°C) durante 6, 12, 24, 48 y 72 horas. Se obtuvo una cantidad de 600 mg de gelatina de Wharton (WJ) de cada fragmento. Se analizó la celularidad y viabilidad con la tinción de azul de tripan. Los fragmentos mantenidos a 10°C presentaron una media de viabilidad de $85,6\% \pm 6,8$ después de 6 horas, con una pérdida de viabilidad a las 72 horas, de $13,6\%$ ($p=0,001$); a 22°C la media de viabilidad fue de $84,3\% \pm 4,2$ con una pérdida de viabilidad a las 72 horas de $27,4\%$ ($p<0,001$); a 32°C $83,6\% \pm 4,6$ con una disminución del $60,4\%$ a las 72 horas ($p<0,001$). Respecto al número de células/mg de WJ, a 22°C se presentó una media de $167 \text{ cel./mg} \pm 36,5$ a las 6 horas, con una pérdida de células a las 72 horas de 112 cel./mg ($p=0,001$); a 32°C $139 \text{ cel./mg} \pm 73,7$, con una pérdida de 98 cel./mg a las 72 horas ($p=0,003$). La celularidad no fue estadísticamente significativa a 10°C entre los diferentes períodos ($p=0,931$). Los datos observados en este estudio indican que la temperatura ideal para la preservación y transporte del tejido de UC es de 10°C, con un tiempo máximo de conservación de 24 horas.

<https://doi.org/10.25009/rmuv.2018.2.29>

¹ Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Bogotá Colombia

² Stem Medicina Regenerativa Bogotá. Colombia

³ CryoHoldco Latinoamérica. Autor de Correspondencia: mabelavila_us@yahoo.com

Recibido: 31/10/2017

Aceptado: 12/11/2018

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Palabras claves: Células Madre Mesenquimales, Cordón umbilical, Gelatina de Wharton, Viabilidad, Celularidad, Tiempo, Temperatura.

Abstract

A quasi-experimental study was carried out, where 25 umbilical cords (UC) were collected in transport solution of which only nine (9) fulfilled the inclusion criteria. The size of the cords was greater than 30 cm with a diameter of ≥ 1.5 cm; these were cut into 15 fragments of approximately 2 cm and exposed to different temperatures (10 ° C, 22 ° C and 32 ° C) for 6, 12, 24, 48 and 72 hours. It was obtained 600 mgs of Wharton's gelatin (WJ) from each fragment. Cellularity and viability were analyzed with trypan blue staining. The fragments maintained at 10 ° C presented an average viability of $85.6\% \pm 6.8$ at 6 hours, with a loss of viability at 72 hours of 13.6% ($p = 0.001$). At 22 ° C the viability average was $84.3\% \pm 4.2$ with a loss of viability at 72 hours of 27.4% ($p < 0.001$). At 32°C $83.6\% \pm 4.6$ with a decrease of 60.4% at 72 hours ($p < 0.001$). With respect to the number of cells / mg of WJ, at 22 ° C an average of 167 cells / mg ± 36.5 was presented at 6 hours with a cell loss at 72 hours of 112 cells / mg ($p = 0.001$). At 32 ° C 139 cel./mg ± 73.7 , with a loss of 98 cel./mg at 72 hours ($p = 0.003$). The cellularity was not statistically significant at 10 ° C between the different times ($p = 0.931$).

The data found in this study indicate that the ideal temperature for the preservation and transport of UC tissue is 10 ° C, with a maximum conservation time of 24 hours.

Keywords: Mesenchymal Stem cells, Umbilical cord, Wharton's Jelly, Viability, Cellularity, Time, Temperature.

Introducción

Las células troncales mesenquimales (MSC) son células estromales multipotentes que se pueden aislar a partir de diferentes tejidos. A pesar de que se identificaron originalmente en la médula ósea y se describen como “células estromales de médula”, ya han sido identificadas en otros lugares anatómicos del cuerpo, entre los que se incluyen tejido adiposo (Portillo, Ruiz, García, Arocha, y Mauricio, 2015), pulpa dental, ligamento periodontal, líquido amniótico, placenta, periostio, sangre de cordón umbilical (SCU), y cordón umbilical; este último constituye la gelatina de Wharton (WJ), el tejido más estudiado. Las WJ-MSCs son células definidas por su potencial de multilineaje, con un éxito de extracción de hasta 100%; además, se caracterizan por su fácil obtención al ser extraídas de lo que no hace mucho se consideraba un desecho biológico (Batsali, Kastrinaki, Papadaki, & Pontikoglou, 2013) multilineage potential and immunomodulatory properties. In this regard MSCs emerge as attractive candidates for various therapeutic applications. MSCs were originally isolated from the bone marrow (BM). Poseen una excelente capacidad proliferativa, de auto-renovación, y de diferenciación entre una variedad de tipos de células: adipocitos, osteocitos, condrocitos, neuronas, células endoteliales y hepatocitos *In vitro* (Chen et al., 2015; Costa y Fernando, 2015; Pal, Hanwate, & Totey, 2008).

Por lo anterior, las WJ-MSCs han captado gran interés y atención para su uso en la regeneración de tejidos, y son motivo de gran investigación en áreas básicas y clínicas. Además, presentan grandes ventajas respecto al aislamiento en otros tejidos, tales como los

de la médula ósea (BM); la sangre de cordón umbilical (SCU), y el tejido adiposo (TA), pues poseen las siguientes características: implican un procedimiento no invasivo, no doloroso, no molesto, de fácil obtención, aceptable éticamente. Adicionalmente, se trata de una fuente mucho más abundante, con mayor potencial de expansión que las células de la SCU, de alta accesibilidad y plasticidad, y con poca respuesta inmune al momento de ser trasplantadas.

Las MSCs, en los distintos tipos de tejidos, comparten numerosas propiedades y características, lo que ha llevado a la Sociedad Internacional de Terapia Celular (International Society for Cellular Therapy ISCT) a establecer un conjunto mínimo de características que debe poseer una célula para ser considerada MSC *In vitro*. Dichos criterios son los siguientes: adherencia al plástico bajo condiciones de cultivo estándar (medio esencial mínimo, más 20% de suero fetal bovino); expresión en membrana de CD105, CD73, CD90, CD44; ausencia de algunos marcadores hematopoyéticos como CD45, CD34, CD14 o CD11b, CD79 o CD19, HLA-DR, y capacidad de diferenciación en tres líneas básicas al ser cultivadas en las condiciones adecuadas y en presencia de estímulos precisos para cada estirpe celular: hueso (osteoblastos), cartílago (condroblastos), y adipoblastos en tejido graso. (Arbós et al., 2013; Kovolak, Dinnyes, Memic, Khademhosseini, & Mobasheri, s/f; Sharma, Pollok, Hubel, & McKenna, 2014; Wang, Qu, & Zhao, 2012).

Asimismo, las MSCs producen una variedad de citosinas y quimiocinas, factores de crecimiento que, en su mayoría de manera paracrina, estimulan la regeneración de tejidos

afectados y recuperación de las células dañadas (Altanerova et al., 2017; Stanko, Kaiserova, Altanerova, & Altaner, 2014). Igualmente, tienen la capacidad de modular la respuesta inmune y la inhibición de la inflamación (Kang, Shin, Ko, Jo, & Ra, 2012; Sharma et al., 2014; Ullah, Subbarao, & Rho, 2015), que las convierten en una posibilidad para brindar soluciones clínicas importantes, como las enfermedades causadas por el sistema inmune, que incluyen a la enfermedad injerto contra huésped (EICH); en enfermedades autoinmunes y metabólicas (Diabetes tipo I y II), y en padecimientos del sistema nervioso central (Enfermedad de Alzheimer, parálisis cerebral, esclerosis múltiple, autismo) (“Umbilical Cord Mesenchymal”, 2016).

Por otra parte, los procedimientos usados para el aislamiento de WJ-MSCs hallados en la literatura son muy diversos, y ningún protocolo en particular ha sido introducido para ser empleado de forma estándar (Costa y Fernando, 2015; Salehinejad et al. 2012). De igual manera, son muy escasos los estudios referentes a la preservación y transporte del CU, desde su recolección hasta el momento de ser procesado para fines de aislamiento, cultivo (proliferación *In vitro*), y caracterización e implantación de las MSCs.

Objetivo

En el presente estudio nos centramos en comprender el efecto de dos factores importantes como son la temperatura y el tiempo sobre la viabilidad y celularidad de las células de la gelatina de Wharton antes de su procesamiento.

Material y métodos

Se diseñó un estudio cuasi experimental con los siguientes criterios de selección de las madres gestantes: edad entre los 18 y 35 años, 38 semanas de gestación, ausencia de antecedentes patológicos, sin enfermedades infecto contagiosas, y la aceptación de participar en el estudio mediante firma del consentimiento informado. Asimismo, se consideraron los siguientes criterios de inclusión del tejido de cordón umbilical: fragmento de 30 centímetros de longitud, diámetro \geq de 1,5 cm, y un peso de la gelatina de Wharton de \geq a 600 mg por fragmento de 2 cm al momento de su extracción.

El estudio se dividió en tres fases: I. Obtención de los fragmentos de cordón umbilical durante el nacimiento, previa firma del consentimiento informado; II. Evaluación de viabilidad mediante la técnica azul de tripán por microscopía y recuento celular posterior a periodos de 6, 12, 24, 48 y 72 horas, utilizando temperaturas de 10°C, 22°C y 32°C para el almacenamiento, y III. Análisis de los datos.

Obtención y transporte de las muestras de cordón umbilical

Antes de realizar el procedimiento de recolección del CU, previa aceptación materna, se procedió a la firma del consentimiento informado (aprobado por el comité de ética del Hospital Militar Central (registro: 2016-006 del 18 de abril de 2016); posteriormente, se reunieron los CU de partos tanto naturales como por cesárea.

Después del alumbramiento y expulsión de la placenta, se tomó la totalidad del cordón, y el corte del mismo. El CU fue trasladado a temperatura ambiente, en un frasco estéril con medio de transporte Tampón Fosfato Salino (PBS) suplementado con penicilina, estreptomina y anfotericina-B al 1%, al laboratorio STEM Medicina Regenerativa en un tiempo máximo de 2 horas desde la extracción.

Recolección de células a partir de la gelatina de Wharton de cordón umbilical

Se procedió a medir cada cordón y se verificó que cumplieran con los criterios de inclusión anteriormente mencionados. Se obtuvieron 25 CU; de ellos, sólo nueve cumplieron con las características establecidas. La manipulación de los CU se realizó en condiciones de esterili-

dad en cabina de flujo laminar aire 100. Se procedió a la disección de los cordones de forma transversal en 15 fragmentos de 2cm cada uno, con la ayuda de pinzas y tijeras esterilizadas.

En seguida, se marcaron tubos falcón de 15 ml con los siguientes datos: Código (CU 001 – 009), horas (6, 12, 24, 48, y 72), y temperatura (10°C, 22°C y 32°C); en cada tubo se introdujo un fragmento de CU, y se adicionó medio de transporte hasta completar 3 ml. Los tubos fueron colocados en la temperatura correspondiente, es decir, 5 tubos a 10°C (Nevera), 5 tubos a 22°C (Temperatura Ambiente), y 5 tubos a 32°C (Baño Serológico o Incubadora).

Obtención celular

Respetando el tiempo y la temperatura seleccionados, los fragmentos de cada cordón se transfirieron a cajas de Petri de manera individual, en ambiente estéril. Cada muestra fue lavada en PBS o solución salina isotónica; en seguida, cada fragmento se diseccionó longitudinalmente con pinzas y bisturí, sin trozar los vasos sanguíneos, y se retiraron las arterias y la vena umbilical para separar la gelatina de Wharton del tejido vascular y del amnio. La gelatina extraída se cortó en pequeños fragmentos y se pesó hasta obtener 600mg (criterio unificado para hacer las muestras comparativas).

Para la digestión enzimática se adicionó 2mL de colagenasa tipo II, concentración 2mg/ml, y se incubó a 37°C durante 2 horas, con agitación constante más vórtex cada 15 minutos. Finalizado el tiempo de incubación, se adicionó 2 mL de medio suplemen-

tado con Suero Fetal Bovino (SFB) al 10%, y se cosecharon las células disociadas mediante filtración (Filtro de 100 μm) en tubo falcón de 50mL; posteriormente, se centrifugaron a 1500 revoluciones por minuto (rpm) (377g) durante 15 minutos.

Recuento celular y viabilidad por el método azul de tripán

Después de la centrifugación, se eliminó el sobrenadante y se re-suspendió el *pellet* celular en 1mL de SFB; en seguida se realizó vórtex para obtener las células aisladas. Finalmente, se montó con azul de tripán en cámara de Neubauer para realizar el conteo celular y determinar la viabilidad correspondiente de cada muestra en 100 células. (Ver Figura 1).

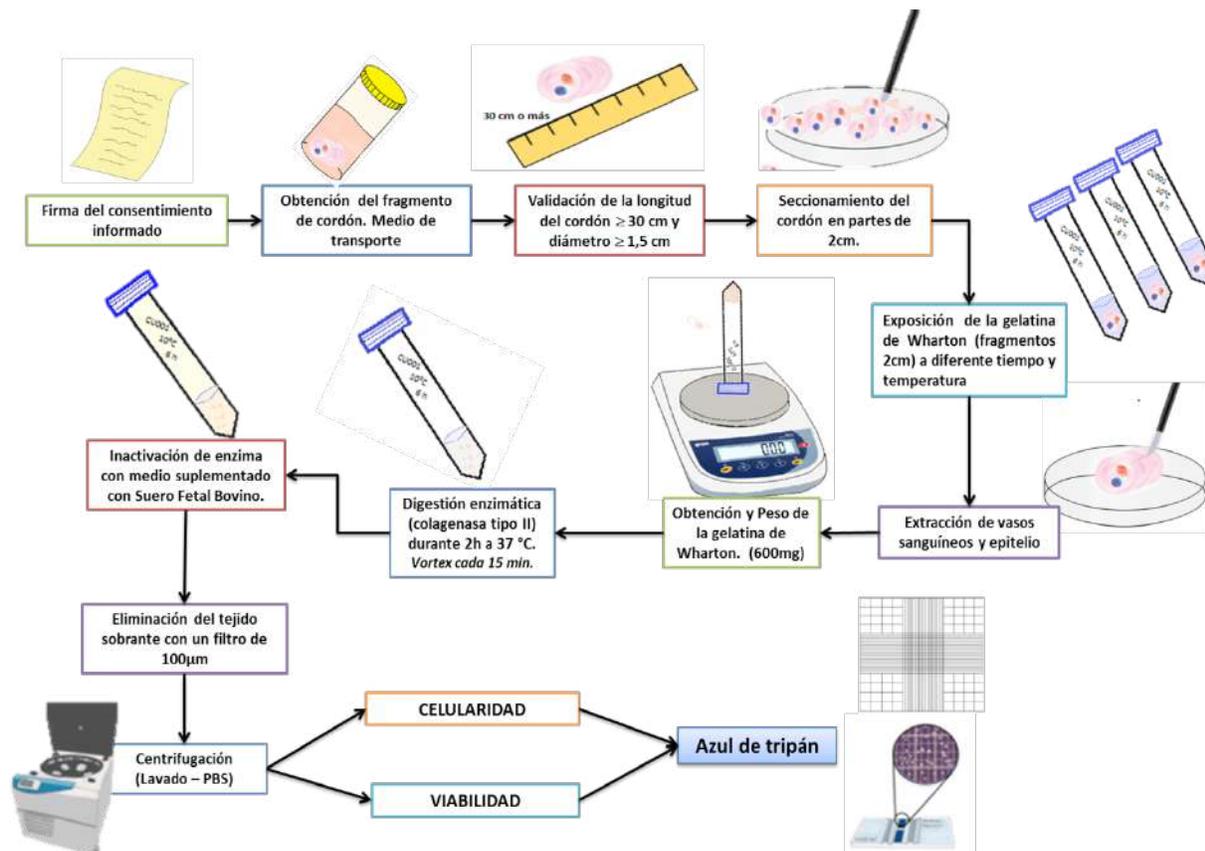


Figura.1. Esquema de la metodología aplicada en el estudio.

Tipificación de las células extraídas de WJ

Las células extraídas fueron re-suspendidas en PBS a una concentración de 1×10^5 cel/ml. La tipificación celular se realizó por citometría de flujo (equipo FACSCANTO II) utilizando el kit BD Stem Human MSC Analysis Kit (Cat: 562245), que incluye un coctel positivo (FITC CD90, PerCP-Cy™ 5.5 CD105 y APC CD73) y que se usó en combinación con un coctel negativo (PE CD45, PE CD34, PE CD11b, PE CD19 y PE HLA-DR), con la finalidad de identificar una población celular con fenotipo de células mesenquimales.

Se emplearon tres tubos para la identificación de las células; el primero con células sin marcar (Control), el segundo con el control de isotipo negativo PE hMSC, y el tercero con coctel positivo y negativo. En cada tubo se colocaron 100 µl de las células re-suspendidas, y 20 µl de cada anticuerpo; luego de un periodo de incubación de 20 minutos a temperatura ambiente en oscuridad, se procedió al lavado con PBS centrifugando a 2500rpm durante 7 minutos, para posteriormente efectuar la lectura en el citómetro de flujo, utilizando el software FACS Diva, obteniéndose 50.000 eventos por tubo.

Análisis Estadístico

Las mediciones obtenidas de la viabilidad y celularidad para los diferentes tratamientos asociados a temperatura y tiempo de transporte se ingresaron en una base de datos en hoja de cálculo de Excel, para posteriormente ser importada al software estadístico SPSS para Windows versión 22, y así, realizar el análisis correspondiente. Inicialmente, se efectuó un análisis exploratorio de los

datos que permitió evaluar los supuestos y comprobar la idoneidad del modelo, valorando la normalidad, la homocedasticidad y la independencia, además de realizar los ajustes -de acuerdo con la interacción entre tratamientos y bloques- lo que indicó la necesidad de efectuar el tipo de análisis no paramétrico (prueba H Kruskal Wallis), por la varianza entre los resultados.

Las variables continuas se presentaron en promedio y desviación estándar, o como mediana y rango intercuartílico, según correspondiera. Se definió un intervalo de confianza de 95%. Los resultados se interpretaron y fueron presentados con base en los resúmenes de medidas y gráficas, midiendo la significancia estadística.

Resultados

Población de estudio

En total, se recolectaron 25 CU en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Militar Central, después de la firma del consentimiento informado de las madres gestantes aceptando la donación del tejido; posteriormente, fueron transportados a Stem Medicina Regenerativa dentro de las dos siguientes horas, habiendo verificado los criterios de inclusión. Nueve de los 25 cordones cumplieron con esos criterios, y los 16 restantes fueron excluidos.

Fenotipificación

Para garantizar la presencia de células mesenquimales en la gelatina de Wharton, se realizó la tipificación por medio de citometría de flujo, observándose la expresión de

marcadores CD90 (63,5%), CD73 (16%), y CD105 (8,7%), y ausencia para CD34, CD11b, CD19, CD45 y HLA-DR en 91,3%. Con base en este fenotipo, podemos comprobar la presencia de una población con características inmunofenóticas de célula mesenquimal (ver Figura 2).

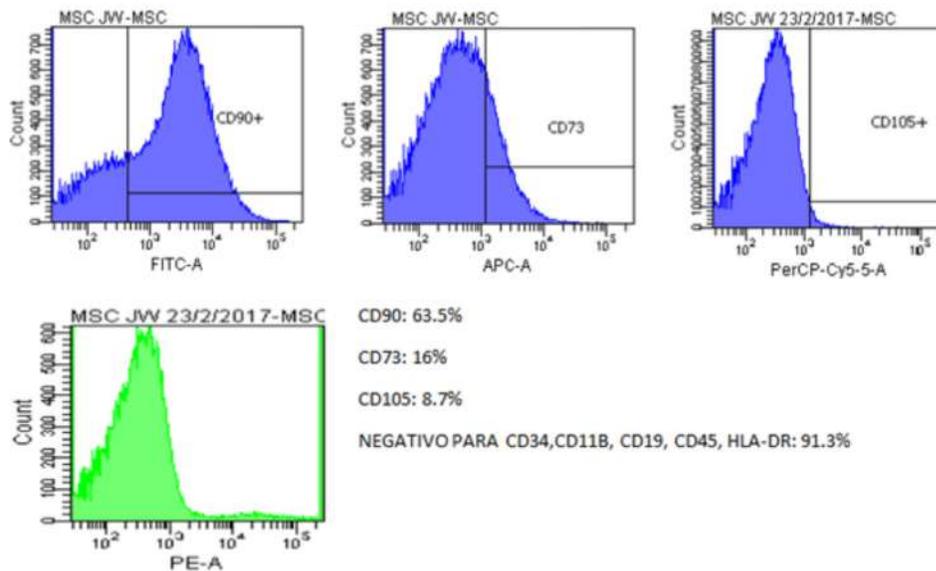


Figura 2. Inmunofenotipo de las células de gelatina de Wharton por citometría de flujo.

Determinación de la viabilidad

En la Figura 3, se resumen los resultados de viabilidad obtenidos de los fragmentos de cordón en los diferentes tiempos (6h, 12h, 24h, 48h, 72h) y temperatura (10, 22 y 32°C), usando azul tripán. Los CU mantenidos a 10°C presentaron una \bar{X} de viabilidad de 85,6% y una DE 6,8 a las 6 horas, con una pérdida gradual de viabilidad a las 72 horas de 13,6% ($p=0,001$). Aquellos que se mantuvieron a 22°C presentaron una \bar{X} de 84,3 %, una DE 4,2 y una pérdida gradual de viabilidad a las 72 horas de 27,4% ($p<0,001$). Los fragmentos de CU mantenidos a 32°C presentaron una \bar{X} de 83,6 % y una DE 4,6, con una pérdida gradual de viabilidad a las 72 horas de 60,4% ($p=<0,001$).

La viabilidad celular no fue significativamente diferente entre cualquiera de las tres temperaturas después de 6, 12 o 24 horas ($p>0,05$); sin embargo, en todos los casos, la viabilidad disminuyó significativamente con el tiempo ($p<0,05$).

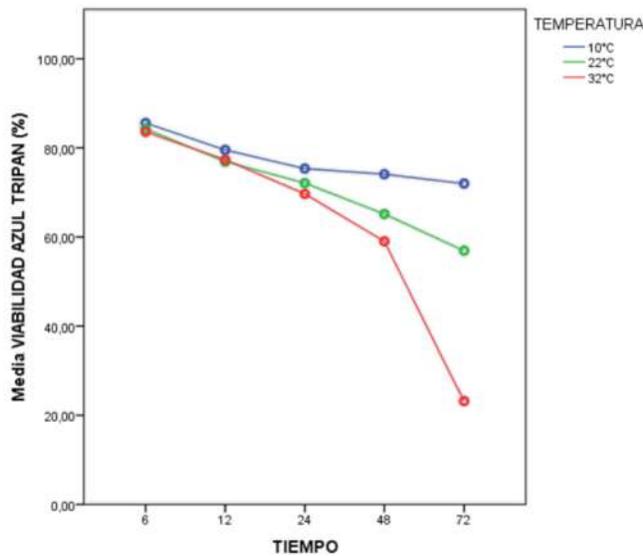


Figura 3. Viabilidad promedio por azul de tripan encontrada en los segmentos de cordón en diferentes períodos (6h, 12h, 24h, 48h, 72h) y temperaturas (10, 22 y 32°C). Podemos observar la pérdida gradual de viabilidad: a 10°C una pérdida de 13,6% a las 72 horas; a 22°C de 27,4%, y a 32°C de 60,4%.

Análisis de la temperatura pre-procesamiento de fragmentos de CU

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la viabilidad celular de los tejidos sometidos a 10°C y 32°C ($p=0,028$), y la comparación entre la temperatura de 10°C y 22°C ($p=0,023$). No se encontraron diferencias significativas al comparar la viabilidad a 22°C y 32°C ($p=0,499$).

Como se observa en la Figura 4, para la temperatura de 22°C los datos presentaron una mediana de 73,5% de viabilidad, con un rango de 76,4% ($p<0,001$); en 10°C los datos se ubican aproximadamente en 75,7%, con un rango de 29,5% ($p<0,001$). Por último, aquellos provenientes de tejidos mantenidos a 32°C presentan una mediana de 72,5%, y el rango de 89,5% ($p<0,001$); se

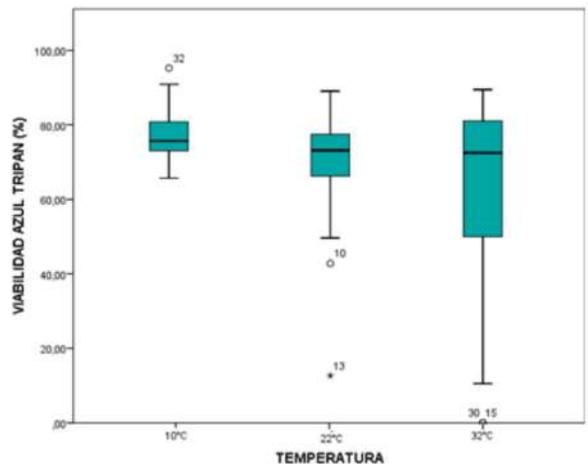


Figura 4. Mediana de viabilidad vs temperatura pre-procesamiento de fragmentos de CU con el método de azul de tripan. El diagrama muestra la mediana de los datos adquiridos para cada una de las temperaturas con sus respectivos rangos mínimo y máximo. Se observa cómo se obtiene una menor viabilidad a 32°C ($p<0,001$).

encontraron diferencias significativas en todas las temperaturas, siendo la de 32°C en donde se observa menor porcentaje de viabilidad.

Análisis de tiempo pre-procesamiento de fragmentos de UC

Se encontraron diferencias significativas al comparar el tiempo de pre-procesamiento de 6h con una viabilidad promedio de 84,5%, y 12h con 78% ($p < 0,001$); de igual manera, en las comparaciones entre 12h (78%), 24h (72,4%), 48h (66,1%), y 72h (50,7%) ($p < 0,001$).

Como se observa en la Figura 5, a las 6 h los datos presentan una mediana de 84% de viabilidad, con un rango de 23,8%; a las 12 h con una viabilidad de alrededor

de 78 % y un rango de 21,3% ; a las 24 h con una viabilidad de alrededor de 74% y un rango de 51,7%; a las 48 h se presenta aproximadamente 67% y un rango de 71,4 %, y en las 72 h una viabilidad de alrededor de 60% y un rango de 77,5%. Los datos de viabilidad obtenidos por azul de tripán se corroboraron por citometría de flujo usando el 7AAD; en la Figura 5b, puede verse la pérdida de viabilidad a través del tiempo dentro de los hallazgos de este estudio.

En la Figura 5b, se muestra cómo a las 6h los datos presentan una mediana de 84,3% de viabilidad, con un rango de 42%; a las 12 h una viabilidad de 81,6 % y un rango de 35,6%; a las 24 h una viabilidad de aproximadamente 76,8% y un rango de 41,4%; a las 48 h se presenta casi 72,7% y un rango de 54,6% y, a las 72 h una viabilidad de alrededor de 69,2% y un rango de 55%. (Ver Figura 5c).

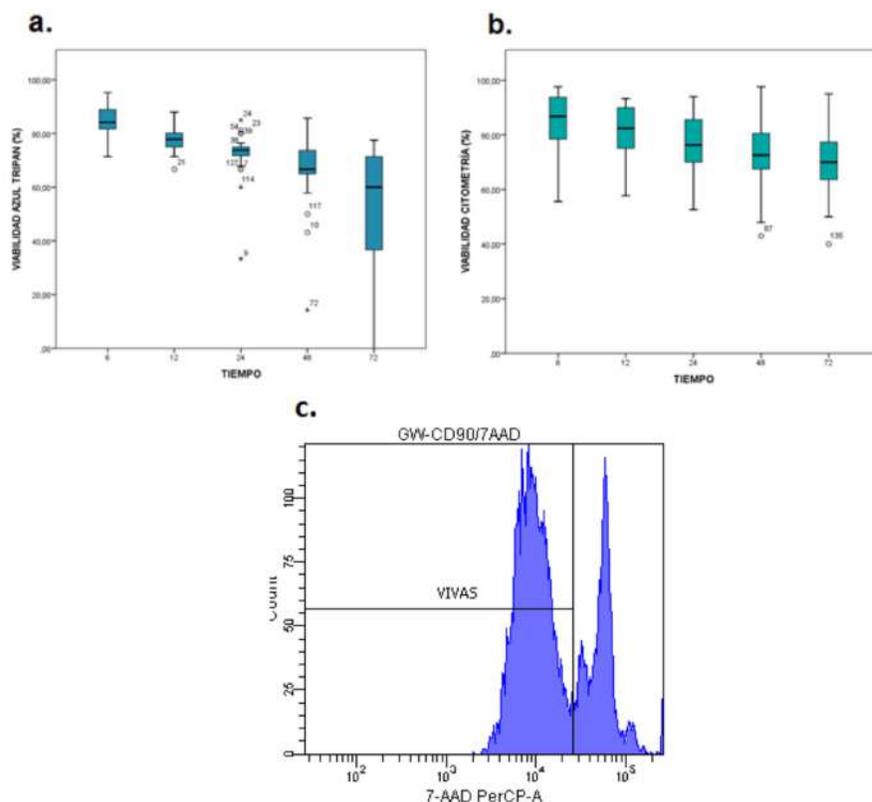


Figura 5. Mediana de viabilidad vs tiempo pre-procesamiento de fragmentos de CU con el método de azul de tripán (a), por 7-AAD (b) e histograma de viabilidad con 7-AAD a las 72h (69,2%) (c). Se observa una disminución significativa de la viabilidad a partir de las 12h de transporte ($p < 0,001$) con el método de azul de tripán.

Determinación de celularidad

En la tabla 1 se nota cómo los fragmentos de cordón mantenidos a 22°C presentaron una \bar{x} de celularidad de 167 cel/mg y una DE 36,5 a las 6 horas, con una pérdida gradual de células a las 72 horas de 112 cel/mg ($p=0,001$). Los fragmentos mantenidos a temperatura de 32°C mostraron una celularidad de 139 cel/mg y una DE 73,7 con una pérdida gradual de células a las 72 horas de 98 cel/mg ($p=0,003$). La celularidad no fue significativamente diferente entre el transcurso del tiempo a 10°C ($p=0,931$), a diferencia de lo que ocurre en las temperaturas de 22°C y 32°C, en las que la celularidad disminuyó significativamente con el tiempo ($p<0,05$).

El promedio de células mononucleares obtenidas fue de 105 cel/mg de gelatina de Wharton disociada, con un rango máximo de 288 cel/mg, y un rango mínimo de 8 cel/mg.

	CELULARIDAD Cel/mg				p	
	Media	Desviación Típica (DE)	Máximo	Mínimo		
10°C	6h	124,11	50,88	208,00	58,00	0,778
	12h	138,00	65,70	267,00	75,00	
	24h	137,89	41,55	204,00	63,00	
	48h	109,88	37,88	158,00	75,00	
	72h	130,22	71,56	256,00	33,00	
Ambiente (22°C)	6h	167,22	36,46	229,00	115,00	0,001
	12h	119,00	43,31	192,00	42,00	
	24h	93,56	54,35	200,00	25,00	
	48h	66,25	38,67	125,00	25,00	
	72h	55,25	46,34	158,00	17,00	
32°C	6h	139,44	73,72	271,00	38,00	0,008
	12h	93,67	78,66	288,00	29,00	
	24h	74,56	28,46	117,00	25,00	
	48h	57,00	41,99	146,00	13,00	
	72h	41,22	24,87	79,00	8,00	

Tabla 1. Celularidad promedio encontrada en los segmentos de cordón en diferentes periodos (6h, 12h, 24h, 48h, 72h) y temperaturas (10o, 22o y 32°C) por miligramo de gelatina de Wharton disociada (cel/mg).

Análisis de la temperatura pre-procesamiento

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la celularidad de los tejidos sometidos a 10°C y 32°C ($p < 0,001$), y en la comparación entre las temperaturas de 22°C y 32°C ($p = 0,047$).

En la Figura 6, se advierte a 22°C una mediana de celularidad de 102 cel/mg (Rango (R): 17_{Min} - 229_{Max}) ($p = 0,001$); en la temperatura de 10°C una mediana de 117 cel/mg (R: 33_{Min} - 267_{Max}) ($p = 0,778$), y para las de 32°C una mediana de 67 cel/mg (R: 8_{Min} - 288_{Max}) ($p = 0,008$). En las temperaturas de 22°C Y 32°C se pueden encontrar diferencias significativas, y en la última temperatura la pérdida más progresiva de celularidad.

Análisis de tiempo de pre-procesamiento de fragmentos de UC

Se encontraron diferencias significativas al comparar el tiempo de procesamiento de 6h con una celularidad promedio de 144 cel/mg, 12h con 117 cel/mg ($p = 0,048$), y 24h con 102 cel/mg ($p = 0,022$); de igual manera, las comparaciones entre 12h, 24h (102 cel/mg), 48h (78 cel/mg) y 72h (86 cel/mg) ($p = 0,024$). La celularidad entre el mismo grupo de datos de cada periodo de tiempo es significativamente diferente desde las 24 horas, con un $p = 0,018$.

En la Figura 7 se observan los datos a las 6h, que presentaron una mediana de celularidad de 150 cel/mg (R: 38_{Min} - 271 cel/mg_{Max}); a las 12 h con una celularidad de alrededor de

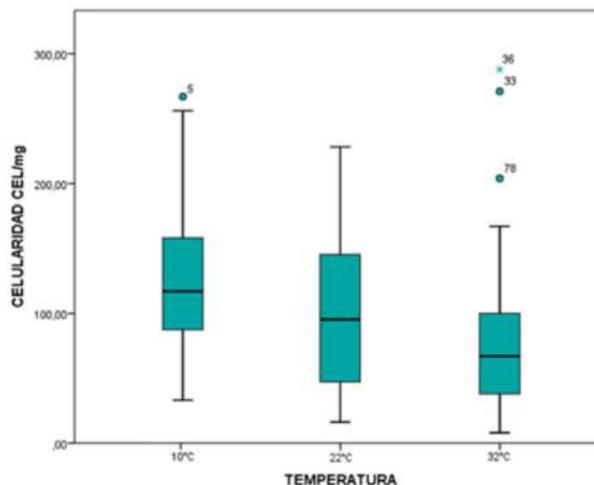


Figura 6. Celularidad cel/mg vs temperatura pre-procesamiento de fragmentos de CU. Se muestra la mediana de los datos adquiridos para cada una de las temperaturas con sus respectivos rangos mínimo y máximo.

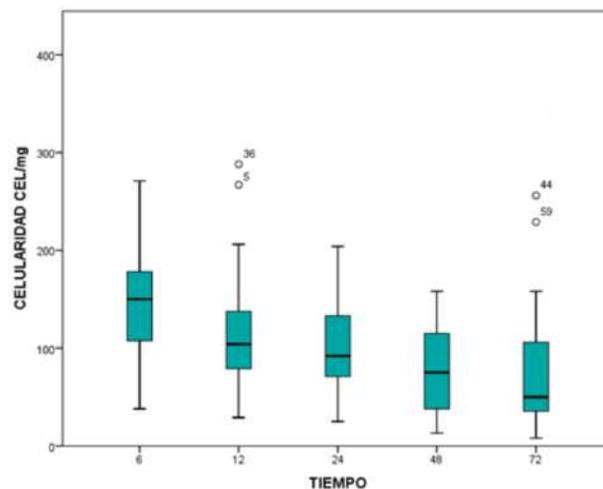


Figura 7. Celularidad cel/mg vs tiempo de pre-procesamiento de los fragmentos de CU. Se muestra la mediana de los datos adquiridos para los diferentes tiempos de pre-procesamiento con sus respectivos rangos mínimo y máximo.

104cel/mg (R: 29_{Min} - 288 cel/mg_{Max}); a las 24 h con 92cel/mg (R: 25_{Min} - 204 cel/mg_{Max}); para las 48 h se presenta aproximadamente 75cel/mg (R: 13_{Min} - 158 cel/mg_{Max}), y en las 72 h una celularidad de casi 50cel/mg (R: 8_{Min} - 256 cel/mg_{Max}).

Discusión

El conocimiento de las condiciones óptimas para la preservación y almacenamiento de células nucleares provenientes de gelatina de Wharton no ha atraído suficiente atención a pesar de que, la mayoría de los trabajos enfocados en el aislamiento y cultivo de las WJ-MSCs, señalan un límite de tiempo a una determinada temperatura para transportar los CU desde el sitio o centro hospitalario del parto o cesárea, hasta el laboratorio de procesamiento de las células. Tal es en el caso del trabajo desarrollado por Costa y Fernando (2015), que establece un tiempo máximo de mantenimiento pre-procesamiento de 12h a temperatura de 4°C en PBS. También Seshareddy, Troyer, & Weiss (2008), indican que el cordón se procesa dentro de las 12 a 24h después del nacimiento, a una temperatura de 4°C. Adicionalmente, Dulugiac et al. (2015) mantuvieron los UCs en PBS a 4°C en un plazo de 48h. Comparativamente, en el presente trabajo, los datos muestran que desde las 12 h la viabilidad disminuye en cada temperatura. Después de las 24 h, en temperaturas de 22°C y 32°C la viabilidad disminuye significativamente ($p < 0,001$ en las dos temperaturas), mientras que en la temperatura de 10°C se mantiene por encima de 70% a las 72h.

Igualmente, Muraki et al. (2006), al evaluar la viabilidad de las MSCs obtenidas de la médula ósea, indicaron que, a medida en que transcurría el tiempo, la viabilidad disminuía de forma progresiva. Utilizaron tres temperaturas (4, 24 y 37°C) y tiempos diferentes (0, 1, 3, 6 y 24 horas). Señalaron que las células se mantuvieron por encima de 85% de viabilidad tanto a 4°C como a 24°C durante 6h, y más de 80% de viabilidad a 4°C durante las 24h, mientras que la viabilidad de las células a 24°C y 37°C disminuyó significativamente. Aunque el tipo de fuente de obten-

ción de las células es diferente al presente estudio e implica otra variable, los datos son similares, al igual que el comportamiento de la viabilidad celular a través del tiempo.

Otros autores como Oliver-Vila *et al.*, (2016) utilizaron fragmentos de CU procesados dentro de las 80h desde el nacimiento; en el caso de Qiao *et al.* (2008), el periodo óptimo de procesamiento es de 6h. Salehinejad *et al.*, y Arbós *et al.* (2013) mantuvieron los UCs en PBS a 4°C hasta su procesamiento. De acuerdo con esos experimentos, la temperatura de 4°C es la más utilizada para el mantenimiento del cordón hasta su procesamiento dentro de un periodo promedio de 12-24h. Los datos encontrados en el presente estudio indican que la temperatura ideal para la preservación y transporte del tejido de UCs es de 10°C, con un tiempo máximo de conservación de 24 horas.

Según los datos hallados y corroborados por citometría en las primeras 12 h, se puede observar que en las tres temperaturas se mantiene la viabilidad por encima de 80%. Sin embargo, a 32°C la viabilidad disminuye significativamente; después de 72 h la viabilidad es de 64,6%. Respecto al tiempo, se observa una disminución progresiva de la viabilidad con el método 7-AAD, obteniéndose una viabilidad óptima en un periodo de conservación máximo de 24h, con 74%.

Lo anterior sugiere que el tiempo óptimo para mantener las muestras antes de su procesamiento es de 24 h, tanto con el método de azul tripano (76,8%), como con el de 7-ADD (74%).

Por lo que se refiere a la celularidad se advierte una alta variabilidad entre las diferentes muestras e incluso entre los diferentes fragmentos de un mismo cordón; lo anterior probablemente se deba a la heterogeneidad que presenta la muestra, de tal forma que según el tipo de tejido del que se trate, será la equivalencia del número de células, entendiéndose que a mayor número de células, mayor probabilidad de expansión y de utilización en ensayos clínicos con MSCs.

En este estudio las muestras conservadas a 10°C no presentaron diferencias significativas a través del tiempo ($p=0,778$), en comparación con las preservadas a 22°C y a 32°C en las cuales, en el transcurso de las primeras 12 h y 48h respectivamente, se observan diferencias significativas en la celularidad ($p=0,02$, $p=0,047$). Los datos hallados son comparables con el estudio realizado por Arbós *et al.* (2013), quienes no encontraron relación entre el tiempo transcurrido y el rendimiento en la obtención de células en las muestras que se mantuvieron a 4°C por 24h. Además, otro dato que concuerda con los hallazgos de este análisis (Arbós *et al.*, 2013), se refiere a la celularidad por miligramo (*mg*) de tejido, pues se encontraron alrededor de 100 cel/mg al usar la colagenasa como método de tratamiento, en comparación con este trabajo, que muestra 150 cel/mg en promedio ($38_{\text{Min}} - 271_{\text{Max}} \text{ cel/mg}$).

Salehinejad *et al.* (2012), obtuvieron un aislamiento promedio de células de $0,5 \times$ a partir de fragmentos de cordón de entre 3 y 5 cm; las muestras fueron tratadas con disociación enzimática colagenasa tipo II, y se mantuvieron a 4°C antes de su procesamiento. Por otro lado, Fu *et al.* (2006), encontraron una celularidad aproximada de $1 \times$ células madre me-

senquimales humanas (UC-hMSCs), recogidas a partir de 20 cm de UC conservadas a 4°C, al igual que en el estudio de Yan et al. (2013), quienes obtuvieron alrededor de 3 × UC-hMSCs de 20 cm de UC. Aunque el objetivo primordial de estos estudios fue la comparación de métodos enzimáticos, y determinar la capacidad de diferenciación de las células mesenquimales, esos hallazgos permiten comparar su celularidad inicial con la observada en este estudio, que reporta la obtención de un promedio de células en muestras mantenidas a 10°C de 0,7 x (Min 1,9x - Max 1,6 x cel/mg) en fragmentos de cordón de 2cm de los cuales se tomaba casi la totalidad de la gelatina (600mg) pudiéndose observar proximidad en la celularidad obtenida en los anteriores estudios.

En la literatura global no se encuentran ensayos que establezcan protocolos, guías y/o directrices para el adecuado manejo de los tejidos de cordón umbilical; sin embargo, la temperatura y el tiempo empleados en estos, es la que se aconseja para mantener la mayoría de los tejidos.

Aunque la recolección de las células de esta muestra se realiza primordialmente para su posterior cultivo y diferenciación, es necesario garantizar que las muestras mantengan una viabilidad y celularidad adecuadas. Después de realizar los estudios respectivos, los datos indican que cuando se trata de muestras de cordón umbilical de donde se tomarán las WJ-MSCs, una temperatura de 10°C junto con un tiempo máximo de 24h, representan la mejor opción para el transporte de la muestra desde la clínica al laboratorio antes de su procesamiento (Ávila-Portillo et al., 2006).

Limitantes del estudio

Se recomienda realizar estudios posteriores con una muestra mayor a la utilizada en este trabajo, lo cual permitiría aumentar el grado de confianza en los resultados.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Referencias Bibliográficas

Altanerova, U., Babincova, M., Babinec, P., Benejova, K., Jakubechova, J., Altanerova, V., y Altaner, C. (2017). Human mesenchymal stem cell-derived iron oxide exosomes allow targeted ablation of tumor cells via magnetic hyperthermia. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 7923–7936. <https://doi.org/10.2147/IJN.S145096>

Arbós, A., Nicolau, F., Quetglas, M., Ramis, J. M., Monjo, M., Muncunill, J., y Gayà, A. (2013). Obtención de células madre mesenquimales a partir de cordones umbilicales procedentes de un programa altruista de donación de sangre de cordón. *Inmunología*, 32(1), 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.inmuno.2012.11.002>

Ávila-Portillo, L. M., Madero, J. I., López, C., León, M. F., Acosta, L., y Gómez, C. (2006). Fundamentos de criopreservación. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 57(4), 291–300.

Batsali, A. K., Kastrinaki, M. C., Papadaki, H. A., y Pontikoglou, C. (2013). Mesenchymal stem cells derived from Wharton's Jelly of the umbilical cord: biological properties and emerging clinical applications. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 8(2), 144–155.

Chen, G., Yue, A., Ruan, Z., Yin, Y., Wang, R., Ren, Y., y Zhu, L. (2015). Comparison of biological characteristics of mesenchymal stem cells derived from maternal-origin placenta and Wharton's jelly. *Stem Cell Research & Therapy*, 6. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0219-6>

Costa, C., y Fernando, D. (2015). Implementación de protocolos de aislamiento y cultivo de células madre mesenquimales de la gelatina de wharton del cordón umbilical como base para estudios de regeneración de tejidos. Recuperado de <http://www.dspace.espol.edu.ec/handle/123456789/29597>

Dulugiac, M., Moldovan, L., y Zarnescu, O. (2015). Comparative studies of mesenchymal stem cells derived from different cord tissue compartments – The influence of cryopreservation and growth media. *Placenta*, 36(10), 1192–1203. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.08.011>

Fu, Y.-S., Cheng, Y. C., Lin, M.-Y. A., Cheng, H., Chu, P.-M., Chou, S.-C., y Sung, M. S. (2006). Conversion of human umbilical cord mesenchymal stem cells in Wharton's jelly to dopaminergic neurons in vitro: potential therapeutic application for Parkinsonism. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*, 24(1), 115–124. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0053>

Kang, S. K., Shin, I. S., Ko, M. S., Jo, J. Y., y Ra, J. C. (2012). Journey of mesenchymal stem cells for homing: Strategies to enhance efficacy and safety of stem cell therapy. *Stem Cells International*, (2012), e342968. Recuperado de <https://doi.org/10.1155/2012/342968>

Kobolak, J., Dinnyes, A., Memic, A., Khademhosseini, A., y Mobasher, A. (s/f). Mesenchymal stem cells: Identification, phenotypic characterization, biological properties and potential for regenerative medicine through biomaterial micro-engineering of their niche. *Methods*. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2015.09.016>

Muraki, K., Hirose, M., Kotobuki, N., Kato, Y., Machida, H., Takakura, Y., y Ohgushi, H. (2006). Assessment of viability and osteogenic ability of human mesenchymal stem cells after being stored in suspension for clinical transplantation. *Tissue Engineering*, 12(6), 1711–1719. <https://doi.org/10.1089/ten.2006.12.1711>

Oliver-Vila, I., Coca, M. I., Grau-Vorster, M., Pujals-Fonts, N., Caminal, M., Casamayor-Genescà, A., y Vives, J. (2016). Evaluation of a cell-banking strategy for the production of clinical grade mesenchymal stromal cells from Wharton's jelly. *Cytotherapy*, 18(1), 25–35. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2015.10.001>

Pal, R., Hanwate, M., y Totey, S. M. (2008). Effect of holding time, temperature and different parenteral solutions on viability and functionality of adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells before transplantation. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2(7), 436–444. <https://doi.org/10.1002/term.109>

Portillo, L. M. Á., Ruiz, D. J. F., García, J. P. A., Arocha, A. G. R., y Mauricio, S. (2015). Comparación de la viabilidad y crecimiento en cultivo de células madre adultas obtenidas de tejido adiposo pre y post congelamiento. *Nova*, 13(24), 27–38.

Qiao, C., Xu, W., Zhu, W., Hu, J., Qian, H., Yin, Q., y Chen, Y. (2008). Human mesenchymal stem cells isolated from the umbilical cord. *Cell Biology International*, 32(1), 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2007.08.002>

Salehinejad, P., Alitheen, N. B., Ali, A. M., Omar, A. R., Mohit, M., Janzamin, E., y Nematollahi-Mahani, S. N. (2012). Comparison of different methods for the isolation of mesenchymal stem cells from human umbilical cord Wharton's jelly. *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal*, 48(2), 75–83. <https://doi.org/10.1007/s11626-011-9480-x>

Seshareddy, K., Troyer, D., & Weiss, M. L. (2008). Method to isolate mesenchymal-like cells from Wharton's jelly of umbilical cord. *En B.M. C. Biology*, 86,

101–119. Academic Press. Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091679X0800006X>

Sharma, R. R., Pollock, K., Hubel, A., & McKenna, D. (2014). Mesenchymal stem or stromal cells: a review of clinical applications and manufacturing practices. *Transfusion*, 54(5), 1418–1437. <https://doi.org/10.1111/trf.12421>

Stanko, P., Kaiserova, K., Altanerova, V., & Altaner, C. (2014). Comparison of human mesenchymal stem cells derived from dental pulp, bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord tissue by gene expression. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 158(3), 373–377. <https://doi.org/10.5507/bp.2013.078>

Ullah, I., Subbarao, R. B., & Rho, G. J. (2015). Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective. *Bioscience Reports*, 35(2). <https://doi.org/10.1042/BSR20150025>

Umbilical Cord Mesenchymal. (2016, mayo 3). Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Umbilical+cord+mesenchymal+&Search=-Search>

Wang, S., Qu, X., & Zhao, R. C. (2012). Clinical applications of mesenchymal stem cells. *Journal of Hematology & Oncology*, 5, 19. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-5-19>

Yan, M., Sun, M., Zhou, Y., Wang, W., He, Z., Tang, D., ... Li, H. (2013). Conversion of human umbilical cord mesenchymal stem cells in Wharton's jelly to dopamine neurons mediated by the Lmx1a and neurturin in vitro: potential therapeutic application for Parkinson's disease in a rhesus monkey model. *PloS One*, 8(5), e64000. Recuperado de <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064000>

IMPLANTACIÓN DE VÁLVULA AÓRTICA TRANSCATÉTER: UNA NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA. ESTUDIO DEL PRIMER CASO REALIZADO EN EL ESTADO DE VERACRUZ

Study of the first case carried out in the state of Veracruz

Resumen

La estenosis valvular aórtica constituye la lesión valvular más frecuente en el mundo y en México; el pronóstico con el tratamiento médico es desfavorable a mediano y a largo plazos. Desde hace más de 50 años el tratamiento de elección ha sido el reemplazo valvular quirúrgico, y casi una tercera parte de los pacientes se consideraba en alto riesgo y quedaba fuera de manejo. En nuestro país, en 2012 se inició la implantación valvular percutánea, brindando así una nueva alternativa terapéutica a nuestros pacientes, cada vez más establecida dentro del ámbito cardiológico de México. Se presenta el caso de paciente femenina de 74 años de edad con estenosis aórtica severa y alto riesgo quirúrgico, que se trata con implantación valvular percutánea, con un adecuado desenlace clínico; constituye el primer caso manejado con esta nueva alternativa en el estado de Veracruz. **Palabras Clave:** TAVI, TAVR, Cambio valvular Transcatéter, Aórtico.

Abstract

Aortic valve stenosis is the most common valvulopathy worldwide, as well as in Mexico. The prognosis with medical treatment is unfavorable in the medium and long term, the treatment for more than 50 years has been the surgical valve replacement, and almost a third of the patients were considered at high risk and considered out of management. Since 2012, percutaneous valvular implantation in Mexico has been performed, thus providing a

Julio Fernando Zaballa Contreras¹
Héctor Hugo Escutia Cuevas^{2,5}
José Alfredo Merino Rajmé³
Julieta Danira Morales Portano²
Roberto Muratalla González²
Francisco García García³
Ernesto Fernández Ceseña⁴
Faustino González Acuña¹
Homero Guzmán Guerrero¹
Gerardo Baca Escobar¹
Manuel Armando Espinoza Rueda²

<https://doi.org/10.25009/rmu.v.2018.2.39>

1 Cardiología Intervencionista, Hospital Regional Veracruz, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

2 División de Cardiología, Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE.

3 Intervencionismo Estructural, Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE.

4 Cardiología Intervencionista, Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE.

5 Autor de correspondencia: perseoyarista@hotmail.com

Recibido: 25/10/2016

Aceptado: 24/11/2018

new therapeutic alternative to our patients increasingly established within the cardiological field of our country. Here we present the case of a 74 year-old female with severe aortic stenosis and high surgical risk treated with percutaneous valve implantation, with an adequate clinical outcome. This is the first case treated with this new alternative in the state of Veracruz, Mexico.

Keywords: TAVI, TAVR, Transcatheter valve replacement, Aortic.

Introducción

La estenosis valvular aórtica es la lesión valvular más frecuente en el mundo y el pronóstico con tratamiento médico es muy desfavorable a mediano y a largo plazos (Lung et al., 2003).

En cuanto a la historia de las valvulopatías, en 1904, Mönckeberg describió el proceso degenerativo que afecta a las cúspides de las valvas de la aorta, haciendo énfasis en el proceso inflamatorio degenerativo desencadenado por la enfermedad reumática (Selser, 1987). Para la década de 1930, la mayoría de las publicaciones hacían referencia a la fiebre reumática como el principal factor etiológico de la estenosis aórtica (Selser, 1987). Fue Wood (1958) quien, en una serie de casos, reportó una etiología reumática en 80% de éstos, y degenerativa, en 20%. En la década de 1960, Edwards (1961) documenta el incremento de las causas no reumáticas en la estenosis aórtica. En los años 70, Roberts (1970) sugiere la hipótesis de que la aorta bicúspide tiene una degeneración traumática de las cúspides valvulares, misma que culmina con degeneración fibrosa y calcificación de la válvula, teoría actualmente aceptada. Fueron éstas las bases fisiopatológicas para plantear el tratamiento.

El primer intento clínico para abrir una válvula aórtica estenótica fue llevado a cabo por Theodore Tuffier en 1912, utilizando su dedo para llegar a la válvula, presionando la pared aórtica, e invaginándola a través de la válvula estenótica (Stephenson, 2008, p. 248). En 1952, Charles Anthony Hufnagel implantó la primera prótesis valvular aórtica en una mujer de 53 años con insuficiencia valvular aórtica; la operación fue exitosa con una sobrevivencia de ocho años. Asimismo, en 1958, bajo hipotermia profunda y paro circulatorio, efectuó el primer reemplazo valvular aórtico como hoy lo conocemos (Cervantes, 2002). En 1960, Dwight Emary Harken realizó el primer reemplazo valvular aórtico con circulación extracorpórea,

colocando una válvula tipo jaula-bola en posición sub-coronaria (Schwarz, 1982). Entre 1960 y 1985, el reemplazo valvular aórtico fue la segunda cirugía cardíaca más frecuente luego de la de revascularización miocárdica, habiéndose desarrollado e implantado válvulas de diferentes diseños, algunos de los cuales se emplean todavía. Mucho tuvo que ver en este desarrollo el trabajo pionero de John Ross, Jr. y Eugene Braunwald, quienes en 1968 establecieron una clara correlación entre los síntomas (angor, síncope y/o disnea) y la sobrevida en los pacientes con estenosis valvular aórtica (Cervantes, 2002), así como el trabajo de Schwarz et al. (1982), en el que se observó que dicha sobrevida podía mejorar sustancialmente con el reemplazo valvular.

Hoy en día el cambio valvular aórtico quirúrgico es el tratamiento de elección en pacientes con estenosis aórtica severa. En la mayoría de los pacientes se consigue la mejoría y la remisión de los síntomas, y una disminución de la mortalidad (Lung et al., 2003). Sin embargo, debido a que en los países occidentales la etiología más frecuente es de naturaleza degenerativa, la edad de los pacientes suele ser avanzada, con una prevalencia de 4.6% en adultos de 75 o más años de edad (Nkomo et al., 2006). Por lo anterior, estos pacientes con frecuencia presentan comorbilidades que incrementan de manera importante el riesgo quirúrgico y la morbilidad postoperatoria. Según el registro *Euro Heart Survey*, se rechazó a más de 30% de los pacientes con estenosis aórtica severa para una cirugía de cambio valvular, por el exceso de comorbilidades asociadas, expectativa de vida corta, y alto riesgo quirúrgico (Lung et al., 2005). Debido a ello, se han diseñado prótesis valvulares aórticas implantables a

través de catéteres que constituyen hoy en día una nueva alternativa terapéutica para los pacientes rechazados por alto riesgo quirúrgico (Grube et al., 2007); esta indicación se extiende incluso a pacientes con riesgo quirúrgico intermedio (Leon et al., 2016).

Se trata de un procedimiento que ha ido globalizándose según el avance de la tecnología, y representa una opción terapéutica disponible en México desde el año 2012, que se ha expandido rápidamente a la mayor parte del territorio nacional; hasta finales de 2016, se han efectuado más de doscientas cincuenta implantaciones. Se presenta aquí el primer caso clínico tratado con la implantación valvular aórtica transcatóter (*TAVI*, por sus siglas en inglés), realizada en el estado de Veracruz.

El presente trabajo tiene por objeto presentar el primer caso de implantación valvular percutánea realizada en el hospital regional del puerto de Veracruz.

Presentación del caso

Mujer de 74 años de edad, residente de la ciudad de Veracruz, que cuenta con los siguientes factores de riesgo cardiovascular: diabetes mellitus tipo 2 de 10 años de diagnóstico en manejo con insulina; hipertensión arterial sistémica de cinco años de diagnóstico en tratamiento con beta-bloqueador y calcio-antagonista; dislipidemia de un año de diagnóstico sin tratamiento; sedentarismo y obesidad mórbida, y antecedente de angina crónica estable de dos años de seguimiento con tratamiento médico óptimo, previo a su padecimiento actual en clase funcional II de la SCC (Sociedad Canadiense de Cardiología).

Inició el padecimiento actual en diciembre de 2015 con la presencia de angina al reposo, de menos de veinte minutos de duración, asociada a disnea y diaforesis profusa. Acude al Hospital Regional de Veracruz, en donde se notifica el diagnóstico de Estenosis Aórtica Severa, se ajusta el tratamiento médico y se le hospitaliza en el servicio de Medicina Interna. Al tercer día de internamiento cursa con deterioro súbito de la clase funcional a razón de disnea al reposo y dificultad respiratoria, documentándose edema agudo pulmonar, mismo que no revierte de manera inicial con tratamiento farmacológico. Por este motivo, se decide la orointubación endotraqueal para manejo de vía aérea con asistencia mecánica ventilatoria, con adecuada respuesta hemodinámica y resolución inmediata, continuando en dicho estado de asistencia ventilatoria hasta la resolución de su patología de base.

Exploración física al ingreso: presión arterial de 160/90 mm Hg; frecuencia cardíaca 110/min; frecuencia respiratoria 22/min; temperatura 36.5°C; peso 110 kilogramos; talla 1.50 metros, e índice de masa corporal 48.8 kg/m². Neurológicamente íntegra, adecuada hidratación de piel y mucosas, palidez de tegumentos +, cuello con plétora yugular grado II con soplo carotídeo irradiado. Tórax con estertores subcrepitantes subescapulares bilaterales; los ruidos cardíacos rítmicos, S1 audible y normal, S3 y S4 no audibles, con soplo mesotelesistólico de predominio en foco aórtico de intensidad IV/VI de Levine con irradiación supraclavicular, con presencia de fenómeno de Gallavardin; abdomen blando y depresible, sin visceromegalia. Extremidades íntegras y funcionales, con presencia de pulso parvus et tardus. **Resultados de los estudios de laboratorio:** Hemoglobina 12.1 g/dL, hematocrito 37.8%, linfocitos 950 mil/mm³, monocitos 60 mil/mm³, glucemia 110 mg/dL, creatinina 1.8 mg/dL, nitrógeno uréico 22.8 mg/dL, sodio 140 mmol/L, cloro 113 mmol/L, calcio 8.5 mg/dL, bilirrubina total 1.4 mg/dL, AST 42 U/L, ALT 30 U/L, INR 1.2, Troponina I 4.3 mcg/L. **Electrocardiograma:** ritmo sinusal con frecuencia cardíaca de 90x', QRS de 148 ms, bloqueo completo de rama izquierda del haz de His. **Radiografía:** anteroposterior de tórax con aumento de la trama vascular bilateral, signos de hipertensión venocapilar grado II, empastamiento parahiliar derecho, aparente cardiomegalia (Figura 1).



Figura 1.- Radiografía de tórax en proyección anteroposterior. Se observa aparente cardiomegalia, aumento de la trama vascular bilateral, empastamiento parahiliar derecho y signos de hipertensión venocapilar grado 2.

Ecocardiograma: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo de 52%, volumen telediastólico 64 ml, volumen telesistólico 31 ml, con datos de hipertrofia concéntrica; válvula aórtica calcificada y con engrosamiento de sus valvas, área valvular de 0.8 cm^2 , indexada de 0.6 cm^2 , con un jet de aceleración que genera una velocidad máxima de 4.3 m/s , gradiente medio 41 mmHg , gradiente máximo 60 mmHg , sin insuficiencia (Figura 2); con insuficiencia mitral leve (Figura 3), insuficiencia tricuspídea leve; anillo aórtico de 21 mm , raíz aórtica de 24 mm , presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) de 42 mmHg (Figura 2).

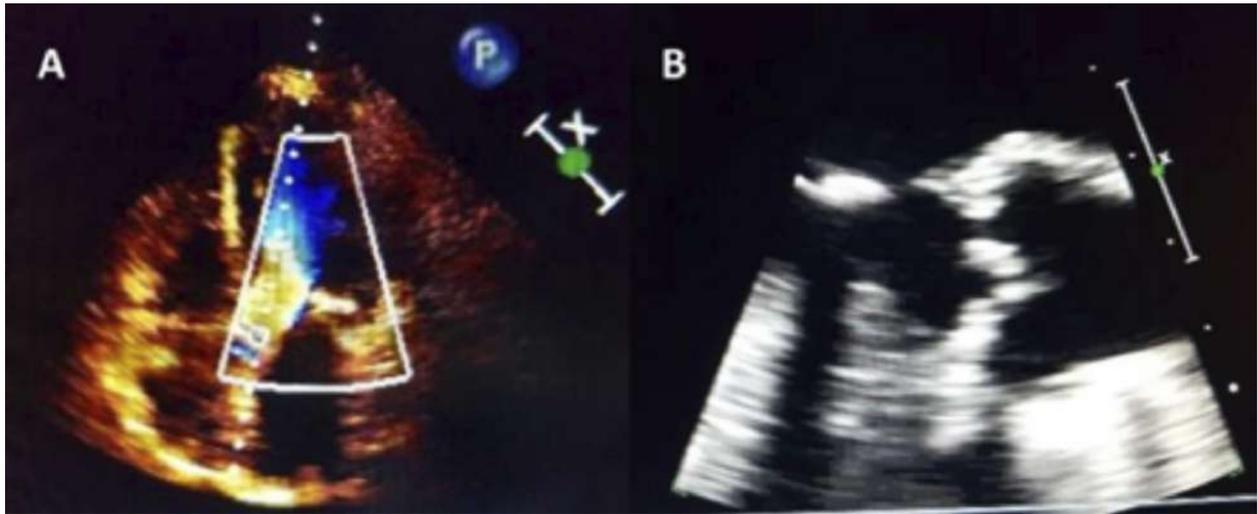


Figura 2.- Ecocardiograma transtorácico Doppler, vista de 5 cámaras. Se visualiza el jet de aceleración del tracto de salida del ventrículo izquierdo (A). Eje largo paraesternal; se visualizan las valvas aórticas con importante engrosamiento, severa calcificación, e hipomovilidad (B).

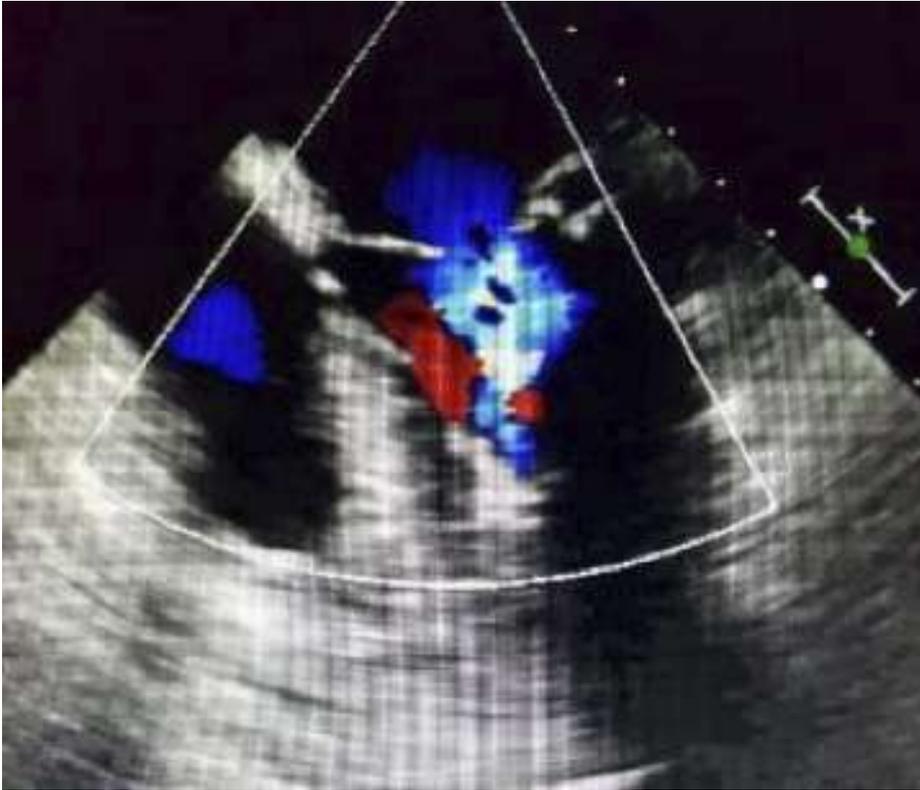


Figura 3.- Ecocardiograma transesofágico bidimensional mostrando la válvula mitral sin alteraciones morfológicas, así como jet de insuficiencia leve.

Coronariografía: *score SYNTAX* de ocho puntos, por lo que se procede por vía radial y se coloca introductor 6 Fr (French) por el que se introducen catéteres diagnósticos TIG, AL, AR y JL, con los siguientes hallazgos: tronco coronario izquierdo bifurcado y sin lesiones angiográficas, arteria descendente anterior tipo 3 de Gensini con estenosis proximal del 75%, arteria circunfleja no dominante con estenosis del 75% en el segmento proximal posterior a la emergencia del primer ramo marginal, resto del vaso sin lesiones significativas, arteria coronaria derecha dominante sin lesiones angiográficas significativas. Se procede a intervención coronaria percutánea (ICP) electiva, avanzando guía universal al segmento distal de la arteria descendente anterior; se realiza predilatación con balón de 2x15 mm de segmento medio a proximal, se navega stent medicado liberador de zotarolimus de 2.75 x 30 mm colocando sobre la lesión y con liberación a 8 atmósferas (atm) e impactación a 14 atm; posteriormente, se avanza guía a ramo posterolateral y se navega stent liberador de everolimus de 2.5 x 12 mm al segmento proximal de la circunfleja, con liberación a 8 atm e impactación a 14 atm, obteniendo flujo distal normal en ambos vasos. El procedimiento se considera exitoso (*Figura 4*).

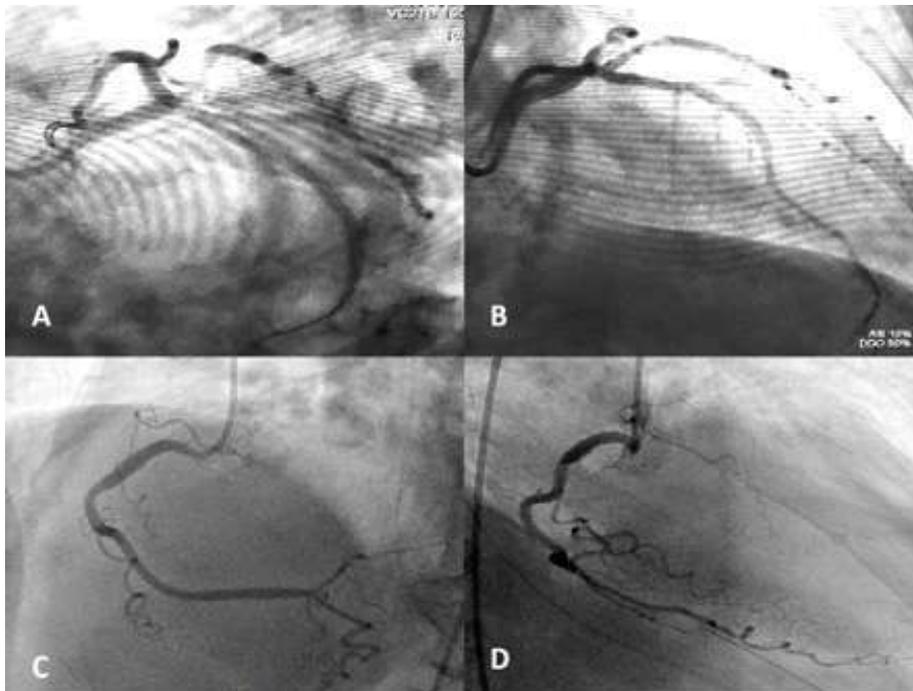


Figura 4.- Coronariografía de control posterior a intervención coronaria percutánea. Sistema coronario izquierdo con flujo distal TIMI 3 tanto de arteria descendente anterior como de arteria circunfleja (A y B). Sistema de la arteria coronaria derecha sin lesiones angiográficas significativas (C y D).

Se decide presentar el caso en sesión médico-quirúrgica de *Heart Team*; se evalúa con score de la sociedad de cirujanos torácicos (*STS Score*) con riesgo de mortalidad de 8.1% y morbilidad de 37.5%, así como *EuroSCORE II* con riesgo de mortalidad de 22.9%; se acepta el caso para implante transcatóter de válvula aórtica.

Procedimiento: Previo consentimiento informado de paciente y familiares, se procedió a realizar asepsia y antisepsia de ambas regiones femorales y región izquierda de cuello, con técnica de Seldinger modificada; se punciona arteria femoral izquierda, colocándose 1 introductor 6 Fr en arteria femoral izquierda e introductor 7 Fr en arteria femoral derecha. Se aloja precierre con 2 dispositivos *Proglide* en femoral derecha, sin complicaciones. Colocamos electrodo de marcapasos temporal, dejando en centinela vía introductor yugular izquierdo. Se realiza aortografía en proyección anteroposterior con uso de catéter *Pig Tail* 6 Fr. Se avanza introductor femoral 18 Fr, y posteriormente se avanza catéter AL-1 a través de guía *Amplatz Super-Stiff*, la cual se intercambia por guía hidrofílica a través de la válvula aórtica introduciendo el caté-

ter al ventrículo izquierdo e intercambiando por guía *Amplatz* apoyada en ventrículo izquierdo. Se coloca válvula *CoreValve #26 (CoreValve Revalving System, Medtronic)*; posteriormente se realiza control con fluoroscopia y se efectúa aortografía con regurgitación ligera resultante. Se corrobora mediante ecocardiograma transesofágico una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo post-TAVI de 55% con implante a 3.1 mm por debajo del plano valvular, encontrando fuga paravalvular leve hacia valva coronariana derecha, con gradiente medio de 6 mmHg, sin cambios en la movilidad segmentaria. Se retira introductor arterial 18 Fr y se efectúa cierre con dispositivos *Proglide* previamente colocados,

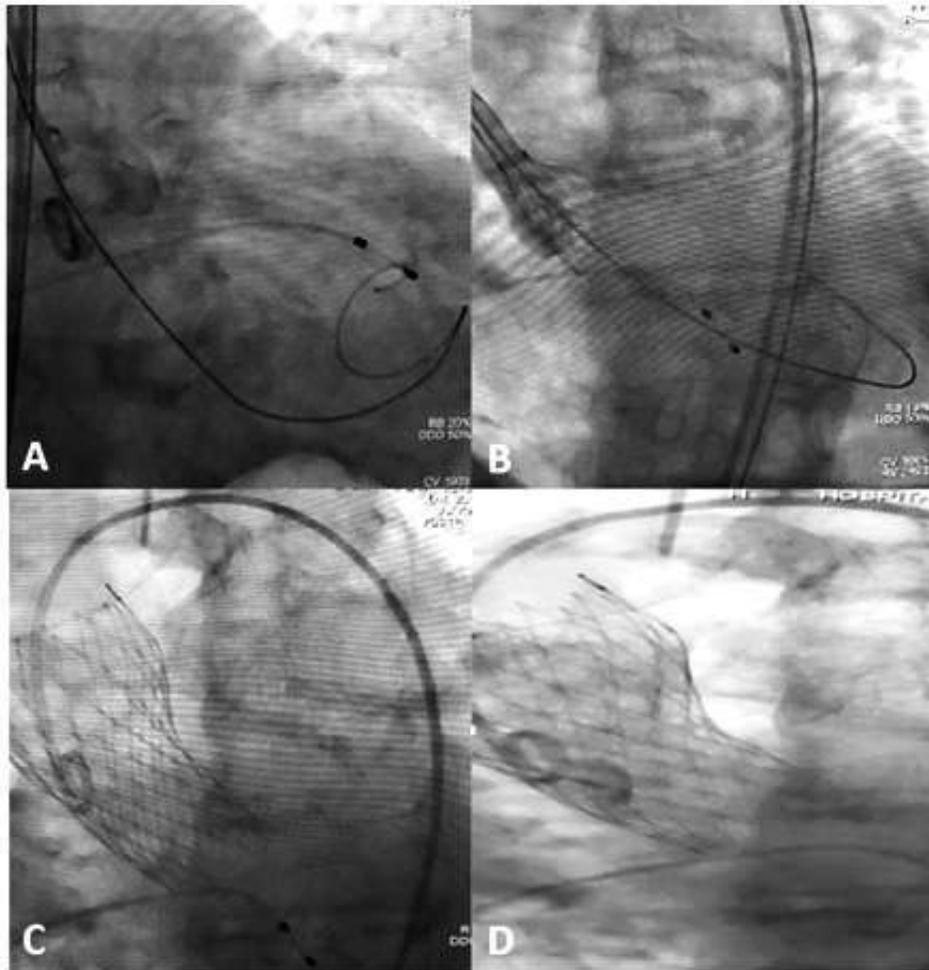


Figura 5.- Implantación percutánea de válvula aórtica paso a paso: aortografía en proyección anteroposterior, se avanza catéter AL-1 a través de guía *Amplatz Super-Stiff*, la cual se intercambia por guía hidrofílica apoyada en el ventrículo izquierdo (A). Se posiciona válvula *CoreValve #26 (CoreValve Revalving System, Medtronic)* (B), se verifica adecuada posición de la válvula con respecto al anillo aórtico y se despliega la misma, observándose correcta posición y autoexpansión por fluoroscopia (C). Aortografía con regurgitación ligera resultante (D).

Se procedió al control angiográfico a nivel de la bifurcación de las arterias ilíacas, sin documentar fugas o estenosis significativas en sitio de cierre, sin disección de femoral derecha. Retiramos el introductor arterial femoral izquierdo y colocamos *AngioSeal* 6 Fr considerando el procedimiento como exitoso, con un tiempo de fluoroscopia de 15:32 minutos, con uso de 75 ml de medio de contraste no iónico. Signos vitales previos al egreso de sala de Hemodinamia: presión arterial 120/75 mmHg; frecuencia cardíaca 72/min; frecuencia respiratoria 22/min; saturación periférica por oximetría de pulso 95%. Se traslada al servicio de Terapia Intensiva para continuar monitorización.

Seguimiento: Paciente con mejoría clínica paulatina; se logra el retiro de aminas vasoactivas tres días después de la TAVI. Asimismo, se consigue la extubación orotraqueal cinco días después del procedimiento, manteniéndose en estabilidad hemodinámica. Durante su seguimiento electrocardiográfico se documentó bloqueo aurícula-ventricular de primer grado (segmento PR de 240 ms) junto con bloqueo completo de rama izquierda del haz de His, mismo que requirió la colocación de marcapasos definitivo bicameral en modo DDDR, el cual se colocó al séptimo día posterior al implante valvular. A las veinticuatro horas se decide su egreso a domicilio para continuar seguimiento de manera ambulatoria.

Tres meses después, acude a cita de control, permaneciendo en clase funcional II NYHA. Se ejecutó control por ecocardiograma transtorácico que reportó un ventrículo izquierdo no dilatado con fracción de expulsión de 55%; aurícula izquierda levemente dilatada;

ventrículo derecho no dilatado, con engrosamiento parietal en reposo normal; patrón de llenado transtricuspídeo invertido; Doppler tisular con disfunción diastólica leve; prótesis percutánea en posición aórtica normofuncional con velocidad de 1.4 m/s, gradiente máximo 8 mmHg, gradiente medio 5 mmHg, jet de regurgitación intravalvular de grado leve; válvula tricúspide estructuralmente normal, sin estenosis, con regurgitación leve; válvula pulmonar estructuralmente normal, sin gradientes significativos, y PSAP 30 mmHg.

Discusión

La evolución tecnológica incluye al área de la salud, generando nuevas alternativas de diagnóstico y tratamiento para pacientes en contextos clínicos cada vez más complejos. La cardiología actual ha sido testigo de esta perenne innovación, en constante globalización y disponibilidad. La TAVI es un claro ejemplo de este rápido avance tecnológico, constituyendo una verdadera opción de manejo en pacientes considerados como inoperables, así como en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio.

En Francia, un equipo dirigido por el Dr. Alain Cribier implantó la primera válvula aórtica transcateéter en un ser humano (Cribier et al., 2002). Este grupo ya había reportado, 17 años antes, un intento de tratamiento no quirúrgico de la estenosis aórtica mediante valvuloplastia aórtica. Pese a los resultados inmediatos, pronto se vio que la valvuloplastia no era un tratamiento suficiente, debido a que 80% de los pacientes tratados presentaba reestenosis al cabo de un año, por lo que esta práctica fue rápidamente abandonada. Ante el fracaso de la valvuloplastia aórtica, la búsqueda de una solución se convirtió en un reto a vencer (Cribier, 2014). En 1999, el propio

Cribier fundó la empresa *Percutaneous Valve Technologies* (PVT), y tras la primera TAVI, la reacción internacional fue notoria. En 2004, *Edwards LifeSciences* (Irvine, California, EUA) compró la empresa PVT, lo que propició el desarrollo tecnológico de la válvula original.

Cinco años después del implante inicial, se empezó el primer ensayo aleatorizado, comparando esta nueva tecnología con la cirugía de recambio valvular, tratamiento de elección de la estenosis aórtica durante 50 años. El resultado fue el ensayo *PARTNER B* (Leon et al., 2010), que comparó el implante transcáteter con el tratamiento médico óptimo en los pacientes considerados inoperables debido al alto riesgo quirúrgico, obteniendo una reducción de la mortalidad por cualquier causa de 20% durante el primer año, y de 27% en el tercero, respecto a los pacientes sometidos al tratamiento médico convencional. Al mismo tiempo, el estudio *PARTNER A* (Smith et al., 2010) demostró la equivalencia entre el recambio valvular quirúrgico y el implante transcáteter en pacientes con elevado riesgo quirúrgico, demostrando que la mortalidad es menor cuando se somete a los pacientes de alto riesgo quirúrgico a implante transcáteter, en lugar del reemplazo quirúrgico, iniciando así la era de la TAVI.

Son numerosos los registros realizados alrededor del mundo con el fin de afianzar a los cada vez más variados dispositivos disponibles, y reforzar la indicación de la TAVI como el tratamiento de elección en pacientes de alto riesgo quirúrgico. Entre ellos, podemos encontrar los siguientes: *SOURCE* (Thomas et al., 2010), *CoreValve 18F* (Piazza et al., 2008), *UK TAVI* (Moat et al., 2011), *FRANCE 2* (Gilard et al., 2012), *GARY* (Hamm et al., 2014); el *REGISTRO ITALIANO*

(Ussia et al., 2012), o el *REGISTRO IBEROAMERICANO* (Muñoz-García et al., 2013). Consecuentemente, se efectuarían otros grandes registros evaluando el perfil de seguridad con base en las complicaciones asociadas a la implantación, en los cuales se demuestra una menor tasa basando la elección del dispositivo en criterios imagenológicos como el *SOURCE XT* (Thomas et al., 2010) y el *ADVANCE* (Linke et al., 2014).

Actualmente, la TAVI cuenta ya con un importante soporte científico que sustenta su aplicabilidad en la vida real con consistentes resultados a favor, tanto para pacientes con muy alto riesgo quirúrgico, como lo demuestra el registro *US CoreValve Extreme Risk Pivotal* (Popma et al., 2014), como en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio, demostrado en el estudio *PARTNER II* (Leon et al., 2016).

La tecnología que involucra la TAVI se encontró disponible en México a partir de 2012, y ésta se realiza en cada vez más centros hospitalarios de nuestro país de forma exponencial. El conocimiento y la capacitación necesarios se han desarrollado paulatinamente, con un número cada vez mayor de equipos de trabajo y de especialistas certificados en la realización de estos procedimientos.

La Cardiología en el estado de Veracruz se había mantenido como espectadora de toda esta ola de cambio hasta 2016, fecha en que se realizó la primera implantación de una válvula transcáteter. El caso aquí presentado cobra trascendencia debido a que se trató de un paciente en estado crítico, en fase terminal de la estenosis aórtica, con importante compromiso hemodinámico, con muy alto riesgo de mortalidad quirúrgica (STS 8.1%, Euroscore II 22.9%), y rechazado por la gravedad del

cambio valvular aórtico quirúrgico. Un paciente que, antes de 2012, hubiera sobrellevado la evolución natural de la enfermedad, llegando incluso al fallecimiento. Sin embargo, le fue implantada una prótesis aórtica percutánea auto-expandible, desarrollando trastornos del ritmo (bloqueo aurícula-ventricular de primer grado y bloqueo de rama izquierda del haz de His, esta última la alteración eléctrica más comúnmente asociada a TAVI) que requirieron la colocación de marcapasos definitivo, complicación asociada hasta en 25% de los pacientes a quienes se implanta la válvula *CoreValve* (Lopez-Aguilera et al., 2016). Esta complicación eléctrica no representó un obstáculo para una rápida evolución hacia la mejoría clínica y hemodinámica.

Después de tres meses de seguimiento ecocardiográfico, pudo observarse una mejoría de la función ventricular, así como un ventrículo izquierdo no dilatado y sin alteraciones en la movilidad global o segmentaria, aspecto de mejora aún no evaluado de manera prospectiva en grandes poblaciones, pero ya con registros iniciales (Dobson L et al., 2015). Podemos inferir que, en casos como éste, la TAVI mejora la función ventricular global, al cambiar de manera inmediata la hemodinámica ventricular, cambio que comienza a gestarse a corto y mediano plazos, produciendo la mejoría clínica inmediata de nuestro paciente.

En cuanto al pronóstico, el estudio PARTNER A reportó que no hubo diferencias entre TAVI y cambio valvular quirúrgico respecto a la mortalidad (a los 30 días, 3.4% frente a 6.5%, $p=0.07$; al año, 24.2% frente a 26.8%, $p=0.44$; a los 2 años, 34% frente a 35%; $p=0.78$), la necesidad de rehospitalización, o la situación funcional a partir de los seis meses (Svensson et al., 2014). Los resultados de la cohorte B corresponden a pacientes inoperables aleatorizados a TAVI o tratamiento médico. Los resultados fueron superiores en el grupo de TAVI, con una marcada reducción de la mortalidad al año (30.7% frente a 50.7%; con TAVI, $HR=0.55$; $p<0.001$), que se mantenía en el seguimiento a los dos años (43.3% frente a 68%; $p<0.001$). Ello supone una disminución de 20% de la mortalidad por cualquier causa después de un año de seguimiento. A estos resultados de alivio, se añade la mejora relevante en la calidad de vida y en el estado funcional obtenidos en los pacientes tratados con TAVI, con una mejora significativa de la clase funcional de la NYHA (I-II el 75%, frente al 42%; $p<0.001$) (Leon et al., 2010). Los mismos resultados se observan también en el estudio *US COREVALVE* (Adams et al., 2014), que nos orientan en el pronóstico de nuestro paciente.

Conclusiones

Con los datos disponibles en la actualidad, derivados de registros observacionales y ensayos aleatorizados, se puede afirmar que la TAVI es el tratamiento de elección para los pacientes con estenosis aórtica grave sintomática considerados como inoperables y con esperanza de vida mayor a un año. En los pacientes con alto riesgo quirúrgico, la TAVI ha demostrado no ser inferior al cambio valvular quirúrgico, por lo que se considera una alternativa terapéutica válida a la cirugía. Incluso, su indicación actual se extiende a pacientes con riesgo quirúrgico intermedio.

Se expone aquí el primer caso de TAVI realizado y reportado en el estado de Veracruz, experiencia terapéutica inicial que seguirá ampliándose a los pacientes con estenosis aórtica severa. Este tratamiento constituye un acercamiento de nuestros equipos de trabajo a esta tecnología, afianzando el concepto de *Heart Team*, facilitando un enfoque cardiológico y quirúrgico integral en beneficio de los pacientes que requieran de una intervención de alta complejidad.

Agradecimientos

A los servicios de Hemodinámica y Cardiología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”; igualmente, a los servicios de Cardiología, Hemodinámica y Medicina Interna del Hospital Regional Veracruz del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), por su apoyo profesional y cordial, por las facilidades prestadas por la institución para llevar a cabo este trabajo, así como el financiamiento obtenido para ello.

Responsabilidades éticas

Los autores declaran que para esta investigación:

- No se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.
- Se siguieron los protocolos del centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes, que garantizan la confidencialidad y anonimato de la paciente.
- Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo, mismo que obra en poder del autor de correspondencia
- No tienen ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

Adams, D., Popma, J., Reardon, M., Yakubov, S., Coselli, J., Deeb, G., et al. (2014). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med*, 370(1790), 8.

Cervantes, J. (2002). 50 Aniversario de la implantación de la primera válvula aórtica. *Arch Cardiol Mex*, 72(187), 91.

Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., et al. (2002). Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation*, 106(3006), 8.

Cribier, A. (2014). The Odyssey of TAVR from Concept to Clinical Reality. *Texas H Institute Journal*, 41(125), 30.

Dobson, L., Musa, A., Fairbairn, T., Uddin, A., Blackman, D., Ripley, D., et al. (2015). CMR Assessment of Longitudinal Left Ventricular Function Following Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) for Severe Aortic Stenosis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 17(Suppl 1), 180.

Edwards, J. (1961). Calcific Aortic Stenosis: Pathologic Features. *Proc Staff Mett Mayo Clin*, 36(441), 51.

Gilard, M., Eltchaninoff, H., Lung, B., Donzeau-Gouge, P., Chevreul, K., Fajadet, J., et al. (2012). FRANCE 2 Registry of Transcatheter Aortic-Valve Implantation in High-Risk Patients. *N Engl J Med*, 366(1705), 15.

Grube, E., Schuler, G., Buellesfeld, L., Gerckens, U., Linke, A., Wenaweser, P., et al. (2007). Percutaneous Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis in High-Risk Patients Using the Second- and Current Third-Generation Self-Expanding CoreValve Prosthesis: Device Success and 30-Day Clinical Outcome. *J Am Coll Cardiol*, 50(69), 76.

Hamm C., Möllmann, H., Holzhey, D., Beckmann, A., Veit, C., Figulla, H., et al. (2014). The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J*, 35(1588), 98.

Leon, M., Smith, C., Mack, M., Miller, D., Moses, J., Svensson, L., et al. (2010). Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*, 363(1597), 607.

Leon, M., Smith, C., Mack, M., Makkar, R., Svensson, L., Kodali, S., et al. (2016). Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*, 374(1609), 20.

Linke, A., Wenaweser, P., Gerckens, U., Tamburino, C., Bosmans, J., Bleiziffer, S., et al. (2014). Treatment of Aortic Stenosis with a Self-Expanding Transcatheter Valve: The International Multi-Centre ADVANCE Study. *Eur Heart J*, 35(2672), 84.

López-Aguilera, J., Segura, J., Mazuelos, F., Suárez de Lezo, S., Ojeda, S., Álvarez-Ossorio, M., et al. (2016). Modificación de la conducción auriculoventricular tras el implante de prótesis aórtica CoreValve. *Rev Esp Cardiol*, 69(28), 36.

Lung, B., Baron, G., Butchart, E., Delahaye, F., Gohlke-Barwolf, C., Levang, O. (2003). A Prospective Survey of Patients with Valvular Heart Disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 24(1231), 43.

Lung, B., Cachier, A., Baron, G., Messika-Zeitoun, D., Delahaye, F., Tornos, P., et al. (2005). Decision-Making in Elderly Patients with Severe Aortic Stenosis: Why are so Many Denied Surgery? *Eur Heart J*, 26(2714), 20.

Moat, N., Ludman, P., De Belder, M., Bridgewater, B., Cunningham, A., Young, C., et al. (2011). Long-Term Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Implantation in High-Risk Patients with Severe Aortic Stenosis: the UK TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 58(2130), 8.

Muñoz-García, A., Del Valle, R., Trillo-Nouche, R., Elízaga, J., Gimeno, F., Hernández-Antolín, R., et al. (2013). The Ibero-American Transcatheter Aortic Valve Implantation Registry with the CoreValve Prosthesis. Early and Long-Term Results. *Int J Cardiol*, 169(359), 65.

Nkomo, V., Gardin, J., Skelton, T., Gottdiener, J., Scott, C., Enriquez-Sarano, M. (2006). Burden of Valvular Heart Diseases: A Population-Based Study. *Lancet*, 368(1005), 11.

Piazza, N., Grube, E., Gerckens, U., Den Heijer, P., Linke, A., Luha, O., et al. (2008). Procedural and 30-Day Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Implantation Using the Third Generation (18F) CoreValve Revalving System: Results from the Multicentre, Expanded Evaluation Registry 1-Year Following CE Mark Approval. *EuroIntervention*, 4(242), 9.

Roberts, W. (1970). Anatomically Isolated Aortic Valvular Disease: The Case Against its Being of Rheumatic Etiology. *Am J Med*, 49(151), 9.

Selser, A. (1987). Changing Aspects of the Natural History of Valvular Aortic Stenosis. *New Engl J Med*, 317(91), 8.

Smith, C., Leon, M., Mack, M., Miller, D., Moses, J., Svensson, L., et al. (2011). Transcatheter Versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*, 364(2187), 98.

Stephenson, L. (2008). *History of Cardiac Surgery. Surgery in the adult*. New York, EUA, McGraw-Hill Book Co.

Svensson, L., Blackstone, E., Rajeswaran, J., Brozzi, N., Leon, M., Smith, C., et al. (2014). Comprehensive Analysis of Mortality among Patients Undergoing TAVR: Results of the PARTNER Trial. *J Am Coll Cardiol*, 64(158), 68.

Schwarz, E., Bauman, P., Manthey, J., et al. (1982). The Effect of Aortic Valve Replacement on Survival. *Circulation*, 66, 1105(10).

Thomas, M., Schymik, G., Walther, T., Himbert, D., Lefèvre, T., Treede, H., et al. (2010). Thirty-Day Results of the SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: a European Registry of Transcatheter Aortic Valve implantation using the Edwards SAPIEN Valve. *Circulation*, 122(62), 9.

Ussia, G., Barbanti, M., Petronio, A., Tarantini, G., Etti, F., Colombo, A., et al. (2012). Transcatheter Aortic Valve Implantation: 3-Year Outcomes of Self-Expanding CoreValve Prosthesis. *Eur Heart J*, 33(969), 76.

Wood, P. (1958). Aortic Stenosis. *Am J Cardiol*, 1(553), 71.

Fundamentos de Citometría de flujo: Su aplicación diagnóstica en la investigación biomédica y clínica

Pérez-Lara Jocelyn Carolina^{1,2}
 Santiago-Cruz Wendolaine^{1,2}
 Romero-Ramírez Héctor³
 Rodríguez-Alba, Juan Carlos^{1,2,4}

Introducción

Anton Van Leeuwenhoek fue la primera persona en observar y describir una célula viva a través de microscopios que constaban de un lente ocular con capacidad de realizar hasta 250 aumentos (Backer & Robertson, 2016). Gracias a la genialidad de Leeuwenhoek, hoy sabemos que los seres vivos somos organismos constituidos por diferentes tipos celulares con funciones específicas que trabajan en conjunto para mantener una homeostasis. Sin embargo, ello no podría conocerse sin las herramientas que nos permitan observar, reconocer y clasificar el comportamiento de cada una de las células. Los microscopios nos permiten identificar a las células de acuerdo con su morfología; sin embargo, existen células que morfológicamente son idénticas, pero funcionalmente diferentes, como es el caso de los linfocitos. Estos últimos pueden registrarse en el microscopio óptico mediante una simple tinción de Wright; no obstante, sería imposible discernir entre un linfocito T y un linfocito B. Es aquí donde la citometría de flujo toma relevancia y se encarga de resolver este problema.

La citometría de flujo es una técnica de análisis que permite identificar a diferentes poblaciones celulares simultáneamente, así como obtener gran información de ellas dependiendo de las proteínas que se expresen. En la siguiente revisión se mostrará el fundamento de la citometría de flujo y sus aplicaciones.

<https://doi.org/10.25009/rmuv.2018.2.59>

¹Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz. México

²Unidad de Citometría de Flujo, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz. México

³Departamento de Biomedicina Molecular, CINVESTAV-IPN, CDMX, México

⁴Autor de correspondencia: carlorodriguez@uv.mx jcra19@yahoo.com

Recibido: 30/11/2018

Aceptado: 8/12/2018

Definición

La citometría de flujo es una tecnología que permite analizar y cuantificar de manera simultánea múltiples características celulares a medida que son transportadas en un fluido e incididas por un haz de luz. El citómetro de flujo mide el tamaño y la granularidad de la célula, así como la fluorescencia relativa de la misma. Estas características se determinan usando un sistema óptico acoplado a un procedimiento electrónico que graba la manera en que la célula dispersa el haz de luz y emite fluorescencia (Marti, Stetler-Stevenson, Bleasing, & Fleisher, 2001).

¿Cómo funciona el citómetro de flujo?

Un citómetro de flujo se encuentra compuesto por tres principales sistemas, el de fluidos, el óptico, y el electrónico (Figura 1) (Shapiro, 2003). En este apartado se abordará con detalle en qué consiste cada uno de ellos.

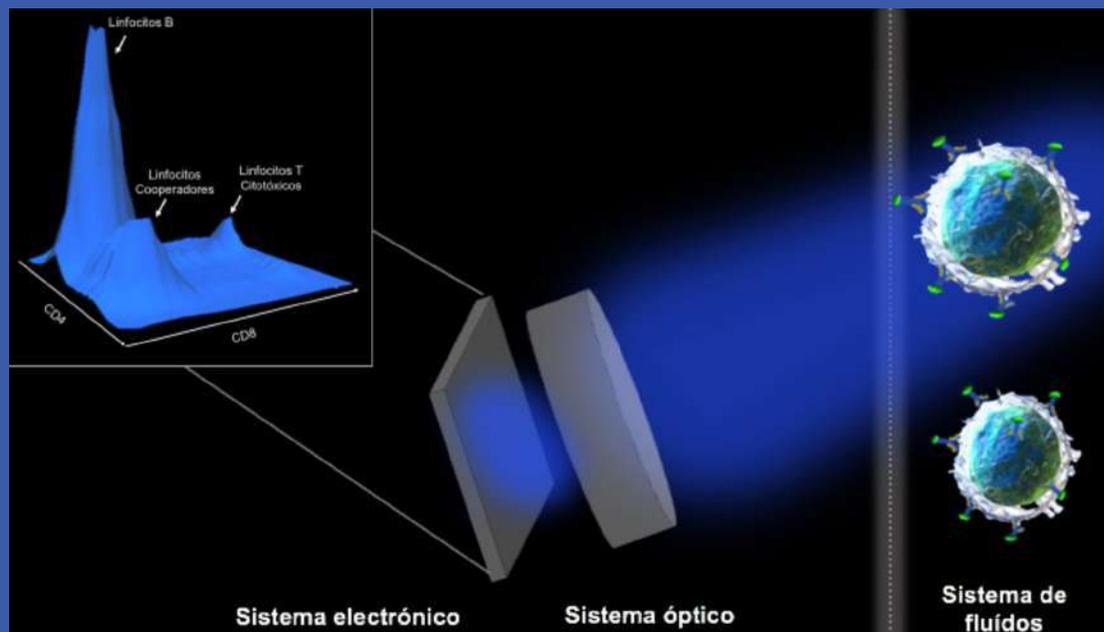


Figura 1. Componentes de un citómetro de flujo. Éste se integra por tres sistemas: el sistema de fluidos, que se encarga de transportar las células hacia el haz de luz; el sistema óptico, compuesto por láseres y detectores que registran la luz emitida por la célula, y un sistema electrónico que recibe las señales luminosas y las codifica en gráficos.

Sistema de fluidos

Su principal función es alinear y transportar a las células dentro de una cámara de flujo hacia el haz de luz; por tanto, es necesario que la muestra se encuentre suspendida en un fluido (Hoffman, 2008). Para lograrlo, se aplica una propiedad hidrodinámica, que consiste en la inyección de la muestra en el centro de una corriente de fluido envolvente, el cual puede ser agua o un buffer de fosfatos. Lo anterior se logra porque la presión de la muestra es mayor que la presión del líquido envolvente. Gracias a este sistema, las células pueden ser alineadas en “fila india”, y de esta manera se asegura que el haz de luz incida sobre una célula a la vez (Hoffman, 2008).

Sistema óptico

El sistema óptico está compuesto por láseres y filtros, que se encargan de iluminar a las células y dirigir las señales resultantes hacia los detectores apropiados. Las células, al ser incididas por el láser, tendrán la capacidad de dispersar la luz de acuerdo con su tamaño y su granularidad. En caso de que la luz se disperse frontalmente, se obtendrá un parámetro denominado FSC (forward scatter), que indica el tamaño de la célula (Figura 2) (Hawley & Hawley, 2004; Shapiro, 2003). Por tal motivo, aquellas células marcadas con fluorocromos serán excitadas por el láser y la luz será dirigida hacia un detector, el cual recibirá la longitud de onda emitida por la excitación del fluorocromo.

Gracias a este sistema, se puede conocer el tamaño y la granularidad de la célula, así como las proteínas que se expresan (marcadores), permitiendo así la identificación de diferentes tipos celulares. A medida que el citómetro posea más detectores, mayor será su capacidad para identificar poblaciones celulares (Hoffman, 2008).

Sistema electrónico

Una vez que la señal luminosa es generada cuando el haz de luz incide en la célula, ésta debe traducirse en señales electrónicas. El sistema electrónico consta de sensores luminosos como fotodiodos y fotomultiplicadores, que tienen la finalidad de convertir los fotones en electrones y éstos, a su vez, en corriente eléctrica. De este modo, la señal eléctrica es recibida por la computadora y traducida en gráficos e histogramas (Marti et al., 2001).

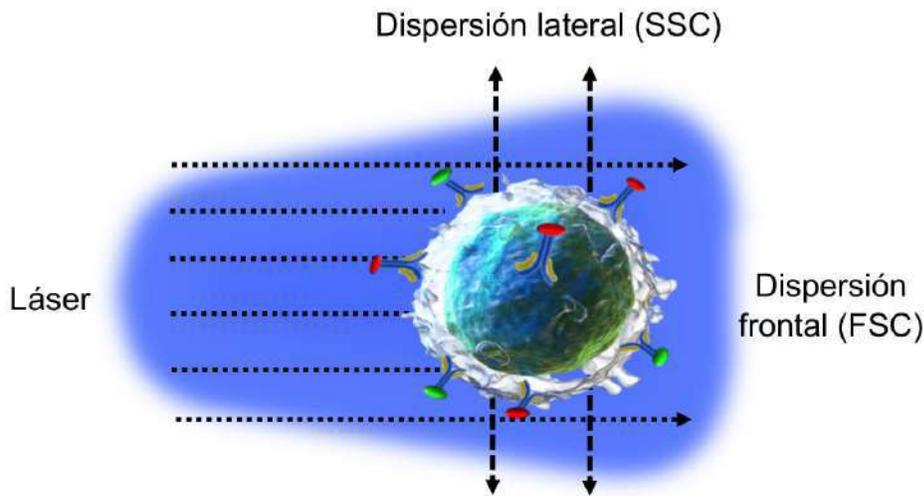


Figura 2. Dispersión de luz. La imagen representa la dispersión de la luz emitida una vez que el haz de luz incidió sobre la membrana celular. La desviación frontal de la luz determina el tamaño celular (FSC) mientras que la dispersión lateral determina la complejidad (SSC).

Anticuerpos monoclonales acoplados a fluorocromos

Como se mencionó anteriormente, el marcaje celular con anticuerpos monoclonales acoplados a fluorocromos, representa un paso crucial para la identificación de subtipos celulares mediante el uso de la técnica de citometría de flujo (Barberena, Ríos, & Muñiz, 2014). Los anticuerpos monoclonales permiten detectar y “etiquetar” poblaciones específicas de células. Esta tecnología consiste en la creación de un anticuerpo que sea capaz de unirse a una estructura específica (antígeno), mismo que se expresa en el tipo celular que se requiere identificar. Adicionalmente, este anticuerpo debe contener una unión covalente a un fluorocromo, que emitirá luz fluorescente cuando sea excitado por el láser (Mao & Mullins, 2010); de este modo, la célula se “tiñe” y facilitará la identificación de las células que se unieron al anticuerpo o marcador.

Gracias al avance de la ciencia, hoy en día se cuenta con una gran cantidad de anticuerpos acoplados a fluorocromos que, cuando son excitados, emiten fluorescencia a diferentes longitudes de onda. Por ejemplo, algunas moléculas emitirán luz verde, naranja, azul, roja o amarilla, dependiendo del fluorocromo seleccionado. Ello permitirá estudiar di-

versas poblaciones celulares a la vez. Es importante mencionar que, dependiendo del modelo de citómetro de flujo que se utilice, será la cantidad de colores que se puedan leer simultáneamente. En la Unidad de Citometría de Flujo del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Veracruzana, se encuentra un citómetro de flujo capaz de detectar hasta 16 parámetros diferentes, lo que permite obtener suficiente información para analizar y caracterizar diversas poblaciones celulares (Figura 4).

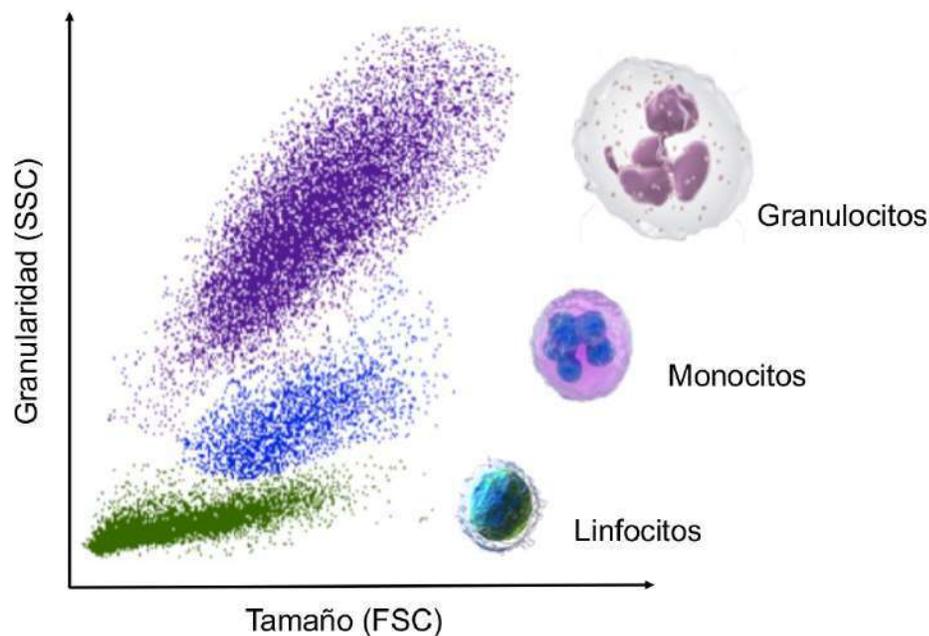


Figura 3. Identificación de leucocitos de sangre periférica de acuerdo con su tamaño y granularidad. Los linfocitos son células pequeñas y poco granulares por lo que se representan cerca del origen; le siguen los monocitos con un tamaño y granularidad mayor y finalmente, los granulocitos, que son las células de mayor tamaño y complejidad.

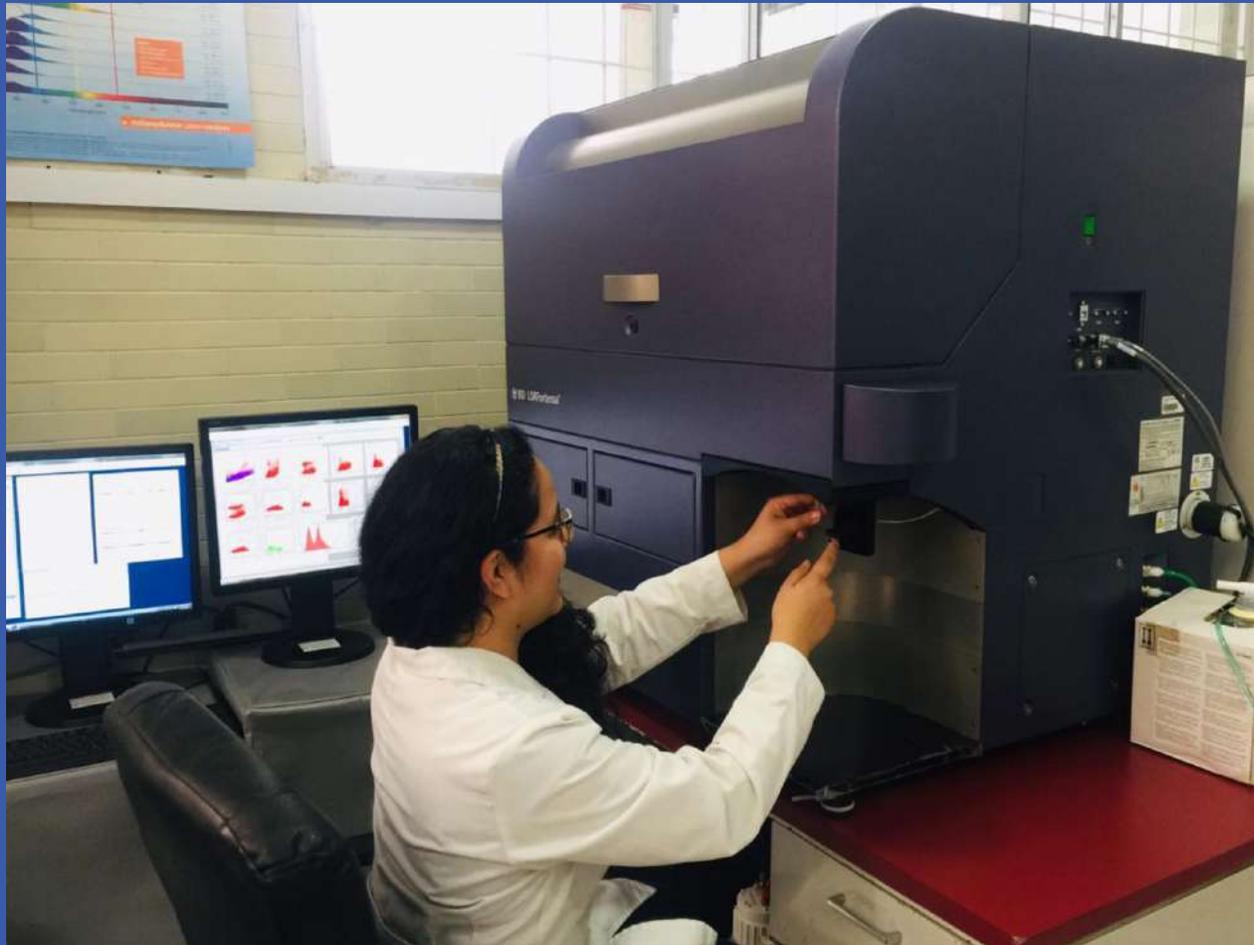


Figura 4. Alumna del Doctorado en Ciencias de la Salud adquiriendo muestras en el Citómetro de flujo BD LSRFortessa.

Análisis de resultados

Los resultados obtenidos pueden ser representados mediante diferentes estilos, desde una gráfica de puntos hasta una figura tridimensional; la clave se centra en seleccionar los gráficos que reflejen los resultados con precisión y sin generar confusiones. A continuación se describen las representaciones más utilizadas en esta área:

Gráfico de puntos: Este gráfico muestra la relación entre dos marcadores diferentes y muestra a cada punto como un evento (se define como evento a cualquier partícula que haya sido excitada por el láser). Por tal motivo, el desplazamiento de los puntos hacia la derecha indica la expresión de un marcador X, mientras que el desplazamiento de los puntos hacia arriba, muestra la expresión de un marcador Y (Figura 5).

Gráficos de densidad: Estos gráficos, además de representar a las poblaciones con base en la expresión de dos marcadores, muestran la frecuencia relativa (densidad) de las poblaciones; por ejemplo, las poblaciones con mayor número de eventos se representan mediante tonos de gris más intenso (gráfico de zebra), mediante colores cercanos al naranja (gráfico pseudocolor), o mediante líneas (gráfico de contornos) (Figura 5).

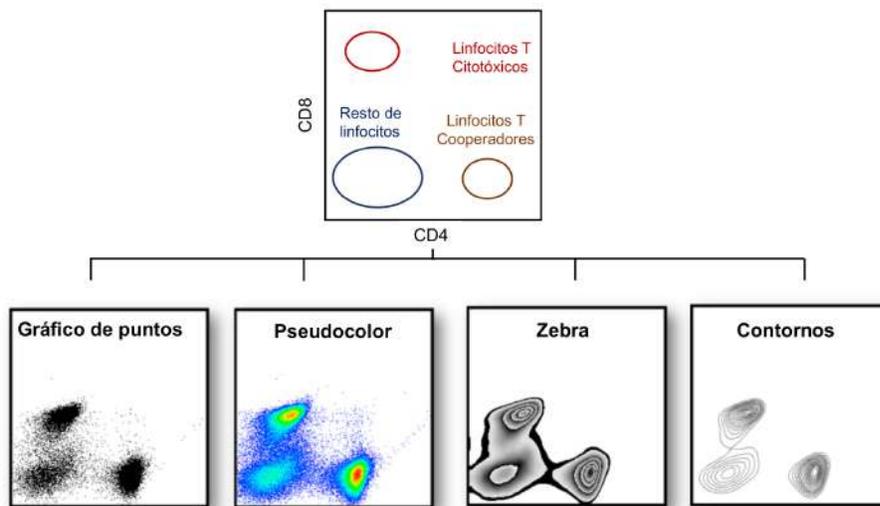


Figura 5. Gráficos de puntos y de densidad. La figura muestra las poblaciones de linfocitos T cooperadores y linfocitos T citotóxicos, representadas en gráfico de puntos, pseudocolor, zebra y contornos.

Histogramas: Los histogramas muestran la intensidad de expresión de un marcador versus el número de eventos. El desplazamiento de la curva hacia la derecha indica mayor expresión del marcador, mientras que la altura del pico indica la frecuencia de las células capturadas (Figura 6). En este sentido, es importante recalcar que el área bajo la curva contiene a las células que se están analizando.

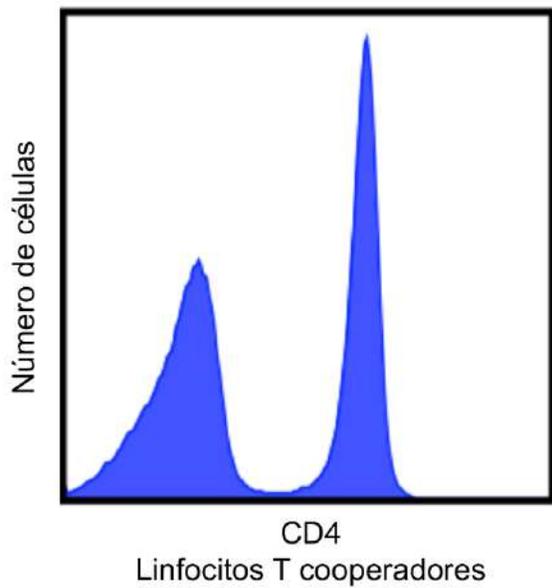


Figura 6. Histogramas. En el histograma se observan dos picos; el pico de la derecha representa a las células positivas para el marcador de linfocitos T cooperadores CD4, mientras que el de la izquierda muestra las células negativas para este marcador. Se observa que el pico de la derecha es más alto que el de la izquierda; por tanto, existe un mayor número de linfocitos que expresan al marcador CD4 (T cooperadores), con respecto a aquellos que no lo expresan

Gráficos 3D: Este tipo de gráficos permite comparar a las poblaciones con respecto a la expresión de tres marcadores diferentes y la frecuencia relativa (Figura 7 B). Los histogramas también pueden ser representados en gráficos de 3D, lo que permite la comparación de la expresión de dos marcadores diferentes versus el número de eventos (Figura 7 A).

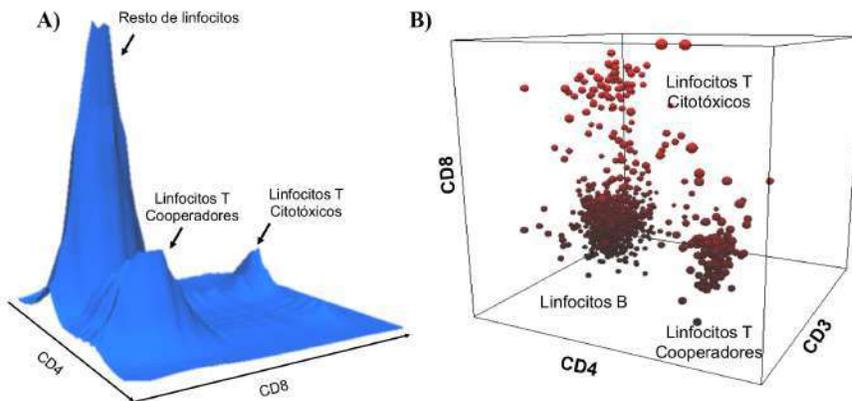


Figura 7. Gráficos tridimensionales. A) Histograma tridimensional que identifica las poblaciones de linfocitos T cooperadores y linfocitos T Citotóxicos, de acuerdo con la expresión de CD4 y CD8; la altura de los picos indica el número de células registradas. B) Dot plot tridimensional que muestra a las poblaciones de linfocitos B (por exclusión), linfocitos T Cooperadores y linfocitos T Citotóxicos, de acuerdo con la expresión de CD3, CD4 y CD8.

Aplicaciones de la citometría de flujo

Por tratarse de una técnica de identificación y cuantificación específica de células, la citometría de flujo facilita el diagnóstico o seguimiento de patologías como leucemias, linfoma, inmunodeficiencia primaria, monitoreo del estado hematológico de pacientes con infección de VIH, así como la detección de células cancerosas o tumorales (Bürgisser et al., 1999; Lacombe et al., 1997) as defined by CD28 and CD38 expression, and plasma viraemia and CD4+ T cells in HIV-1 infection was investigated. In a cross-sectional study of 46 patients with either no or stable anti-retroviral treatment, there was a strong negative correlation between the percentage of CD8+CD28- and the percentage of CD4+ T cells ($r = -0.75$, $P < 0.0001$). Adicionalmente, esta herramienta permite analizar funciones celulares como la proliferación, la fagocitosis y la apoptosis, por mencionar algunas. Lo anterior es posible gracias a que en el mercado existen diversas moléculas fluorescentes que se incorporan cuando las células realizan este tipo de funciones. Por ejemplo, para determinar la proliferación celular, las células pueden ser teñidas por medio de una molécula fluorescente denominada éster de succinimidil-carboxifluoresceína (CFSE), la cual se incorpora al interior de la célula, y ésta es diluida cuando la célula entra en proliferación, es decir, la reducción en la fluorescencia de la molécula indica mayor proliferación celular (Quah & Parish, 2010).

Por otra parte, la citometría de flujo también permite identificar, caracterizar y separar poblaciones celulares (Mattanovich & Borth, 2006). Los equipos que pueden realizar este trabajo se denominan Cell Sorters. En la clínica, esta técnica tiene una importante función en la purificación de células que posteriormente serán transplantadas a pacientes con ciertas patologías. Tal es el caso de la nueva terapia aprobada por la FDA para tratar linfoma de linfocitos B, la cual consiste en el trasplante de linfocitos T con receptores de antígeno modificados (CAR-T, por sus siglas en inglés) (Androulla & Lefkothea, 2018; Schuster et al., 2017). Este proceso implica purificar los linfocitos T del paciente y modificarlos genéticamente para expresar un receptor de superficie específico para un antígeno de cáncer, que a su vez se encuentra fusionado con un dominio proteico que activa al linfocito T. Posteriormente, los linfocitos CAR-T se expanden y se reinfunden en el paciente como una inmunoterapia para atacar a células cancerosas (Androulla & Lefkothea, 2018).

Es importante señalar que la citometría no se limita al estudio de células, pues por medio de esta técnica también se puede conocer la cantidad de RNA o DNA que posee una célula, lo cual tiene una alta aplicación en el pronóstico de diversos tipos de cáncer (Nunez, 2001).

Actualmente, la citometría de flujo es una poderosa herramienta para el diagnóstico, clasificación y determinación del pronóstico de diversas enfermedades; no obstante, es imprescindible vincular la investigación biomédica con la investigación clínica, y de esta manera, fortalecer la caracterización de nuevas poblaciones celulares que se encuentren implicadas en el desarrollo de estas patologías.



Referencias Bibliográficas:

Androulla, M. N., & Lefkothea, P. C. (2018). CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 19(1), 5–18. <https://doi.org/10.2174/1389201019666180418095526>

Backer, J., & Robertson, L. (Lesley A. (2016). Antoni van Leeuwenhoek : master of the minuscule.

Barberena, E. C., Ríos, E. C., & Muñiz, A. R. O. (2014). Manual de prácticas de laboratorio de Citometría de Flujo. Retrieved from <http://publicacionescbs.izt.uam.mx/DOCS/MCF.pdf>

Bürgisser, P., Hammann, C., Kaufmann, D., Battegay, M., Rutschmann, O. T., & STUDY, T. S. H. C. (1999). Expression of CD28 and CD38 by CD8+ T lymphocytes in HIV-1 infection correlates with markers of disease severity and changes towards normalization under treatment. *The Swiss HIV Cohort Study. Clinical and Experimental Immunology*, 115(3), 458–463. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00818.x>

Hawley, T. S., & Hawley, R. G. (2004). *Flow cytometry protocols*. Humana Press.

Hoffman, R. A. (2008). Flow Cytometry: Instrumentation, Applications, Future Trends and Limitations. In *Standardization and Quality Assurance in Fluorescence Measurements II* (pp. 307–342). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/4243_2008_037

Lacombe, F., Durrieu, F., Briais, A., Dumain, P., Belloc, F., Bascans, E., ... Bernard, P. (1997). Flow cytometry CD45 gating for immunophenotyping of acute myeloid leukemia. *Leukemia* (Vol. 11). Retrieved from <https://www.nature.com/articles/2400847.pdf?origin=ppub>

Mao, S.-Y., & Mullins, J. M. (2010). Conjugation of Fluorochromes to Antibodies. In *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.) (Vol. 588, pp. 43–48). https://doi.org/10.1007/978-1-59745-324-0_6

Marti, G. E., Stetler-Stevenson, M., Bleesing, J. J., & Fleisher, T. A. (2001). Introduction to flow cytometry. *Seminars in Hematology*, 38(2), 93–99. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309691>

Mattanovich, D., & Borth, N. (2006). Applications of cell sorting in biotechnology. *Microbial Cell Factories*, 5, 12. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-5-12>

Nunez, R. (2001). DNA measurement and cell cycle analysis by flow cytometry. *Current Issues in Molecular Biology*, 3(3), 67–70. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488413>

Quah, B. J. C., & Parish, C. R. (2010). The use of carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester (CFSE) to monitor lymphocyte proliferation. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, (44). <https://doi.org/10.3791/2259>

Schuster, S. J., Svoboda, J., Chong, E. A., Nasta, S. D., Mato, A. R., Anak, Ö., ... June, C. H. (2017). Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *New England Journal of Medicine*, 377(26), 2545–2554. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708566>

Shapiro, H. M. (2003). *Practical Flow Cytometry*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/0471722731>

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y SÍNDROME METABÓLICO ENTRE PROFESIONALES DE ENFERMERÍA

Risk factors to develop Diabetes Mellitus Type 2 and Metabolic Syndrome in Nursing Professionals

Sotera Alondra Aguilar Cerecedo¹
 María del Carmen Santes Bastián²
 Erika Mayte Del Ángel Salazar²
 Blanca Lavoignet Acosta²
 Higinio Fernández Sánchez³

Resumen

Introducción: En México, la diabetes mellitus tipo 2 es una de las amenazas de mayor crecimiento para la salud pública. El profesional de enfermería constituye una de las poblaciones en riesgo. **Objetivo:** Describir los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico entre profesionales de enfermería. **Material y métodos:** Se utilizó un diseño cuantitativo, no experimental, de tipo descriptivo y correlacional. La población se conformó por 107 enfermeros; se obtuvo una muestra a conveniencia de 51 participantes. Se aplicó el cuestionario validado de Factores de Riesgo de Tomietto y Lindstrom 2001. Para el análisis de los datos se usó la estadística descriptiva e inferencial, y se obtuvieron frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y correlación de Spearman. **Resultados:** Respecto al sexo, 96% se integra por mujeres, con una media de edad de 41.2 años; una media de índice de masa corporal de 26.7kg/m²; glucosa capilar con una media de 96.6 mg/dl; en la tensión arterial sistólica se obtuvo una media de 107.3 mmHg. Los resultados demostraron que 18 % de los profesionales de enfermería tiene riesgo de presentar el síndrome metabólico. Existe una correlación entre el perímetro abdominal y la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, $r=.627$, $p=.001$; asimismo, hay una baja correlación entre la glucosa y la posibilidad de padecer diabetes mellitus tipo 2, $r=.440$, $p=.001$. De manera similar, existe una correlación entre la tensión arterial sistólica y el riesgo para presentar diabetes mellitus tipo 2, $r=.392$, $p=.004$. **Conclusiones:** Se encontró

<https://doi.org/10.25009/rmuv.2018.2.26>

¹Pasante de la Maestría en Enfermería. Enfermera del ISSSTE, email: alondra_aguilar_cerecedo@hotmail.com

²Doctorado en Ciencias de la Salud en el Trabajo, Docente de Tiempo Completo UV.

³Maestro en Enfermería, Docente de la UV.

Recibido: 12/10/2017

Aceptado: 20/11/2018

una relación significativa entre el nivel de factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, con los indicadores de riesgo de síndrome metabólico, a saber: tensión arterial sistólica elevada, glucosa anormal y perímetro abdominal.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 2, Enfermeros, Factores de Riesgo, Salud Pública, Síndrome Metabólico.

Abstract:

Introduction: In Mexico, diabetes mellitus type 2 is one of the fastest growing public health threats. Nurses might be at risk of suffering the disease. **Objective:** To describe the risk factors in developing diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome in nursing professionals. **Material and methods:** A quantitative, non-experimental, descriptive and correlational design was used. A total sample size of 51 participants were included using a non-probability sampling technique (convenience sampling). The Risk Factors questionnaire by Tomietto and Lindstrom 2001 was used to assess the variable risk factors. For the analysis of the data descriptive and inferential statistics were used; frequencies, percentages, measures of central tendency and the Spearman correlation test. **Results:** Regarding the sex, 96% were women, an age average of 41.2 years, a body mass index with an average of 26.7kg/m², glucose levels with an average of 96.6 mg/dl, average arterial blood pressure of 107.3mmHg. The results showed that 18% of nursing professionals are at risk for developing metabolic syndrome. There were correlations between the abdominal perimeter ($r = .627, p = .001$), blood glucose ($r = .440, p = .001$) and systolic blood pressure ($r = .392, p = .004$), and the risk of developing type 2 diabetes mellitus. **Conclusions:** We found a significant relationship between the level of risk factors to develop type 2 diabetes mellitus, with the risk indicators of metabolic syndrome, which are elevated systolic blood pressure, abnormal blood glucose levels and high abdominal perimeter.

Key words: Diabetes Mellitus, Nurses, Metabolic Syndrome, Public Health, Risk Factors,

Introducción

En los últimos años, la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) se ha convertido en un problema de salud pública en todo el mundo (Green, Brancati y Albright, y Primary Prevention of Diabetes Working Group,

2012). La Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en Inglés), (WHO, 2017), señaló que en el año 2015, se presentaron 1.6 millones de muertes directamente relacionadas con la diabetes, y estimó que para el año 2030, ésta se ubicará en el séptimo lugar dentro de las principales causas de mortalidad. En México, la DM2 ocupa uno de los primeros lugares en morbilidad y mortalidad tanto en hombres como en mujeres (Secretaría de Salud, 2016).

De acuerdo con la Teoría de la Diabetes, la DM 2 se presenta cuando aparecen la hiperglucemia y la glucosuria (Woodyatt, 1940). Además, supone que el síndrome metabólico se caracteriza por la presencia persistente de glucosuria e hiperglucemia. Por otro lado, la Norma Oficial Mexicana 015 (NOM-015-SSA2-2010 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus), para poder diseñar, implementar y evaluar intervenciones de enfermería, define como factor de riesgo al atributo o exposición de una persona, población o medio, asociado a la probabilidad de la ocurrencia de un evento. Algunos factores de riesgo para desarrollar DM 2 son: sobrepeso; obesidad; sedentarismo; familiares de primer grado con diabetes; ≥ 45 años de edad; una circunferencia de cintura mayor de 80 cm en las mujeres, y 90 cm en los hombres; glucemia de riesgo para desarrollar complicaciones crónicas, ≥ 111 mg/dl en ayuno, y ≥ 140 mg/dl en el periodo postprandial inmediato. El hecho de tener un IMC ≥ 25 y ≤ 29.9 implica sobrepeso, y un IMC ≥ 30 km², obesidad.

Asimismo, el síndrome metabólico incrementa el riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2; el síndrome se define como la

constelación de anormalidades bioquímicas, fisiológicas y antropométricas que ocurren simultáneamente, y que pueden dar lugar a la resistencia a la insulina y al incremento del riesgo para desarrollar diabetes mellitus, una enfermedad cardiovascular, o ambas. Los criterios diagnósticos de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana 015-SSA2-2012, y que permiten medir el riesgo metabólico son: obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa o DM tipo 2, hipertensión arterial sistólica, y dislipidemia (hipertrigliceridemia y/o HDL bajo).

Huang, Pan, Wang, Kung, Chou y Tsai (2016), señalaron que los profesionales que laboran por turnos tienen mayor riesgo de desarrollar DM 2 y enfermedades metabólicas. En Chile, Serra y Leonardo (2013), reportaron que, en un grupo de 118 trabajadores de la salud, 48% laboraba por turnos, y que esta última condición confería un riesgo relativo mayor de 3,9 para presentar síndrome metabólico (IC 95% 1.78-8.4); en un segundo grupo de 215 trabajadores, el riesgo de presentar síndrome metabólico fue de 5.7 veces mayor para quienes actuaban por turnos (IC 95% 1.9-17.8). En este trabajo se analizó además el riesgo de presentar hipertensión arterial, que también era mayor en quienes trabajaban por turnos (RR 4.3, IC 95% 2.1-8.6).

En la actualidad, no hay evidencia científica suficiente que compruebe la relación directa entre síndrome metabólico y la actividad laboral en los profesionales de enfermería. A pesar de ello, se piensa que las condiciones de trabajo de estos profesionales pueden facilitar su aparición, debido a los malos hábitos alimentarios, causados por horarios irregulares en la alimentación, los trabajos nocturnos,

y las jornadas laborales por turnos (Perfeito, Palucci, Trevisan, Vivan, Do Carmo y Dalmas, 2015).

En México, los factores de riesgo para desarrollar DM 2 se han incrementado; el estudio de Cruz, González, Ayala, Vera, Vargas, Zarate et al. (2014), realizado en la ciudad de México, en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional la Raza, señaló que, de 216 enfermeras, 35.6% y 31.6%, respectivamente, presentaron sobrepeso y obesidad. Además, 4.1% tenía cifras mayores a 135/85 mmHg de presión arterial, y una media de 92.33 cm. de circunferencia de cintura.

Los profesionales de enfermería están comprometidos a convertirse en modelos en la adopción de conductas saludables, logrando con ello un beneficio para su salud, así como para la población a la que atienden; por lo tanto, es indispensable que estos profesionales comprueben los beneficios de cambios en su estilo de vida; de lo contrario, será difícil persuadir a la población de adoptar esas modificaciones (Nieves, Hernández, y Aguilar, 2011).

Se sabe que el profesional de enfermería representa uno de los pilares del equipo de salud para disminuir la prevalencia y las complicaciones de la diabetes DM 2, implementando estrategias clínicas y educativas que mantengan la salud de la población. Con ello, se hace evidente la importancia de identificar y eliminar los factores de riesgo que pudieran presentarse para padecer la enfermedad (Báez, Flores, Bautista, y Sánchez, 2011).

Según Chillopa, Campos, y Cruz (2011), es común que los profesionales de enfermería enfrenten serios problemas de salud, entre otros, sobrepeso y obesidad. Los autores del estudio encontraron que la mayoría de los participantes presentó exceso de peso, realizan poca actividad física, y tienen hábitos alimenticios inadecuados. Adicionalmente, reportaron que los trabajadores con obesidad demuestran menor tolerancia al esfuerzo, tienen un movimiento limitado, fuerza muscular disminuida, y dificultades en el equilibrio y para permanecer en la misma postura por tiempo prolongado.

En numerosos casos, estos profesionales desempeñan amplias jornadas de trabajo, y algunos tienen múltiples empleos, lo que les impide asumir hábitos de vida saludables; por ello, resulta fundamental concientizarlos. En virtud de lo anterior, la presente investigación tiene como objetivo describir los factores de riesgo que inciden en el desarrollo de DM 2, y su correlación con el síndrome metabólico en los profesionales de enfermería.

Material y métodos

Se trata de un estudio con diseño cuantitativo, descriptivo y correlacional, efectuado en un Hospital de segundo nivel de atención en Poza Rica, Ver., en el periodo de marzo a abril de 2017. La población de estudio se integró con 107 profesionales de enfermería que conforman la plantilla de la institución. La muestra incorporó a 51 enfermeras (os) por conveniencia. Los criterios de inclusión comprendieron al personal de enfermería de los turnos matutino, vespertino y nocturno, tanto de base como eventuales, sin tomar en cuenta

su antigüedad. Se excluyó a los profesionales de enfermería que no aceptaron participar en el estudio, los que ya presentaban diabetes mellitus tipo 2, y a las enfermeras embarazadas.

En el método de recolección de datos se utilizó el cuestionario de factores de riesgo de Tomietto y Lindstrom 2001, citado por Izquierdo, Boldo, y Muñoz (2010), que tiene un Alpha de Cronbach de 0.65. Consta de ocho ítems que consideran: la edad, el IMC, el perímetro de cintura, el ejercicio, la frecuencia del consumo de verduras o frutas, el consumo de medicamentos para la presión arterial, los valores de glucosa y los antecedentes de familiares con diabetes. Se califica el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en 10 años; si se obtiene de siete a 11 puntos se encuentra ligeramente elevado, estimando así que una de cada 25 personas desarrollará la enfermedad; si se cuenta entre 12 y 14 puntos posee un riesgo moderado, calculando que una de cada 6 personas desarrollará la enfermedad; si se ubica entre 15 y 20 puntos presenta un riesgo alto, considerándose que una de cada tres personas padecerá la enfermedad; con más de 20 puntos, se considera un riesgo alto, ya que en una de cada dos personas se producirá este padecimiento.

Para obtener el grado del riesgo de síndrome metabólico, se obtuvo el Índice de Masa Corporal (IMC), midiendo el peso y la talla, usando como instrumento una báscula con estadiómetro marca BAME modelo 425; se colocó a la persona de pie, con ropa ligera, y descalza para la medición de la estatura. El IMC se calculó utilizando la fórmula de Lambert Adolphe Quetelet ($IMC = \text{peso} / \text{talla} \times \text{talla}$); de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, la clasificación es: $IMC \geq 18.5$ y ≤ 24.9 kg/m², peso normal; $IMC \geq 25$ y ≤ 29.9 kg/m², sobrepeso; $IMC \geq 30$ kg/m², obesidad. Para medir el perímetro abdominal se empleó una cinta métrica graduada en centímetros, colocándola alrededor de la cintura al nivel del ombligo.

Para la toma de la glicemia capilar se utilizó como instrumento de medición un glucómetro de la marca OneTouch ultra 2, pidiendo a los profesionales que asistieran en ayunas para la toma de la misma; se considera glicemia en riesgo para desarrollar complicaciones crónicas >111 mg/dl en ayuno, y >140 mg/dl postprandial inmediato (NOM-015-SSA2-2010).

Para la medición de la presión arterial se empleó un baumanómetro anerode calibrado con estetoscopio, cuidando que los sujetos permanecieran sentados y con la espalda apoyada; el manómetro se colocó sobre el brazo izquierdo descubierto, apoyado al nivel del precordial y con la palma de la mano dirigida hacia arriba, y se les pidió mantener silencio durante la toma de la TA. La calificación fue: óptima (<120mmHg para tensión sistólica y <80mmHg para diastólica), normal (120 a 129 y 80 a 84 mmHg), y normal alta (130-139mmHg, y 85-89 mmHg). Se considera hipertensión etapa 1 cuando las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica se encuentran dentro de los rangos siguientes: (140 a 159 y 90 a 99 mmHg); etapa 2 (160 a 179 y 100 a 109 mmHg), y etapa 3 ($\geq 180 / \geq 110$ mmHg) (NOM-030-SSA2-2009). A todos los profesionales de enfermería se les explicó el objetivo de la investigación y se solicitó de manera previa la firma del consentimiento informado.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 22, realizando una estadística descriptiva e inferencial como frecuencias, porcentajes, mínima, máxima, media, desviación típica y la correlación de Spearman, para la correlación de los factores de riesgo a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 con el síndrome metabólico.

La presente investigación se basó en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, Título Segundo, Capítulo I, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos art. 20 (Ley General de Salud, 2017).

Resultados

Los datos sociodemográficos del personal de enfermería muestran que 96% son del sexo femenino, con una edad mínima de 25 años, una media de 41.2 años, y un máximo de 64 años. El 60% cuenta con una formación académica de Licenciatura, 20% son enfermeras (os) técnicas (os). (Tabla 1).

Tabla 1. Datos Sociodemográficos de los profesionales de Enfermería

Datos sociodemográficos	Frecuencia	Porcentaje
Sexo		
Femenino	49	96
Masculino	2	4
Grado académico		
Enf. Técnica	10	20
Lic. en Enfermería	31	60
Especialista	9	18
Maestría	1	2

Fuente: Directa n=51

El tiempo transcurrido laborando en la institución corresponde a un mínimo de dos y un máximo de siete años; la jornada laboral es de un mínimo de 6.5 horas y un máximo de 12 horas, con una media de 9.26 horas; 39% labora en el turno matutino, y 14% en el nocturno; 55% de los profesionales de enfermería se desempeñan como enfermeras(os) generales, y 4% son especialistas; 23% labora en el servicio de hospitalización y urgencias (Tabla 2).

Tabla 2. Datos laborales de los profesionales de Enfermería

Datos laborales	Frecuencia	Porcentaje
<i>Turno en que labora</i>		
Matutino	20	39
Vespertino	11	22
Nocturno	7	14
Jornada acumulada	13	25
<i>Categoría que desempeña</i>		
Enf. Auxiliar	18	35
Enf. General	28	55
Especialista	2	4
Jefe de servicio	3	6
<i>Servicio en el que labora</i>		
Hospitalización	12	23
Urgencias	12	23
Quirófano	5	10
Toco cirugía	3	6
CEYE	6	12
Consulta Externa	8	16
Medicina Preventiva	2	4
Enseñanza	1	2
Jefatura	2	4

Fuente: Directa

n=51

El nivel de los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en 10 años entre los profesionales de enfermería, muestra que 2% tiene un riesgo muy alto de padecer la enfermedad; 10% un riesgo alto; 26% un riesgo moderado; 43% un riesgo ligeramente elevado, y 19% un riesgo bajo (Tabla 3).

Tabla 3. Nivel de factores de riesgo DM 2 en los profesionales de Enfermería

Nivel de factores de riesgo de DM 2	Frecuencia	Porcentaje
Bajo	10	19
Ligeramente elevado	22	43
Moderado	13	26
Alto	5	10
Muy alto	1	2
Total	51	100

Fuente Directa n=5

El 18% de los profesionales de enfermería tiene el riesgo de desarrollar síndrome metabólico que incluye los indicadores de obesidad abdominal, tensión arterial sistólica alta, y glucosa elevada (Tabla 4).

Tabla. 4. Riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico entre los profesionales de Enfermería

Riesgo a desarrollar Síndrome Metabólico	Frecuencia	Porcentaje
SÍ	9	18
NO	42	82
Total	51	100

Fuente: Directa n=51

Respecto a las condiciones de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 con el síndrome metabólico, se observó que existe una relación significativa, debido a que hay una correlación entre los indicadores de riesgo como la tensión arterial sistólica $r=.392$, $p=.004$, el nivel de glucosa $r=.440$, $p=.001$, y el perímetro abdominal en las mujeres $r=.627$, $p=.000$, con el nivel de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (Tabla 5).

Tabla 5. Correlación de factores de riesgo a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico en profesionales de enfermería

Indicadores de riesgo de síndrome metabólico	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típica	Nivel de factores de riesgo a desarrollar DM tipo 2 p
Tensión Arterial Sistólica	80	140	107.33	11.973	.392** .004
Tensión Arterial Diastólica	50	80	64.78	6.322	.155 .278
Glucosa mg/dl	69	280	96.67	28.771	.440** .001
Perímetro Abdominal Mujeres	76	125	90.51	10.310	.627** .000

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Fuente: Directa n=51

Discusión

Los resultados obtenidos en esta investigación resultan preocupantes, pues se observó que el riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en un nivel alto es de 10%, y muy alto de 2%, dato diferente al reportado por Báez et al., (2011), quienes mencionan que, entre los profesionales de enfermería, 56.7% presenta un nivel de riesgo alto. Uno de los elementos de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 es la edad; en este estudio, se halló una media de 41.24 años, diferente a lo documentado por Cruz et al. (2014), quienes obtuvieron un promedio de edad de 34.7 años. Otro indicador es el Índice de Masa Corporal; en este estudio, se advierte que la media de esta

variable en ambos sexos es de 26.7 kg/m², con una desviación típica de 4.19, resultado similar al encontrado por González, Arpa, y Ferrándiz (2013), que registraron una media de 26.7 kg/m² y una desviación estándar de 4.2. Los datos reportados indican que la mayoría de los profesionales de enfermería tiene sobrepeso, en cifras superiores a las que la NOM-015-SSA2-2010 considera como parámetros normales: IMC >18.5 kg/m² y < de 25 kg/m².

El perímetro abdominal es otro indicador para determinar el factor de riesgo a padecer la enfermedad; en este estudio hallamos que el sexo femenino obtuvo una media de 90.51 cm. y una desviación típica de 10.310; en el masculino se encontró una media de 97 cm. y una desviación típica de 24.042, dato similar al indicado por Cruz et al. (2014), que señalaba la media del perímetro abdominal en mujeres de 92.33 cm. con una desviación estándar de 11.01, y en la de los varones de 90.43 cm., con una desviación estándar de 10.45. Este parámetro indica que la media del perímetro abdominal se encuentra arriba de la media normal; como lo cita la Organización Mundial de la Salud, la cintura mayor de 102 cm. en hombres, y mayor de 88 cm. en mujeres, aumenta el riesgo para desarrollar la enfermedad (OMS, 2016).

En esta investigación, se observó que 18% de los profesionales de enfermería tienen riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico, ya que presentan tres indicadores: obesidad abdominal, tensión arterial sistólica alta y glucosa elevada, resultado diferente al de Perfeito et al. (2015), quienes encontraron en su estudio que 38.1% de los profesionales de enfermería presenta riesgo de desarrollar el síndrome metabólico. Como lo

afirma la OMS, que el diagnóstico de síndrome metabólico se determina si se tiene una glicemia de ayuno anormal, una tensión arterial igual o mayor de 140/90 mmHg, obesidad central, y/o índice de masa corporal mayor de 30 kg/m².

En esta investigación se encontró una correlación significativa entre los indicadores de riesgo de síndrome metabólico (tensión arterial, nivel de glucosa y perímetro abdominal), con el nivel de factores de riesgo a desarrollar DM tipo 2, en el que se obtuvo un $r=.392$, $p=.004$ en la tensión arterial sistólica, un nivel de glucosa de $r=.440$, $p=.001$, y un perímetro abdominal en mujeres de $r=.627$, $p=.000$.

Unas de las limitantes del estudio es el tamaño de la muestra, ya que se abarcó una población pequeña de un hospital de segundo nivel de atención, por lo que es necesario, para futuras investigaciones, ampliar la muestra con la finalidad de lograr un mayor impacto del estudio.

Conclusiones y recomendaciones

Los hallazgos de esta investigación son los siguientes: 10% de los profesionales de enfermería tiene un riesgo alto de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, es decir, que un profesional de enfermería desarrollará la enfermedad en 10 años, y 18% tiene el riesgo de desarrollar el síndrome metabólico. Igualmente, se encontró una relación significativa entre el nivel de factores de riesgo a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 con los indicadores de riesgo de síndrome metabólico (tensión arterial sistólica elevada, glucosa anormal y obesidad abdominal).

Por lo anterior, se recomienda desarrollar intervenciones educativas dirigidas a los profesionales de enfermería, con el objeto de disminuir entre ellos los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, así como el síndrome metabólico.

También se sugiere que continúen las investigaciones sobre factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y del síndrome metabólico en otros profesionales de la salud, abordando también otros indicadores como las dislipidemias.

Referencias bibliográficas

Báez F, Flores M., Bautista E., y Sánchez L. (2011). Factores de riesgo para la diabetes mellitus en el profesional de Enfermería. *Revista Enfermería Universitaria ENEO-UNAM*, 8(2), 6-11. Recuperado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/eu/v8n2/v8n2a2.pdf>.

Chillopa N., Campos Y. y Cruz A. (2011). Situación laboral, sobrepeso y obesidad en profesionales de la salud. *UniverSalud* 7(14): 20-26. Recuperado de http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_revista=330&id_seccion=4987&id_ejemplar=8591&id_articulo=87227.

Cruz M., González F, Ayala E., Vera O., Vargas G., Zarate A., y Jara L. (2014). Sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico e índice cintura/talla en el personal de salud. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.*, 53(1): 36-41. Recuperado de http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/52/344.

De Cassia V., Zanetti M., De Almeida P., y Coelho M. (2011). Ocupación y factores de riesgo para diabetes tipo 2: un estudio en trabajadores de enfermería. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, 19 (3), 476-484. Recuperado de http://www.scielo.br/pdf/rlae/v19n3/es_05.pdf.

González O., Arpa A., y Ferrándiz E., (2013). Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en trabajadoras (es) de una institución de salud. *Revista cubana de Medicina Militar*, 44(3), 263-276. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedmil/cmm-2015/cmm153a.pdf>.

Huang, H.-L., Pan, C.-C., Wang, S.-M., Kung, P.-T., Chou, W.-Y., & Tsai, W.-C., (2016).

The incidence risk of type 2 diabetes mellitus in female nurses: a nationwide matched cohort study. *BMC Public Health* 16(443), 1-9. Recuperado de: <http://doi.org/10.1186/s12889-016-3113-y>.

Green L., Brancati F, Albrigh A., y Primary Prevention of Diabetes Working Group (2012) Prevención primaria de la diabetes tipo 2: salud pública integradora y oportunidades de atención primaria, desafíos y estrategias. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>.

Ling H., Chin C., Mu S., Tseng P., Yu W., y Chen W. (2016). El riesgo de incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 en mujeres enfermeras: un estudio de cohorte coincidente en todo el país. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881212/>.

Secretaría de Salud (1999). Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSa2-1999, para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial, para quedar como Norma Oficial Mexicana nom-030-ssa2-2009, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. Recuperado de: http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php.

Nieves E., Hernández A., y Aguilar N. (2011). Obesidad en personal de enfermería de una unidad de medicina familiar. *Rev. Enferm. Inst. Mex. Seguro Soc.*, 19(2), 87-90. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/enfermeriaimss/eim-2011/eim112e.pdf>.

Secretaría de Salud (2016). Norma Oficial Mexicana NOM-008-ssa3-2016 para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad. Recuperado de http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5469855&fecha=25/01/2017.

Secretaría de Salud (2016). Programa de Acción Específico de Diabetes Mellitus.

Recuperado de: <https://www.ssaver.gob.mx/cronicasnotransmisibles/files/2016/09/PROGRAMA-ANUAL-DE-DIABETES-MELLITUS-2016.pdf>.

Secretaría de Salud (2013). Programa de Acción Específico, Prevención y Control de la Diabetes Mellitus 2013-2018 Programa Sectorial de Salud. Recuperado de: <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/descargas/pdf/>.

Secretaría de Salud (2013). Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud 2017. TÍTULO Segundo. De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos Capítulo I. Recuperado de: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.

Secretaría de Salud (2012). Norma Oficial Mexicana nom-012-ssa3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Recuperado de: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013.

Secretaría de Salud (2010). Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. Recuperado de: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5168074&fecha=23/11/2010.

Secretaría de Salud (1999). Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999, para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Recuperado de: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/030ssa.29.html>.

Perfeito R., Palucci M., Trevisan J., Vivan P., Do Carmo Cruz M., y Dalmás J. (2015).

Prevalencia del síndrome metabólico *entre trabajadores de enfermería y su asociación con estrés ocupacional, ansiedad y depresión*. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. Recuperado de: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php.

Organización Mundial de la Salud (2016). Centro de prensa. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>. Organización Mundial de la Salud (2015). Diabetes. En línea. Recuperado de: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>.

Organización Mundial de la Salud (2010). Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles: resumen de orientación. Recuperado de: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_summary_es.pdf.

Pinzón A., Olimpo O., Ortiz C., Azuero L., Echeverry T., y Rodríguez X. (2014). Síndrome metabólico *en trabajadores de un hospital de nivel III de atención*. *Acta Médica Colombiana*, 39(4), 327-335. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v39n4/v39n4a05.pdf>.

Serra M., y Leonardo D. (2013). Trabajo en turnos, privación de sueño y sus consecuencias clínicas y médicas legales. *Revista Médica Clínica Las Condes* 24(3), 443-451. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864013701809>.

Woodyatt, R. T. (1940). On the Theory of Diabetes. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 56, 160-172. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2242203/?page=1>.

World Health Organization. (2017). Consultado el 14 de mayo de 2018. Recuperado de: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.

Usos terapéuticos del *Ginkgo biloba*: ventajas, desventajas y perspectivas

Therapeutic uses of Ginkgo biloba: advantages, disadvantages and perspectives

Resumen

INTRODUCCIÓN: Mundialmente, el empleo de extractos obtenidos de plantas para tratar y prevenir una gran variedad de enfermedades se ha incrementado considerablemente. Entre ellos, destaca el uso del extracto estandarizado obtenido a partir de hojas secas de *Ginkgo biloba* (EGb), planta utilizada desde hace más de 2000 años como remedio fitoterapéutico con reconocidas propiedades antioxidantes para el tratamiento de enfermedades neurológicas y cardiovasculares. Debido al alto contenido de glucósidos flavonoides, particularmente quercetina y canferol, también se ha usado para el tratamiento de patologías como el cáncer. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los antioxidantes también pueden presentar actividad prooxidante, coadyuvando a la progresión del cáncer y el desarrollo de tumores. **OBJETIVO:** En este trabajo se efectúa una revisión actualizada del uso y aplicaciones del *Ginkgo biloba*, a fin de contar con una idea más clara sobre sus características farmacológicas y sus efectos, tanto benéficos como adversos, en modelos *in vivo* e *in vitro*. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se llevó a cabo una revisión actualizada en diferentes fuentes de información sobre los usos y efectos del *Ginkgo biloba*. **RESULTADOS Y CONCLUSIONES:** Aunque los hallazgos indican que el uso del extracto de *Ginkgo biloba* es efectivo para el tratamiento de una gran cantidad de enfermedades, es necesario conocer, además de su actividad biológica, sus efectos adversos, toxicidad, dosis efectivas y tiempos de administración, entre otros aspectos, que permitan a la población garantizar un buen uso de este producto.

Luz Irene Pascual Mathey^{1,2}

Enrique Juárez Aguilar³

José Locía Espinoza¹

Tania Molina Jimenez¹

Mario Eduardo Acosta Hernández³

<https://doi.org/10.25009/rmuv.2018.2.62>

¹ Doctores en Neuroetología. Académica de la Facultad de Química Farmacéutica Biológica de la Universidad Veracruzana.

² Autora de correspondencia lupascual@uv.mx

³ Investigadores del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Veracruzana.

Recibido: 1/07/2017

Aceptado: 12/11/2018

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por PROMEP-UV-PTC (103.5/13/7135), y por el UVCA-202 "Química Biomolecular".

Conflictos de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de interés con el contenido de este artículo.

Palabras clave: *Fitoterapéuticos, antioxidantes, Ginkgo biloba, enfermedades proliferativas, efectos indeseables.*

ABSTRACT

INTRODUCTION: In the world, the use of extracts from plants to treat and prevent a great variety of diseases, has increased considerably. Among them, it stands out the use of the standardized extract obtained from dried leaves of *Ginkgo biloba* (EGb), a plant used for more than 2000 years as a phytotherapeutic remedy with recognized antioxidant properties for the treatment of neurological and cardiovascular diseases. Due to the high content of flavonoid glycosides, particularly quercetin and canferol, it has been used for the treatment of pathologies such as cancer. However, recent studies have shown that antioxidants can also have prooxidant activity, contributing to the progression of cancer and the development of tumors. **OBJECTIVE:** Therefore, this work made an updated review of the use and applications of *Ginkgo biloba*, to have a clear idea of its pharmacological characteristics and its effects, both beneficial and adverse in *in vivo* and *in vitro* models. **MATERIAL AND METHODS:** An updated review was made in different sources of information on the effects and uses of *Ginkgo biloba*. **RESULTS AND CONCLUSIONS:** Although the evidence found indicates that the use of *Ginkgo biloba* extract is effective for the treatment of many diseases, it is necessary to know, in addition to its biological activity, warnings about adverse effects, toxicity, effective doses and administration times, among others, that allow the population to guarantee a good use of this product.

Key words: *Phytotherapeutics, antioxidants, Ginkgo biloba, proliferative diseases, undesirable effects.*

Introducción

Desde tiempos ancestrales, se han utilizado plantas para el tratamiento de diversas enfermedades; actualmente, sus derivados se encuentra incluidos, en su mayoría, en los llamados “suplementos alimenticios”, que pueden encontrarse en diferentes presentaciones como tabletas, cápsulas, extractos, polvos, etc. Reportes recientes demuestran que, además de poseer propiedades curativas, también pueden causar alteraciones al organismo. Por ello, es importante establecer los riesgos potenciales relacionados con su consumo. Un ejemplo muy destacado de vegetales con propiedades curativas es el *Ginkgo biloba*, planta ancestral empleada ampliamente para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares y cáncer. Además, se ha demostrado que posee, entre otras, una propiedad antioxidante, antiinflamatoria y antienvjecimiento. Sin embargo, existen reportes emitidos por el Programa Nacional de Toxicología de EUA, sobre los efectos genotóxicos y carcinogénicos asociados al consumo del extracto estandarizado de *Ginkgo biloba* (EGb), los cuales muestran que puede estar involucrado en el desarrollo y la progresión de enfermedades como el cáncer. Por ello, el propósito de esta revisión es dar a conocer los efectos tanto benéficos como secundarios del *Ginkgo biloba*, a través de la realización de búsquedas actualizadas de estudios sobre las propiedades farmacológicas y los usos del EGb.

1. Composición química

El *Ginkgo biloba* L. (Gb) ha sido uno de los agentes terapéuticos polivalentes más utilizados en el mundo; existen registros de su uso desde hace más de 5000 años en el tratamiento de enfermedades relacionadas con las vías respiratorias y la pérdida de la memoria (Zhoe et al., 2004; Diamond et al., 2000; Chan et al., 2007). Sin embargo, es a partir de la década de 1950 cuando se comienza a realizar estudios que permitieron caracterizarlo, obteniéndose el primer extracto estandarizado, a partir de las hojas secas de Gb, designado como EGb 761 (Diamond et al., 2000). Este extracto contiene 24-27 % de glucósidos flavonoides, 5-7% de lactonas de terpeno (de las cuales entre el 2.8 y el 3.4% consiste de diterpenos), y no más de 5 partes por millón (ppm) de ácidos orgánicos; los glucósidos flavonoides y las lactonas de terpeno, son los dos grupos farmacológicos más importantes presentes en el extracto (Diamond et al., 2000; Chan et al., 2007).

Los principales constituyentes del grupo de las lactonas de terpeno son los diterpenos llamados ginkgólidos A, B, C y J, que difieren en el número y posición de sus grupos hidroxilos, el sequiterpeno bilobálico y los fitoesteroides del grupo de los triterpenos. Por otra parte, los glucósidos flavonoides están representados principalmente por quercetina, canferol, isoramnetina, luteolina y miricetina (Chan et al., 2007).

2. Mecanismo de acción del EGb

El mecanismo de acción del EGb se relaciona con sus diversas actividades previamente reportadas, entre las cuales destacan: neuroprotector, debido a una reducción en la liberación de glutamato en diversas áreas cerebrales (Mdzinarishvili et al., 2012; Li et al., 2017); actividad antioxidante (captador de radicales libres)(Li et al., 2017); actividad antiinflamatoria, apoptótica y antiproliferativa (a través de la activación de vías de señalización intracelular) (Li et al., 2017[a]; Zhao et al., 2013), y como inhibidor del factor de activación plaquetario (PAF, por sus siglas en inglés) (Usai et al., 2011). Del mismo modo, estudios recientes han mostrado que el EGb induce la activación de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS-2) en células endoteliales venosas de tejido umbilical, lo cual genera un aumento de óxido nítrico, que promueve la vasodilatación (Chen et al., 2013).

3. Usos terapéuticos

EGb se emplea en el tratamiento de una gran cantidad de enfermedades; se utiliza en pacientes con insuficiencia circulatoria cerebral, vértigo, *tinnitus*, e incluso para el tratamiento de problemas emocionales y afectivos. De igual manera, está indicado en secuelas de accidentes cerebrovasculares y traumatismo craneoencefálico; en trastornos vasculares periféricos como el síndrome de Raynaud; en el tratamiento contra la disminución de la memoria, del estado de alerta y de la atención, así como en la isquemia cerebral, la fibrosis pulmonar, la demencia y el Alzheimer (Mix & Crews, 2002; Birks et al., 2002; Yuan et al., 2017).

Se ha demostrado de forma experimental que el EGb genera un aumento en la actividad apoptótica y antiproliferativa en una gran cantidad de modelos de cáncer tanto *in vivo* como *in vitro* (Zhao et al., 2013; Serrano-García et al., 2013; Li et al., 2017[b]). De igual manera, se ha

documentado que tiene un efecto quimiopreventivo benéfico en la carcinogénesis gástrica inducida en ratones (Liu et al., 2015). Dichos efectos han sido atribuidos a la presencia de los glucósidos flavonoides (quercetina y canferol) y a las lactonas de terpeno, principalmente. (Diamond et al., 2000; Chen et al., 2013).

4. Farmacocinética del EGb

Los diversos estudios farmacocinéticos que se han realizado en diferentes presentaciones comerciales de EGb muestran que, una vez administrado por vía oral y/o intravenosa, sigue un modelo de dos compartimentos con una cinética de primer orden, que incluye un ciclo enterohepático, que implica una primera fase de absorción rápida de más de 60% primero en estómago e intestino delgado, con altas cantidades presentes en tejido glandular y nervioso (Diamond et al., 2000; Chen et al., 2007; Bhattaram et al., 2002). Tiene una vida media ($t_{1/2}$) de aproximadamente 4.5 h, situándose en tejidos sanos hasta seis horas después de su administración, excretándose principalmente por la vía urinaria (Chen et al., 2007; Bhattaram et al., 2002).

En relación con sus metabolitos, un estudio realizado por Chen y colaboradores en 2013, mostró que, de un total de 14 compuestos analizados, los que principalmente se encuentran en plasma son los glucósidos flavonoides y las lactonas de terpeno. Respecto a los glucósidos flavonoides, se ha reportado que después de una administración oral de diferentes dosis (50, 100 y 150 mg/kg) a 12 voluntarios, aquéllos se encontraron principalmente como conjugados del ácido

glucorónico tanto en plasma como en orina, alcanzando una concentración máxima (C_{max}) entre las 2 y 3 horas después de su administración. Asimismo, se observó una fase de eliminación rápida ($t_{1/2}$ de 2-4 h), seguida de una segunda fase de eliminación lenta ($t_{1/2}$ de 15 h), la cual se completa a las 24 h (Bhattaram et al., 2002). Por su parte, diversos estudios muestran que después de una administración de 160 mg/kg por vía oral en sujetos sanos, las lactonas de terpeno presentan una $t_{1/2}$ de 120-180 min. El valor de la C_{max} se alcanza 120 min después de la administración de 9.6 mg de lactonas de terpeno totales (Mauri et al., 2001). Con una biodisponibilidad de 80% para los ginkgólidos (A y B), y de 70% para los bilobálicos, con vidas medias de eliminación $t_{1/2}$ de 4.5, 10.6, y 3.2, respectivamente. Dicha eliminación se realiza principalmente por la orina y las heces fecales, lo que sugiere que estos compuestos no siguen un ciclo enterohepático; lo anterior nos habla de diferencias en cuanto a las cinéticas de eliminación de forma considerable (Chen et al., 2013; Wang et al., 2008; Bhattaram et al., 2002).

5. EGb: interacciones y efectos adversos

EGb, como otros suplementos fitoterapéuticos, no se encuentra regulado por la Food and Drug Administration de EUA (FDA, por sus siglas en inglés). Se ha observado que los efectos adversos más importantes en el tratamiento con EGb, son la inhibición de la activación plaquetaria y el riesgo potencial de sangrado cuando se administra en forma concomitante con warfarina, aspirina y otros agentes antiplaquetarios (Zhou et al., 2004). De igual manera, se ha demostrado que, tras

su administración, se pueden presentar otros efectos secundarios que van desde reacciones de hipersensibilidad (“rash”), trastornos digestivos menores como náuseas, vómito y diarrea, dolores de cabeza, modificación del tiempo de coagulación, palpitaciones, mareos, así como debilidad (Chan et al., 2007; Bhattaram et al., 2002).

Por lo anterior, está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a uno o más de los componentes, y en pacientes con alteración de la coagulación debido a las posibles interacciones con anticoagulantes orales, ya que es capaz de incrementar el tiempo de sangrado (Chan et al., 2007). También debe administrarse con precaución en pacientes epilépticos tratados con valproato de sodio y carbamazepina, ya que puede reducir el efecto farmacológico al producir un incremento subclínico de la actividad GABAérgica debido a un efecto directo sobre el receptor a benzodiazepinas (Zhou et al., 2004; Bhattaram et al., 2002).

En relación con la seguridad del tratamiento, un estudio clínico que incluyó la administración de una dosis de 160 mg/kg durante un periodo de 52 semanas mostró que, aunque no se observaron efectos secundarios después de 12 semanas, la prolongación del tratamiento a 52 semanas ocasionó severos efectos adversos. En este sentido, se ha sugerido que los ácidos ginkgólicos y la ginkgotoxina (4'-O-metilpiridoxina), aislados principalmente de semillas y hojas del Gb, podrían ser los responsables de los efectos genotóxicos atribuidos a este extracto, llegando a ocasionar envenenamiento, trastornos neurológicos, convulsiones, pérdida de conciencia e inclusive la muerte como ya se ha reportado en países como Japón y China (Chan et al., 2007).

6. Efectos biológicos del EGb

EGb ha sido empleado milenariamente para el tratamiento de una gran cantidad de enfermedades; sus efectos biológicos más conocidos son los que se relacionan con las enfermedades cardiovasculares y neurológicas (Hamdoun & Efferth, 2017). Estos efectos son atribuidos principalmente al alto contenido de glucósidos flavonoides y lactonas de terpeno, presentes en el extracto. Entre los efectos biológicos se distinguen los siguientes:

Neuroprotector: A nivel neural se ha reportado que la administración del extracto comercial EGb 761 a pacientes con demencia senil degenerativa de tipo Alzheimer, en dosis de 240 mg/día por un periodo de 24 semanas, resulta eficaz para mejorar la función cognitiva (Kanowski & Hoerr, 2003). Asimismo, a nivel experimental, se observó que en ratones tratados con una dosis de 100 mg/kg vía oral, hubo un mejoramiento en la memoria y el aprendizaje después de un periodo de 4 a 8 semanas de tratamiento. Igualmente, se advirtieron resultados persistentes en ratones con la administración de una dosis inferior (40 mg/kg) por un lapso de 1-3 semanas (Winter, 1991). Del mismo modo, se ha documentado que el EGb actúa a nivel del sistema nervioso central sobre los receptores alfa adrenérgicos (5-HT_{1A}) y muscarínicos, retardando la pérdida de memoria asociada con la edad; además, aumenta la plasticidad neuronal y contrarresta el déficit cognitivo ocasionado por el estrés, y/o como consecuencia de una cirugía cerebral traumática (DeFeudis & Drieu, 2000).

Ansiolítico y antiestrés: Se ha constatado que el EGb inhibe la actividad de la enzima monoamino oxidasa y eleva las concentraciones de serotonina a nivel neural en ratas que, en conjunto con los ácidos ginkgólidos, dan origen a la actividad ansiolítica y antiestrés reportada en una gran diversidad de productos naturales, incluido el EGb (White et al., 1996; Satyan et al., 1998). Aunado a lo anterior, existe evidencia que muestra una disminución de la secreción basal tanto de la hormona adrenocorticotrópica como de corticosterona, además de un descenso de los niveles de expresión del gen de la hormona arginina vasopresina, todas ellas implicadas

en el estado de estrés emocional (Rapin et al., 1994).

Vasodilatador: A nivel circulatorio, el EGb reduce el daño causado por los radicales libres, por lo que se sugiere su administración profiláctica en pacientes a quienes se realizará una cirugía de las arterias coronarias (bypass). Del mismo modo, se ha demostrado que incrementa el flujo sanguíneo por un aumento en la liberación de prostaglandinas y de óxido nítrico, además de que disminuye la agregación plaquetaria mediante antagonismo del factor activador plaquetario (PAF, por sus siglas en inglés) (Dubey et al., 2004; Marcocci et al., 1994).

Antioxidante y antiinflamatorio: Existe gran evidencia que avala la actividad antiinflamatoria y antioxidante atribuida al EGb. Específicamente, un estudio realizado por Tulsulkar y colaboradores (2013), mostró que el producto puede prevenir el efecto de la isquemia global inducida por la oclusión bilateral de la arteria carótida común en un modelo de ratones de entre seis y ocho semanas de edad. Respecto a la actividad antioxidante, este estudio demostró que el EGb incrementa la expresión del factor de transcripción del factor nuclear eritroide-2 (Nrf2) que, al ser activado, regula a su vez la expresión de un conjunto de genes antioxidantes citoprotectores y relacionados con biotransformación, que reciben el nombre de genes de fase II; entre éstos se encuentra la Hemooxigenasa 1 (HO1). Adicionalmente, inhibe la peroxidación lipídica (Tulsulkar et al., 2013; Li et al., 2017[a]).

Al estudiar la respuesta antiinflamatoria, se evidenció que el EGb puede mediar la respuesta inflamatoria a través de diferentes mecanismos; uno de ellos, mediante el antagonismo sobre el PAF, que es un mediador inflamatorio, además de una potente neurotoxina. Del mismo modo, se ha constatado la disminución de la ciclooxigenasa (COX), que regula la conversión de ácido araquidónico en diferentes mediadores inflamatorios, incluidos los leucotrienos y las prostaglandinas E2 (PGE2) (Li et al., 2017[a]).

Antibacteriano: Entre la gran cantidad de efectos atribuidos al EGb, se ha reportado que sus metabolitos secundarios tienen actividad antibacteriana frente a las especies *Stafilococcus aureus* y *Escherichia coli*, esta última responsable de infecciones enterohemorrágicas, entre otras (Hamdoun & Efferth, 2017; Lee et al., 2014).

Función sexual: Pebdani y colaboradores (2014) descubrieron que restablece el deseo sexual, sugiriendo que tiene un efecto positivo en la función sexual en mujeres posmenopáusicas que recibieron una dosis de 120-240 mg por treinta días, con una efectividad de 84% (Pebdani et al., 2014).

Otros: Investigaciones realizadas por Lu y colaboradores (2014), hacen mención del efecto preventivo frente a la aparición y de la catarata diabética, que constituye un efecto secundario de las complicaciones de la diabetes (Lu et al., 2014).

Todos los efectos biológicos mencionados anteriormente, han sido observados de forma exponencial en décadas recientes, a partir del rápido crecimiento de la industria de los productos naturales y, en el caso particular del EGb, después de la elaboración del primer extracto estandarizado, en la década de 1960. A partir de entonces, se ha manufacturado y comercializado una gran cantidad de suplementos, que han popularizado e incrementado su uso en una gran cantidad de países. EUA ocupa el quinto lugar en el uso de suplementos herbales; se sugiere que, a pesar de que su uso no está aprobado por la FDA, es seguro y eficaz a las dosis recomendadas de 120-240 mg/kg peso, por un periodo no mayor a tres meses. Sin embargo, evidencia reciente

sugiere que la exposición a mayores dosis y/o periodos de administración, puede ocasionar efectos adversos alarmantes, que incluyen neurotoxicidad, inmunotoxicidad, tumorigenicidad y muerte, entre otros (Chan et al., 2007).

7. Actividad anticancerígena del EGb.

Los antioxidantes han sido usados ampliamente para el tratamiento de una gran variedad de alteraciones clínicas, entre éstas, el cáncer (Sayin et al., 2014).

Tomando en consideración lo anterior, los estudios realizados sobre el EGb en cáncer muestran que tiene efectos tanto antiproliferativos como apoptóticos en diversos modelos tanto *in vivo* como *in vitro*. Entre los estudios efectuados en modelos *in vitro*, el grupo de Jiang y colaboradores (2012), realizó un análisis en células de cáncer de ovario (SKOV3 Y CAOV3), mismas que fueron tratadas con Ginkgólido B, a una dosis de 100µM por 3 días. Los resultados mostraron que el extracto inhibía la proliferación celular, hecho analizado por medio del ensayo de MTT [Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol]. Asimismo, se observó que era capaz de producir un incremento en la expresión de las proteínas p21 y 27, dos importantes inhibidores del ciclo celular, así como de las caspasas 3-8, favoreciendo la apoptosis (muerte celular programada) de las células (Jiang et al., 2014; Coqueret, 2003). Estos resultados coinciden con los reportados por Kang y colaboradores (2010), quienes trabajaron con células de cáncer de cavidad oral (SCC-1483 y SCC-25), con el objetivo de evaluar el efecto de los flavonoides quercetina y canferol, encontrando que ambos compuestos eran capaces de inhibir la proliferación celular e inducir apoptosis a través de la activación de la caspasa 3, dando lugar al inicio de una serie de eventos catalíticos que culminaron con la muerte de las células por apoptosis (Kang et al., 2010). Estos resultados son similares a los reportados por autores en otros modelos de cáncer como el mamario (Dias et al., 2013); pancreático (Zhang et al., 2008; Yuqin et al., 2008), y colorrectal; además, se mostró que el EGb inhibe la síntesis del citocromo CYP1A1, que se encarga de la transformación de compuestos pre-carcinogénicos en carcinogénicos activos, disminuyendo así el riesgo de desarrollar cáncer (Chen et al., 2011; Volková et al., 2013).

Más aún, estudios indican que el pre-tratamiento con EGb en células de cáncer de conducto biliar (CCA), suprime la activación de la vía de señalización de las JAK/STAT, lo que culmina en la activación de importantes factores de transcripción oncogénicos, que además se encuentran involucrados en procesos inflamatorios (Senggunprai et al., 2014). En un estudio realizado en ratas de cuatro semanas de edad con lesión gástrica pre-cancerosa inducida mediante la administración del carcinógeno N-metil-N'-nitro-N-nitroso-guanidina, la administración simultánea de dos diferentes dosis de EGb (0.5 y 1.5 mg/kg) disminuyó la expresión de Bcl-2 y C-myc, importantes proteínas antiapoptóticas, cuyos niveles se encuentran elevados cuando existe una tasa de proliferación alta (Jiang et al., 2009).

En relación con los tipos de cáncer cuyo desarrollo depende de la presencia de factores hormonales, como los estrogénicos, se ha establecido que el EGb disminuye los niveles de aromatasa, estrógenos y receptores a estrógenos en células de coriocarcinoma humano (JEG3) y cáncer de mama, disminuyendo el desarrollo tumoral (Dias et al., 2013; Kim et al., 2013).

Por otro lado, y pese a la evidencia que sustenta los efectos positivos del EGb, hay reportes recientes que muestran la presencia de efectos prooxidantes, que incrementan el riesgo de desarrollar algunos tipos de enfermedades, entre las que se incluye el cáncer (Sayin et al., 2014).

8. Efectos negativos relacionados con el uso del EGb

Evidencia reciente sugiere que su uso debe ser regulado, pues su empleo en dosis mayores que las reportadas como efectivas, y por largos periodos, está altamente relacionado con una gran cantidad de daños irreversibles, llegando incluso a presentarse casos de muerte, como ya se había mencionado previamente (Chan et al., 2007).

Un estudio realizado por Choi y colaboradores (2005), mostró que después de la administración de 20 mg de quercetina por un periodo de seis meses por vía oral en ratas, se disminuye la actividad de glutatión reductasa y de glutatión en hígado, sugiriendo que quercetina actúa como un agente prooxidante en este modelo (Choi et al., 2005). Por otro lado, el tratamiento con diferentes dosis (25, 50 y 100mg/kg) por 90 días en ratones, ocasionó mutaciones relacionadas con depleción de ácidos nucleicos, así como aberraciones cromosómicas, que se relacionaron directamente con alteraciones en los cromosomas sexuales y en la función reproductiva (Al-Yahya et al., 2006).

En relación con su efecto tóxico y carcinogénico, un estudio realizado por Dunnick y colaboradores (1992), que implicó la administración de dosis de entre 40-1900mg/kg de quercetina a ratas, por un periodo de dos años, mostró que altas dosis producían lesiones neoplásicas en el riñón, incluyendo lesiones hiperplásicas a nivel del epitelio tubular renal (Dunnick & Hailey, 1992). En este mismo sentido, se reveló que el canferol produce peroxidación lipídica y daño al ADN nuclear, que es incrementado por la presencia de hierro y cobre (Sahu & Gray, 1994).

Aunado a lo anterior, el programa Nacional de Toxicología de EUA condujo un estudio que demostró que el EGb incrementa la incidencia de carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma, que se acompaña de una regulación negativa en la expresión de los genes supresores de tumores ING-3 y Foxp-1 en hígado. Por ello, el EGb ha sido clasificado como un posible carcinógeno del grupo 2B, debido a que, aunque existe gran evidencia de sus posibles efectos tumorigénicos, la mayoría de los estudios ha sido realizada en animales de experimentación, insuficientes para clasificarlo como agente carcinogénico (Mei et al., 2017; Ahmed et al., 2017).

En la tabla 1 se muestra una recopilación de los hallazgos positivos y negativos asociados al uso del *Ginkgo biloba*.

Tabla 1. Efectos positivos y negativos asociados al uso del *Ginkgo biloba*.

Efectos positivos	Efectos negativos y adversos
- <i>Neuroprotector</i> : mejora la función cognitiva, la memoria y el aprendizaje, aumenta la plasticidad neuronal, contrarresta el déficit cognitivo asociado a estrés.	Efectos adversos Sangrado, inhibición de la actividad plaquetaria, "rash", náuseas, vómito, diarrea, cefalea, y mareos.
- <i>Ansiolítico y antiestrés</i> aumenta los niveles de serotonina en SNC.	Efectos negativos
- <i>Vasodilatador</i> : aumenta el flujo sanguíneo, disminuye la agregación plaquetaria.	- Prooxidante : disminuye la actividad de la enzima glutatión y glutatión reductasa, incrementa la peroxidación lipídica.
- <i>Antiinflamatorio</i> : media la respuesta de leucotrienos y prostaglandinas.	- Pro-carcinogénico : produce hiperplasia y lesiones neoplásicas en riñón, incrementa el hepatocarcinoma y hepatoblastoma en hígado mediante la regulación negativa de genes supresores de tumores en hígado.
- <i>Antioxidante y anticancerígeno</i> : neutraliza los radicales libres, tiene función antiproliferativa y apoptótica mediante la activación de vías de señalización intracelular y la inhibición del citocromo CYP1A1, entre otros.	Efectos genotóxicos : Ocasiona depleción de ácidos nucleicos y aberraciones cromosómicas.
- <i>Otros</i> : antibacteriano para cepas de <i>estafilococos aureus</i> , mejora la función sexual y es eficaz contra la catarata diabética.	Envenenamiento, trastornos neurológicos, convulsiones, y en casos raros, la muerte.
	<ul style="list-style-type: none"> • Kanowski & Hoerr, 2003. Winter, 1991. • DeFeudis & Drieu, 2000. White et al., 1996. • Dubey et al., 2004. • Marcocci et al., 1994. • Li et al., 2017. • Tulsulkar et al., 2003. • Pebdani et al., 2014. • Lu et al., 2014. • Chan et al., 2007. • Bhattaram et al., 2007. • Choi et al., 2005. • Al-Yahya et al., 2006. • Dunnick et al., 1992. • Sahu et al., 1994. • Mei et al., 2017.

La evidencia preclínica y clínica reafirma la eficacia terapéutica del EGb para el tratamiento de diversas enfermedades. Lo anterior ha provocado un uso indiscriminado de este producto sin las indicaciones adecuadas. Por ello, es necesario abordar su estudio desde el punto de vista de la seguridad terapéutica, lo cual implica conocer los efectos adversos y negativos para contar con las advertencias necesarias que permitan el buen uso de este producto.

Referencias

Ahmed, H.H., Shousha, W.G., El-Mezayen, H.A., El-Toumy, S.A., Sayed, A.H., & Ramadan, A.R. (2016, Oct 14). Biochemical and molecular evidences for the antitumor potential of Ginkgo biloba leaves extract in rodents. *Acta Biochimica Polonica*, 64(1),25-33.

Al-Yahya, A.A., Al-Majed, A.A., Al-Bekairi, A.M., Al-Shabanah, O.A., & Qureshi, S. (2006, Sep 19). Studies on the reproductive, cytological and biochemical toxicity of Ginkgo Biloba in Swiss albino mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 107(2),222-8.

Bhattaram, V.A., Graefe, U., Kohlert, C., Veit, M., & Derendorf, H. (2002, Feb). Pharmacokinetics and bioavailability of herbal medicinal products. *Phytomedicine*, 9(3), 1-33.

Birks, J., Grimley, E.V., & Van Dongen, M. (2002). Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Systematic Review*, (4),CD003120.

Chan, P.C., Xia, Q., & Fu, P.P. (2007, Jul-Sep). Ginkgo biloba leave extract: biological, medicinal, and toxicological effects. *Journal of Environmental Sciences and Health, Part C, Environmental Carcinogenesis Ecotoxicology Reviews*,25(3):211-44.

Chen, F., Li, L., Xu, F., Sun, Y., Du, F., Ma, X., Zhong, C., Li, X., Wang, F., Zhang, N., & Li, C. (2013, Sep). Systemic and cerebral exposure to and pharmacokinetics of flavonols and terpene lactones after dosing standardized Ginkgo biloba leaf extracts to rats via different routes of administration. *British Journal of Pharmacology*, 170(2),440-57.

Chen, W.D., Liang, Y., Xie, L., Lu, T., Liu, X.D., & Wang, G.J. (2007, Jan). Pharmacokinetics of the ginkgo B following intravenous administration of ginkgo B emulsion in rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 30(1), 1-5.

Chen, X.H., Miao, Y.X., Wang, X.J., Yu, Z., Geng, M.Y., Han, Y.T., & Wang L.X. (2011, Apr 1). Effects of Ginkgo biloba extract EGb761 on human colon adenocarcinoma cells. *Cell Physiology and Biochemistry*, 27(3-4), 227-32.

Choi, E.J., Lee, B.H., Lee, K., & Chee, K.M. (2005, May). Long-term combined administration of quercetin and daidzein inhibits quercetin-induced suppression of glutathione antioxidant defenses. *Food and Chemical Toxicology*, 43(5), 793-8.

Coqueret, O. (2003, Feb). New roles for p21 and p27 cell-cycle inhibitors: a function for each cell compartment? *Trends in Cell Biology*, 13(2), 65-70.

DeFeudis, F.V. & Drieu, K. (2000, Jul). Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Current Drug Targets*, 1(1), 25-58.

Diamond, B.J., Shiflett, S.C., Feiwel, N., Matheis, R.J., Noskin, O., Richards, J.A., & Schoenberger, N.E. (2000, May). Ginkgo biloba extract: Mechanisms and clinical indications. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 81(5), 668-78.

Dias, M.C., Furtado, K.S., Rodrigues, M.A., & Barbisan, L.F. (2013). Effects of Ginkgo biloba on chemically-induced mammary tumors in rats receiving tamoxifen. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, (1), 13-93.

Dubey, A.K., Shankar, P.R., Upadhyaya, D., & Deshpande, V.Y. (2004, Jul-Sep). Ginkgo biloba--an appraisal. *Kathmandu University Medical Journal (KUMJ)*, 2(3), 225-9.

Dunnick, J.K., & Hailey, J.R. (1992, Oct). Toxicity and carcinogenicity studies of quercetin, a natural component of foods. *Fundamental and Applied Toxicology*, 19(3), 423-31.

Hamdoun, S., & Efferth, T. (2017, May 23). Ginkgolic acids inhibit migration in breast cancer cells by inhibition of NEMO sumoylation and NF- κ B activity. *Oncotarget*, 8(21), 35103-115.

Jiang, W., Cong, Q., Wang, Y., Ye, B., & Xu, C. (2014, May). Ginkgo may sensitize ovarian cancer cells to cisplatin: Antiproliferative and apoptosis-inducing effects of Ginkgolide B on ovarian cancer cells. *Integrative Cancer Therapies*, 13(3), NP10-7.

Jiang, X.Y., Qian, L.P., Zheng, X.J., Xia, Y.Y., Jiang, Y.B., & Sun, D.Y. (2009, Nov). Interventional effect of Ginkgo biloba extract on the progression of gastric precancerous lesions in rats. *Journal of Digestive Diseases*, 10(4), 293-9.

Kang, J.W., Kim, J.H., Song, K., Kim, S.H., Yoon, J.H., & Kim, K.S. (2010, Jan). Kaempferol and quercetin, components of Ginkgo biloba extract (EGb 761), induce caspase-3-dependent apoptosis in oral cavity cancer cells. *Phytotherapy Research*, 24(Suppl 1), S77-82.

Kanowski, S., & Hoerr, R. (2003, Nov). Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia: intent-to-treat analyses of a 24-week, multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Pharmacopsychiatry*, 36(6),297-303.

Kim, M.J., Park, Y.J., Chung, K.H., & Oh, S.M. (2013, Dec). The inhibitory effects of the standardized extracts of Ginkgo biloba on aromatase activity in JEG-3 human choriocarcinoma cells. *Phytotherapy Research*, 27(12),1756-62.

Lee, J.H., Kim, Y.G., Ryu, S.Y., Cho, M.H., & Lee, J. (2014, May 17). Ginkgolide acids and Ginkgo biloba extract inhibit Escherichia coli O157:H7 and Staphylococcus aureus biofilm formation. *International Journal of Food Microbiology*, 174,47-55.

Li, Y., Wu, Y., Yao, X., Hao, F., Yu, C., Bao, Y., Wu, Y., Song, Z., Sun, Y., Zheng, L., Wang, G., Huang, Y., Sun, L., & Li, Y. (2017:[b] Apr 10). Ginkgolide A ameliorates LPS-induced inflammatory responses *In vitro* and *In vivo*. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4),1-15.

Li, Y., Chung, Y.H., Shin, E.J., Dang, D.K., Jeong, J.H., Ko, S.K., Nah, S.Y., Baik, T.G., Jhoo, J.H., Ong, W.Y., Nabeshima, T., & Kim, H.C. (2017). YY-1224, a terpene trilactone-strengthened Ginkgo biloba, attenuates neurodegenerative changes induced by β -amyloid (1-42) or double transgenic overexpression of APP and PS1 via inhibition of cyclooxygenase-2. *Journal of Neuroinflammation*, 14(1), 1-22.

Liu, S.Q., Xu, C.Y., Qin, M.B., Tan, L., Zhuge, C.F., Mao, Y.B., Lai, M.Y., & Huang, J.A. (2015, Jun). Ginkgo biloba extract enhances chemotherapy sensitivity and reverses chemoresistance through suppression of the KSR1-mediated ERK1/2 pathway in gastric cancer cells. *Oncology Reports*, 33(6), 2871-82.

Lu, Q., Yang, T., Zhang, M., Du, L., Liu, L., Zhang, N., Guo, H., Zhang, F., Hu, G., & Yin X. (2014, May). Preventative effects of Ginkgo biloba extract (EGb761) on high glucose-cultured opacity of rat lens. *Phytotherapy Research*, 28(5),767-73.

Marcocci, L., Maguire, J.J., Droy-Lefaix, M.T., & Packer, L. (1994, Jun 15). The nitric oxide-scavenging properties of Ginkgo biloba extract EGb 761. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 201(2),748-55.

Mauri, P., Simonetti, P., Gardana, C., Minoggio, M., Morazzoni, P., Bombardelli, E., & Pietta, P. (2001). Liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry of terpenelactones in plasma of volunteers dosed with Ginkgo biloba L. extracts. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, *15*(12),929-34.

Mdzinarishvili, A., Sumbria, R., Lang, D., & Klein, J. (2012). Ginkgo extract EGb761 confers neuroprotection by reduction of glutamate release in ischemic brain, *15*(1),94-102.

Mei, N., Guo, X., Ren, Z., Kobayashi, D., Wada, K., & Guo, L. (2017, Jan 2). Review of Ginkgo biloba-induced toxicity, from experimental studies to human case reports. *Journal of Environmental Science and Health, Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, *35*(1), 1-28.

Mix, J.A., & Crews, W.D. (2002, Jul 2). A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo biloba extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings, *Human Psychopharmacology*. *17*(6), 267-77.

Pebdani, M.A., Taavoni, S., Seyedfatemi, N., & Haghani, H. (2014, May) Triple-blind, placebo-controlled trial of Ginkgo biloba extract on sexual desire in postmenopausal women in Tehran. *Iran Journal of Nursing and Midwifery Research*, *19*(3), 262-5.

Rapin, J.R., Lamproglou, I., Drieu, K., & DeFeudis, F.V. (1994, Sep). Demonstration of the "anti-stress" activity of an extract of Ginkgo biloba (EGb 761) using a discrimination learning task. *General Pharmacology*, *25*(5),1009-16.

Sahu, S.C., & Gray, G.C. (1994, Oct 14). Kaempferol-induced Nuclear DNA damage and lipid peroxidation. *Cancer Letters*, *85*(2),159-64.

Satyan, K.S., Jaiswal, A.K., Ghosal, S., & Bhattacharya, S.K. (1998, Mar). Anxiolytic activity of ginkgolic acid conjugates from Indian Ginkgo biloba. *Psychopharmacology (Berl)*, *136*(2),148-52.

Sayin, V.I., Ibrahim, M.X., Larsson, E., Nilsson, J.A., Lindahl, P., & Bergo, M.O. (2014, Jan 29). Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice. *Science Translational Medicine*, *29*; 6(221),221ra15.

Senggunprai, L., Kukongviriyapan, V., Prawan, A., & Kukongviriyapan, U. (2014, Jun). Quercetin and EGCG exhibit chemopreventive effects in cholangiocarcinoma cells via suppression of JAK/STAT signaling pathway. *Phytotherapy Research*, *28*(6), 841-8.

Serrano-García, N., Pedraza-Chaverri, J., Mares-Sámamo, J.J., Oroz-

co-Ibarra, M., Cruz-Salgado, A., Jiménez-Anguiano, A., Sotelo, J., & Trejo-Solís, C. (2013). Antiapoptotic Effects of EGb 761. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 495703.

Tulsulkar, J., & Shah, Z.A. (2013, Jan). Ginkgo biloba prevents transient global ischemia-induced delayed hippocampal neuronal death through antioxidant and anti-inflammatory mechanism. *Neurochemistry International*, 62(2),189-97.

Usai, S., Grazi, L., & Bussone, G. (2011, May). Ginkgolide B as migraine preventive treatment in young age: results at 1-year follow-up. , 32(1):197-9.

Volková, M., Forstová-Krízová, V., Skálová, L., & Trejtnar, F. (2013, Dec). Modulatory effects of quercetin and rutin on the activity, expression and inducibility of CYP1A1 in intestinal HCT-8 cells. *Phytotherapy Research*, 27(12),1889-93.

Wang, D.L., Liang, Y., Chen, W.D., Xie, L., Wang, G.J., & Liu, X.D. (2008, Mar) Identification of ginkgolide B metabolites in urine and rat liver cytochrome P450 enzymes responsible for their formation in vitro. *Acta Pharmacologica Sinica*, 29(3), 376-84.

White, H.L., Scates, P.W., & Cooper, B.R. (1996, Mar 15). Extracts of Ginkgo biloba leaves inhibit monoamine oxidase. *Life Sciences*, 58(16),1315-21.

Winter, E. (1991, Jan). Effects of an extract of Ginkgo biloba on learning and memory in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 38(1),109-14.

Yuan, Q., Wang, C.W., Shi, J., & Lin, Z.X. (2017, Jan 4). Effects of Ginkgo biloba on dementia: An overview of systematic reviews. *Journal of Ethnopharmacology*, 4(195),1-9.

Yuqing, Z., Aaron, Y.C., Min, L., Changyi, C., & Qizhi, Y. (2008, Jul). Ginkgo Biloba extract kaempferol inhibits cell proliferation and induces apoptosis in pancreatic cancer cells. *The Journal of Surgical Research*, 148(1), 17-23.

Zhang, Y., Chen, A.Y., Li, M., Chen, C., & Yao, Q. (2008, Jul). Ginkgo biloba extract kaempferol inhibits cell proliferation and induces apoptosis in pancreatic cancer cells. *The Journal of Surgical Research*, 148(1),17-23.

Zhao, X.D., Dong, N., Man, H.T., Fu, Z.L., Zhang, M.H., Kou, S., & Ma, S.L. (2013, Sep). Antiproliferative effect of the Ginkgo biloba extract is associated with the enhancement of cytochrome P450 1B1 expression in estrogen receptor-negative breast cancer cells. , *1*(5),797-801.

Zhou, W., Chai, H., Lin, P.H., Lumsden, A.B., Yao, Q., & Chen, C. (2004). Clinical use and molecular mechanisms of action of extract of Ginkgo biloba leaves in cardiovascular diseases. *Cardiovascular Drug Reviews banner*, *22*(4),309-19.



Conferencia REFLEXIONES INELUDIBLES SOBRE EL CONSUMO DE DROGAS¹

Rafael Velasco Fernández²

<https://doi.org/10.25009/rmuv.2018.2.66>

Me parece necesario referirme al título de esta conferencia, confesando la modestia con la que me propongo transmitir mis reflexiones. No pretendo establecer una tesis filosófica sobre el significado que tiene, o puede tener, el hecho de que el hombre haya decidido consumir sustancias adictógenas en la forma y en el contexto social actuales. A los profesionales que nos ocupamos del tratamiento del enfermo adicto y de la prevención del consumo de drogas, nos resulta ineludible, de ahí el término que uso en el título, reflexionar sobre la trascendencia de exponerse libremente al inicio, y compulsivamente después, a los efectos de una sustancia que altera el psiquismo. La perspectiva de la prevención nos aporta elementos racionales y emocionales ligados a expectativas altruistas de contribuir, con nuestras acciones, al logro de mejores niveles de salud mental para los seres humanos. Somos conocedores de un hecho innegable: la adicción daña la salud física y mental de los consumidores, afirmación absolutamente probada por la investigación científica y social, pero también sabemos que afecta de manera directa a la familia y a la sociedad entera. Digamos que las drogas adictivas nos alteran espiritualmente; no alientan el desarrollo anímico al que la humanidad se inclina en virtud del proceso evolutivo natural.

¹Conferencia dictada el 15 de octubre de 2015 en la Fiscalía General del Estado de Veracruz.

²Investigador del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Veracruzana, fallecido en agosto de 2016. Fue dos veces Secretario Técnico del Consejo Nacional Contra las Adicciones (CONADIC), Secretario de Salud del estado de Veracruz, Rector de la Universidad Veracruzana, y Creador del Centro de Estudios sobre Alcohol y Alcoholismo y de la Maestría en Prevención Integral del Consumo de Drogas.

Recibido: 29/11/2018

Aceptado: 06/12/2018

Don Alfonso Reyes (1937) en su ensayo “Homilía por la Cultura”, afirmaba:

Querer encontrar el equilibrio moral en el solo ejercicio de una actividad técnica, más o menos estrecha, sin dejar abierta la ventana a la circulación de las corrientes espirituales, conduce a los pueblos y a los hombres a una manera de desnutrición...

Bien, hoy me atrevo a abrir esa ventana aventurándome a entrar en un espacio que mucho tiene de ciencia, pero que en definitiva es más especulativo. Representa un intento de fijar una posición filosófica y por tanto ética, en apoyo del trabajo cotidiano con quienes padecen la adicción, y de las acciones preventivas del consumo de drogas.

Si estas ideas sirven como estímulo para generar otras opiniones, habré logrado mi cometido. Un resultado mínimo, para mí de todos modos valioso, sería que mis expresiones sean objeto de críticas pertinentes animadas por un buen café, bebida que contiene una droga estimulante capaz de producir adicción (excepcionalmente, por supuesto).

Aunque conviene distinguir entre el primer consumo, el hábito, y la adicción, no cabe duda de que el consumidor busca un efecto placentero, ya sea como resultado de la estimulación directa de los centros reguladores de las emociones, o bien como alivio de los síntomas de abstinencia, con frecuencia dramáticos. Cualesquiera que sean los argumentos para justificar, o al menos explicar, que alguien consuma una sustancia psicoactiva determinada, es inútil negar que la motivación básica es la búsqueda de la “euforia”, del bienestar psicofísico, del placer. Las emociones que se suscitan son aquellas que forman parte de lo que podemos llamar estado de felicidad, lo cual refuerza la voluntad de repetir el consumo. Si no fuera porque tales sustancias inducen inexorablemente a la adicción cuando son usadas en forma reiterada y por tiempo prolongado, el tratamiento que les daríamos sería muy distinto, y tal vez las consideraríamos uno de los bienes adquiridos por la humanidad. En todo caso, sabemos este dato, obtenido mediante cientos de investigaciones en todo el mundo: más o menos uno de cada 10 de quienes consumen *por primera vez* una droga ilícita -incluida la marihuana por supuesto-, prosiguen hasta la adicción *independientemente de su voluntad y de su ambiente social*.

Las emociones placenteras están en el meollo de esta relación bioquímica entre una droga y un ser vivo, no necesariamente el hombre, pero es éste quien nos interesa ahora. Estamos obligados entonces a caracterizar lo humano de tales emociones, sin desconocer que compartimos con otros seres de la escala biológica algunas similitudes por lo menos aparentes. Tal sería el caso del miedo, emoción necesaria para la supervivencia. Tal como se estudian ahora, las emociones son el resultado de un intrincado proceso que se inició, al menos en la cultura occidental, con Aristóteles y con Platón; este último expuso la primera teoría de las emociones en uno de sus diálogos (el *Filebo*). En general, se aplica el término *emoción* a todo estado o condición por el cual el animal, incluido el hombre, advierte el valor, el alcance o la importancia que una situación determinada tiene para su vida, sus necesidades o sus intereses. Es un estado afectivo acompañado de dolor o de placer, como reacción inmediata ante una situación que puede ser favorable o desfavorable. Parece por ello comprensible que el origen etimológico del término sea *ex movere*, moverse hacia afuera, *actuar*. Sí: toda emoción provoca un comportamiento.

Las emociones del hombre lo preparan fisiológicamente a fin de afrontar con éxito cada circunstancia con los medios a su alcance. Resultan ser una especie de indicador del valor que la situación tiene para su existencia.

Las teorías científicas y filosóficas contemporáneas parten de la convicción de que no es posible comprender la existencia del hombre, como organismo o como persona, si se prescinde de sus experiencias emotivas. Es muy importante por ello distinguir entre las emociones del hombre y las de los otros seres vivos. Lo digo así porque cualquiera que sea la apreciación psicológica y metafísica, el hecho de que la emoción humana consiste en la consideración de un valor o de un riesgo, es cosa admitida prácticamente por todos los autores destacados, y expresa bien los resultados de las investigaciones psicológicas al respecto. Entre los filósofos, Heidegger concentró su atención en la angustia porque, según dijo, es la única emoción propia del hombre, ya que lo hace comprender su misma existencia, su ser en el mundo. Pero no vale despreciar otros estados emotivos sólo porque se comparten con animales próximos a nosotros en la escala evolutiva. Lo que habría de señalarse es que si bien así es, hay diferencias que se perciben al hacer un análisis más penetrante. Tal

vez es adecuado decir que un perro está triste por la ausencia de su amo, pero sería impropio considerarlo “angustiado” o “deprimido”, en el mismo sentido en que aplicamos estos términos al ser humano.

¿Por qué me estoy refiriendo en especial a las emociones? Por dos razones básicas: 1) son la respuesta típica al estímulo farmacológico de una sustancia psicoactiva adictiva, respuesta que resulta placentera mientras no se llega a la adicción: “el cuerpo adicto clama por un placer que le hace daño”, ha dicho alguien^{1*}; y 2) las emociones constituyen un componente bien identificado del proceso adaptativo, que adquiere su valor para el hombre sólo después de que el estímulo moviliza un conjunto de circuitos neuronales del cerebro, que se relacionan en el tiempo con la memoria, la inteligencia, el juicio crítico y la razón. En el hombre las emociones son, como se ve, más complejas, pero siempre adaptativas y necesarias. Ocurre con ellas lo mismo que con otras manifestaciones típicamente humanas, como es el caso del lenguaje. Ciertamente, muchos animales utilizan instintivamente un lenguaje que va desde los movimientos corporales hasta la emisión de sonidos con tonos e inflexiones que lo hacen más evolucionado. Sólo el hombre dispone, debido a su capacidad de abstracción, de un lenguaje simbólico. Cassirer, E. (1945). La razón, el juicio, y el lenguaje simbólico forman parte esencial del punto alcanzado por la evolución de las especies. Los estados emotivos con los que nuestro complicado sistema nervioso responde a la circunstancia vital, se suman también para favorecer conductas adaptativas y evitar las que se oponen al logro de la salud física y mental.

Los estímulos de las sustancias psicoactivas suprimen el camino largo, más *humano*, que lleva al placer. Utilizan un atajo: se absorben, circulan en la sangre y van a los centros responsables de las emociones placenteras provocando *euforia o felicidad*, como dicen algunos consumidores. O bien, por otro camino también acortado, suprimen afectos desagradables como la angustia, los estados depresivos y el estrés. Cuando estas manifestaciones dejan de ser adaptativas, se convierten en patológicas; a veces, su control es posible mediante el uso de los psicofármacos modernos, cuyo descubrimiento, hace ya más de 50 años, nos introdujo en una etapa muy exitosa del desarrollo de la medicina, de la psiquiatría en particular.

^{1*} Úrsula Razo

Pero hemos dicho que el miedo es una emoción adaptativa, necesaria, protectora de la vida y del desarrollo normal. Lo mismo la ansiedad y la agresividad, la culpa y el orgullo, etc. Todas son respuestas emocionales, característicamente humanas, a las situaciones vitales que engendra la circunstancia en que nuestra especie evoluciona. Pueden entenderse como estados psicofisiológicos especializados que fortalecen al individuo, para enfrentarse con mejores posibilidades de éxito, a las amenazas y oportunidades que le ofrece su ambiente psicosocial, es decir, su ambiente específicamente humano.

En un sentido semejante actúan algunos síntomas físicos que son defensivos y que la práctica médica respeta hasta cierto límite. La diarrea, el vómito, la tos expectorante y el dolor, por ejemplo, nos ayudan a expulsar elementos nocivos y, en el caso del dolor, a proteger las zonas enfermas. En cierta medida, debemos respetar la respuesta fisiológica que cumple un intento de restablecer la salud. Después de una intoxicación alimentaria, por ejemplo, hay que permitir y hasta provocar el vómito; pero, ciertamente, los síntomas pueden persistir más allá de lo necesario convirtiéndose en molestias y hasta en amenazas. El criterio médico aconsejará cuándo y cómo intervenir para detenerlos, considerando riesgos y beneficios de los medicamentos. Todo esto es aplicable a la psicopatología.

En el caso de las respuestas emocionales sucede algo parecido. No tiene sentido suprimir la angustia o el miedo, o la culpa, simplemente “porque sí”. Son respuestas adaptativas, ya lo hemos dicho. ¿Cómo puede el ser humano desarrollar una sana personalidad sin haber experimentado los estados emocionales que deben ser controlados, así como los que conviene favorecer? ¿Sería adecuado suministrar una sustancia, suponiendo que existiera, que prevenga contra el sentimiento de culpa cuando se cometen faltas que afectan a terceros? ¿No estaríamos oponiéndonos a la buena convivencia entre los individuos, y aun a la propia felicidad?

La felicidad, sin embargo, es un término difícil. Un poco en broma, Rousseau (1758) dijo que la felicidad era simplemente contar con una buena cocinera, una buena cuenta bancaria y un buen estómago. Sin duda lo dijo para provocar, pero después de todo, sólo parafraseaba un dicho popular: la felicidad se alcanza con salud, dinero y amor. Aristóteles, en cambio, caracterizó al estado de felicidad como “el trabajo bien hecho” (349 a. C). La definición de Benjamín Franklin

(1749) me parece más adecuada para una discusión ética; dijo: “la felicidad se alcanza no tanto cuando has obtenido lo que deseas, sino cuando disfrutas lo que tienes”.

Por mi parte, pienso que la idea que cada quien tiene de felicidad, nos dice más de su propia personalidad que del concepto por definir. En todo caso, lo que señalo ahora es que existe una diferencia básica entre la “felicidad”, con comillas, que provoca una sustancia, y la *felicidad* sin comillas que es la respuesta humana a una serie de eventos vividos en el tiempo, que se relacionan con su estado de salud física y mental y que se ligan a la vida en familia, al trabajo, al disfrute de la naturaleza y de la belleza creada por el hombre, etc. Una vez más: el camino corto del estímulo directo de las drogas sobre los centros que producen placer, no puede producir la misma forma de bienestar a la que lleva, poco a poco, de experiencia en experiencia, una vida sana que permita la adaptación positiva y progresiva al ambiente físico y social. Ese es mi argumento central.

Lo que hemos dicho acerca del placer y de la felicidad, vale también para el amor. Alguna de las drogas sintéticas o “de diseño” (pésimo término) fue llamada la “droga de la amistad” o “del amor”, sin duda porque al menos en ciertas personas produce un sentimiento de simpatía y acercamiento afectivo hacia los demás individuos, incluso a quienes se acaba de conocer. Pero vale preguntarnos si es adecuado llamar amistad o amor a una respuesta que es inmediata, diríamos intempestiva, provocada químicamente. No: el amor verdadero y la amistad son emociones demasiado humanas para nacer con pastillas o inyecciones, cuando dependen de un proceso vital a veces largo, no exento de obstáculos. Jaime Sabines (1960), poeta enamorado, pero a la vez racional y objetivo, ante las drogas que le ofrecen prefiere, dice, “a mis viejos alucinantes: la soledad, el amor, la muerte”.

Tal parece que el hombre ha desarrollado sus propios procesos adaptativos para proseguir el desarrollo evolutivo que se inició con los animales unicelulares. El marco de nuestras ideas abstractas y universales puede ser modelado de un modo adaptativo, de la misma manera en que el esqueleto de los primeros vertebrados se esculpió para que las nuevas especies pudieran nadar, volar o caminar en dos patas. Julián Huxley (1942), el destacado biólogo, propuso un marco filosófico al que llamó “humanismo científico”. Nos dice que en el curso de su evolución, la vida humana engendra nuevas experiencias y modos de expresión que son valiosos por sí

mismos, de tal modo que van alcanzándose nuevas cualidades. “La *Vita nuova* de Dante -escribe Huxley-, fue la expresión de un nuevo modo de amar entre hombre y mujer, que en edades anteriores no fue posible”. Ahí nació *el amor romántico*. Igualmente, las ciencias han producido algo nuevo y valioso, que ayuda a la comprensión del mundo. En el arte es posible observar esos mismos avances, como actualización de mejores capacidades espirituales.

En mi opinión, cuando el joven Beethoven estrenó en presencia de su maestro Haydn su trío para piano, violín y chelo número tres, pocos se dieron cuenta de que ahí nacía una música completamente nueva que expresaba una original capacidad espiritual. Algunas de sus obras posteriores, en particular las últimas sinfonías, y sobre todo los cuartetos póstumos, ya no dejaron duda sobre ese hecho que al principio fue incomprendido, incluso por el propio Haydn. Vemos en la música creada por Beethoven un buen ejemplo de esta evolución de las capacidades humanas. Para que así ocurriera, fue necesario que ese gran creador viviera una serie de experiencias entre las que, probablemente, influyó también su sordera prematura. Recuerden ustedes que los últimos cuartetos, considerados por los críticos como el *summum* de la creación Beethoveniana, fueron escritos cuando la sordera del gran maestro era total.

Sería fácil citar otros ejemplos de cómo la unión del genio con la circunstancia vital engendró nuevas experiencias de valor, en este caso del arte. Dejaré en este punto la idea principal: “una de las funciones de la humanidad en su experimento evolutivo es... la creación de nuevas experiencias de valor, del carácter al intelecto puro, de la religión al arte” (Huxley, 1942). Lo que el hombre necesita no es tanto vivir sin tensiones o en el placer artificialmente provocado, sino desarrollar la capacidad de alcanzar las metas que para él valen la pena y disfrutar la vida y la naturaleza tal cual éstas son. Sin duda, esas metas serán moralmente superiores, en la medida en que su carácter incluya la inclinación a las acciones altruistas.

A poco más de cien años de la muerte de Darwin, mediante la *ciencia* de la evolución de las especies, podemos decir que la mente humana siempre progresa: lo impensable se vuelve pensable y realizable; lo increíble se convierte en cotidiano; las verdades de hoy nos parecen tan obvias que ya no recordamos si alguna vez fueron juzgadas como locuras. (Mangham, 2012).

Considerando la naturaleza humana, debemos reconocer que el esfuerzo es a menudo la propia recompensa, que el dolor puede ser esencial para el desarrollo, y que las limitaciones son a menudo un requisito para alcanzar el éxito en cualquier empresa que se proponga el hombre. En otras palabras, lo anterior constituye una serie de cualidades que tienen su imagen en la evolución de las especies, y que nos parecen necesarias para la buena marcha del experimento evolutivo. Sin esfuerzo no podría haber supervivencia, sin dolor no se superaría el daño, y sin limitaciones y obstáculos no se lograría el éxito biológico. La diferencia principal entre las cuestiones humanas y las puramente instintivas, es que el hombre ha alcanzado una nueva etapa gracias a las facultades mentales adquiridas y a la modelación de sus respuestas emocionales, ante los estímulos que su ambiente biopsicosocial le envía. Pero el éxito que se va alcanzando, depende de nuestro tránsito por un *camino natural* que nos ofrece la propia vida, *en el que no hay atajos*. Ciertamente éstos pueden inventarse, como cuando usamos drogas psicoactivas, pero el hecho es que nos llevan a metas engañosas, según vimos en el caso de la llamada “droga del amor”.

Deseo llegar a esta conclusión: utilizar sustancias psicoactivas que de manera directa e inmediata nos provocan estados placenteros, o nos evitan emociones desagradables, es atentar contra el modo normal en que ambas cosas pueden ocurrir. Ello sin contar con que si las consumimos con frecuencia, producen un hábito que eventualmente llevará a lo que los científicos denominan neuroadaptación, que es el *substratum* fisiológico y bioquímico de la adicción o dependencia.

Ahora bien, independientemente de que las expresiones anteriores contengan un elemento de verdad, el consumidor puede decir que, en todo caso, le asiste el derecho a producirse un efecto placentero por éste u otros medios; tal vez agregaría que sabe el riesgo que corre, pese a lo cual puede decidir en función de un derecho individual. Valoremos este argumento que a primera vista parece razonable.

El asunto de las libertades individuales, al menos en la cultura occidental, empezó a considerarse en Atenas en los tiempos de Pericles. Las primeras discusiones se referían al poder del Estado, tanto para proteger la libertad como para limitarla, garantizando así su propia existencia. Muchos años después, la inevitable limitación de la libertad le pareció a Kant que constituye una carga, una consecuencia necesaria de la convivencia de los seres humanos.

Pero alertó sobre un paternalismo indeseable del Estado basándose en la protección que ha de asegurar a cada ciudadano. Karl Popper (1945), en nuestros días, resumió así la posición de Kant: “nadie, ni siquiera el Estado, me puede obligar a ser feliz a su modo...”.

En 1859 John Stuart Mill escribió su obra *Sobre la Libertad*, inspirada por Humboldt, quien había difundido las ideas de Kant a las que hice referencia. Mill llegó a ciertas conclusiones que describen bien esta tradición de pensadores sobre la libertad individual y las prohibiciones que el Estado se ve obligado a establecer. Tales conclusiones pueden sintetizarse en estas líneas: El único fin que justifica una acción que limite o suprima la libertad de un ser humano, es la autodefensa, o la defensa de la sociedad. A nadie se le puede obligar injustificadamente a hacer algo o a abstenerse de hacerlo porque eso sea mejor para él, según el criterio del Estado. Véase como estas sentencias traducen lo que el principio kantiano ya nos había señalado: cada uno debe tener la libertad de hacerse feliz o infeliz a su manera, y se condena toda intervención paternalista del Estado. Pero Mill también agregó que el único objetivo por el que debe estar legítimamente permitido actuar con violencia contra la voluntad de alguien, es el de evitar que perjudique a los demás. ¿Quién podría estar en desacuerdo con estas interpretaciones de los derechos individuales y de las obligaciones del Estado respecto a ellas? Y sin embargo, cabe preguntarnos si en la práctica puede aplicarse tal principio a la defensa de la libertad de acción. De acuerdo con ese mandato no sería posible una ley que obligue a usar cinturón de seguridad en los vehículos, y tampoco se podría aplicar un reglamento de protección a los no fumadores. Porque en interpretación estricta del principio de Mill, no se le puede prohibir a nadie fumar por su propio interés y deseo. Pero he aquí que la investigación científica nos provee el conocimiento de los daños que pueden causarse a quienes se ven expuestos, *pasivamente*, al humo del cigarrillo. ¿No queda obligado el Estado a protegerlos? Así pues, habría que reformular el precepto, trabajo ya realizado por Karl Popper en los siguientes términos:

Cada uno debe ser libre de hacerse feliz o infeliz a su manera, siempre que no dañe o amenace a terceros, pero el Estado queda obligado a proteger a sus ciudadanos de los peligros que pueden evitarse, peligros de los que ellos mismos no tengan conciencia o a los cuales no puedan valorar.

Tal es la conclusión a la que se llega cuando se analiza con cuidado el asunto del derecho de cada individuo a buscar la felicidad “a su manera”, cuando ésta implica una amenaza para otros. Y debo decir algo más. Con frecuencia se olvida que incluso el daño que por decisión personal se auto-inflige un individuo, como en el caso del suicidio, tiene consecuencias económicas y morales para su familia y para la comunidad. Así pues, el asunto del derecho a hacer lo que se quiera, tiene el límite que le impone el derecho de los demás. No tiene remedio: “Necesitamos la libertad para impedir el abuso de poder del Estado, pero necesitamos al Estado para evitar el mal uso de la libertad”. (Popper, K., 1980).

Entre los derechos del hombre está el de tomar decisiones, sus propias decisiones. De ello no hay duda, como no la hay en la expresión de que el consumo de drogas reduce este derecho de libre elección. El filósofo Suizo Jeanne Hersch ha expresado estos conceptos de manera admirable:

La adicción es la negación de los derechos humanos, porque impide reconocer que la decisión de consumir drogas es un asunto de conciencia personal, ante la humanidad.

Lo que este filósofo nos dice está basado, como lo avala el reconocido toxicólogo Gabriel Nahas (2012), en el conocimiento científico. Las drogas adictógenas obstaculizan la maduración y el funcionamiento de las estructuras cerebrales responsables de la libre toma de decisiones, que son la base del derecho a asumir responsabilidades. Así pues, el adicto, una vez esclavizado por la droga, está incapacitado para ejercer su derecho a controlar sus propias acciones. Esto que nos dicen un humanista y un científico, aporta un argumento interesante a la confrontación de ideas al debatir sobre los derechos humanos en torno a las drogas.

En lo que concierne a la libertad individual, bien podemos escoger una vida que evite el individualismo exagerado, que nos convierte en incapaces de experimentar los mejores valores que resultan de actuar en favor de los demás. Hoy día vemos desperdiciadas grandes posibilidades de superación personal, porque no las canalizamos

oportuna y adecuadamente, o porque ni siquiera las visualizamos. Hablo de superación personal en un sentido ético, no como mero éxito individual que a veces sólo significa egoísmo o lo que puede llamarse “anti-altruismo”. Necesitamos el desarrollo de organizaciones que satisfagan tanto la necesidad de acción y de fidelidad al grupo, como el deseo que tenemos hombres y mujeres, salvo los sociópatas y algunos otros, de sentirnos útiles. Unos pocos llegan a la abnegación, pero no estoy pidiendo tanto. Si los demás participáramos en tareas altruistas acordes con nuestras inclinaciones personales, y debo decir que las hay para escoger, daríamos salida a una gran reserva de fuerza moral. Ésta, en la actualidad, anda por ahí suelta en forma de prejuicios, dogmatismo y fanatismo. No es mera casualidad que los psicólogos sociales modernos hayan descubierto, como factor protector contra el consumo de drogas, la pertenencia a grupos entusiastas de las acciones humanitarias.

Un buen número de estudiosos de la etiología de las adicciones, opina que éstas tienen como principal origen una falla de los sistemas educativos desarrollados desde fines del siglo XIX, que son el resultado de una exaltación del conocimiento científico alcanzado. Desde esa visión “cientificista”, nos dicen, la educación se ha centrado en la necesidad de *informar* a los alumnos desde la escuela primaria sobre ciencia y tecnología; al parecer, ello ha sido en detrimento de la enseñanza de diversos valores como la belleza en el arte, el gusto por el estudio de las ideas, de la naturaleza y su conservación, etc. ¿Acaso no hay manera de dar salida a esa fuerza moral de la que hemos hablado? ¿O la dejaremos intocada para que se convierta en prejuicios irracionales, dogmáticos o patrióticos? Yo estoy convencido, por los hechos bien conocidos, de que la etiopatogenia del consumo de drogas es compleja y no puede ser atribuida a una causa simple, pero aceptaría que hay en aquella interpretación pedagógica a la que acabo de referirme, ciertamente indemostrable, un elemento de verdad. Después de todo, una educación que pone énfasis en lo informativo y descuida el deber educacional de *formar* personalidades sanas, no da al niño y al adolescente la fuerza de voluntad y la moral necesarias para rechazar conductas indeseables. Hoy sabemos que la salud mental es la mejor barrera para no iniciarse en el consumo de sustancias psicoactivas, y para evitar otras amenazas al equilibrio emocional.

Tal vez ahora pueda formular algunas conclusiones a las que lleva una reflexión como la que aquí les he comunicado. Hemos dicho que las emociones propias del hombre pueden despertarse, bien con el desarrollo natural de la vida ordinaria, o bien con estímulos directos de los centros nerviosos responsables. Concluimos que son caminos distintos y que el artificial no puede llevar a resultados iguales al natural, e incluso que las emociones producidas no tienen igual significado ni son cualitativamente comparables. También hemos dado al proceso evolutivo el valor que biológicamente tiene, pero le agregamos los aspectos abstractos que permiten asegurar el desarrollo de nuevos valores éticos, científicos y artísticos, desarrollo que no se favorece si recurrimos a producir el placer por medios no naturales. Tocamos brevemente el tema del altruismo como expresión de salud social y factor protector contra el consumo de sustancias psicoactivas. Hicimos también una breve reflexión sobre las posibles fallas educativas como un factor etiológico importante. Nos falta descubrir cómo estas ideas sirven o pueden servir para formular mejores estrategias y acciones en torno al problema del consumo de drogas.

El conocimiento científico requiere de algún tiempo para aplicarse a problemas de salud concretos. Pongo como ejemplo el daño que producen la nicotina y los alquitranes del tabaco responsables del cáncer broncogénico. Es increíble que pasaran tantos años, más de 100, desde que aparecieron las primeras publicaciones de los investigadores, para que se iniciaran, por cierto con tibieza, políticas preventivas y una modesta información al público sobre los riesgos a los que se exponen los fumadores.

Los tiempos han cambiado, es cierto. Hoy existe una mejor disposición de quienes deciden las políticas y otorgan el apoyo económico para los programas. Pero en el marco de nuestra reflexión sobre la intervención del gobierno, los expertos tienen la obligación moral de hacerle llegar la información más útil para la toma de decisiones. Es un esfuerzo permanente que, en el caso de las adicciones, los trabajadores de la prevención debemos realizar para que este problema ocupe el lugar que realmente tiene, entre los más importantes de salud y educación. En otras palabras, todos, profesionales de la prevención, maestros, padres de familia, ciudadanos y autoridades, somos responsables de lo que ocurre y de lo que vendrá. A los trabajadores de la salud y de la educación

nos corresponde, además, actuar conforme a lo que el conocimiento científico nos dice que es efectivo, y para ello tenemos que convencer a quienes aprueban los programas. Nos toca acallar las voces de quienes dicen que debemos aprender a vivir con las drogas porque llegaron para quedarse. En lugar de aceptar este mensaje pesimista que no tiene base científica, debemos realizar aquellas acciones preventivas que ya han probado su eficacia.

Meditaciones como las que aquí he compartido con ustedes, no son un ejercicio ocioso. Deben, como dije al principio, dar pie a mejores motivaciones para enfrentar el serio problema del consumo de sustancias nocivas legales e ilegales. Para terminar, usaré el mensaje que Jesús Reyes Heróles (1980), político veracruzano destacado, educador y humanista, dirigió a los jóvenes en un texto que se publicó poco antes de su muerte:

*El mar arroja a las playas muchos peces ciegos
por exceso de luz... no queremos jóvenes ciegos por
deslumbramiento de lo que no existe y escuálidos
por falta de alimento espiritual.*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Reyes, A. (1937). Homilía por la cultura. Recuperado de http://aleph.org.mx/jspui/bitstream/56789/7947/1/DOCT2064737_ARTICULO_3.PDF
- Cassirer, E. (1945). Antropología filosófica. México: FCE.
- Rousseau, J. (1981). Emilio. México: SEP-UNAM.
- Aristóteles. (1995).
- Franklin, B. (1747). The art of virtue. Recuperado de <https://www.sparknotes.com/lit/franklinautobio/section4/>
- Sabines, J. (1996). Lo sagrado en la poesía de Jaime Sabines. México: UNAM.
- Mangham, C. (2001). Proceedings of the Special Committee on Illegal Drugs. Recuperado de <https://sencanada.ca/en/Content/Sen/committee/371/ille/06evb-e>
- Popper, K. (2006). La sociedad abierta y sus enemigos. Madrid, España: Paidós.
- Nahas, G. Efectos fisiológicos de Cannabis sativa en universitarios consumidores. Recuperado de https://www.researchgate.net/publication/314100382_Efectos_fisiologicos_de_Cannabis_sativa_en_universitarios_consumidores
- Huxley, J. (1942). El hombre está solo. Buenos Aires: Editorial Sudamericana.
- Popper, K. (1995). La responsabilidad de vivir. Buenos Aires: Paidós.
- Meyer, E. (2015). Jesús Reyes Heróles: Hombre de acción, hombre de historia. México: Fondo de Cultura Económica.