

ISSN: 2954-4645

REMIUS

Revista Estudiantil de Medicina de la Universidad
de Sonora

NÚMERO 5, ENERO-JUNIO 2021

CURSO INTEGRAL DE GENÉTICA MÉDICA

EN LA ATENCIÓN PRIMARIA A LA SALUD

Informe de conferencia

ASOCIACIÓN ENTRE DISFUNCIÓN ERÉCTIL Y FUNCIONALIDAD DEL SUBSISTEMA CONYUGAL EN PACIENTES CON HBP

Artículo original

ENCEFALITIS POR NMDA

Presentación de caso y revisión de literatura

FORMANDO EL FUTURO DE LA ATENCIÓN MÉDICA: MEDICINA DE PRECISIÓN

Editorial

OBESIDAD Y ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA

Entrevista con profesionales

REMUS, número 5 (enero-junio 2021), es una revista semestral de publicación continua editada por la Universidad de Sonora a través del Departamento de Medicina, Blvd. Luis Encinas y Rosales s/n, Col. Centro, Hermosillo, Sonora, México, C. P. 83000; Tel. +52 6622592121, correo electrónico: remus@unison.mx, página web: <https://remus.unison.mx> Editor responsable: Dra. María Elena Reguera Torres. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 04-2022-052718330800-102 otorgada por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. ISSN: 2954-4645. Responsable de la última actualización de este número: Dr. Sergio Trujillo López. Fecha de la última modificación: 30 de junio de 2022.





MISIÓN

Difundir información científica a través de la comunidad estudiantil del Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Sonora junto con la colaboración de docentes, trabajadores o médicos; fomentando el trabajo de investigación y redacción.



VISIÓN

Formar parte de la red de revistas institucionales de la Universidad de Sonora y servir como medio de divulgación de artículos académicos fidedignos y relevantes en el área de la salud.



Declaraciones de Responsabilidades

El contenido de los artículos publicados en las distintas secciones de la revista es responsabilidad de los autores de dichos artículos, especificados en cada artículo.

Las personas que conforman el equipo editorial no se hacen responsables de reclamos por dicho contenido y dichas quejas deberán informarse al director del Comité Editorial Docente, para que él los dirija a las autoridades pertinentes de la Universidad de Sonora.

Esta revista procedente de la escuela de Medicina de la Universidad de Sonora forma parte de la red de revistas institucionales de la misma *alma máter*. Esta revista es elaborada en su totalidad por estudiantes con asesoría de docentes especializados.

Copyright

Todos los artículos presentes en esta edición han sido autorizados por los autores de los mismos para su publicación en esta revista, a través de los documentos de sesión de derechos destinados para dicho fin según el protocolo que rige el proceder de la Revista Estudiantil de Medicina de la Universidad de Sonora.

Dirección de publicación

Universidad de Sonora, Av Luis Donaldo Colosio, Centro, 83000 Hermosillo, Sonora, México.



COLABORADORES DE LOS COMITÉS EDITORIALES



**Dra. María Elena Reguera
Torres**

**Director Comité Editorial
Docente**



Dr. Sergio Trujillo López

Secretario



Karem Galindo Córdova

**Director Comité Editorial
Estudiantil**



**Salma Paloma Guevara
Moreno**

Editor en Jefe

Asistentes de Editor en Jefe



Ana Bolena Campa Navarro



Aylin Alejandra Tobin De La Vara



Diana Judith Leverda González



Karla Pamela Romo Dueñas



Javier Alejandro Picos Contreras



COLABORADORES DE LOS COMITÉS EDITORIALES

COLABORADORES DEL COMITÉ EDITORIAL DOCENTE:

Dr. Juan Arriaga Aguilar (Especialista en urología), Dr. Adolfo Espinoza Larios (Especialista en Neurocirugía), Dr. Guillermo López Cervantes (Especialista en Patología), Dr. Rafael Martínez Vázquez (Especialista en Pediatría) y Dr. Andrés Rosas Ramos (Especialista en Cardiología).

COLABORADORES DEL COMITÉ DE ORTOGRAFÍA Y REDACCIÓN:

Carlos Francisco Barrera Hernández, Alejandra Guadalupe Félix Mendoza, Alejandra Félix Vicente, Gemma Verónica Flores Parada, María Isabel Hernández Ramírez, Alesandra León Duarte, Diana Luisa Molina Martínez, María Paula Moreno Castillo, Cristian Noé Rivera Rosas, Karla Pamela Romo Dueñas, María Gabriela Sánchez Muñoz, Nayeli Guadalupe Velderrain Gárate y Francisco Javier Yanes Romo.

COLABORADORES DEL COMITÉ DE INFORMES DE CONFERENCIA:

Carmen Daniela Acuña Montaña, Luis José Aguilera Duarte, Jesús René Tadeo Calleja López, Fernanda Corrales Bay, Ana Karen Espinoza Molina, Laura Vianey Gamboa Del Castillo, Ana María Hernández Sánchez, Briana Arely Mayon Flores, Javier Alejandro Picos Contreras, Marielisa Ramírez Fernández, Marla Lourdes Rodríguez Contreras, Lina María Valencia Núñez y Oswaldo Humberto Vázquez Medina.

COLABORADORES DEL COMITÉ DE DISEÑO:

Ana Bolena Campa Navarro, Argentina María González Uriegas, Estefanía Imperial Vidrio, Karla Daniela Mayeda González, Daniela Navarro Díaz Barreiro y Fabiola Yocupicio Medrano.

COLABORADORES DEL COMITÉ DE ENTREVISTA CON PROFESIONALES:

Iyya Dení Bernal Cruz y Diana Judith Leverda González.



TABLA DE CONTENIDOS

07

Editorial “Formando el futuro de la atención médica: medicina de precisión”

09

Artículo original “Asociación entre disfunción eréctil y funcionalidad del subsistema conyugal en pacientes con hiperplasia prostática benigna”

19

Artículo de presentación de caso “Encefalitis por NMDA: presentación de caso y revisión de la literatura”

26

Informes de conferencia “Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud”

26

Generalidades de genómica y medicina de precisión

29

Aplicación de la genética médica en la práctica clínica e importancia del asesoramiento genético

33

Generalidades de los errores innatos del metabolismo

35

Desórdenes del desarrollo sexual

40

Diagnóstico perinatal y teratogénesis

44

Fundamentos básicos de oncogenética

47

Genética multifactorial: Obesidad, DM2, HTA esencial y enfermedad hepática grasa

49

Trascendiendo barreras en el entendimiento del autismo desde una perspectiva genética

52

Papel de la farmacogenómica en la medicina actual

55

Genética y bioética

59

Entrevista con profesionales “Obesidad y enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica: correlación de aspectos genéticos y epigenéticos implicados”

64

Instrucciones para autor

75

Contacto



Formando el futuro de la atención médica: medicina de precisión

Por Dr. Enrique I. Velázquez Villareal



El Dr. Dr. Enrique I. Velázquez Villareal, MD, PhD, MS, MPH, CGH, es un experto multidisciplinario en Medicina de Precisión, Genómica Computacional y Genética Médica. Es especialista en “Big Data”, Inteligencia Artificial y Supercomputadoras.

Es miembro fundador del Centro de Cáncer CaRE2 del Norris Comprehensive Cancer Center de la Universidad del Sur de California (USC) en Los Ángeles, y líder del Centro de Genómica Computacional y Metodología, financiado por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos. Es profesor de la USC en el Departamento de “Translational Genomics”, Escuela de Medicina Keck, desde donde dirige su laboratorio “Velázquez-Villareal’s Lab”, enfocado en la medicina de precisión y tecnologías de vanguardia en genómica. Es catedrático de dos cursos en la Escuela de Medicina Keck de la USC enfocados en Medicina de Precisión y Genómica Computacional y Estadística. Es representante del Hospital Keck de USC Salud Internacional en México para pacientes que requieren atención médica.

El Dr. Velázquez Villareal obtuvo su doctorado en Genética Humana/Médica con un fuerte enfoque en Supercomputadoras y Genómica Computacional para Medicina de Precisión en la Universidad de Pittsburgh. Completó dos capacitaciones postdoctorales, dos programas de maestría y un certificado, todos en los Estados Unidos. Su título de Medicina es de la U.A.N.L. México, con entrenamiento clínico en el Hospital Vall d’Hebron en Barcelona, España y la Escuela de Medicina de Harvard, Brigham and Women’s Hospital.

Website: www.doctorenriquevelazquez.com

Instagram: [doctorenriquevelazquez](https://www.instagram.com/doctorenriquevelazquez)

Youtube: [Doctor Enrique Velazquez](https://www.youtube.com/DoctorEnriqueVelazquez)

Twitter: [@Enrique_VelVi](https://twitter.com/Enrique_VelVi)

¿Podríamos incluir nuestro código genómico en la práctica clínica? La medicina de precisión se basa en la inclusión de nuestros 3 mil millones de pares de bases de ADN o, para simplificar el concepto, letras que componen el genoma humano.

Según la Iniciativa de Medicina de Precisión de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, la medicina de precisión es "un enfoque emergente para el tratamiento y la prevención de enfermedades que tiene en cuenta la variabilidad individual en los genes, el medio ambiente y el estilo de vida de cada persona". Este enfoque permite a los médicos e investigadores predecir con mayor precisión qué tratamiento y estrategias de prevención para una enfermedad en particular funcionarán en qué grupos de personas.

La medicina de precisión está destinada a fortalecer fundamentalmente la prestación de servicios de salud. Nos estamos alejando de un enfoque de "talla única", donde se desarrollan estrategias de prevención y tratamiento de enfermedades para la persona promedio, y acercándonos a estrategias personalizadas a cada paciente, con más consideración por las diferencias entre individuos.

El enfoque actual para brindar atención médica necesita más precisión y personalización. Cada paciente y su enfermedad son únicos, mientras que, aparentemente, muchos tratamientos de "talla única" benefician sólo a una minoría. Por ejemplo, se ha estimado que los medicamentos actuales no dirigidos son eficaces en aproximadamente una cuarta parte de todos los pacientes con cáncer. Ésto nos habla de la necesidad de adoptar nuevos enfoques como la medicina de precisión.

El Proyecto del Genoma Humano, que estuvo enfocado en generar una secuencia del orden exacto de las bases en una hebra de ADN humano, costó alrededor de 3 mil millones de dólares estadounidenses. Si resumimos nuestro genoma a 3 mil millones de letras, diríamos que costó un dólar americano por cada letra de nuestro código genómico. Interesantemente, una década después, el mismo procedimiento se redujo a alrededor de mil dólares. Debido a los rápidos avances en la velocidad y el costo de la secuenciación del ADN y otras tecnologías similares, ha habido una explosión de datos que están descubriendo las causas moleculares exactas de las enfermedades. En el tiempo en que el Proyecto del Genoma Humano se concluyó, sólo se identificaron alrededor de 1,500 genes que tenían mutaciones que causan enfermedades, mientras que una década después, se habían identificado casi 3,000 genes con mutaciones que causan enfermedades. A la conclusión del Proyecto del Genoma Humano, había pocos medicamentos etiquetados con información de biomarcadores en el mercado, siendo menos de 50. Una década después, el número de esos medicamentos ascendió a más del triple.

Para estudiar enfermedades comunes y personalizar la atención médica, los médicos científicos enfocados en medicina de precisión estudian en cada paciente la información genética, junto con las interacciones complejas entre los genes, estilo de vida y factores ambientales. Para esto, expertos están utilizando tecnologías avanzadas de imágenes y ómicas, combinadas con biosensores digitales y dispositivos móviles de fitness y bienestar, para capturar datos fisiológicos y de comportamiento a gran escala. Los médicos científicos en medicina de precisión utilizan la combinación y el análisis de estos conjuntos de datos cada vez más grandes con la ayuda de la inteligencia artificial (IA) y las tecnologías de aprendizaje automático que proporcionan significancia estadística, proveyendo soluciones cuantificables para identificar perfiles sutiles, pero medibles, asociados con una enfermedad.

Conforme la medicina de precisión empieza a convertirse en parte de la atención médica de rutina, los médicos y otros proveedores de atención médica deberán recibir entrenamiento enfocado en genética molecular, genética computacional y estadística. Es por esto que nuevos programas educativos en medicina, e inclusive a nivel posgrado, se encontrarán con la necesidad de preparar al personal de salud para interpretar los resultados de las pruebas genéticas, comprender cómo esa información es relevante para los enfoques de tratamiento o prevención y transmitir este conocimiento a los pacientes. Para abordar este desafío, el Departamento de “Translational Genomics” (DTG) de la Escuela de Medicina de la Universidad del Sur de California (USC) en la ciudad de los Ángeles, se ha dado a la tarea de crear dos programas de maestría (Genética Computacional y Biotecnología) que entrenen de manera específica al personal de salud e investigadores hacia este nuevo enfoque.

Actualmente, la medicina de precisión está ofreciendo oportunidades sin precedentes, utilizando la información genómica de cada paciente, así como información cuantificable que es cada vez más detallada, para apoyar en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades de manera precisa. Cabe mencionar que la medicina de precisión ha avanzado mucho en el tratamiento del cáncer; inclusive, diferentes hospitales ofrecen servicios donde se incorpora el estudio del genoma humano. El Departamento de Salud Internacional del Hospital Keck en USC ayuda a enlazar pacientes que requieran atención a este nivel de precisión, específicamente a través del “USC Norris Comprehensive Cancer Center”. El incluir el genoma humano en la práctica médica permite la utilización de una amplia gama de pruebas sofisticadas que permiten un diagnóstico temprano e intervenciones personalizadas, que incluyen medicamentos con afinidad molecular con menos efectos secundarios y más precisión para tratar padecimientos.

La comunidad científica espera que este nuevo enfoque, la medicina de precisión, que incluye nuestro código genético, se extienda a muchas áreas de la salud y de su cuidado en los próximos años.



ASOCIACIÓN ENTRE DISFUNCIÓN ERÉCTIL Y FUNCIONALIDAD DEL SUBSISTEMA CONYUGAL EN PACIENTES CON HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

ASSOCIATION BETWEEN ERECTILE DYSFUNCTION AND FUNCTIONALITY OF THE SPOUSAL SUBSYSTEM IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Jesús A. Ramos-Silva*, Hugo Velazquez-Farias**, Carlos D. Álvarez-Martínez***, Diego Aguilar-Romero****, Dr. Juan Arriaga-Aguilar*****

*Médico especialista en Cirugía General, **Médico especialista en Medicina Familiar en la UMF con UMAA No. 68, ***Médico Residente de primer año de Medicina Interna en el Hospital General de Zona No.30, Iztacalco, **** Médico Interno de Pregrado, en el Hospital General de Zona No. 2, Universidad de Sonora, *****Médico especialista en urología, docente de la Universidad de Sonora.

RESUMEN

Introducción: La Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) es una patología frecuente en pacientes mayores de 40 años. El uso de medicamentos como tamsulosina y finasterida disminuyen considerablemente los síntomas obstructivos e irritativos, por lo que solo un pequeño porcentaje amerita tratamiento quirúrgico. Entre los efectos secundarios que tiene el tratamiento farmacológico se encuentra la disfunción eréctil, la cual puede afectar la calidad de vida de quienes lo utilizan y también la funcionalidad del subsistema conyugal. El objetivo principal es determinar si existe asociación entre disfunción eréctil y funcionalidad del subsistema conyugal en pacientes con hiperplasia prostática benigna.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal y descriptivo que se llevó a cabo en 143 pacientes con diagnóstico de HPB que reciben tratamiento con tamsulosina y finasterida, seleccionados a través de muestreo no probabilístico por casos consecutivos. Para el grado de disfunción eréctil se utilizó el cuestionario IIEF-5 y para el grado de funcionalidad del subsistema conyugal la escala de Chávez-Velasco. El análisis de los resultados se llevó a cabo mediante estadística descriptiva y para la asociación de las variables dependiente e independiente Chi cuadrada, con un IC del 95% y una significancia estadística ≤ 0.05 .

Resultados: El rango de edad fue de 45 a 65 años, 73% casados, el resto en unión libre. 135 presentaron algún grado de disfunción eréctil y 73 disfunción del subsistema conyugal.

Conclusiones: Existe una asociación positiva entre disfunción eréctil y funcionalidad del subsistema conyugal ($p=0.027$).

Palabras Clave: Hiperplasia prostática, disfunción eréctil, subsistema conyugal.

ABSTRACT

Introduction: Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) is a common pathology in patients over 40 years of age. The use of drugs such as tamsulosin and finasteride considerably reduce obstructive and irritative symptoms, therefore only a small percentage require surgical treatment. Among the side effects of the medical treatment is erectile dysfunction, which can affect the quality of life of those who use it, as well as the functionality of the conjugal subsystem. The main objective is to determine if there is an association between erectile dysfunction and the functionality of the spousal subsystem in patients with benign prostatic hyperplasia.



Material and methods: An observational, cross-sectional and descriptive study that was carried out in 143 patients with a diagnosis of BPH receiving treatment with tamsulosin and finasteride, selected through non-probabilistic sampling for consecutive cases. The IIEF-5 questionnaire was used for the degree of erectile dysfunction and the Chávez-Velasco scale for the degree of functionality of the conjugal subsystem. The analysis of the results was carried out using descriptive statistics and for the association of the dependent and independent variables Chi square, with a 95% CI and a statistical significance of ≤ 0.05 .

Results: The age range was from 45 to 65 years, with 73% married, and the rest in civil union. 135 had some degree of erectile dysfunction and 73 dysfunction of the spousal subsystem.

Conclusions: There is a positive association between erectile dysfunction and the functionality of the conjugal subsystem ($p = 0.027$).

Key words : *Prostatic hyperplasia, erectile dysfunction, conjugal subsystem.*

INTRODUCCIÓN

La próstata es la glándula sexual accesoria más grande del sistema genital masculino. La función principal de ésta consiste en secretar el líquido prostático, el cual forma parte del proceso de activación de los espermatozoides^{2,3}. En el año de 1968, el Dr. McNeal planteó el concepto “Anatomía Zonal de la Próstata”, en el cual describe cuatro regiones distintas; la zona periférica, la zona central, la zona periuretral y, por último, la zona de transición, correspondiente al 5 % de la masa total de la glándula, sitio anatómico primordial de origen de la hiperplasia prostática benigna (HPB)⁴⁻⁶.

La Asociación Americana de Urología (AUA) define a la Hiperplasia Prostática Benigna como un diagnóstico histológico, en el cual existe proliferación del músculo liso y de células epiteliales que se encuentran en la zona prostática transicional, dando como resultado crecimiento que puede llegar a condicionar obstrucción del tracto urinario¹. El epitelio glandular se encuentra especialmente influenciado por la testosterona y la Dihidrotestosterona (DHT), las cuales se distribuyen en las células estromales y epiteliales de la próstata. A su vez interactúan con el receptor de andrógenos, concediendo la translocación al núcleo y la unión consiguiente con el ele-

mento de respuesta de andrógenos. Esto permite la expresión de genes codificadores para factores de crecimiento, los cuales ejercen efecto a nivel estromal en la conversión de Testosterona a DHT mediante la enzima esteroidea, 5 – α reductasa tipo 2, obteniendo una hipergénesis de la glándula prostática^{6,7}.

En la actualidad la fisiopatología asociada al desarrollo de la HPB se considera de origen multifactorial, destacando la edad, antecedentes genéticos, dieta aterogénica, etnicidad, síndrome metabólico, infecciones, fármacos, entre otros. En conjunto, contribuyen al desarrollo de la inflamación sistémica y la consecuente liberación de citocinas proinflamatorias que afectan de forma positiva el crecimiento glandular prostático; por tal motivo la importancia de implementar medidas de promoción, prevención y control de factores de riesgo y/o comorbilidades en el primer nivel de atención⁸⁻¹⁰.

Estudios internacionales demuestran que el 50% de los hombres mayores de 50 años de edad tendrán evidencia patológica de HPB, prevalencia que irá aumentando a medida que alcancen la octava década de la vida hasta en un 80%¹¹. Vergara y Bautista llevaron a cabo un estudio en la UMF 94 del IMSS en pacientes de 40 a 60 años a quienes se les aplicó el I-PSS (International Prostate Symptom Score), en el cual reportan que 2.9 de cada 10 pacientes



presentan algún grado de sintomatología obstructiva o irritativa. En un nuevo estudio por la Dra. Delgado participaron varones mayores de 60 años adscritos a la UMF 171, con similar metodología, obteniendo una prevalencia del 43.5 %^{12,13}.

La Dirección General de Epidemiología (DGE), a través de su anuario 2015 del Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE), dio a conocer la tasa de incidencia de HPB en masculinos mayores de 25 años, evidenciando una media nacional de 267.91 casos nuevos por cada 100,000 varones. En comparación, el estado de Sonora muestra una tasa de incidencia de 281.03, siendo el grupo mayormente afectado mayores de 65 años. A nivel local no se cuentan con datos estadísticos en relación con la patología de estudio;¹⁴ sin embargo, es un área de oportunidad para el desarrollo de nuevos protocolos de investigación.

Los consensos internacionales y de terapia farmacológica en el tratamiento de la HPB apoyan el uso concomitante de Bloqueadores α Adrenérgicos (AB) e Inhibidores de la 5 α Reductasa (IAR5), según las comorbilidades y efectos adversos que conlleva cada grupo de fármaco, siendo la disfunción eréctil el más frecuente^{15,16}. Los AB, como la tamsulosina, se unen a los adrenoreceptores α -1, ejerciendo efecto en la relajación del músculo liso de la próstata y del cuello vesical, permitiendo mejoría en el flujo de la orina y la micción^{17,18}. Los IAR 5, como la finasterida, han demostrado una alta eficacia en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior asociados a HPB a través de la inhibición competitiva selectiva de la enzima 5 α Reductasa, evitando la conversión de Testosterona a DHT a nivel estromal. Esta última hormona juega un rol importante en la función eréctil masculina, la libido y la función orgásmica a través de su metabolito 5 alfa Dihidrotestosterona¹⁹⁻²¹.

Múltiples estudios aleatorizados y metaanálisis han evaluado la relación de la función sexual masculina asociada a pacientes con HPB tratados con tamsulosina y finasterida, en donde se reporta diferencia estadísticamente significativa tanto para finasterida

como tamsulosina, con efecto negativo predominantemente en la eyaculación; sin embargo, la evidencia científica ha demostrado que el uso de IAR 5 en monoterapia presenta mayor asociación sobre la disfunción eréctil, en comparación con placebo o agentes fitoterapéuticos²²⁻²⁴.

La AUA define el concepto de Disfunción Eréctil (DE) como la “incapacidad permanente y continua para lograr y mantener una erección suficiente como para permitir una relación sexual satisfactoria”. Su incidencia se ha relacionado con factores de riesgo similares a los de HPB, por lo que su etiología se considera multifactorial, con causas principalmente psicógenas y orgánicas, como el síndrome metabólico, origen vascular y fármacos, como los AB e IAR 5²⁵⁻²⁷.

El Health Professionals Follow up Study, realizado en Estados Unidos, reportó una prevalencia del 33% en hombres mayores de 53 años. Así mismo, establece un papel predictivo sobre la presentación de factores de riesgo como el sedentarismo, el sobrepeso y el tabaquismo. En México se observó una prevalencia de 55% en varones de entre 40 y 70 años. Actualmente se ha reportado una relación causal de más del 25% de la impotencia sexual masculina asociada a agentes farmacológicos como los IAR-5 y AB, siendo la disminución de la libido la de mayor afecto^{29,30}.

El Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF-5) permite detectar la presencia de problemas en las diferentes fases de la respuesta sexual humana, así como la satisfacción en la relación sexual durante las últimas 4 semanas, a partir de la aplicación de 15 ítems^{30,31}. Fue elaborado y validado en 1997 por Rosen et al y tiene la finalidad de diagnosticar y conocer el grado de Disfunción Eréctil (DE). Las preguntas del IIEF – 5 abarcan función orgásmica, deseo sexual, satisfacción con la relación sexual y satisfacción global. Además, éste permite establecer una alta sensibilidad y especificidad para detección de cambios en la función eréctil como respuesta al tratamiento farmacológico.



A través de los años se ha infravalorado la importancia de la DE asociada a efectos secundarios de fármacos, por no ser una patología grave en cuanto a compromiso del organismo en su totalidad. Ésta produce un trastorno de fondo en quien la padece, afectando directamente el subsistema conyugal y su entorno social. La familia, a lo largo de la historia, ha experimentado múltiples cambios biopsicosociales, posicionándose como el contexto de mayor importancia en el cual ocurren y se resuelven las principales entidades nosológicas de mayor prevalencia y morbimortalidad en la actualidad³¹.

Actualmente la DE forma parte de las primeras causas de consulta urológica en unidades de primer nivel atención, la cual representa un alto impacto en la funcionalidad del subsistema conyugal, por su efecto en el núcleo familiar, laboral y social, debido a situaciones de estrés como el cambio en el estatus social, divorcios, trastorno de ansiedad y depresión, incremento del intento de suicidio, muerte de la pareja, pérdida del trabajo, entre otros²⁸.

El sistema familiar se diferencia y desempeña sus funciones a través de subsistemas (parental, conyugal, fraternal), los cuales se encuentran determinados por generaciones, sexos, intereses y funciones, siendo uno de los principales el Subsistema Conyugal, el cual se forma cuando un hombre y una mujer decide unirse con la intención de formar una familia^{31,32}.

Existen una variedad de métodos e instrumentos para la evaluación del grado de funcionalidad marital; sin embargo, la escala de Chávez – Velasco permite abordar de forma integral las diferentes funciones en la pareja como la comunicación, adjudicación y asunción de roles, satisfacción sexual, afecto y toma de decisiones. A cada una de estas se agrega un criterio cuantitativo y se obtiene el grado de funcionalidad de la pareja, el cual permite sugerir alternativas de solución, tratamiento y apoyo familiar para lograr una mejor calidad de vida en ambos individuos³¹⁻³⁴.

En este trabajo de investigación evaluaremos la asociación entre la disfunción eréctil y el grado de funcionalidad del subsistema conyugal en pacientes

con HPB en terapia dual, siendo ésta una de las patologías urológicas con mayor prevalencia en varones mayores de 40 años, tomando en cuenta los escasos estudios realizados con enfoque en efectos adversos farmacológicos asociados a prevención secundaria y los riesgos que conllevan en la calidad de vida del núcleo familiar.

La atención en las Unidades de Medicina Familiar debe brindar a los derechohabientes una atención integral que no solo abarque el motivo de consulta por el cual el paciente acude a recibir apoyo por el personal de la salud, en este caso la hiperplasia prostática benigna, sino también la valoración de otras posibles condiciones que afecten su calidad de vida, así como los efectos adversos que puedan generar en los diferentes subsistemas del núcleo familiar al que pertenece.

La disfunción eréctil es una condición médica que en muchas ocasiones no es revelada por los pacientes durante la atención médica debido a creencias sociales de masculinidad, por lo que esta patología es subdiagnosticada al momento de realizar la entrevista médica, a pesar de que se conoce que más del 25% se encuentra asociada a efectos adversos de múltiples fármacos.

Cada integrante de la familia tiene necesidades específicas y una de las funciones familiares es que éstas sean cubiertas. La dinámica que se desarrolla al interior de la familia se traduce por relaciones entre los miembros, considerando al subsistema conyugal como uno de los pilares más importantes durante el ciclo vital de la familia.

La hipótesis de nuestro trabajo consiste en que existe asociación positiva entre disfunción eréctil y funcionalidad del subsistema conyugal en pacientes con hiperplasia prostática benigna; por tanto, la hipótesis nula sería que no existe asociación entre dichos factores.

El presente estudio de investigación representa un área de oportunidad para determinar si existe asociación entre la disfunción eréctil y la funcionalidad del subsistema conyugal en pacientes con diagnóstico de hiperplasia benigna que reciben tratamiento



farmacológico. El principal objetivo del estudio es determinar si existe la asociación anteriormente mencionada en pacientes con HPB adscritos al HGSZ No. 23 de Nacozari, Sonora.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en la ciudad de Nacozari de García, Sonora, México, en el Hospital General Subzona No. 23; una unidad de primer y segundo nivel. Se trata de un estudio con diseño observacional, transversal y descriptivo, el cual se realizó en 143 adultos de entre 40 y 65 años de edad, género masculino, con diagnóstico establecido de HPB, que reciben tratamiento con tamsulosina y finasterida, y que viven en un subsistema conyugal, ya sea casados o en unión libre, los cuales fueron seleccionados a través de muestreo no probabilístico por casos consecutivos. Los criterios de exclusión fueron: varones mayores de 40 años y menores de 65 años de edad que no deseen participar en el estudio, estado civil soltero o viudo, antecedente de tratamiento quirúrgico para HPB, monoterapia con tamsulosina o finasterida y pacientes con diagnóstico de HPB que no sean derechohabientes del HGSZ No. 23.

Para identificar el grado de disfunción eréctil se utilizó el cuestionario IIEF-5 (International Index Erectile Function), el cual consta de 5 ítems con los siguientes rangos de puntuación: 22 a 25 puntos indican que no existe disfunción eréctil, 17 a 21 puntos indican disfunción eréctil leve, 12 a 16 puntos indican disfunción eréctil leve a moderada, 8 a 11 puntos indican disfunción eréctil moderada y 5 a 7 puntos indican disfunción eréctil severa. Posteriormente, para conocer el grado

de funcionalidad del subsistema conyugal, se empleó la escala de Chávez-Velasco, la cual consta de 13 ítems con los siguientes rangos de puntuación: un puntaje mayor a 71 indica que la pareja es funcional, 41 a 70 indica que la pareja padece de disfunción moderada y de 0 a 40 indica que la pareja es severamente disfuncional. El análisis de los resultados se llevó a cabo mediante estadística descriptiva como medida de tendencia central (media, frecuencias y porcentajes) y medida de dispersión (rango, mínimos y máximos), y para la asociación de las variables dependiente e independiente Chi cuadrada, con un IC del 95% y una significancia estadística ≤ 0.05 ; además de análisis bivariado para medir la probabilidad de ocurrencia, siendo la variable independiente la disfunción eréctil y la variable dependiente el grado de funcionalidad del subsistema conyugal.

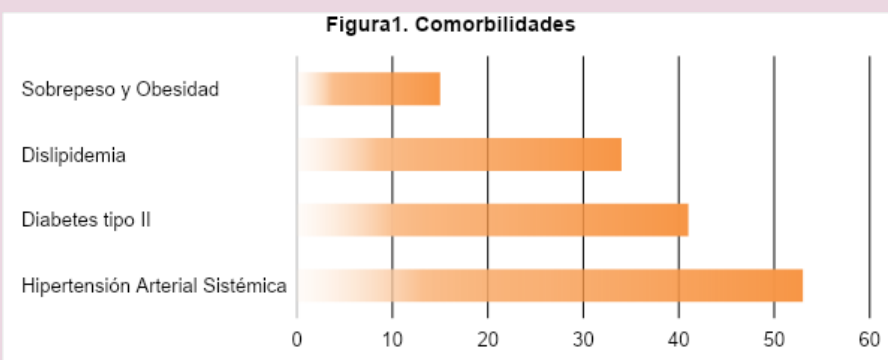


Figura 1. Comorbilidades en pacientes que se incluyeron en el estudio, en el cual predominó la hipertensión arterial sistémica.

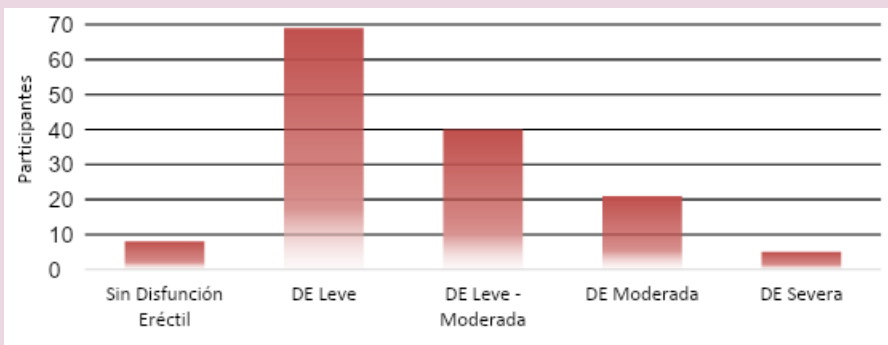


Figura 2. Grado de disfunción eréctil. Se muestra en la siguiente figura el número de pacientes que presenta algún grado de disfunción eréctil, basado en la IIEF-5, predominando la disfunción leve.



RESULTADOS

En el presente estudio se encontró que la edad mínima de los participantes fue de 45 años y la máxima de 65, con una media de 60.3 años, un rango de 21 y una desviación estándar de 4.3. Referente al estado civil, el 73% (n=105) de los pacientes son casados y el 27% (n=38) se encuentran en unión libre. En cuanto al grado de escolaridad de los participantes, los resultados fueron los siguientes: 34.3% cuenta con secundaria terminada, 28.7% cuenta con primaria, 26.6% con licenciatura y sólo el 10.5% tiene bachillerato. El tiempo de unión en pareja mínimo presentado fue de 2 años y la máxima de 49 años, con una media de 31.1, rango de 47 y una desviación estándar de 12.7. En relación con el tiempo que llevan utilizando los medicamentos, los resultados fueron los siguientes: 75.5% llevaba más de un año y 24.5% menos de un año. Es relevante tomar en cuenta las comorbilidades de los participantes; entre ellos el 37.1% padece de hipertensión arterial sistémica, el 28.7% sufre de diabetes tipo II, el 23.8% de dislipidemias y únicamente el 10.5% sobrepeso y obesidad (ver figura 1).

Tabla 1. Fuente: Base de datos 2019. $p = 0.048$. Chi cuadrada con IC del 95% y un significado estadístico < 0.05 . No existe asociación entre estado civil y funcionalidad del subsistema conyugal.

Tabla 1. Asociación entre estado civil y funcionalidad del subsistema conyugal			
	Funcionalidad del Subsistema	Disfunción del Subsistema	Total
Unión libre	18	20	38
Casado	52	53	105
Total	70	73	143

En relación con el grado de disfunción eréctil de los participantes, los resultados fueron los siguientes: 48.3% presentó disfunción eréctil leve, el 28% leve – moderada, el 14.7% grado moderado, el 5.6% sin disfunción eréctil y tan solo el 3.5% presentó disfunción eréctil severa (ver figura 2). Con

Figura 3. Funcionalidad del subsistema conyugal



Figura 3. Funcionalidad del subsistema conyugal. Se representa a manera de gráfica de pastel los grados de disfunción en el subsistema conyugal y su distribución en porcentaje.

respecto al grado de funcionalidad del sistema funcional conyugal, los resultados fueron los siguientes: 49% de los participantes presentó un sistema funcional, 43.4% disfunción moderada y únicamente el 7.7% presentó disfunción severa (ver figura 3).

El 49% (n=70) tiene una adecuada funcionalidad del subsistema conyugal, siete de ellos sin disfunción eréctil y 63 con disfunción eréctil; el 51% (n=73) presentan disfunción del subsistema conyugal, uno de ellos sin disfunción eréctil y 72 con disfunción eréctil. Del 51% de los participantes que pertenece a un subsistema conyugal disfuncional, 20 de ellos se encuentran en unión libre y 53 de ellos se encuentran casados. Del otro 49% que pertenece a un subsistema conyugal funcional, 18 de ellos se encuentran en unión libre y 52 de ellos se encuentran casados ($p=0.48$). Al realizar el análisis bivariado (OR) se encontró que el estado civil no se encuentra asociado a funcionalidad del subsistema conyugal. OR 0.95 (IC: 0.65 – 1.4) (ver tabla 1).

Se encontró asociación entre disfunción eréctil y la funcionalidad del subsistema conyugal ($p=0.027$). Al realizar el análisis bivariado (OR) se encontró que la disfunción eréctil es un factor de riesgo asociado a disfunción del subsistema conyugal. OR 1.87 (IC: 1.63 – 2.57) (ver tabla 2).



Tabla 2. Fuente: Base de datos 2019. $p = 0.027$. Chi cuadrada con IC del 95 % y un significado estadístico ≤ 0.05 . Existe asociación entre disfunción eréctil y funcionalidad del subsistema conyugal.

Tabla 2. Asociación entre disfunción eréctil y funcionalidad del subsistema conyugal.			
	Funcionalidad del Subsistema	Disfunción del Subsistema	Total
Sin Disfunción Eréctil	7	1	8
Con Disfunción Eréctil	63	72	135
Total	70	73	143

El 94% de los participantes presenta disfunción eréctil. 35 de ellos utilizaron los medicamentos menos de un año y 100 de ellos más de un año. Del 6% sin disfunción eréctil, solamente ocho utilizaron los medicamentos más de un año. ($p=0.099$). (ver tabla 3). Al realizar el análisis bivariado (OR) se encontró que el tiempo de uso de medicamentos no se encuentra asociado a disfunción eréctil. (OR 0.93) (IC 0.60 – 1.8).

Tabla 3. Fuente: Base de datos 2019. $p = 0.099$. Chi cuadrada con IC del 95 % y un significado estadístico < 0.05 . No existe asociación entre tiempo de uso de medica-

Tabla 3. Asociación entre tiempo de uso de medicamentos y disfunción eréctil.			
	Sin Disfunción Eréctil	Con Disfunción Eréctil	Total
Menos de un año	0	35	35
Más de un año	8	100	108
Total	8	135	143

DISCUSIÓN

Estudios internacionales demuestran que el 50% de los hombres mayores de 50 años de edad tendrán evidencia patológica de HPB, prevalencia que irá aumentando a medida que alcancen la octava década de la vida hasta en un 80%.¹¹ En nuestro estudio

encontramos que la edad mínima fue de 45 años. Algunos pacientes iniciaron con el crecimiento de la glándula prostática con anterioridad, por lo que es importante que en el primer nivel de atención se inicie con el interrogatorio sobre síntomas obstructivos e irritativos a partir de los 40 años, detectando oportunamente los síntomas de hiperplasia prostática benigna. Así mismo se debe iniciar tratamiento farmacológico de manera oportuna y además se deben vigilar los efectos secundarios, como disfunción

eréctil, de manera intencionada en los usuarios de estos fármacos.

Vergara y Bautista llevaron a cabo un estudio en la UMF 94 del IMSS en pacientes de 40 a 60 años a quienes se les aplicó el I-PSS (International Prostate Symptom Score), en el cual reportan que 2.9 por cada 10 pacientes presentan algún grado de sintomatología obstructiva o irritativa. En un estudio

realizado por la Dra. Delgado, donde participaron varones mayores de 60 años adscritos a la UMF 171, con similar metodología se obtuvo una prevalencia del 43.5%.^{12,13}

Una debilidad de nuestro estudio es el hecho de no poder medir la prevalencia de esta patología debido a que la selección de los pacientes se llevó a través de muestreo no probabilístico por casos consecutivos, teniendo como criterio de inclu-

sión el contar con el diagnóstico de Hiperplasia Prostática Benigna. Por otro lado, éste complementa a los estudios anteriores realizados en México al agregar la funcionalidad del subsistema conyugal. Un paciente que presenta algún grado de disfunción eréctil tiene 1.8 veces mayor probabilidad de presentar disfunción del subsistema conyugal.



Los consensos internacionales y de terapia farmacológica en el tratamiento de la HPB apoyan el uso concomitante de Bloqueadores α Adrenérgicos (AB) e Inhibidores de la 5 α Reductasa (IAR5), así como el empleo de fármacos de tercera línea. Los inhibidores de la Fosfodiesterasa 5, según las comorbilidades y efectos adversos que conlleva cada grupo de fármaco, tienen como efecto más frecuente la disfunción eréctil^{15,16}. En nuestro estudio se observó que los pacientes que presentan inhibidores de la 5 α Reductasa son los que presentan algún grado de disfunción eréctil. Esta información complementa estudios previos sobre este tema al agregar el tiempo en pareja de los participantes del estudio, en donde se obtuvo que el tiempo promedio de unión con la misma pareja fue de 31.1 años, y puede servir para el desarrollo de estudios posteriores.

CONCLUSIONES

Concluimos en nuestro estudio que se debe iniciar con la aplicación de cuestionarios para valorar datos de crecimiento prostático a partir de los 40 años de edad, así como interrogar sobre el tiempo de utilización de los medicamentos como finasterida y tamsulosina, ya que la mayor parte de la población de nuestro estudio tenía más de un año con la medicación, predominando la disfunción eréctil leve, seguida de la moderada; y vigilar las comorbilidades que los pacientes presenten, predominando en

nuestro estudio la Hipertensión Arterial Sistémica, seguido de Diabetes Mellitus tipo 2, las cuales al no lograr las metas de control también pueden favorecer la disfunción eréctil.

En base al grado de funcionalidad del sistema funcional conyugal la mitad de los participantes presentó una adecuada funcionalidad del subsistema conyugal, pero un porcentaje similar presentó disfunción moderada, siendo este un porcentaje elevado.

Se encontró asociación entre disfunción eréctil y la funcionalidad del subsistema conyugal, por lo que es importante que en la consulta externa de Medicina Familiar se utilice el instrumento que permite identificar si existe algún grado de disfunción eréctil y si es así, evaluar también la funcionalidad del subsistema conyugal para poder intervenir en lo que corresponde a cada nivel de atención, para poder mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Medicina Familiar, al ser el responsable del primer nivel de atención, tiene un papel muy importante en el abordaje integral de los pacientes con Hiperplasia Prostática benigna, el cual va más allá de la transcripción mensual de los medicamentos otorgados por segundo nivel, puesto que segundo nivel no será el encargado de valorar esferas como la funcionalidad del subsistema conyugal asociada a disfunción eréctil. Esto hace que la atención que recibe un paciente en el primer y segundo nivel de atención sea un abordaje holístico y de calidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harris E. Foster, MD; Michael J. Barry, MD; Philipp Dahm, MD; Manhar C. Gandhi, MD; Steven A. Kaplan, MD; Tobias S. Kohler, MD; et al. Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline. *The Journal of Urology*. 2018. Vol. 200 (3), 612 – 619. Available from: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2018.05.048>
2. W. Pawlina. ROSS, *Histología Texto y Atlas. Correlación con Biología Molecular*. 7ª ed. Minnesota, Estados Unidos de América, Wolters Kluwer, 2015, pp. 890 – 895.
3. Keith L. Moore, M. Sc. Ph.D. Arthur F. Dalley, Ph. D, Anne M. R. Agur, B. Sc. MOORE. *Anatomía con orientación clínica*. 8ª ed. Toronto, Canadá, Wolters Kluwer, 2017, pp. 1108 – 1111.
4. Bilal Chughtai, James C. Forde, Dominique Dana Marie Thomas, Leanna Laor, Tania Hosack, Henry H. Woo, et al. Benign prostatic hyperplasia. *Nature Reviews – Disease Primers*. 2016. Vol. 2 (1), Article number: 16032. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201631>
5. Glenn R. Cunningham, MD, Dov Kadmon, MD. *Epidemiology and pathogenesis of*



- benign prostatic hyperplasia. UpToDate. 2019. Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-benign-prostatic-hyperplasia?search=epidemiology%20and%20pathogenesis%20of%20benign%20prostatic%20hyperplasia&source=search_result&selectedTitle=1~107&usage_type=default&display_rank=1
6. Sheila Grossman, MD, Carol Mattson Porth, MD. Porth Physiopathology. 9th ed. United States of America, Wolters Kluwer, 2014, pp. 1356 – 1364.
 7. Vinay Kumar, MBBS, MD, Abul K. Abbas, MBBS, Jon C. Aster, MD. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, United States of America, ELSEVIER, 2015, pp. 981 – 990.
 8. David Mobley, Allison Feibus and Neil Baum. Benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: Evaluation and treatment. Postgraduate Medicine. 2015, 127:3, 301-307. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00325481.2015.1018799?journalCode=ipgm20>
 9. Elsa Reyes Naranjo. Hiperplasia Prostática Benigna. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2013, Vol. 70 (606): 269 – 272. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc132m.pdf>
 10. Courtney M. Townsend MD, R. Daniel Beauchamp, MD, B. Mark Evers, MD and Kenneth L. Mattox, MD. Sabiston, Textbook of Surgery: The biological basis of modern surgical practice, 20th ed. Philadelphia, USA. ELSEVIER, 2017. Pp. 2069 – 2071.
 11. Maxine A. Papadakis, Stephen J. McPhee. CURRENT Medical Diagnosis & Treatment, United States of America, McGraw Hill Education, 2019, pp.978 – 989.
 12. Verónica Vergara Méndez, Lidia Bautista – Samperio. Severidad de sintomatología prostática: encuesta de pacientes entre 40 – 60 años. Rev. Fac. Med. UNAM. 2007. Vol. 50. (4), 162 – 164 pp. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2007/un074d.pdf>
 13. Edna G. Delgado – Quiñones, Carlina Pulido-Guerrero, Cristina Navarro – Sandoval, Wendy G. Rivera – Valdivia y Minerva N. Sahagún – Cuevas. Prevalencia de síntomas prostáticos en pacientes mayores de 60 años en una unidad de medicina familiar. Revista Médica MD. 2015, Vol. 6 (4): 263 – 267 pp. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=60320>
 14. Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Salud, Secretaría de Salud, Estados Unidos Mexicanos. Incidencia de Hiperplasia de la próstata (N40) por grupos de edad en población masculina. Anuario 2015. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2015/incidencia/enfermedad_grupo_edad_entidad_federativa/151.pdf
 15. Eric H. Kim, Jeffrey A. Larson and Gerald L. Andriole. Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Annual Reviews Further. 2016. Vol. 67: 137-151. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-med-063014-123902>
 16. Secretaría de Salud. Diagnóstico y Tratamiento de la Hiperplasia Prostática Benigna, CENETEC, México, 2009. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/176_GPC_HIPERPLASIA_PROSTATICA/Gpc_hipertrofia_prostatica.pdf
 17. Hugo López – Ramos, Mauricio Medina – Rico, Danielle Bastidas, Brunno Lara. Tratamiento farmacológico de la hiperplasia prostática benigna. Revisión de la bibliografía. Revista Mexicana de Urología. 2018, Vol. 78 (4): 321 – 334. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/uro/ur-2018/ur184k.pdf>
 18. Yohani Pérez Guerra, Vivian Molina Cuevas, Ambar Oyarzábal Yera, Rosa Mas Ferreiro. Tratamiento farmacológico en la hiperplasia prostática benigna. Revista Cubana de Farmacia. 2011, Vol. 45 (1): 109 – 126. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v45n1/far12111.pdf>
 19. A. García – Vega. Efectos secundarios de los inhibidores de 5 – α reductasa en el tratamiento de hiperplasia prostática benigna. Revista Mexicana de Urología, 2016. Vol. 76 (6): 265 – 266. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1491/149143142011.pdf>
 20. Yu Seob Shin, Keshab Kumar Karna, Bo Ram Choi, Jong Kwan Park. Finasteride and Erectile Dysfunction in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia or Male Androgenetic Alopecia. The World Journal of Men's Health. 2019. Vol. 37 (2): 157 – 165. Available from: <https://wjmh.org/DOIx.php?id=10.5534/wjmh.180029>
 21. Raymond C. Rosen, Francois Giuliano, Culley C. Carson. Sexual Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) Associated with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH).



- European Urology. 2005. Vol. 47: 824 – 837. Available from: [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(04\)00639-6/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(04)00639-6/fulltext)
22. Arthur L. Burnett, Ajay Nehra, Rodney H. Breau, Daniel J. Culkin, Martha M. Faraday, Lawrence S. Hakim, et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. *The Journal of Urology*. 2018, Vol. 3 (1), 633 – 641. Available from: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2018.05.004>
 23. Dr. Norman Zambrano, Dr. Cristián Palma. Tratamiento de la Hiperplasia Prostática Benigna y de la Disfunción Eréctil por el Médico General. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2018. Vol. 29 (2): 180 – 192. Disponible en: <https://www.elsevier.es/revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-tratamiento-hiperplasia-prostatica-benigna-disfuncion-S0716864018300300>
 24. Luhao Liu, MD, Shankun Zhao, MD, Futian Li, MD, Ermao Li, MD, Ran Kang, MD, Lianmin Luo, MD, et al. Effect of 5 α -Reductase Inhibitors on Sexual Function: A Meta – Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Sexual Medicine*. 2016. 1 – 14. Available from: [https://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743-6095\(16\)30314-9/fulltext](https://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743-6095(16)30314-9/fulltext)
 25. Jason Gandhi, Steven J. Weiss, Noel L. Smith, Steven A. Kaplan, Gautam Dagur, Anna Zumbo, et al. The impact and management of sexual dysfunction secondary to pharmacological therapy of benign prostatic hyperplasia. *Translational Andrology and Urology*. 2017; Vol 6 (2): 295 – 304. Available from: <http://tau.amegroups.com/article/view/14174/14811>
 26. Alexandre R. Zlotta, MD, Pierre Teillac, MD, Jean P. Raynaud, MD, Claude C. Shulman, MD. Evaluation of Male Sexual Function in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) associated with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) treated with a Phytotherapeutic Agent (Permixon®), Tamsulosin or Finasteride. *European Urology*, 2005, Vol. 48: 269 – 276. Available from: [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(05\)00198-3/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(05)00198-3/fulltext)
 27. Néstor Carreño – Orellana, Catherina Moll – Manzur, Juan E. Carrasco – Zuber, Sergio Álvarez – Véliz, Daniela Berroeta-Mauriziano, Ninoska Porras – Kusmanic. Efectos adversos de finasteride: mitos y realidades. Una revisión actualizada. *Rev. Med. Chile*. 2016, Vol. 144: 1584 – 1590. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016001200010
 28. Asociación Española de Andrología (ASESA), Asociación Española de Urología (AEU), Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFC). Documento de consenso sobre disfunción eréctil. *SEMERGEN*, 2003; 29(5): 255-63.
 29. Fikret Erdemir, Md. Andrew Harbin, BA, and Wayne Jg Hellstrom, MD. 5-Alpha Reductase Inhibitors and Erectile Dysfunction: The Connection. *The Journal of Sexual Medicine*. 2008. Vol. 5 (12): 2917 – 2924. Available from: https://www.academia.edu/22008732/5_Alpha_Reductase_Inhibitors_and_Erectile_Dysfunction_The_Connection
 30. R. Prieto Castro, P. Campos Hernández, R. Robles Casilda, J. Ruíz García y M. J. Requena Tapia. Epidemiología de la Disfunción Eréctil. Factores de Riesgo. *Arch. Esp. Urol*. 2010; 63 (8): 637 – 639. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142010000800010
 31. Mariona Nadal Llover y Cols. Jiménez M. Disfunción sexual causada por medicamentos. *FMC*. 2017; 24 (5): 265-278. Disponible en: <http://residenciamflapaz.com/Articulos%20Residencia%2017/89%20Disfunci%C3%B3n%20sexual%20causada%20por%20medicamentos.pdf>
 32. José Luis Huerta González. Medicina familiar: La familia en el proceso salud – enfermedad. 1ª ed. San Luis Potosí, México. Editorial Alfil. 2005. pp: 95 – 104.
 33. Mendoza-Solís LA, Soler – Huerta E, Sainz – Vázquez L, Gil – Alfaro I, Mendoza – Sánchez HF, Pérez – Hernández C. Análisis de la Dinámica y Funcionalidad Familiar en Atención Primaria. *Archivos en Medicina Familiar*. 2006. Vol. 8 (1) 27 – 32. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medfam/amf-2006/amf061d.pdf>
 34. Moreno Morales MC, Arrieta Pérez R, Luna Domínguez C. Impacto de la disfunción eréctil sobre la funcionalidad del subsistema conyugal del paciente diabético. *Archivos en Medicina Familiar*. 2008. Vol. 10 (82): 42 – 46. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medfam/amf-2008/amf082d.pdf>
 35. Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud, [consultado el 10 de septiembre de 2018, <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/index-indice.htm>



ENCEFALITIS POR NMDA: PRESENTACIÓN DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

NMDA ENCEPHALITIS: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Juan Islas-Serrano*, Carlos Omar Vildaurrezaga-García**, Diana Monica Anaya-Castro***, Adolfo Espinoza-Larios****

*Médico Interno de Pregrado, egresado de la Universidad de Sonora, Departamento de Medicina, autor de correspondencia: (juanislal395@gmail.com), ** Residente de tercer año de Medicina Interna en Hospital General del Estado de Sonora, *** Neuróloga adscrita al Hospital General del Estado de Sonora, ****Médico especialista en Neurocirugía, docente de la Universidad de Sonora.

RESUMEN

La encefalitis autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos IgG en la subunidad GluN1 del receptor N-metil-D-Aspartato (rNMDA) afecta principalmente a mujeres mayores de 18 años y comúnmente se encuentra asociada a un teratoma ovárico, por lo que anteriormente era descrita como una enfermedad paraneoplásica; sin embargo, se ha visto que afecta a ambos sexos y el padecimiento puede estar presente sin un tumor subyacente.

Se reporta el caso de una paciente femenina de 20 años que presentó inicialmente un cuadro de cefalea, seguido de cambios conductuales. Posteriormente evolucionó a un estado catatónico e hipoventilación central, por lo que estuvo ingresada en cuidados intensivos. En su estancia hospitalaria presentó disautonomías y movimientos distónicos.

Se hace diagnóstico sérico de encefalitis anti-NMDAr, por lo que se inició tratamiento inmunosupresor con esteroides, seguido de rituximab, teniendo una notable mejoría y recuperación completa de la enfermedad.

Palabras Clave: *Encefalitis, rNMDA, Encefalitis autoinmune.*

ABSTRACT

Autoimmune encephalitis characterized by the presence of IgG antibodies to the GluR1 subunit of N-methyl-D-Aspartate receptor (NMDAr) mainly affects women over 18 years old and is commonly associated with an ovarian teratoma. It was previously described as a paraneoplastic disease; however, it has been shown that it affects both genders and that the condition may be present without an underlying tumor.

We present a case of a 20-year-old female who initially presented headaches, followed by behavioral changes. After that, she progressed to a catatonic state and central hypoventilation, requiring admission to intensive care. During her hospital stay, she presented autonomic dysfunction and dyskinesias.

A serum diagnosis of anti-NMDAr encephalitis is made, starting immunosuppressive treatment with steroids, followed by rituximab. The patient had a remarkable improvement and complete recovery from the disease.

Key words: *Encephalitis, NMDAr, Autoimmune encephalitis.*



INTRODUCCIÓN

Encefalopatía se refiere al estado clínico de alteración del estado mental, con o sin inflamación de tejido cerebral, mientras que el término encefalitis se refiere a la existencia de inflamación en tejido cerebral debido a una etiología infecciosa u otro origen (p.e. autoinmune).¹ Las encefalitis agudas tienen una incidencia estimada de 5 a 10 por cada 100,000 habitantes en países de alto desarrollo.²

En 2005 se describió por primera vez una encefalopatía clínica en la que cuatro mujeres presentaron alteraciones del estado de la conducta, psicosis de manera subaguda y la presencia de un teratoma ovárico.³ En el año 2007 se identificó la presencia de tejido nervioso atípico que expresaba anticuerpos hacia el receptor N-metil-D-Aspartato (rNMDA) en tejido ovárico.¹

En ese momento se describía como una enfermedad poco frecuente, sin embargo, para el 2008 ya se habían reportado al menos 100 casos.⁴ Hoy en día es la encefalopatía mediada por anticuerpos contra antígenos de superficie más frecuente y la principal causa de encefalitis idiopática en menores de 30 años.^{1,5} Esta entidad afecta a ambos sexos, pero se presenta principalmente en mujeres en edad reproductiva.³

A pesar de estar bien descrita en la literatura, hacer el diagnóstico temprano es un reto debido a la heterogeneidad del cuadro. Además, para hacer el diagnóstico definitivo es necesario detectar anticuerpos IgG anti-rNMDA séricos o en líquido cefalorraquídeo (LCR).¹

El diagnóstico temprano es poco realista, ya que la detección de anticuerpos no es accesible en muchas instituciones de salud, y los resultados pueden tardar varias semanas.² Por tanto, es de suma importancia conocer el espectro clínico de esta entidad, ya que el tratamiento inmunosupresor temprano influirá en el pronóstico de los pacientes.⁶

A continuación se presenta un caso de encefalopatía mediada por anticuerpos contra rNMDA en una paciente de 20 años que requirió ingreso al servicio de cuidados intensivos.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente femenino de 20 años, soltera, estudiante, con antecedente de resección de dos quistes tiroglosos a los 9 años (histopatológico sin malignidad) y de fibrosis de mama derecha a los 16 años tratada con Danzen (serratio peptisada) y estradiol por un año; toxicomanías negadas.

Presentó cefalea intensa que remitió de manera intermitente con tratamiento sintomático (metamizol) por 3 días. Posteriormente inició con los siguientes cambios conductuales: soliloquios, risas inexplicables e insomnio. Fue manejada en Hospital Psiquiátrico con clonazepam como “trastorno disociativo” de manera ambulatoria. Al no presentar mejoría después de dos días de tratamiento se le cambia a manejo con lorazepam y risperidona. A la semana, persistió con trastornos del sueño, por lo que se le incrementaron las dosis de sus medicamentos. La paciente continuó con hipersomnia, anorexia y patrón respiratorio alterado (“jadeante”). Fue valorada nuevamente por médico psiquiatra, quien suspende risperidona e indica biperideno. A los días se agregó fiebre cuantificada en 39°C que remitió tras la ingesta de metamizol sódico. Fue presentando rigidez progresiva de las cuatro extremidades que condicionó impedimento para comer, deambular, dependencia progresiva de los padres y, finalmente, postración en cama.

La madre, al estar vistiendo a su hija, nota pérdida de fuerza de ésta, así como palidez importante, por lo cual decide llevarla al servicio de urgencias del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora. A su llegada, se le detecta deterioro neurológico importante con cianosis peribucal y periférica, SaO₂ de 70% y ausencia de signos vitales, por lo que se procedió a la realización de secuencia rápida de intubación y maniobras de reanimación cardiopulmonar, logrando retorno espontáneo al tercer ciclo. Se detectó taquicardia supraventricular (TSV) con datos de inestabilidad hemodinámica, por lo que se cardiovertió en tres ocasiones con 200 joules, sin respuesta. Posteriormente, se realizó cardioversión farmacológica (adenosina y amiodarona) logrando una disminución de 188 a 140 lpm. Se le colocó catéter venoso central (presentando neu-



ARTÍCULO DE PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

motórax iatrogénico, requiriendo colocación de sonda endopleural) y, finalmente, fue referida al Hospital General del Estado (HGE) para manejo en UCI.

A su ingreso presentó los siguientes signos vitales: presión arterial (PA) 105/69 mmHg (dependiente de uso de aminas vasopresoras de tipo norepinefrina en dosis altas), frecuencia cardíaca (Fc) 110 lpm, frecuencia respiratoria (FR) 16 rpm, saturación de oxígeno (SaO₂) 93-94%, T 36°C. Se le tomaron los siguientes laboratorios:

Biometría hemática completa: hemoglobina (Hb) 13.8 mg/dl, hematocrito (Hto) 45%, volumen corpuscular medio (VCM) 94.8 fL, hemoglobina corpuscular media 30.1 pg, plaquetas 222,000, leucocitos 33,420, neutrófilos 27,790, linfocitos 2,970, monocitos 2,220.

Química sanguínea: glucosa 182 mg/dL, urea NHR (no hay reactivo), nitrógeno ureico NHR, creatinina (Cr) 4.59 mg/dL.

Electrolitos séricos completos: sodio (Na) 166 mEq/L, potasio 3.4 mEq/L, cloro 123 mEq/L, calcio (Ca) NHR, fósforo (P) 7.7 mEq/L, magnesio (Mg) 2.74 mEq/L.

Pruebas de función hepática: proteínas totales 6.3 g/dL, albúmina 3.5 g/dL, globulina 2.80 g/dL, bilirrubina total 0.86 mg/dL, bilirrubina directa 0.728 mg/dL, bilirrubina Indirecta 0.13 mg/dL, glutamato-oxaloacetato transaminasa 157 U/L, glutamato-piruvato transaminasa 196 U/L.

Coagulación: tiempo de protrombina 23.3 segundos, INR 1.78, tiempo parcial de tromboplastina activada 25.7 segundos.

La sospecha clínica era un síndrome neuroléptico maligno por el antecedente del uso de antipsicóticos o de una neuroinfección. Se le tomó una punción lumbar (PL), la cual reportó glucosa 135 mg/dL (rel glucosa LCR/glucosa sérica), proteínas 25.9 mg/dL y células 2 cel/mmc.

A los dos días de estancia presentó rigidez en las cuatro extremidades, temblor y discinesias en extremidades superiores (predominantes en mano derecha). Tras valoración por el servicio de neurología, se sospecha de síndrome extrapiramidal con rigidez asociada al uso de antipsicóticos, diagnóstico posteriormente descartado por prueba terapéutica a base de difenhidramina. Como estudios paraclinicos adicionales, se le solicitó una Resonancia Magnética (ver figura 1) y un electroencefalograma (ver figura 2).

Al ser valorada nuevamente por el mismo servicio, se solicitan serología y PCR para SARS-COV2 por

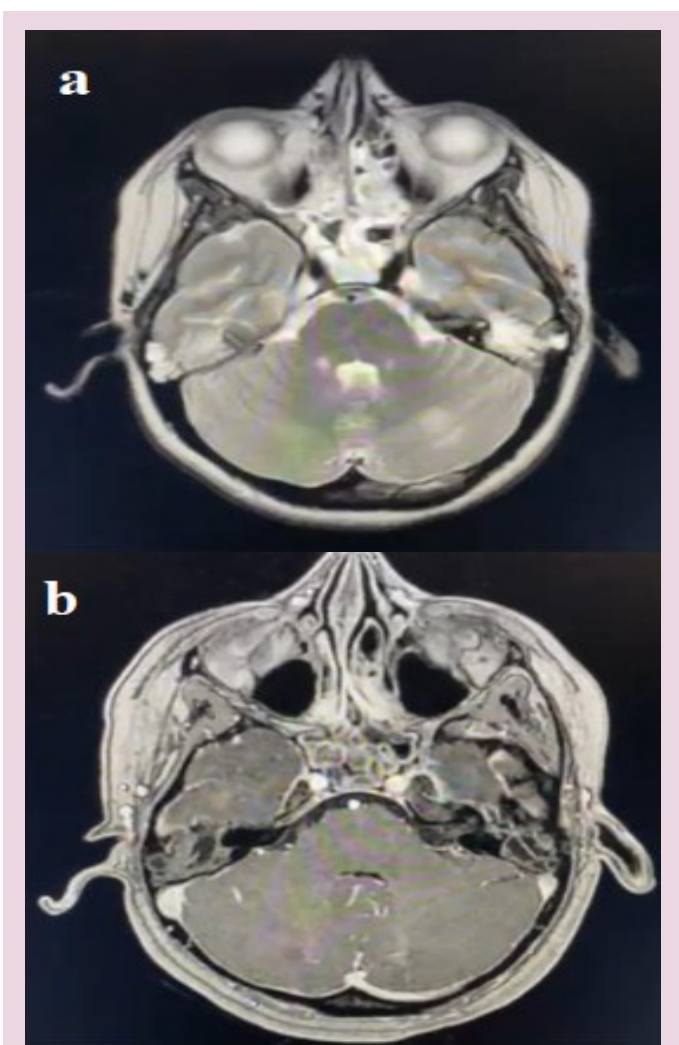


Figura 1. RM cerebral contrastada en secuencia FLAIR corte axial. a) Se observa hiperintensidad en hemisferio cerebeloso izquierdo correspondiente a una cerebelitis. b) En la siguiente imagen se puede apreciar el escaso refuerzo leptomenígeo.

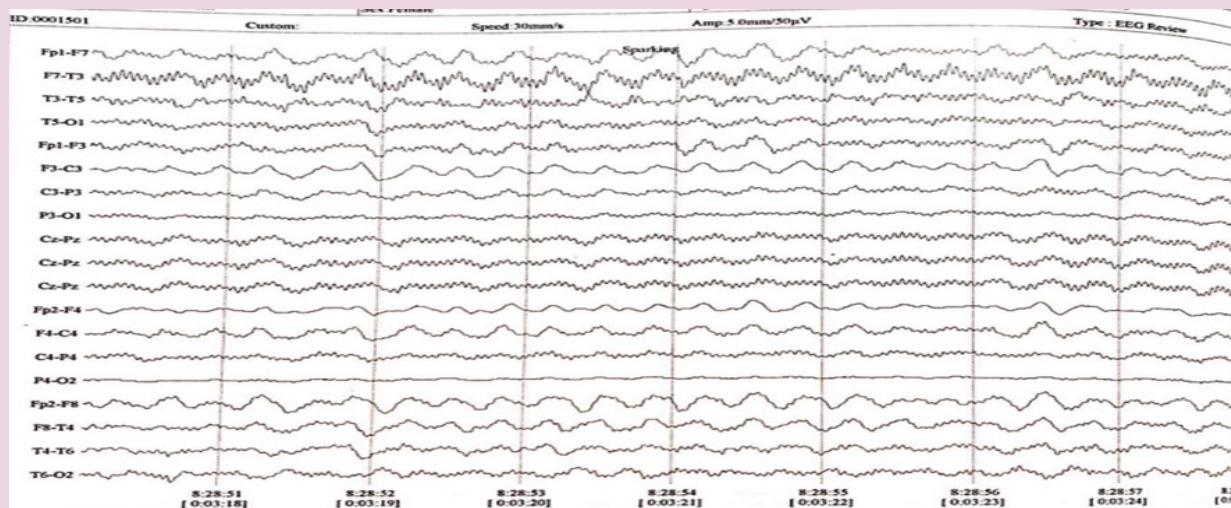


Figura 2. - EEG en donde se documenta un significativo enlentecimiento difuso de la actividad cerebral sin foco epileptiforme.

probable encefalitis por COVID, obteniendo resultados negativos en ambas; además, se le pidió anticuerpos anti-NMDA.

Durante su estancia en UCI persistió con discinesias bucolinguales (como chupeteo) a pesar de tratamiento anticomicial con valproato y levetiracetam. También presentó episodios de disautonomías, manifestados como un episodio único de TSV (revertido con cardioversión farmacológica) y tendencia a bradicardias. Es importante recalcar que no existía respuesta neurológica por parte de la paciente. Cursó con ventilación mecánica prolongada requiriendo traqueostomía y desarrolló neumonía con cultivo de secreción positivo a *Klebsiella pneumoniae* BLEE + sensible a meropenem. Se le realizó una tomografía abdominopélvica simple en la cual no se observaron tumores en órganos reproductores ni en resto de abdomen.

A las tres semanas se reportaron positivos anticuerpos séricos IgG anti-rNMDA, por lo que se le iniciaron bolos de metilprednisolona 1 gr durante 5 días, migrando después a prednisona. Se obtuvo poca mejoría como obediencia de órdenes sencillas, localización y fijación de objetos con la mirada.

Tras nueva valoración por el servicio de neurología, se agrega rituximab. Se ingresa al servicio de

Medicina Interna para continuar tratamiento y al segundo día comienza la administración del anticuerpo monoclonal. Durante la estancia en ese servicio cursó con cistitis aguda por *K. pneumoniae* sensible a ertapenem. La paciente presentó una notable mejoría con movilización de extremidades e intento de comunicación. Fue dada de alta dada su gran mejoría neurológica y por el riesgo epidemiológico de estancia hospitalaria en centro COVID. Reingresó a las dos semanas únicamente para la aplicación de su segunda dosis de rituximab.

A las 6 semanas es valorada en la consulta externa de neurología, donde la paciente se encontraba con gran mejoría neurológica: orientada en sus tres esferas, lograba comunicarse de manera efectiva, y sus cuatro extremidades presentaban una fuerza según la escala de Daniels 4/5, sin rigidez asociada; únicamente presentaba debilidad asociada a su estancia hospitalaria.

DISCUSIÓN

La encefalitis anti-rNMDA representa el 4% de las causas de encefalitis y la más frecuente y mejor estudiada de origen autoinmune hacia antígenos neuronales.^{3,7}

Como se mencionó anteriormente, la encefalitis anti-NMDA fue descrita en 2007 como un proceso paraneoplásico debido a la observación en un grupo de cohorte en 12 mujeres que presentaban una neoplasia subyacente (11 tenían un teratoma ovárico y el resto mediastinal) con la expresión de rNMDA; donde se sospechaba que la encefalopatía era ocasionada por el daño generado por la respuesta inmune hacia el tumor, apoyándose en que el cuadro mejoró tras el tratamiento inmunosupresor.⁸

El rNMDA es un receptor ionotrópico excitatorio postsináptico compuesto por cuatro subunidades (2 GluN1 y 2 GluN2). Tiene un papel crítico en los mecanismos de plasticidad sináptica y potenciación a largo plazo del hipocampo, regulando procesos importantes como aprendizaje, memoria y cognición.^{1,3-4,8}

La encefalitis anti-rNMDA está asociada a la presencia de anticuerpos IgG que van específicamente dirigidos contra una región extracelular de la subunidad GluN1.³ Se desconoce cuál es el proceso que genera esta respuesta autoinmune. Actualmente se apoyan dos hipótesis: una de origen paraneoplásico y otra ocasionada por infección viral (por mimetismo, pérdida de la tolerancia o algún proceso que no es identificado hoy en día). La primera ha perdido su apoyo dado que en el 50% de los casos no se encuentra una neoplasia subyacente, mientras que la segunda pudiese explicar el periodo prodrómico que presentan la mayoría de los pacientes.¹

Los pacientes con esta entidad suelen ser jóvenes (edad media de presentación de 23 años) y con predominancia del sexo femenino (4:1).^{2,3} Se describe que la presentación típica de la enfermedad sucede en tres fases. La primera fase o “fase prodrómica”, presente en el 70% de los casos, inicia como cefalea, fiebre y mal estado general que puede tener una duración de 5 a 14 días.¹ La segunda fase es la aparición de un cuadro psicótico con desorientación, alteraciones en el comportamiento, confusión, ideas paranoicas, alucinaciones y déficit en la memoria, así como alteraciones en el lenguaje, como ecolalia. Incluso pueden presentar crisis convulsivas.⁵

La tercera fase se caracteriza por un estado catatónico e inestabilidad autonómica (arritmias cardíacas, hipo/hipertensión, hipoventilación central e hipo/hipertermia). En esta fase incluso el 60% requerirá soporte en UCI y, en caso de no ser tratados, las disautonomías pueden provocar la muerte. También pueden presentar discinesias, principalmente bucolinguales (chupeteo, movimientos involuntarios de mandíbula y empuje de lengua o deglución inversa).⁹

Cuadro 1.- Criterios diagnósticos de una probable encefalitis anti-rNMDA (Adaptado de Graus, et al.⁵)

La sospecha clínica se puede hacer con la presencia de los tres siguientes criterios:

1. Aparición rápida (menor de 3 meses) de al menos cuatro de los siguientes síntomas:
 - Comportamiento anormal o disfunción cognitiva
 - Disfunción del habla (reducción verbal, mutismo)
 - Convulsiones
 - Desorden del movimiento, discinesias o rigidez/postura anormal
 - Disminución del estado de alerta
 - Disautonomía o hipoventilación central
2. Al menos uno de los siguientes resultados de laboratorio:
 - EEG anormal (disminución focal o difusa de actividad desorganizada, actividad epiléptica o delta brush extreme)
 - LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales
3. Exclusión razonable de otros diagnósticos.

Se ha visto que el inicio de los síntomas puede variar dependiendo del sexo. En el caso de los hombres, tienden a presentar de manera temprana síntomas neurológicos como crisis convulsivas parciales, mientras que en las mujeres predomina el espectro psiquiátrico (alteraciones de la conducta).²



ARTÍCULO DE PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Ante la sospecha clínica de este padecimiento (véase cuadro 1) se deben solicitar una PL, una RM y un EEG. En el análisis de la PL se muestra una pleocitosis moderada en el 80% de los pacientes, hiperproteorraquia en el 30% y bandas oligoclonales en el 60%.^{1,3} En nuestra paciente la hiperglucorraquia e hiperglucemia se le atribuyó al uso de solución glucosada para el manejo de lesión renal aguda AKIN III y de la hipernatremia. Sólo el 35% de los pacientes muestran alteraciones en RM; éstas son visibles únicamente en secuencias de atención de fluidos (FLAIR), en la que se observaría una afectación de regiones corticales o subcorticales donde se capta contraste de manera discreta o transitoria.³ Por otro lado, en el EEG se describe un hallazgo específico llamado “extreme delta brush”, que se refiere a una actividad delta rítmica de 1 a 3 Hz con actividad beta a 20 a 30 Hz superimpuesta a cada onda delta. Éste solamente se visualiza en el 30% de los casos, en los cuales la enfermedad es severa o los pacientes se encuentran en estado de coma.¹⁰

El diagnóstico definitivo se establece al detectar anticuerpos contra la subunidad N1 del rNMDA en suero o en LCR. Se recomienda que el análisis se realice en LCR ya que, desde el estadio temprano de la enfermedad, todos los pacientes presentan títulos elevados de anticuerpos, mientras que el 10% no tiene anticuerpos detectables en suero.¹ Además, se correlacionan mejor clínicamente: entre más elevados se encuentren será de mayor severidad el cuadro. Sin embargo, no deben utilizarse para el seguimiento o suspensión de la inmunoterapia, ya que pueden persistir durante meses.³

La asociación de esta entidad con los tumores depende de la edad y el sexo. En las mujeres mayores de 18 años, al menos la mitad presenta una neoplasia subyacente, en su mayoría teratomas ováricos uni o bilaterales (93%), seguidos de tumores en mama o pulmones, timomas y cáncer pancreático.¹ Solamente el 5% de los hombres presentan un proceso tumoral, principalmente carcinoma testicular de células germinales, seguido de carcinoma pulmonar de células pequeñas y schwannoma.^{1,5} Por lo

tanto, en los casos en donde se identificó el anticuerpo pero no una neoplasia, es indispensable el seguimiento estricto en las mujeres en edad reproductiva.⁵ Se recomienda un cribado anual durante dos o tres años por medio de una tomografía computarizada abdominopélvica o ultrasonido transvaginal.³

Una vez realizado el diagnóstico, se debe realizar el tratamiento inmunosupresor de manera inmediata. El tratamiento de primera línea incluye esteroides (metilprednisolona 1 g diario durante 5 días), inmunoglobulinas IV (400 mg/kg de peso durante 5 días) y plasmaféresis, ya sea solos o combinados. La segunda línea incluye rituximab (375 mg/m²/semana durante 4 semanas o 1 g en dos ocasiones separadas por 2 semanas) o ciclofosfamida (750 mg/m²/mes durante 4 a 6 meses), y en algunos casos la resección quirúrgica del tumor.^{3,11} Se ha visto que es más efectivo el tratamiento combinado en comparación con la monoterapia, sobretodo la inclusión sistemática de rituximab, ya que el tiempo de recuperación es más corto.¹¹

Para el manejo de síntomas psiquiátricos, los neurolépticos pueden ser útiles para disminuir la agitación y la psicosis (a excepción del haloperidol, que tiende a incrementar la rigidez y las disautonomías). Las distonías pueden mejorar con el uso de difenhidramina, mientras que las benzodiacepinas ayudan con la catatonía.¹

Los pacientes suelen responder muy bien al tratamiento. El 50% tiende a mejorar en las primeras cuatro semanas, y alrededor del 80% se recupera de manera completa en los primeros 24 meses, mientras que un 20% puede persistir con síntomas relacionados a la función ejecutiva (atención y planificación), impulsividad, abulia y desinhibición conductual.³

El riesgo de recidiva es del 10 al 25% en los primeros dos años, sobretodo en los pacientes en los que no se detectó una neoplasia y/o no se utilizó tratamiento de segunda línea,⁷ mientras que otro 7% fallece.³



CONCLUSIÓN

La encefalitis por anticuerpos hacia rNMDA es una de las principales encefalopatías autoinmunes, pero al ser recientemente descrita, es desconocida en gran parte de la comunidad médica. Sin embargo, esto no es justificación para su desconocimiento.

Se debe de sospechar en toda persona con antecedentes de cuadro prodrómico que de manera súbita inicia con alteraciones en el estado del comportamiento, déficit de la memoria y/o crisis convulsivas. En caso de no detectarse a tiempo, progresará a un estado catatónico, llevando a la incapacidad

funcional del paciente y posteriormente desarrollando disautonomías, lo que ocasionará la muerte.

Es pertinente enfatizar que el diagnóstico definitivo se realiza únicamente al detectar anticuerpos anti-rNMDA; sin embargo, se puede sospechar clínicamente y apoyarse con estudios de gabinete como RM, EEG, PL.

El diagnóstico temprano es de suma importancia para poder iniciar de manera inmediata el tratamiento inmunosupresor. Esto conlleva a un buen pronóstico en la mayoría de los casos, como la resolución completa de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guasp M, Dalmau J. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017;(xx):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.10.015>
2. Lazar-molnar E, Tebo AE. Autoimmune NMDA receptor encephalitis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015;438:90–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.010>
3. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Dessain SK, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2009;7(12):1091–8.
4. Cervantes-arriaga A, Calleja-castillo JM. Encefalitis por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR): reporte de un caso. *Gac Med Mex*. 2014;150(0):2–5.
5. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. Position Paper A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;4422(15):1–14.
6. Titulaer MJ, McCracken L, Gabi-londo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis : an observational cohort study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2013;4422(12):1–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)
7. Escudero Sanchez R, Montojo Villasanta M, Gonzalez Anglada M. Cartas científicas. Encefalitis asociada a anticuerpos contra el receptor NMDA. *Med Clin Barc*. 2015;145(11):504-5.6.
8. Lynch DR, Rattelle A, Dong YN, Roslin K, Gleichman AJ, Panzer JA. Anti-NMDA Receptor Encephalitis : Clinical Features and Basic Mechanisms [Internet]. 1st ed. Vol. 82, *Advances in Pharmacology*. Elsevier Inc.; 2018. 235–260 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.005>
9. Jones KC, Benseler SM. Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Neuroimaging Clin NA* [Internet]. 2005;23(2):309–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2012.12.009>
10. Freund B, Ritzl EK. Review article A review of EEG in anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2019;332(March):64–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.03.010>
11. Wang H. Efficacies of treatments for anti-NMDA receptor encephalitis. 2016;651–63.



Generalidades de genómica y medicina de precisión

Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud - 25 de noviembre del 2020

Ponente: *Dr. Velázquez-Villareal Enrique I.*

Redactó: *Guevara-Moreno Salma Paloma, Ramírez-Fernández Marielisa*

Genómica

¿Qué se estudia en genómica?

La genómica busca identificar los genes de cada célula, los cuales son, analógicamente, enunciados de palabras dentro de las cuales se encuentran cuatro diferentes letras que conforman a su vez el “abecedario” del genoma humano. El genoma humano se define como el conjunto completo de ADN de un organismo. En otras palabras, el ADN (ácido desoxirribonucleico) es el compuesto químico que contiene las instrucciones necesarias para desarrollar y dirigir las actividades de casi todos los organismos vivos. Las moléculas de ADN están formadas por dos hebras apareadas y retorcidas, a menudo denominadas doble hélice. Cada hebra está formada por cuatro unidades químicas llamadas bases de nucleótidos, que componen el “alfabeto” genético. Las bases son adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C).

Prácticamente todas las células del cuerpo contienen una copia completa de los aproximadamente 3 mil millones de pares de bases de ADN que componen el genoma humano. Los médicos de precisión tienen el objetivo de estudiar todos los pares de bases existentes y al mismo tiempo, cumplen con la tarea de buscar, encontrar y codificar el enunciado que evalúa una enfermedad en específico.

Dicho de otra manera, el genoma humano es el objeto de estudio de la medicina de precisión y es el instructivo de la vida. Además del estudio de la estructura del ADN, se requiere del estudio de las partes que se expresan, las partes que se regulan, las partes que se encuentran silenciadas y la relación entre las bases que conforman el ADN.

El Proyecto del Genoma Humano que comenzó en el año 2001 y fue dirigido en los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, ha contribuido al reconocimiento de las posiciones exactas de ciertos genes, las cuales se han ido recopilando en bases de datos públicas.

¿Qué es la secuenciación de ADN?

La secuenciación, simplemente significa determinar el orden exacto de las bases en una hebra de ADN y tiene como objetivo identificar muchas enfermedades. Puede ser obtenida mediante biopsia de tejidos como uñas, pelo, saliva y sangre. Esta última constituye el estándar para la secuenciación de ADN.

¿Cuáles son las implicaciones para la ciencia médica?

Prácticamente todas las enfermedades humanas tienen alguna base genética. Hasta hace poco, los médicos realizaban estudios genéticos sólo en casos de defectos de nacimiento y un conjunto limitado de otras enfermedades.

Actualmente, gracias al Proyecto del Genoma Humano, científicos y médicos tienen herramientas más poderosas para estudiar el papel que desempeñan múltiples factores genéticos que actúan juntos y con el medio ambiente en enfermedades mucho más complejas.

Medicina de precisión

Para la realización de medicina de precisión se requieren tres puntos esenciales:

- Medicina clínica
- Genética humana
- Tecnología (software, estadística aplicada)



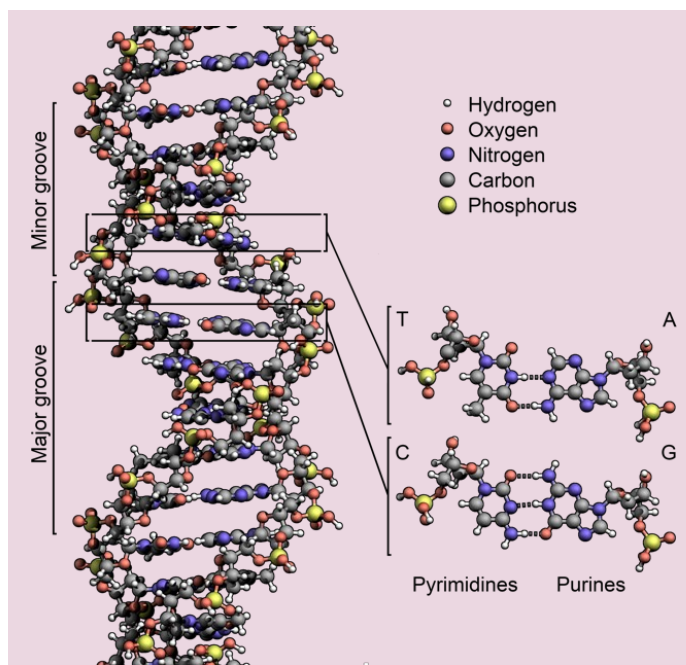


Figura 1. Estructura del ADN que muestra con detalle la estructura de las cuatro bases, adenina, citosina, guanina y timina, y la ubicación del surco mayor y menor (Autor: Zephyris, RichardWheeler.net).

¿Qué es la medicina de precisión?

Según la iniciativa de Medicina de Precisión en Estados Unidos, esta es un enfoque emergente e innovador para predecir con mayor precisión qué tratamiento y estrategias de prevención se le pueden brindar a una persona con alguna enfermedad, mediante el estudio de su genoma individual (teniendo en cuenta la variabilidad individual en los genes), su medio ambiente y estilo de vida.

Es conocido que nuestra composición genética es única, por lo tanto, nuestro organismo es diferente al momento de metabolizar medicamentos. Antes de la medicina de precisión, era imposible conocer la dosis adecuada para un paciente, afortunadamente, gracias a la tecnología hoy en día es posi-

ble individualizar las dosis. Esto constituye uno de los objetivos de la medicina de precisión.

A pesar del enfoque individual de la medicina de precisión, es importante entender de manera holística al paciente mediante un enfoque científico y clínico.

Dentro de la medicina de precisión se encuentra una variable muy interesante denominada oncología de precisión, cuyo objetivo es la prevención de enfermedades oncológicas en el futuro. Gracias a esta variable, en los últimos años ha sido posible determinar, mediante el estudio del genoma, los defectos en ciertos genes que predisponen a las personas a padecer un cáncer, asimismo, es posible detectar células que comienzan a presentar un proceso cancerígeno. De esta manera es posible saber con anticipación la futura presencia de un cáncer en el paciente, brindándoles a los médicos una ventana terapéutica muy amplia, como también, suficiente tiempo para una planeación estratégica de tratamiento.

La oncología de precisión tuvo un auge en la población gracias a un asunto mediático denominado “Efecto Angelina Jolie”, que ayudó a que las personas mostraran interés y se informaran sobre la medicina de precisión. Contextualizando, Angelina Jolie tomó la decisión de que le extirparan los ovarios, las trompas de Falopio y los senos para reducir el riesgo de presentar cáncer de ovario, ya que mediante la medicina de precisión se determinó que tenía un defecto en el gen *BRCA1* que la predisponía a padecer cáncer.

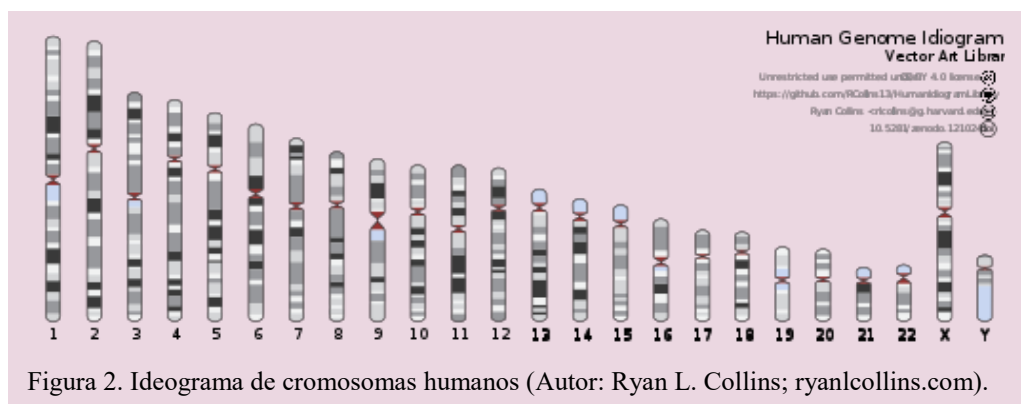


Figura 2. Ideograma de cromosomas humanos (Autor: Ryan L. Collins; ryanlcollins.com).



¿Qué son los proto-oncogenes?

Son genes que normalmente ayudan a las células a crecer, siendo posible identificarlos y detectar mutaciones en ellos mediante una secuenciación del ADN, con el fin de calcular riesgos a futuro de padecer cáncer. Cuando un proto-oncogén muta (cambia), la célula crece sin control, lo que puede provocar cáncer. Este gen se conoce como oncogén.

Actualmente la comunidad científica tiene conocimiento de múltiples oncogenes implicados en diferentes tipos de cáncer, lo que ha revolucionado el tratamiento oncológico debido a que las quimioterapias se han individualizado según las mutaciones que el paciente presente.

¿Qué son los genes supresores de tumores?

Son genes normales que enlentecen la división celular, reparan los errores del ADN o les dicen a las células cuando deben morir (proceso conocido como apoptosis o muerte celular programada). Los genes supresores de tumores también pueden ser estudiados y detectados mediante la secuenciación de ADN.

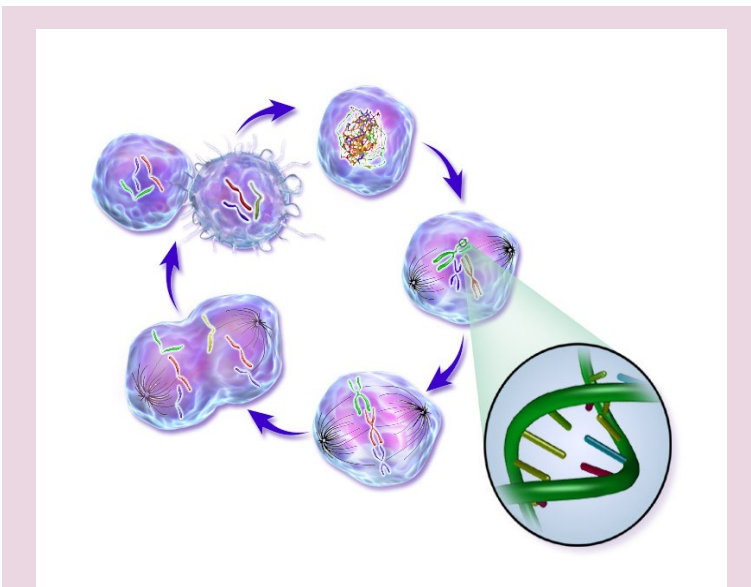


Figura 3. Una ilustración que representa el ciclo de vida de una célula cancerosa. (Autor: BruceBlaus).

En definitiva, es sumamente importante aplicar la medicina de precisión en pacientes con cáncer y estudiar los genes supresores de tumores, oncogenes e identificar mutaciones, para posteriormente comparar los resultados obtenidos con una base de datos y crear un sistema de comprensión del paciente con la finalidad de individualizar el tratamiento, pronóstico y estrategias de prevención.

Inteligencia artificial para la genómica de trasplantes

La inteligencia artificial es considerada el futuro de la medicina y actualmente es algo muy novedoso; prácticamente consiste en tratar de encontrar las 3 mil millones de “letras” e identificar dónde y en qué posición interactúan estas para causar un riesgo específico.

Esta inteligencia pretende encontrar diferentes patrones que ayuden a entender los procesos del organismo, sobre todo los del sistema inmune. Tiene muchos objetivos y funciones, sin embargo, destaca su utilidad en el campo de los trasplantes de órganos. Gracias a la inteligencia artificial es posible predecir solamente con una muestra de sangre si el paciente va a desarrollar un rechazo agudo del órgano. Esta nueva tecnología brinda varios beneficios ya que también sustituye las biopsias o procedimientos más traumáticos en los pacientes trasplantados que quieren saber si su cuerpo está aceptando el nuevo órgano.

En conclusión, la medicina de precisión es un área holística que se conforma del entendimiento clínico del paciente, el estudio del genoma y la utilización de tecnología avanzada. Es el futuro de la medicina que nos ayudará a anticipar enfermedades futuras en cada paciente, siendo una esperanza para muchos problemas a los que se enfrentan médicos y pacientes en la actualidad, especialmente los problemas enfocados en oncología de precisión.

Aplicación de la genética médica en la práctica clínica e importancia del asesoramiento genético

Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud - 25 de noviembre del 2020

Ponente: *Dra. Galaz-Montoya Carolina Isabel*

Redactó: *Aguilera-Duarte Luis José*

Una definición que engloba varias descripciones de la genética médica es que, es la ciencia que estudia la variación biológica humana y su relación con la salud y la enfermedad, abarcando la etiología, patogenia e historia natural de enfermedades cuyo origen se ve influido por dicha variación, y que, con el fin de brindar atención médica a individuos y familias que se ven afectados por dichas enfermedades, integra servicios tanto clínicos como de laboratorio. Por lo tanto, la genética médica es la fusión de conocimientos de la genética, enfocados y aplicados a la medicina. Representa una de las especialidades más nuevas de medicina, por lo que es importante hacer difusión de su importancia en la práctica clínica diaria.

En cuanto a la historia de la genética médica, el inicio se remonta a 1840 cuando Gregor Mendel, padre de la genética, identificó el patrón en el que se heredaban rasgos, en su tiempo denominados factores de la herencia, en chicharos. Posteriormente, McKusick, padre de la genética médica, comenzó a hacer análisis en personas y a clasificar las enfermedades genéticas. Fue hasta 1950 cuando se dieron los mayores avances en la citogenética, mientras que en la década de los 60's y 70's los avances y descripciones en dismorfología representaron un estudio que iba enfocando cada vez más a la clínica. La genética médica legítimamente se comenzó a considerar como especialidad médica hasta 1991. Doce años después, en 2003, ocurrió un acontecimiento que marcó significativamente los avances de la genética, comenzó el proyecto del genoma humano y se dio principio al mapeo de la etiología de enfermedades de origen monogénico.



Figura 1. Retrato de Gregor Mendel (Autor: wellcome-library.org).

Es importante mencionar que el desarrollo científico de la genética médica no ha sido demográficamente homogéneo, ya que los países desarrollados con más recursos e infraestructura son los que se encuentran más avanzados en esta ciencia.

Bases de la genética médica

Una historia clínica completa y detallada, como en muchas otras especialidades de la medicina y áreas de la salud, es una de las bases para su correcta práctica, cubriendo los antecedentes heredo-familiares, los cuales son sumamente importantes en la sospecha y detección de enfermedades monogénicas, apoyándose en la investigación genealógica. Otros aspectos de gran relevancia que deben cubrirse en la historia clínica son los antecedentes personales patológicos, no patológicos y gineco-obstétricos en el caso de las mujeres.

Otra de sus bases, imprescindible en la correcta práctica clínica de la genética, es la exploración física minuciosa y la búsqueda intencionada de dismorfias, así como su diferenciación de rasgos tanto familiares como étnicos.

Los estudios de extensión representan una más de sus bases en relación con la adecuada práctica, donde se encuentran la ultrasonografía, radiografía, resonancia magnética, entre otros auxiliares para diagnóstico.

Finalmente, los estudios de biología molecular y citogenética son un pilar más en los que se apoya el genetista, como el cariotipo (el cual sigue siendo el estándar de oro para cromosomopatías estructurales), la hibridación fluorescente in situ (FISH), los microarreglos y la secuenciación.

Aplicación clínica y dismorfología

La dismorfología, como rama de la genética humana, es el estudio de los pacientes con malformaciones o alteraciones congénitas desarrolladas durante el periodo embrionario y fetal, que pudieran tener un origen genético. Dichas alteraciones pueden ser únicas o múltiples. En cuanto a las únicas, se encuentran las malformaciones, disrupciones, displasias y deformaciones, mientras que en las múltiples están los síndromes, la secuencia y las asociaciones. Epidemiológicamente, del 25% al 30% del total de muertes perinatales se atribuyen a anomalías estructurales, de las cuales aproximadamente el 80% se ven influenciadas por factores genéticos.

Una malformación se define como una alteración en procesos embrionarios o fetales que producen una anomalía al nacimiento. Representa la causa más común de muerte en el primer año de vida en países desarrollados. Éstas se clasifican en mayores y menores, considerando a las primeras como aquellas que amenazan la vida y/o afectan la función de un órgano o sistema, y las segundas como las que no representan un peligro para la calidad de vida del paciente. Ejemplos de malformaciones mayores son defectos estructurales cardiacos, labio fisurado y/o paladar hendido, defectos del tubo neural, entre otros. Por otra parte, las malformaciones menores son más comunes, ya que se observan hasta en un 15% de los recién nacidos, un aspecto importante de estas es que aumentan la probabilidad de presentar malformaciones mayores, teniendo 3%, 10% y 20% de riesgo de presentar una malformación mayor en caso de que existan una, dos o tres malformaciones menores, respectivamente. Debido a lo anterior, la búsqueda intencionada y detección de malformaciones menores es de suma importancia.

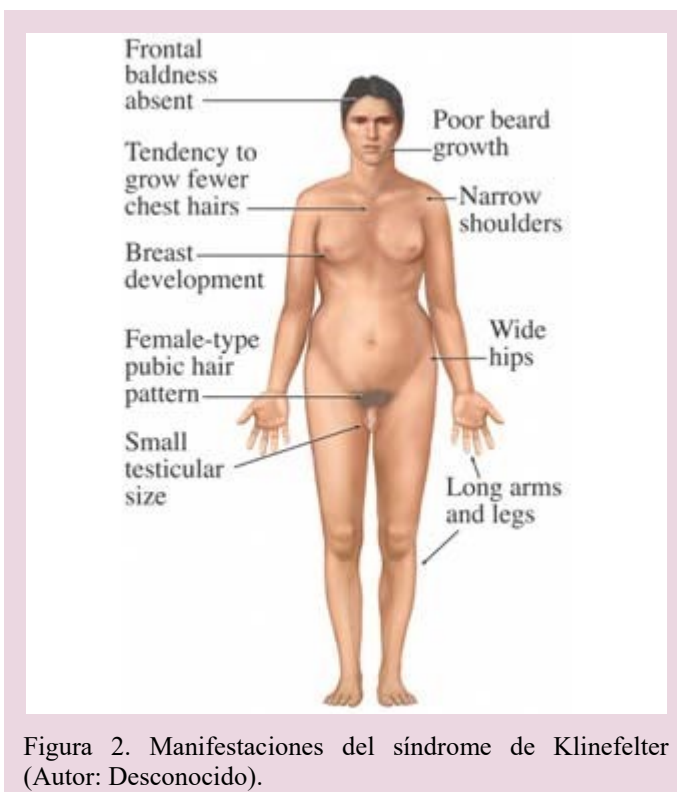


Figura 2. Manifestaciones del síndrome de Klinefelter (Autor: Desconocido).

Tabla 1. Malformaciones enlistadas en función de su localización anatómica (Recuperado de: “Vigilancia de anomalías congénitas” Organización Mundial de la Salud 2015).

Cráneo y cuero cabelludo	Cara y cuello	Piel
Triple remolino en cabello	Puente nasal bajo	Pliegues plantares
Remolino en cabello ausente	Puente nasal prominente	Pliegue palmar transversal (único)
Sutura metópica persistente	Hipotelorismo	Hemangiomas
Fontanela metópica	Hipertelorismo	Nevos
Fontanela sagital	Narinas antevertidas	Zonas hiperpigmentadas
Fontanela parietal	Pliegue epicántico	Zonas hipopigmentadas
Occipital plano	Nevos del iris	
Occipital prominente	Oblicuidad mongoloide de párpados	Tronco
	Oblicuidad antimongoloide de párpados	Pezones supernumerarios
Pabellón auricular y orejas	Fisura palpebral corta	Arteria umbilical única
Microtia	Filtrum largo	Hernia umbilical
Tubérculo de Darwin	Filtrum corto	Hipospadias
Falta de pliegue del hélix	Microstomia	Pólipo himeneal
Lóbulo bifido	Macrostomia	
Lóbulo con muescas	Microglosia	Extremidades
Oreja contraída	Macroglosia	Cubitus valgus
Engrosamiento del hélix	Micrognatia	Clinodactilia
Plegamiento excesivo del hélix	Cuello alado	Aumento de espacio interdigital en pies
Hélix adherido a cuero cabelludo	Piel redundante en cuello	Sindactilia

A partir de la identificación de dos o más malformaciones (Tabla 1) se pueden constituir síndromes, y a partir de estos, tener la sospecha diagnóstica de entidades con origen genético. Un ejemplo de lo antes mencionado es el síndrome de Down, en el que se observa clásicamente occipital plano, sobreplegamiento del hélix, puente nasal amplio y aplastado, hipertelorismo, pliegue epicántico, pliegue palmar transversal, clinodactilia y aumento del espacio interdigital en pies. Otro ejemplo es la presencia de múltiples nevos acompañados de cubitus valgus y cuello alado, típico del síndrome de Turner.

Relación de la genética médica con otras especialidades

La principal especialidad con la que se relaciona la genética médica es la pediatría, ya que aproximadamente el 80% de las enfermedades genéticas se manifiestan desde la infancia. Algunos ejemplos de manifestaciones y enfermedades frecuentemente relacionadas son la criptorquidia con

el síndrome de Klinefelter, con una prevalencia de 1 por cada 500 hombres, el íleo meconial con la fibrosis quística, la cual la padecen 1 de cada 8500 individuos, la talla baja en el síndrome de Turner, las manchas color café con leche observadas en la neurofibromatosis y el síndrome de Noonan, el retraso mental en el síndrome de X frágil, entre otros.

De manera menos frecuente, la genética médica se relaciona con otras especialidades médicas. Esto se evidencia con ciertas manifestaciones clínicas y enfermedades observadas principalmente en adultos, siendo algunos ejemplos la hipercolesterolemia familiar, la cual es la enfermedad monogénica más prevalente que afecta a 1 de cada 400 individuos, es comúnmente infradiagnosticada en poblaciones con alta prevalencia de sobrepeso y obesidad, y en individuos homocigotos puede ocasionar un cuadro grave acompañado de xantomas y enfermedad coronaria; la infertilidad masculina secundaria a síndrome de Klinefelter y fibrosis quística; amenorrea primaria en casos de síndrome de Turner; el retraso



mental acompañado de macrorquidia y antecedentes de falla ovárica prematura en síndrome de X frágil; y algunos síndromes de predisposición a cáncer familiar.

A causa de que las manifestaciones de las enfermedades genéticas involucran varios aparatos y sistemas, la genética médica forma equipos interdisciplinarios con otras especialidades para el abordaje integral y completo de cada paciente. Otro efecto del amplio espectro de manifestaciones clínicas de las enfermedades con origen genético es que los pacientes dependen de manera significativa de la interconsulta, ya que antes de acudir con el genetista, el paciente comúnmente acude a uno o más especialistas para que este trate las manifestaciones de su respectiva área de estudio, y no es hasta que se tiene sospecha de un probable síndrome asociado a alteraciones genéticas cuando ocurre la derivación al médico genetista.

Enfermedades raras y su relación con genética

Se le denomina a una enfermedad como “rara”, cuando afecta a menos de 1 de cada 2000 personas, esto según el Rare Disease Day. Existen aproximadamente poco más de 7000 enfermedades raras, de las cuales el 80% son de origen genético, y se estima que un 8% de la población global padece una. Del total de estas enfermedades, se ha observado que entre el 50% y el 75% afectan a la población pediátrica. Aproximadamente un tercio de los pacientes con enfermedades raras fallece antes de los 5 años de edad.

El principal problema en cuanto a las enfermedades raras es que, actualmente, tanto en la población general como en el sector público y político, e incluso en el gremio médico, existe una gran falta de conocimiento sobre ellas, su prevalencia, presentación clínica y abordaje. Debido a lo anterior, es necesari-

rio mejores políticas de salud pública y campañas que permitan informar y concientizar sobre estas enfermedades, con el fin de mejorar la detección adecuada y diagnóstico correcto.

Asesoramiento genético y su importancia

Se trata de un proceso comunicativo que tiene como objetivo educar con relación a enfermedades genéticas con orientación y encauzamiento, promoviendo así la autonomía y adaptación por parte de un paciente a su diagnóstico específico.

Su importancia recae en que capacita al médico para que sea capaz de brindarle información al paciente sobre su padecimiento, para que este pueda tomar decisiones de forma adecuada. Un punto fundamental es que el médico debe evitar ser directivo y tiene la obligación de apoyar y respetar los valores y decisiones del paciente. Otro aspecto valioso es informar claramente sobre el riesgo de recurrencia, cuestión a considerar en casos donde se trata de una enfermedad grave con alta probabilidad de que la descendencia de quien la padece sufra dicha enfermedad.

La genética médica se encarga de fusionar los conocimientos de la genética molecular, enfocándola y aplicándola en la medicina. Puesto que es una de las especialidades más nuevas de este ámbito y las enfermedades genéticas tienen un amplio espectro de manifestaciones clínicas, el principal problema es que los pacientes dependen casi en su totalidad de la interconsulta y derivación por parte de otras especialidades, por ende, depende de que los médicos de primer contacto y especialistas conozcan y sospechen síndromes de índole genético. Lo anterior podría beneficiarse de programas de educación y concientización sobre la importancia de los padecimientos genéticos dirigidos hacia el gremio médico y la población en general.



Generalidades de los errores innatos del metabolismo

Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud - 25 de noviembre del 2020

Ponente: *Dr. Moreno-Salgado Herbey Rodrigo*

Redactó: *Rodríguez-Contreras Marla Lourdes*

Los errores innatos del metabolismo o enfermedades metabólicas hereditarias son un grupo de enfermedades de etiología genética en la que existe una deficiencia en la actividad o en la cantidad de una enzima, proteína o molécula transportadora, y que resulta en la acumulación o deficiencia de un metabolito específico. Esto se traduce en una deficiencia de una enzima que provoca acumulación de un sustrato o poca cantidad de un producto, lo cual va a ser responsable de los signos y síntomas. Estas enfermedades involucran a todos los órganos y sistemas, y los síntomas son generalmente inespecíficos.

Existen aproximadamente 1,050 enfermedades metabólicas hereditarias y por cada 800-2,500 recién nacidos vivos existe uno que padece una de estas enfermedades. El 85% de estas enfermedades tienen una presentación neurológica en la edad pediátrica, sin embargo, existen algunas que tienen inicio en la edad adulta.

Tamizaje

En la actualidad se tamizan alrededor de 67 enfermedades. Se debe de tener en cuenta que no todas las enfermedades metabólicas hereditarias se tamizan. Para determinar esto existen criterios específicos (criterios de Wilson y Jugner) que guían las políticas para el tamizaje de una enfermedad.

Existe una gran variabilidad en cuanto a la prevalencia de estas enfermedades entre países e inclusive entre estados. Actualmente, en Estados Unidos se realiza el

tamizaje a 4-5 millones de niños al año y se detectan alrededor de 6,000 niños con alguna de las más de 60 enfermedades estudiadas, de las cuales las últimas en agregarse fueron las enfermedades lisosomales.

En México el tamizaje se realizó por primera vez en 1974 exclusivamente para fenilcetonuria y con el paso de los años se ha ido ampliando cada vez más. En la actualidad, la NOM-034 “para la prevención y control de enfermedades al nacimiento” dicta que es obligatorio que el tamiz incluya hipotiroidismo congénito, galactosemia, fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita y deficiencia de biotinidasa, ya que son enfermedades que si se detectan de manera oportuna tienen un gran impacto en la salud del paciente.

El tamiz neonatal debe de realizarse preferentemente entre las primeras 48 a 72 horas de vida y nunca se debe de realizar antes de las primeras 24 horas.



Figura 1. Prueba del talón en recién nacido (tamiz neonatal) (Autor: Stevenfruitsmaak).

Se prefieren esas horas ya que es cuando el neonato comienza a utilizar su propio metabolismo y ya no depende del metabolismo materno. Los recién nacidos prematuros son un caso especial puesto que muchas veces requieren transfusiones, que en algunas ocasiones alteran el tamiz neonatal. Las guías americanas recomiendan realizar 4 tamices en estos bebés: al nacimiento, a las 48-72 horas, a los 7 días y al egreso o los 28 días de hospitalización, debido a que existen enfermedades metabólicas que no se alteran con la transfusión y que se detectarán de forma temprana. En caso de que se haya realizado transfusión se debe de repetir el tamiz neonatal 3 meses después, en especial para ciertas enfermedades como galactosemia y hemoglobinopatías.

El primer paso cuando se obtiene un tamiz anormal es realizar el tamiz nuevamente para descartar falsos positivos, ya que existe variabilidad en cuanto a la calidad de los diversos laboratorios. En caso de que la segunda prueba resulte positiva se debe contactar inmediatamente al especialista en enfermedades metabólicas para abordar el caso de manera adecuada. De igual forma se pueden consultar los algoritmos del Colegio Americano de Genética Médica para revisar el correcto abordaje de cada una de las enfermedades.

¿Cuándo sospechar un error innato del metabolismo?

Se sospecha en diversas situaciones, tales como: recién nacido en estado grave, vómitos recurrentes, acidosis metabólica con anión gap elevado, cetosis masiva, coagulopatías, estados de alteración de la conciencia, crisis convulsivas (principalmente las mioclónicas), dermatosis extensa, citopenias, historia familiar de hermanos fallecidos prematuramente, entre otras.



Figura 2. Prueba del talón realizada a un recién nacido en el Servicio de Salud de Castilla - La Mancha (Autor: Alejandro Navarro López).

Clasificación

Existen diversas clasificaciones que son muy complejas. Las formas más adecuadas de clasificar estas enfermedades son las formas clínicas, y la que resulta más útil es la clasificación que agrupa las enfermedades metabólicas hereditarias en 5 grupos:

- Presentación como intoxicación aguda
- Presentación como tolerancia disminuida al ayuno
- Enfermedades metabólicas de moléculas complejas
- Enfermedades mitocondriales
- Alteraciones en los neurotransmisores

Hay una gran cantidad de déficits que causan intoxicación, la cual se da por acumulación de moléculas pequeñas previo al defecto enzimático. Las intoxicaciones suelen ser de inicio temprano y con síntomas inespecíficos (letargia, vómitos, crisis convulsivas, etc.). Dentro de este grupo de enfermedades es importante tener en mente la enfermedad con orina de jarabe de maple o leucinosia, la cual es una enfermedad autosómica recesiva que es causada por una deficiencia en el complejo deshidrogenasa de alfa-cetoácidos de cadena ramificada (BCKD). La presentación clínica más común es la clásica (75%) que tiene comienzo en la etapa neonatal, es

INFORMES DE CONFERENCIA

de inicio súbito sin desencadenante aparente, suelen presentar letargia e irritabilidad (crisis convulsivas), vómito, hipotonía axial y espasticidad apendicular, y orina de olor característico. Existen otras variantes de esta enfermedad, pero son poco frecuentes.

También se encuentran las enfermedades metabólicas en las que se presenta tolerancia disminuida al ayuno. Dicho ayuno es no prolongado, el cual en condiciones normales debería ser tolerado; sin embargo, en estos casos los pacientes inician con síntomas de hipoglucemia y para su estudio es de suma importancia la toma de una muestra crítica para identificar dónde se encuentra el error en el metabolismo.

Las enfermedades de moléculas complejas son de fenotipo muy variable y usualmente no se tamizan. La presentación clínica generalmente es en la infancia y suelen tener deterioro lentamente progresivo e incluso algunos niños pueden presentar defectos congénitos. Existen muchas enfermedades de este tipo como la enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, displasia de Greenberg, por mencionar algunas.

En cuanto a las enfermedades mitocondriales, estas son bastante complejas y por lo regular se manifiestan por trastornos en órganos y sistemas que requieren un alto nivel energético, como el sistema nervioso central, la retina, los músculos extraoculares, sistema músculoesquelético y el corazón. Estos pacientes usualmente se presentan con ceguera nocturna, debilidad, crisis convulsivas, oftalmoplejías, cardiomiopatías hipertróficas, entre otras.

Los trastornos de neurotransmisores son muy poco frecuentes. Pueden presentarse en la etapa neonatal, generalmente se manifiestan con crisis epilépticas de causa desconocida, o pueden tener un inicio tardío con distonía y alteraciones psiquiátricas.

Los errores innatos del metabolismo cuentan con una amplia variabilidad de presentaciones clínicas y es de suma importancia tener en mente estos padecimientos que, aunque se presentan con poca frecuencia, si se detectan a tiempo tienen gran impacto en la salud de los pacientes. El tamiz neonatal es una gran herramienta para la detección de estas enfermedades de manera que es de vital importancia llevarlo a cabo invariablemente en todos los recién nacidos con el fin de realizar diagnósticos oportunos.

Desórdenes del desarrollo sexual

Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud - 26 de noviembre del 2020

Ponente: *Dra. Astiazarán-Osornio Mirena Cristina*

Redactó: *Tobin-De La Vara Aylin Alejandra*

También llamados diferencias del desarrollo sexual (DDS), se definen como condiciones congénitas en donde el sexo cromosómico, anatómico o gonadal es atípico. Casi siempre se deben a una mutación genética que puede ser de origen cromosómico o mutaciones en genes puntuales, sin embargo, en un gran porcentaje de pacientes no se logra determinar el origen genético como diagnóstico final.

Son condiciones bastante frecuentes dentro de lo genético, con una incidencia de 1 en 4,500 recién nacidos vivos; sin embargo, en nuestro país están

muy subdiagnosticados. Tienen una alta morbilidad y cursan con un amplio espectro de manifestaciones que en muchas ocasiones requieren cirugía correctiva.

Es importante comprender la diferencia entre los conceptos de género, identidad de género, rol de género y sexo. El primero se trata de la experiencia psicológica de ser masculino, femenino, ambos o ninguno. La identidad de género es el sentido central del “yo”, que puede ser masculino, femenino u otro. El rol de género comprende comportamientos, preferencias y características que difieren en pro-



medio entre masculinos y femeninos, pero este debe de verse dentro de un contexto cultural e histórico. Por último, el sexo es el estado de ser masculino o femenino en relación a las diferencias biológicas que incluyen los cromosomas sexuales, las gónadas y las estructuras reproductivas internas y externas. Considerando esta definición, asignar el sexo llega a ser muy complejo en pacientes en quienes no está bien definido ya que hay que tomar en cuenta todas esas características.

Desarrollo sexual normal

El desarrollo sexual comienza alrededor de las 5-6 semanas de gestación (*SDG*) cuando aparece la gónada bipotencial, la cual tiene conductos de Müller y de Wolff. Los genitales externos indiferenciados están constituidos por el tubérculo genital, pliegues uretrales y labioscrotales. La determinación sexual inicia alrededor de las 6 *SDG*, cuando se decide si la gónada bipotencial seguirá un camino hacia ovario o testículo. El punto clave para la determinación sexual es la presencia o ausencia del gen *SRY*. Este gen, localizado en el cromosoma Y, inicia la expresión de muchos otros genes específicos, principalmente *SOX9*, para que la gónada se pueda diferenciar en testículo. Si *SRY* no está presente, se expresan otros genes como *FOXL2*, *RSPO1*, *CTNBI*, entre otros, que reprimen la expresión de *SOX9* para que la gónada continúe su diferenciación hacia ovario.

Una vez decidido el camino que seguirá la gónada, continúa la diferenciación sexual de los genitales internos y externos, proceso dependiente de hormonas. El testículo produce hormona antimülleriana que ocasiona regresión de los conductos de Müller, y testosterona, la cual es importante para la formación de los genitales internos y externos masculinos. Por otro lado, debido a la ausencia de hormona antimülleriana en el ovario, los conductos de Müller persisten y al no haber producción de andrógenos, el clítoris y los labios se quedan como están. Alrededor de las 16-18 *SDG* los genitales externos ya se pueden observar en el ultrasonido (USG) prenatal.

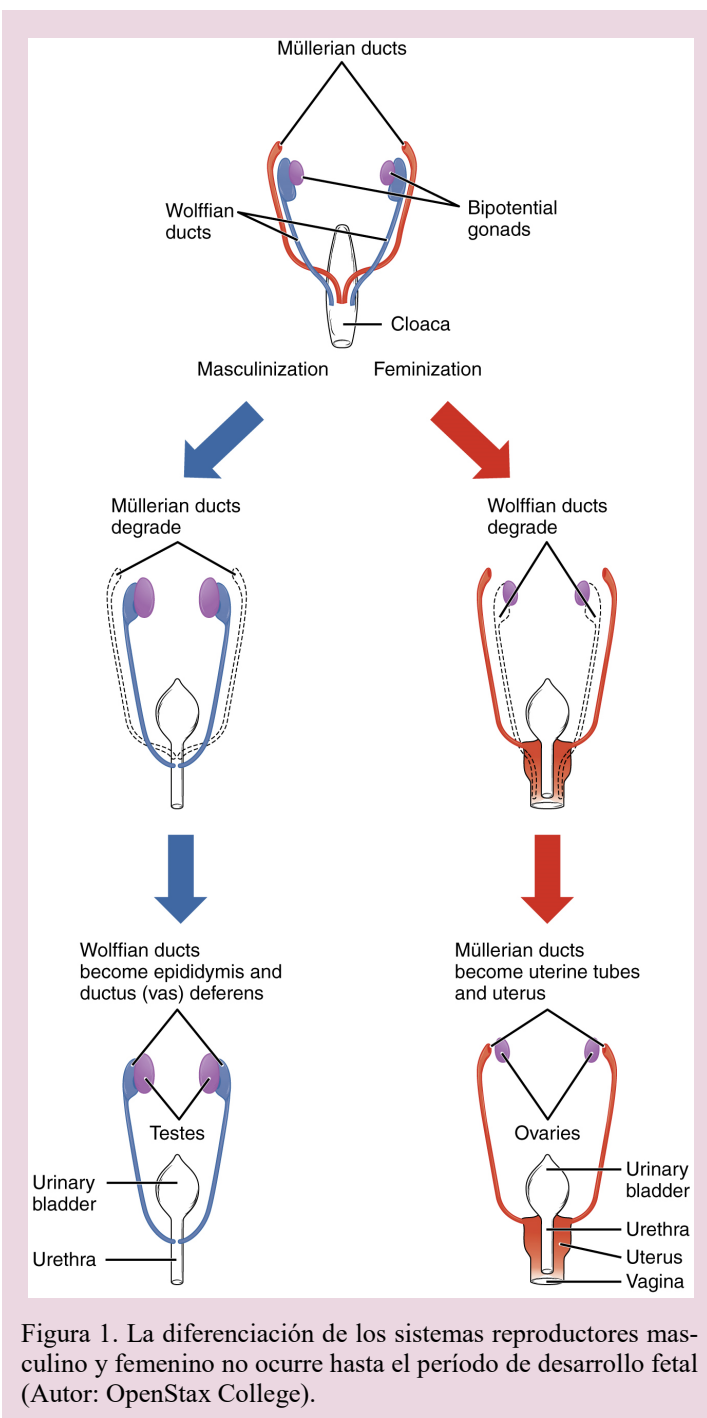


Figura 1. La diferenciación de los sistemas reproductores masculino y femenino no ocurre hasta el período de desarrollo fetal (Autor: OpenStax College).

Criterios que sugieren DDS en neonatos

1. Ambigüedad genital evidente. Un ejemplo sería una extrofia cloacal, malformación donde se tiene onfalocele, protrusión de vejiga y de intestino, la cual puede interferir mecánicamente con el desarrollo de los genitales ex-



ternos complicando su determinación como masculinos o femeninos

2. Genitales femeninos aparentes con clítoris agrandado, fusión de labios posteriores o masa inguinal o labial
3. Genitales masculinos aparentes con criptorquidia bilateral, micropene, hipospadias perineal o hipospadias leve con criptorquidia
4. Historia familiar de DDS
5. Discordancia entre la apariencia de genitales y estudio genético prenatal (por ejemplo, un cariotipo prenatal XY, pero con genitales femeninos al nacimiento)

Criterios que sugieren DDS en la infancia o pubertad

1. Ambigüedad genital no reconocida previamente
2. Hernia inguinal en pacientes femeninas
3. Pubertad retrasada o incompleta
4. Virilización en pacientes femeninas, principalmente en la pubertad
5. Amenorrea primaria
6. Desarrollo mamario en pacientes masculinos
7. Hematuria cíclica en pacientes masculinos

Conceptos generales para el cuidado de pacientes con DDS

La asignación de género en un paciente en quien se tiene duda se debe de hacer con una evaluación experta, idealmente con estudios moleculares. El acceso limitado a dichos estudios en nuestro país dificulta esta tarea.

La evaluación y manejo a largo plazo de los pacientes se debe realizar con un equipo multidisciplinario en un centro especializado. El abordaje multidisciplinario incluye a urología, endocrinología, genética, psicología, ginecología, ética médica y trabajo social; siempre bajo un cuidado holístico, es decir, considerar el cuidado social, económico, físico y espiritual del paciente.

Una comunicación abierta con los pacientes y sus familiares es esencial para la participación en la toma de decisiones. Nunca hay que olvidar que sus preocupaciones son estrictamente confidenciales.

Las guías éticas para el abordaje de estos pacientes recomiendan minimizar el riesgo físico y psicológico, llevando un monitoreo para cáncer, osteoporosis, infecciones, disforia de identidad de género, aislamiento social, bullying, etc. En todos los casos se debe intentar preservar la fertilidad y la habilidad para tener relaciones sexuales satisfactorias en el futuro, siempre respetando las creencias y deseos del paciente y su familia.

Abordaje de pacientes con DDS

Inicialmente se realizan historia clínica y exploración física completas, estudios de imagen, y estudios citogenéticos para obtener datos que permitan clasificar al paciente y posteriormente realizar estudios más especializados como parte del seguimiento, los cuales incluyen estudios hormonales, laparoscopias, biopsias para análisis histopatológico, y estudios moleculares. Estos últimos idealmente deberían solicitarse como parte del abordaje inicial siempre que estén disponibles, pero en nuestro medio no suele ser una posibilidad.

Los antecedentes prenatales, perinatales y heredo-familiares son datos muy importantes dentro de la historia clínica genética. Por ejemplo, es relevante conocer si la mamá tuvo un tumor secretor de andrógenos o si hubo uso de progesterona en el embarazo, circunstancias que pueden alterar el desarrollo de un feto XX o XY respectivamente. Los DDS incluyen un abanico muy amplio de enfermedades con distintas formas de herencia, por lo tanto hacer una genealogía e interrogar los antecedentes heredo-familiares permiten ver cómo se está segregando la enfermedad. Es importante preguntar sobre consanguinidad y endogamia, situaciones que pueden dar idea de alguna enfermedad autosómica recesiva.

Con la exploración física completa se pueden descartar malformaciones asociadas, lo cual permite identificar síndromes, ya que hasta el 25% de los





Figura 2. Cariotipo perteneciente a síndrome de Turner, 45X (Autor: commons.wikimedia.org).

DDS son sindrómicos (por ejemplo, síndrome de CHARGE y síndrome de Smith-Lemli-Opitz). Se deben explorar los genitales externos de manera sistemática: medir el falo, localizar bien la uretra, el tamaño y grosor del clítoris, las aperturas urogenitales, medir la distancia anogenital, y en caso de no ser evidentes, se debe palpar en búsqueda de gónadas en el canal inguinal, labios, etc.

Existen varias formas de clasificar qué tan virilizados o masculinizados están los genitales. La clasificación de Prader, diseñada inicialmente para niñas con hiperplasia suprarrenal congénita, es una herramienta utilizada para otros tipos de DDS actualmente. El External Genitalia Score es otra clasificación reciente, validada en el 2019, útil para bebés hasta los 24 meses de edad.

El estudio de imagen más utilizado es el USG, principalmente para buscar estructuras müllerianas, localizar útero y ovarios, etc. La resonancia magnética es útil especialmente en casos de criptorquidia abdominal. Los estudios citogenéticos más utilizados son el cariotipo y FISH. Estos permiten identificar si hay cromosoma XX, XY o si hay alguna situación de traslocación, por ejemplo, una paciente XX con presencia del gen *SRY*.

Hay 3 grandes ramas de clasificación de pacientes con DDS: pacientes con cromosomas sexuales

anormales (por ejemplo síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, mosaicismos con XXXY, entre otros), pacientes con DDS 46 XX y pacientes con DDS 46 XY.

DDS 46 XX

Pueden presentarse dos situaciones distintas: pacientes con un desarrollo ovárico alterado debido a mutaciones en genes importantes para la determinación sexual como *WT1* o *NR5A1*, y pacientes con una diferenciación sexual alterada debida a un exceso de andrógenos, lo cual puede ser por deficiencia de la aromatasa, hiperplasia suprarrenal congénita, luteoma o iatrogénico (exposición a andrógenos durante el embarazo).

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal. Es la primera causa de ambigüedad genital, su patrón de herencia es autosómico recesivo, y hasta el 95% de los casos se deben a mutaciones en *CYP21A2*, gen que codifica para la 21-hidroxilasa. Al haber ausencia de dicha enzima, disminuye la síntesis de aldosterona y cortisol, y aumenta la progesterona y la 17-hidroxiprogesterona, esta última es muy importante porque puede ser detectada en el tamiz metabólico neonatal y su medición confirma el diagnóstico. Como consecuencia final hay un exceso de síntesis de testosterona y dihidrotestosterona, así como una deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides, situaciones que explican las manifestaciones clínicas. El déficit de cortisol estimula la secreción de ACTH, provocando una hiperestimulación en la corteza suprarrenal que aumenta más la producción de testosterona.

Hay diferentes fenotipos de HSC: en la forma clásica virilizante simple (25% de los casos), las pacientes nacen con clitoromegalia, labios fusionados, seno urogenital y genitales pigmentados, características que se pueden evaluar mediante la escala de Prader. En la forma clásica perdedora de sal aparte de dichas alteraciones virilizantes, tienen consecuencias de la deficiencia de cortisol y mineralo-

corticoides que pueden provocar crisis adrenales con colapso vascular, choque y muerte. En la forma no clásica hay un poco de enzima residual que les permite continuar hacia la adolescencia y nunca se les detecta hasta que llegan a la pubertad, presentando también hiperandrogenismo como acné, hirsutismo y edad ósea adelantada o pubertad precoz.

DDS 46 XY

Se dividen en dos ramas, aquellos pacientes con desarrollo testicular alterado debido a mutaciones en genes como *SRY*, *WT1* o *NRS1A1*, a una regresión gonadal o una situación ovotesticular; y pacientes con deficiencia de andrógenos, donde debemos considerar dos diagnósticos diferenciales principales: la deficiencia de 5 alfa reductasa y la insensibilidad a andrógenos.

La deficiencia de 5 alfa reductasa es una enfermedad autosómica recesiva debida a una mutación en el gen *SRD5A2*. Se caracteriza por una función reducida o ausente de dicha enzima encargada de convertir la testosterona en dihidrotestosterona, provocando una falla en la diferenciación sexual. El cuadro clínico consiste en clitoromegalia o micropene, hipospadias perineoescrotal o distal, criptorquidia, escroto bífido y ausencia de restos mullerianos. Es muy importante identificar este padecimiento tempranamente porque si a estos individuos se les asigna el rol femenino, en la pubertad pueden empezar a virilizar espontáneamente y hasta el 60% de los pacientes solicitan un cambio de femenino a masculino, debido a que su cerebro tuvo exposición prenatal a andrógenos.

La insensibilidad a andrógenos es una enfermedad rara ligada al cromosoma X debida a un defecto en el receptor de los andrógenos que se asocia a agenesia vaginal y uterina en pacientes 46 XY. El 30% son de novo y se diagnostican hasta en el 2.4% de mujeres con hernias inguinales. La insensibilidad completa a andrógenos (CAIS) se

puede identificar en prepúberes por la presencia de masas inguinales que posteriormente se distinguen como testículos o en postpúberes por la presencia de amenorrea primaria. Se caracteriza por un fenotipo femenino con una talla alta (mayor a su talla blanco familiar), vello púbico y axilar escaso, ausencia de derivados mullerianos o en caso de tenerlos son muy rudimentarios, y los genitales externos terminan con una vagina ciega. La insensibilidad parcial a andrógenos (PAIS) tiene un fenotipo demasiado variable con 3 grupos principales a considerar: el predominantemente femenino (similar al CAIS, pero con más ambigüedad genital), el claramente ambiguo y el predominantemente masculino. No existe un consenso de por qué se da una situación u otra.

Riesgo de tumores gonadales

Es muy importante tener en cuenta que los pacientes con DDS tienen un riesgo aumentado para desarrollar seminomas, disgerminomas y no-seminomas. El riesgo aumenta aún más en pacientes 46 XY que están submasculinizados. Del 20 al 30% de niños con disgenesia gonadal 46 XY desarrollarán alguna malignidad entre la primera y la segunda década de vida, en dichos casos está indicada la gonadectomía.

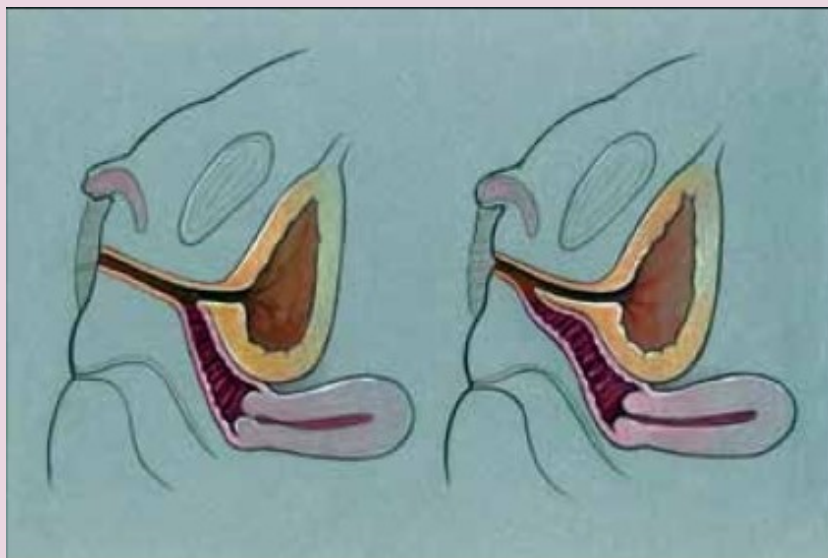


Figura 3. Anatomía del seno urogenital: la vagina y la uretra se unen y salen como un canal común. Confluencia alta (izquierda), confluencia baja (derecha) (Autor: Jeffrey A. Leslie, Mark Patrick Cain, Richard Carlos Rink).

Los DDS son enfermedades que se presentan con mucha más frecuencia de la que se piensa. La falta de conocimiento de dichos padecimientos y la escasez de estudios moleculares en nuestro país, son determinantes en el gran porcentaje de pacientes

que son subdiagnosticados. Además de la gran morbilidad física, las DDS tienen implicaciones muy importantes a nivel social y psicológico. Todo esto resalta la necesidad de una buena evaluación tanto en el período prenatal como en el posnatal.

Diagnóstico perinatal y teratogénesis

Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud - 26 de noviembre del 2020

Ponente: *Dra. Lara-Enríquez Rosa Martha*

Redactó: *Hernández-Sánchez Ana María*

¿Por qué estudiar un embarazo?

Contrario al conocimiento colectivo sobre la baja frecuencia de enfermedades genéticas, la realidad es que nadie está exento de que su descendencia desarrolle algún problema genético, independientemente del número de embarazos que se tenga, en el caso de las mujeres. El riesgo de desarrollar algún desorden genético se estima en alrededor de 3 de cada 100, siendo la gran mayoría de origen desconocido, seguido de desórdenes de origen multifactorial, cromosómicos, derivados de exposiciones prenatales y enfermedades monogénicas. Es por esto que el estudio sistemático del embarazo estriba una gran relevancia, sobre todo porque muchas de estas enfermedades pueden detectarse de manera temprana. Tal es el caso de las enfermedades cromosómicas o cromosomopatías.

Tomando esta información en cuenta, ¿qué podemos ofrecerle a la paciente y a su pareja? Tres beneficios muy importantes: un asesoramiento genético preconcepcional, que consiste en estimar el riesgo materno por edad para cromosomopatías y en valorar los antecedentes heredofamiliares y personales para enfermedades específicas de ambos padres; una valoración prenatal continua durante todo el embarazo y por último, varios métodos diagnósticos (p.ej. biopsia de vellosidades coriónicas, amniocentesis y cordocentesis) en caso de detectarse un riesgo elevado de enfermedad genética.

En cuanto a la valoración del bienestar fetal, en la actualidad se cuentan con distintas herramientas dependiendo del periodo gestacional, tales como:

- Tamiz preconcepcional: Permite establecer el riesgo de portadores, sobre todo en casos de endogamia o relaciones de consanguinidad.
- 10 Semanas de gestación (SDG): Estudio del DNA fetal; muy útil sobre todo para determinar la presencia de cromosomopatías.
- 11-13.6 SDG: Realización del tamiz combinado que consiste en ultrasonido (USG) y medición de marcadores bioquímicos en la madre (fracción beta de la proteína coriónica humana o β -hGC, y proteína plasmática asociada al embarazo o PAPP-A). Esto nos permite estimar el riesgo de cromosomopatías, así como detectar riesgos obstétricos (p.ej. diabetes gestacional, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, etc.).
- 16-20 SDG: Tamiz del segundo trimestre; consiste en la medición de 4 marcadores séricos, el llamado “cuádruple marcador” (proteína coriónica humana o hGC, alfafetoproteína o AFP, inhibina y estriol no conjugado) más un USG estructural.
- 32 SDG: USG de crecimiento.



Gran parte de las alteraciones genéticas que pueden detectarse a través de estas pruebas son cromosomopatías, cuya varía según la edad gestacional. Durante el primer trimestre, el 50-60% de los abortos son debidos a alteraciones cromosómicas, siendo las más frecuentes las trisomías 16, 22, 15, 21 y 13 (incompatibles con la vida); durante el segundo trimestre, hasta 30% de las pérdidas fetales se asocian de igual manera a esta causa.

Tamiz preconcepcional

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) no limita la realización de esta prueba a parejas con lazos de consanguinidad o endogamia, sino que aprueba su realización a todas las parejas (si así lo solicitan). En cuanto al panel recomendado, se sugiere uno extendido en el cual se busquen enfermedades con frecuencia de portadores $>1:100$, fenotipo conocido, mal pronóstico, que ocasionen limitantes físicas o del desarrollo, y que tengan una presentación temprana. En nuestro entorno, tres enfermedades que siempre deberían buscarse debido a la alta frecuencia de portadores son: fibrosis quística (frecuencia de portadores de hasta 1:45 en México), síndrome de X frágil (frecuencia de portadores de 1:259 en hispanos) y atrofia musculoespinal (1:117 en hispanos). Es importante tener en consideración que es un estudio costoso y que la gran mayoría de las parejas no se lo realiza debido a que no hay antecedentes de enfermedades genéticas en la familia.

DNA fetal (Non-Invasive Prenatal Test, NIPT)

Consiste en el estudio de DNA fetal libre en plasma materno, proveniente de las células del citotrofoblasto de la placenta que sufren apoptosis y se liberan a dicho plasma. Es posible medirlo a partir de las 9 o 10 SDG.

Con respecto a este estudio, es importante tener en cuenta varias consideraciones:

- La fracción de DNA fetal (FF) aumenta conforme evoluciona la edad gestacional.
- Se requiere de una FF de 2.9% para proporcionar resultados confiables.

- Existen varios factores que afectan esta medición: Fetales (p.ej. edad gestacional, gestación múltiple, aneuploidía) y maternos (p.ej. obesidad, condiciones médicas como el consumo de heparinas de bajo peso molecular y enfermedades autoinmunes).

En cuanto a las indicaciones, este estudio se puede realizar a cualquier mujer que desee, pero en general se recomienda en casos de edad materna mayor a 35 años, USG con riesgo aumentado para cromosomopatías, historia previa de embarazo con cromosomopatía, presencia de marcador bioquímico sugerente de aneuploidía o presencia de translocación balanceada en los padres.

Tamizaje convencional

Éste es el más recomendado durante el primer trimestre (tasa de detección de hasta 95%) y consiste en la determinación del riesgo de cromosomopatía según la edad materna con medición de la translucencia nucal y el test combinado (medición de β -hGC y PAPP-A). Por otro lado, en el segundo trimestre la recomendación es la determinación del riesgo según la edad materna, translucencia nucal, PAPP-A y el marcador cuádruple, con una tasa de



Figura 1. Imagen por ultrasonido de las mediciones de la translucencia nucal fetal y ausencia de hueso nasal a las 11 semanas de embarazo (Edema nucal en paciente con trisomía 21) (Autor: Jeffrey Wolfgang Moroder).

detección de hasta 94%. Al igual que en las pruebas anteriores, al momento de realizarse debe tomarse en cuenta que estos exámenes no son diagnósticos de ninguna alteración, sólo proporcionan información sobre el riesgo de desarrollarlas.

Se pueden ofrecer diferentes opciones de seguimiento según el riesgo calculado:

Riesgo alto: $>1:50$, se recomienda realizar pruebas diagnósticas que varían según la edad gestacional (p.ej. biopsia de vellosidades coriónicas).

Riesgo intermedio: $1:51$ a $1:1,000$, se recomienda la obtención de marcadores emergentes. Si éstos salen $>1:100$, se ofrece la prueba diagnóstica, en caso contrario, se continúa con el seguimiento del embarazo.

Riesgo bajo: $<1:1000$, se recomienda continuar con el seguimiento del embarazo.

Edad materna

Consiste en la determinación del riesgo de cromosopatías según la edad materna, ya establecidas en un formato de tabla. No requiere exámenes de laboratorio, por ende, resulta muy útil para el médico de primer contacto conocer esta información. En cuanto a la determinación del riesgo utilizando este método, es importante considerar que una vez que se detecta determinado riesgo (p.ej. durante el primer trimestre), este no puede modificarse en períodos gestacionales más avanzados, permaneciendo continuo durante todo el embarazo.

Marcadores bioquímicos séricos, ¿cómo se comportan?

La medición de diversos marcadores bioquímicos cobra una gran relevancia no solo en la estimación del riesgo de desarrollar anomalías cromosómicas, sino en el caso de otras entidades patológicas como la preeclampsia o la diabetes gestacional. Algunos ejemplos son:

- Trisomía 21: Cursa con disminución de PAPP-A y aumento de β -hGC durante el primer trimestre. Mientras que en el segundo

trimestre, se caracteriza por AFP y estriol no conjugado disminuidos con hGC total e inhibina A aumentadas.

- Preeclampsia: Elevación de AFP, hGC e inhibina A sin ninguna alteración ultrasonográfica asociada.

Marcadores ultrasonográficos, ¿cuáles son los más importantes?

Existen una variedad de marcadores USG que pueden orientarnos a patologías determinadas, pero según la edad gestacional, los más importantes son:

- 11 a 13.6 SDG: Translucencia nucal, hueso nasal (presencia o ausencia), regurgitación tricuspídea y ducto venoso (que nos arrojan información sobre la función cardiaca).
- 18 a 22 SDG: Pliegue nucal (especialmente en cromosopatías), higroma quístico (acumulación de líquido desde la cabeza hasta la espalda alta; también posible indicador de cromosopatías), pielectasia, arteria umbilical única, huesos largos cortos, etc.

La translucencia nucal consiste en la acumulación de fluido en la zona nucal fetal que procede del sistema linfático paracervical. Hasta cierto punto es fisiológico, sin embargo, cuando la cantidad de líquido acumulado es elevada se vuelve un marcador patológico y con frecuencia se asocia a aneuploidías y otros defectos congénitos. Es importante tener en cuenta que es un fenómeno transitorio, por lo que su medición debe hacerse en las semanas de gestación adecuadas.

Métodos diagnósticos

En la actualidad, disponemos de tres métodos diagnósticos que permiten confirmar la sospecha de una alteración genética establecida en los pasos anteriores del control prenatal:

Biopsia de vellosidades coriónicas (BVC): Indicada durante las 10 y 13 SDG, así como en casos de riesgo alto para enfermedad cromosómica, USG con anomalía estructural, genética/hereditaria e infección perinatal. Es importante tener en cuenta que el



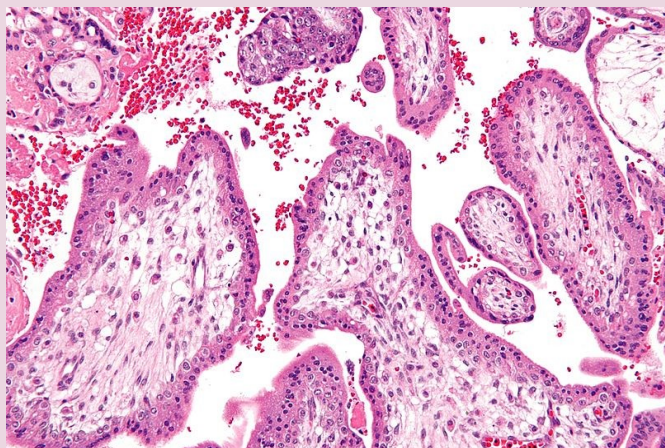


Figura 2. Micrografía de gran aumento de vellosidades coriónicas (Autor: Nephron).

riesgo de pérdida fetal es de 0.2 a 1%, pero posee una certeza diagnóstica del 98%.

Amniocentesis: Obtención de líquido con células fetales provenientes del tracto urogenital, aparato respiratorio y epitelio. Se realiza entre las 16 y 20 SDG y posee indicaciones muy similares a la BVC. El riesgo de pérdida fetal es de 1%, con una certeza diagnóstica de 99.9%.

Cordocentesis: A partir de las 18 SDG, vía transabdominal o transplacentario; consiste en la obtención de sangre de la vena umbilical. El riesgo de pérdida fetal con este método es de 1 a 2%, y sus indicaciones son variadas, siendo las más importantes la pérdida fetal de manera muy temprana, necesidad de realizar frotis sanguíneos (en el contexto de errores innatos del metabolismo, por citar un ejemplo), trastornos hematológicos, entre otros.

Teratógenos

Son agentes que perturban el desarrollo de un embrión o feto, no necesariamente modificando su secuencia de DNA, con efecto umbral (dependiente de dosis y tiempo de exposición), por lo que no todos son mutágenos, es decir, que modifican la secuencia de DNA. Existen agentes químicos, físicos, infecciosos o ambientales. Hasta un 10% de las anomalías congénitas se atribuyen a estos agentes,

sin embargo, la teratogenicidad no se limita a malformaciones genéticas, pudiendo también ocasionar alteraciones del desarrollo psicomotor, deterioro funcional, viabilidad alterada o restricción del crecimiento. Algunos teratógenos químicos son ácido valproico (antiepiléptico asociado a deformidades del tubo neural y cuyo uso está justificado en madres epilépticas), retinoides y talidomida. El alcohol también es un teratógeno relevante ya que produce los denominados “trastornos del espectro alcohol-fetal”. Se sabe que sus metabolitos interfieren con la síntesis de DNA, división y migración celular, así como el desarrollo fetal. Otros agentes teratógenos que considerar son los infecciosos (siendo el más frecuente la infección por citomegalovirus), diabetes mellitus, radiación ionizante e hipertermia.

Teniendo en consideración el amplio espectro de anomalías congénitas, particularmente las cromosomopatías, detectables durante la etapa perinatal e incluso preconcepcional, es importante que como médicos de primer contacto tengamos conocimiento de esta información para facilitarles a nuestros pacientes la toma de decisiones conscientes e informadas sobre su vida reproductiva y descendencia.

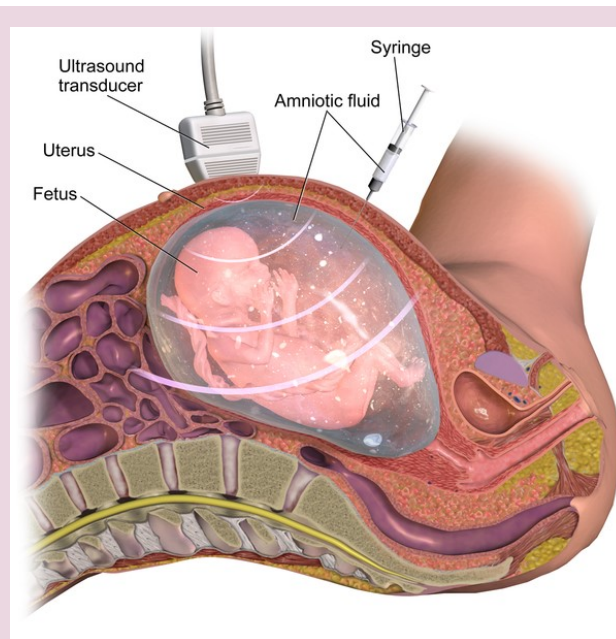


Figura 3. Amniocentesis (Autor: BruceBlaus).

Fundamentos básicos de oncogenética

Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud - 27 de noviembre del 2020

Ponente: *Dra. Núñez-Martínez Paulina María*

Redactó: *Calleja-López Jesús René Tadeo*

En el cáncer, las células adquieren capacidades biológicas complementarias como lo son la señalización de proliferación sostenida, la evasión de supresores de crecimiento, inmortalidad replicativa, resistencia a la muerte celular, inducción de angiogénesis, activación de invasión y metástasis, entre otras; las cuales producen inestabilidad genómica y evasión de los mecanismos de control, permitiendo el desarrollo tumoral.

En general, la mayoría de los cánceres se generan por efecto de alteraciones genéticas a nivel somático, es decir, alteraciones adquiridas como mutaciones puntuales, alteraciones en el número de copias y modificaciones epigenéticas que se originan en una parte específica del cuerpo. Por otro lado, las mutaciones en línea germinal son hereditarias, se encuentran en la totalidad de las células del organismo e implican un mayor riesgo para desarrollar cáncer a futuro.

Existen dos grupos de genes principalmente involucrados en la carcinogénesis: los oncogenes, de los cuales se conocen más de 80, y los genes supresores de tumor, de los cuales se conocen más de 50 en la actualidad. También se han descrito un total de 16 genes que pueden tener ambas actividades. Estos dos grupos de genes codifican proteínas que intervienen en diversos procesos celulares que tienen que ver principalmente con los procesos de proliferación, apoptosis y crecimiento celular. En el caso de las células tumorales, estos genes adquieren modificaciones que alteran su expresión y llevan hacia el desarrollo del cáncer.

La teoría de Knudson, también llamada “teoría del doble golpe”, relaciona estas variantes patogénicas heredadas. Se denomina como primer golpe al que se produce en línea germinal y comprende una inactivación del primer alelo del gen en cuestión,

mientras que el segundo golpe es adquirido y comprende la inactivación del segundo alelo. Esta teoría se fundamenta en observaciones realizadas en pacientes con retinoblastoma hereditario.

La primera consulta de asesoramiento en oncogenética no es muy diferente a lo que se realiza en otros tipos de consulta. Se debe de iniciar con una historia clínica completa y exploración física exhaustiva. La elaboración de árbol genealógico de tres generaciones es una de las principales características del asesoramiento en oncogenética, ya que a partir de este se determinan los antecedentes en la familia del paciente, tipos de cáncer y edad al momento del diagnóstico. Usualmente se solicitan los reportes de patología o resúmenes clínicos obtenidos en el pasado. Se han realizado revisiones para saber qué tanto conocimiento tienen los familiares de los antecedentes de cáncer en la familia, estimándose que entre 60 y 70% tienen información sobre estos antecedentes y menos de la mitad recuerdan la edad exacta al momento del diagnóstico. El conocimiento de estos temas tiene importancia para determinar la clasificación y tipo de cáncer.

A partir de la consulta y la información obtenida se podrá clasificar el cáncer en los siguientes grupos:

- **Esporádico:** Representa del 70 al 80% de los casos. El mecanismo es multifactorial. Se considera que no es necesario obtener estudios genéticos adicionales ni seguimiento especializado por un genetista.
- **Familiar:** Representa el 20%. Se presenta con las siguientes características: dos o más individuos con cáncer en la familia, no se identifica un patrón de herencia mendeliano, la edad de presentación es la esperada para el riesgo de la población y tumores con etiolo-



gía ambiental francamente conocida. En estos casos, no es necesario realizar estudio molecular y el seguimiento es en base a los antecedentes que tenga el paciente.

- Hereditario: Representa del 5 al 10%. Existe un patrón de herencia mendeliano reconocible que la mayoría de las veces es autosómico dominante; la edad de presentación es temprana. En estos casos se puede ofrecer estudio molecular para confirmar la sospecha diagnóstica por el alto riesgo de desarrollar un segundo o tercer tumor primario.

Se deben de referir a un médico genetista los pacientes que tengan alguno de los siguientes:

- Diagnóstico de cáncer en edad temprana.
- Dos o más tumores primarios.
- Tumores bilaterales, multifocales o multicéntricos.
- Dos o más familiares con cáncer relacionado con un síndrome de cáncer hereditario.
- Tumores poco frecuentes.
- Grupos étnicos de mayor riesgo.
- Según el diagnóstico histológico.

Dentro de los ejemplos de síndromes de cáncer hereditario más significativos podemos encontrar los siguientes.

Síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario

Se considera como el síndrome de cáncer hereditario más frecuente, alcanzando hasta el 90% de los casos en consulta. En el cáncer de mama, hasta un 10% de todos los casos son de origen hereditario, mientras que en el cáncer de ovario representa el 20%, alcanzando hasta un 30% en la población mexicana.

Este síndrome es causado principalmente por variantes patogénicas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, los cuales se consideran genes importantes en la recombinación homóloga de la ruptura de doble cadena del DNA. En la población mexicana, princi-

palmente en el sureste del país, se ha observado una delección del exón 9-12 en el gen *BRCA1*, la cual se presenta en casi el 30% de los pacientes y se considera como una variante fundadora en esta población. El conocimiento de estas características en la población permite realizar estudios menos costosos en búsqueda de la posible variante patogénica causante.

Dependiendo de qué variante patogénica de *BRCA1* y *BRCA2* se tenga, los riesgos para desarrollar el cáncer serán distintos. En el caso del cáncer de mama, variantes patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2* pueden significar riesgos de 65 a 85% y 43 a 45% respectivamente, que sobresalen sobre el 12% de la población general. En el cáncer de ovario, estas mismas variantes patogénicas representan riesgos de 39 a 46% y 15 a 27% respectivamente, quedando por encima del riesgo de 1.3 a 2% de la población general.

Para el seguimiento y vigilancia de los pacientes se utilizan guías como las de *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), en las cuales, dependiendo de la variante patogénica, se establece la manera de vigilar a estos pacientes. Existen también medidas preventivas como las cirugías reductoras de riesgo, entre las cuales destacan la mastectomía bilateral, que puede disminuir hasta 90% el riesgo de desarrollar cáncer de mamá, y la salpingo-ooforectomía bilateral.

Síndrome de Lynch

También conocido como cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC), es un síndrome genético que predispone al desarrollo de cáncer colorrectal hereditario, del cual representa el 25%. Los pacientes que padecen este síndrome tienen un riesgo incrementado de hasta 82% de desarrollar cáncer de colon, junto con un riesgo alto de desarrollar un amplio espectro de otros cánceres, entre los cuales destacan el cáncer de endometrio, el gástrico y el de ovario.

Las variantes patogénicas en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*, los cuales están involucrados en el sistema de reparación de bases mal apa-



readas, son los causantes de este síndrome. En México, no es común que se realicen estudios moleculares para la confirmación del diagnóstico, en cambio se utiliza la inmunohistoquímica para valorar la presencia o ausencia de estas proteínas en la célula.

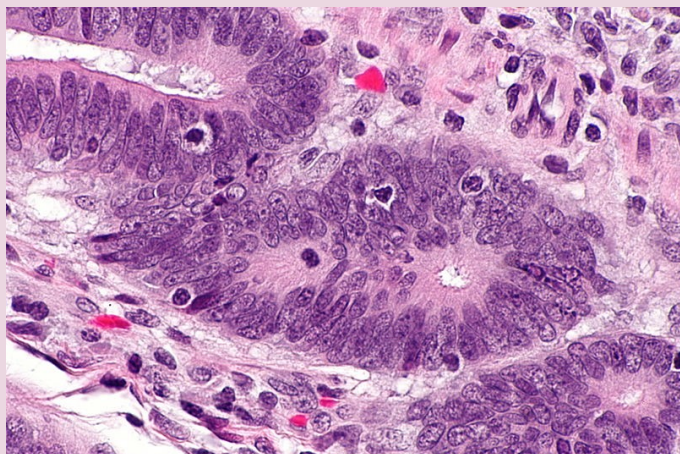


Figura 1. Micrografía que muestra linfocitos infiltrantes de tumores en carcinoma colorrectal. Los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) sugieren inestabilidad de microsatélites (MSI) y se pueden observar en el síndrome de Lynch (Autor: Nephron).

Para establecer una sospecha clínica de síndrome de Lynch se utilizan los criterios de Amsterdam II. Los criterios revisados de Bethesda son utilizados para valorar si el tumor del paciente amerita que se le realice la prueba de inestabilidad de microsatélites. Esta última prueba es utilizada para valorar si el paciente requiere una prueba molecular para confirmar el diagnóstico.

Síndrome de Li-Fraumeni

Es un síndrome poco frecuente que fue descrito por primera vez en 1969 por Frederick Li-Fraumeni. Los tumores típicos que se presentan en este síndrome son el cáncer de mama, sarcomas, leucemia, tumores de sistema nervioso central (como astrocitomas y glioblastomas en adultos y en niños el carcinoma de plexo coroideo) y carcinoma adrenocortical (Figura 1). Entre los otros tipos de cáncer que se pueden presentar están los del sistema digestivo, pulmón, endometrio, ovario, células germinales gonadales, próstata, piel, neuroblastoma y tiroides.

Tabla 1. Riesgo de desarrollar tipo de cáncer según sexo en individuos de 70 años con síndrome de Li-Fraumeni (Autor: Phuong L Mai et al.).

Riesgo de cáncer en mujeres a los 70 años

54% cáncer de mama

15% sarcoma de tejidos blandos

6% tumores cerebrales

5% osteosarcoma

Riesgo de cáncer en varones a los 70 años

22% sarcoma de tejidos blancos

19% tumores cerebrales

11% osteosarcoma

Se caracteriza por tener una incidencia acumulada de 50% para desarrollar al menos un tumor a los 30 años, y se eleva a casi 100% para los 70 años. En la gran mayoría de los casos este síndrome es originado por variantes patogénicas en el gen *TP53* del cromosoma 17, en los cuales se ha observado que la mitad de los pacientes que tienen un tumor terminan desarrollando un segundo tumor primario en los siguientes 10 años a partir del primer diagnóstico, para el cual se utilizan los criterios de Chompret. También se han reportado variantes patogénicas en el gen *CHEK2*, que dan un síndrome similar al de Li-Fraumeni. De igual manera, existen guías de seguimientos ya establecidas para el manejo del paciente con este síndrome.

El conocimiento de los fundamentos de la genética del cáncer permite entender los diversos procesos involucrados en el desarrollo tumoral. En el caso del cáncer hereditario, existen múltiples síndromes que han sido caracterizados por el reconocimiento de los genes que se ven alterados y los tipos de tumores que se presentan en estos con mayor frecuencia. El entendimiento del desarrollo de estos síndromes ha tenido como beneficio el establecimiento de guías de seguimiento y manejo, además de medidas de prevención específicas.

Genética multifactorial: Obesidad, DM2, HTA esencial y enfermedad hepática grasa

Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud - 27 de noviembre del 2020

Ponente: *Dra. Arteaga-Espinosa María Emilia*

Redactó: *Acuña-Montaño Carmen Daniela*

Enfermedades crónicas sumamente frecuentes en la actualidad como la obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y enfermedad hepática grasa son categorizadas como enfermedades multifactoriales debido a que se desarrollan por el efecto combinado de múltiples genes, la interacción de estos mismos con el ambiente que rodea a cada uno de los individuos y la afección de diversas rutas metabólicas. En consecuencia, dichas enfermedades poseen diferentes fenotipos en cada uno de los pacientes, por lo tanto, la manera en la que se desarrollan y afectan a cada uno de ellos es distinta. Esto es debido a las variaciones creadas a partir de la propia herencia o al efecto que generan los hábitos y/o el estilo de vida en los genes adquiridos; este último factor es el de mayor impacto, ya que es el ambiente el que determina si se activa o suprime la actividad de los genes heredados.

Actualmente, los múltiples avances en la medicina de precisión han hecho posible determinar qué genes y rutas metabólicas están involucradas en cada una de estas enfermedades, y cómo cada uno de los elementos que integra al ambiente junto con los factores de riesgo impactan en el desarrollo de estas afecciones, permitiendo crear nuevas formas de abordaje y tratamiento individualizado.

En el caso de la obesidad, que hoy en día es erróneamente considerada como una condición común, el agravante ambiente obesogénico y la enorme falta de educación poblacional en la que nos situamos en México, han influido en que la prevalencia de obesidad en adultos sea de 7.5 por cada 10 mexicanos y de 4 de cada 10 en niños, números que van al alza conforme avanzan los años.

La obesidad se desarrolla por una alteración en el equilibrio energético que se mantiene por moléculas

de señalización, la regulación del comportamiento de alimentación por parte del sistema nervioso central, rutas metabólicas interrelacionadas sumamente complejas involucradas en los procesos del apetito y saciedad, en conjunto con moléculas implicadas en las señales anorexigénicas del organismo, tales como la leptina, insulina, adiponectina, proopiomelanocortina y las encargadas de la estimulación del apetito como el neuropéptido Y, la proteína r-Agouti (PRAG) y la grelina. Todas las anteriores pueden ser afectadas por el estilo de vida de cada uno de los individuos, por lo que si estas no son bien controladas, pueden llegar a alterar los circuitos de saciedad hasta el punto de no ser capaces de reconocer la misma.

Una de las vías más estudiadas dentro de la patogénesis de la obesidad es la vía de la melanocortina, la cual resulta fundamental para la homeostasis energética, al ser crucial para las redes neuronales sensibles a los nutrientes que dirigen el apetito y las respuestas metabólicas, así como las vías centrales que están involucradas en el control de la homeostasis energética y los hábitos alimentarios en el contexto de la obesidad. Existen cinco receptores de melanocortina que regulan diferentes actividades biológicas, entre los más importantes se encuentran MC3R y MC4R. Estos últimos están relacionados con el consumo de alimentos, el apetito y el mantenimiento de energía, procesos que son mediados por la producción de leptina a partir de los adipocitos, cuya función es inhibir el apetito al atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al hipotálamo en donde se sitúan los distintos receptores. Gracias a diversas enzimas, estos receptores son capaces de producir metabolitos que activan las proteínas MC3R y MC4R, que finalmente reducen la alimentación, generan saciedad y aumentan el





Figura 1. Un pinchazo en el dedo ayuda a los pacientes con diabetes a controlar sus niveles de azúcar en sangre. La diabetes tipo 2 afecta al 10 por ciento de la población mundial, pero la genética subyacente de la enfermedad no se comprende bien (Autor: National Human Genome Research Institute (NHGRI)).

consumo y balance energético por medio de la inhibición de la vía del neuropéptido Y junto con PRAG.

El reconocer las rutas metabólicas ha hecho posible determinar que existen dos formas principales de obesidad: las formas sindrómicas, en las que la obesidad se encuentra relacionada con la presencia de alteraciones cromosómicas como el síndrome de Prader-Willi o alteraciones pleiotrópicas (alteración de un solo gen que altera varias rutas metabólicas) como el síndrome de Cohen o el síndrome de X frágil; y las formas no sindrómicas, las cuales pueden ser originadas con menor frecuencia por alteraciones monogénicas, en las que se desarrolla obesidad mórbida a temprana edad o por alteraciones poligénicas, siendo la forma de presentación más común.

A través de estudios de ligamiento, estudio de genes candidatos y estudios de asociación del genoma completo (GWAS), ha sido posible determinar que existe una heredabilidad en estas enfermedades, es decir, que tanto porcentaje de la enfermedad es atribuible a factores genéticos. En el caso de la obesidad, el índice de masa corporal (IMC) presenta un 40% a 70% de heredabilidad. Hasta la fecha, el gen *FTO* (Fat mass and obesity-associated gene) es el

que confiere mayor riesgo para desarrollar un fenotipo de obesidad. Se ha demostrado que la presencia de un solo alelo de *FTO* afectado puede asociarse con un aumento de 1 a 1.5 kg de peso corporal y un riesgo del 20 al 30% de padecer obesidad.

Por otra parte, la diabetes es una enfermedad crónica inflamatoria de la cual hasta el momento se ha comprobado que el 90% de los casos están relacionados con la presencia de sobrepeso u obesidad, siendo el resultado de una alteración metabólica de años de progresión. Esta presenta una heredabilidad del 25% al 80%, aunada a un riesgo mayor del 40% de padecerla si se tiene un padre con diabetes mellitus tipo 2, y del 70% si se tienen a ambos padres afectados.

Dentro de este contexto también se encuentra la hipertensión arterial, otra de las enfermedades crónicas que presenta una alta tasa de prevalencia superando hasta el 30% de la población. Presenta un riesgo de desarrollo mucho más alto en la población hispana, con una heredabilidad del 30% al 40% cuando existen antecedentes familiares y aumentado todavía más estos porcentajes si se comparten los mismos hábitos.

En el caso de la enfermedad hepática grasa, se ha identificado el gen *PNPLA3*, que codifica para la adiponutrina. En condiciones normales, esta última media la hidrólisis de triacilglicerol en los adipocitos. Este gen está regulado nutricionalmente a nivel transcripcional por el consumo de carbohidratos y es hasta el momento la variante de mayor importancia y riesgo. Se ha observado que la presencia de una sola variante genética, que se presenta en aproximadamente 89% de la población, produce un 70% más de almacenamiento de lípidos hepáticos y propicia 3 veces más riesgo de producir necrosis, inflamación y fibrosis, mientras que la presencia de dos alelos está relacionada con un aumento del 12% de riesgo de desarrollar cáncer hepatocelular.

Ante un panorama tan preocupante de enfermedades que presentan una base multifactorial, es de suma importancia reconocer la gran utilidad de la medicina de precisión en la actualidad, y la gran necesidad de la identificación de variables específicas

cas en nuestra población. Si bien es cierto que los resultados obtenidos de la investigación mayormente realizada en otras poblaciones pueden ser aplicables a la población mexicana, éstos no son altamente específicos debido a los cambios que pueden ser producidos por las modificaciones en el ambiente y, por lo tanto, en la epigenética de estos estudios, generando grandes cambios en los porcentajes de heredabilidad de cada enfermedad. Debemos de recordar que por medio de la aplicación de estas nuevas y específicas técnicas es posible identificar y determinar el tipo de enfermedad en

base a los genes presentes, haciendo viable tanto su prevención como un tratamiento personalizado (hecho “a la medida”) y multidisciplinario en base a las variantes y factores de riesgo que presente cada paciente. Por medio del entendimiento y aplicación de la epigenética en estas enfermedades podemos reconocer los elementos dentro del estilo de vida de los pacientes que pueden ser modificados para prevenir, mejorar y utilizar dichos datos como referencias futuras, dándole así a cada uno de los pacientes un abordaje médico de carácter predictivo, preventivo, personalizado y participativo.

Trascendiendo barreras en el entendimiento del autismo desde una perspectiva genética

Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud - 27 de noviembre del 2020

Ponente: *Dra. Hidalgo-Ostoa Miriam*

Redactó: *Gamboa-Del Castillo Laura Vianey*

Se define al Trastorno del Espectro Autista (TEA) como un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por déficit en la comunicación y la presencia de intereses restringidos y comportamientos repetitivos, según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5).

En cuanto a su epidemiología, los cuadros clínicos compatibles con el TEA no son raros. Actualmente se considera que entre el 1 y 2% de la población general presenta este diagnóstico, el cual debe ser otorgado con base en una valoración integral del paciente que determine el grado en que se encuentra y su manejo posterior.

Durante los últimos años se ha referido en distintas fuentes al aumento de la prevalencia del TEA como una epidemia aparente. Según Lotter (1966), existían en promedio 4:10,000 niños reportados con dicha entidad, siendo una prevalencia similar a la considerada actualmente para las enfermedades raras. Posteriormente, otros autores (1979) continuaron manejando una prevalencia parecida de 5:10,000 niños. Fue hasta el año 2016 que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ofreció una

prevalencia mundial de 1:160 niños. En 2018 los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) mencionaron que, a los 8 años de edad, 1:59 niños cuenta con TEA.

En un estudio realizado durante el periodo de 1966 a 2001, E. Fonbonne comparó todos aquellos reportes que analizaban la prevalencia y encontró que el TEA aumentó aproximadamente un 1300% durante dichas décadas, deduciendo así que el diagnóstico se duplicó cada dos años durante este periodo. Posterior al año 2001, la prevalencia ha sido menor comparada con los reportes previos, sin embargo, sigue siendo muy alta a comparación de otras enfermedades. Cabe destacar la mayor promoción de la importancia de las medidas para la detección temprana, como es el caso del Día Mundial de Concienciación Sobre el Autismo, celebrado el 2 de abril de cada año.

Respecto a la prevalencia por género, se ha descrito que existe una relación de 4-5:1 en varones afectados a comparación con las mujeres. Hasta el momento se desconoce una causa clara de dicha diferencia, la hipótesis probable guarda relación con



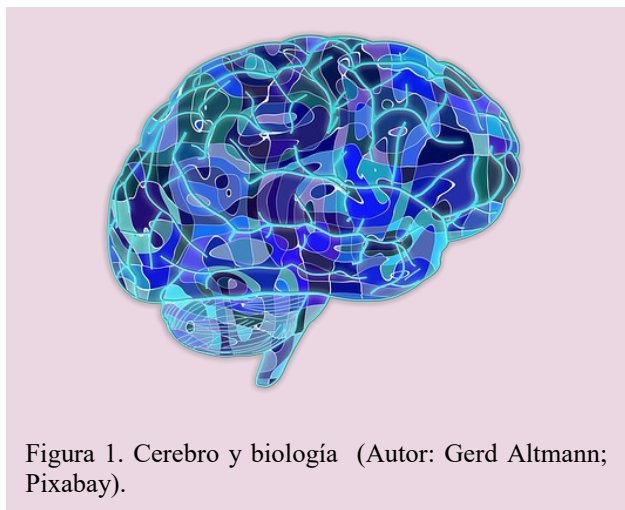


Figura 1. Cerebro y biología (Autor: Gerd Altmann; Pixabay).

genes alterados encontrados principalmente en el cromosoma X. Es de importancia mencionar la presencia de un alto riesgo de recurrencia sobre los hermanos, es decir, al momento de que una pareja con un hijo previamente diagnosticado con TEA desee un nuevo embarazo, el riesgo empírico sin realizar estudios genéticos para dicho producto es de 3 a 8%, cifras que apoyan la necesidad de un asesoramiento genético adecuado.

Existen múltiples condiciones médicas asociadas al TEA. Aproximadamente 31% de los pacientes presenta déficit intelectual, 20 a 37% epilepsia, así como una alta prevalencia de otros padecimientos neurocognitivos o neuropsiquiátricos, como problemas de ansiedad, depresión, TDAH o trastorno del sueño. Así mismo, se han observado otras alteraciones como las gastrointestinales y mayor predisposición a padecer alergias. Dichas condiciones son explicadas por múltiples mecanismos fisiopatológicos y etiopatogénicos que intervienen en su desarrollo, los cuales se resumen en un desequilibrio en el balance simpático tanto de estímulos excitadores como inhibidores, causando así los déficits en las funciones sociales y cognitivas de estos pacientes. Las anomalías cromosómicas estructurales y numéricas son una parte fundamental del origen.

Para el diagnóstico genético del TEA se realizan distintos estudios dependiendo de la valoración que se efectúe. En primera instancia, el cariotipo es una

herramienta sumamente útil que otorga un 2 a 5% de probabilidad de encontrar una anomalía cromosómica en aquellos pacientes en los que existe una sospecha clínica. Las anomalías de carácter estructural se han descrito en todos los cromosomas, es decir, no existe un solo par cromosómico visto como única localización. Estas suelen ir desde deleciones, duplicaciones, inversiones, translocaciones hasta cromosomas marcadores. Al momento de solicitar un abordaje diagnóstico genético inicial, es importante reconocer la presencia de otras alteraciones asociadas, sobre todo las de carácter dismórfico, ya que estas aumentan la probabilidad de encontrar anomalías cromosómicas de gran tamaño.

En el caso de aquellos pacientes con un cariotipo normal, es vital no descartar el origen genético como causa del TEA y proseguir con un segundo estudio como son los microarreglos. Estos permiten observar regiones cromosómicas que no son visibles al cariotipo, revelando así, la presencia de alteraciones cromosómicas en una cifra de 7 a 14% de aquellos pacientes que obtuvieron un cariotipo normal previamente.

Al momento de analizar a los pacientes mediante dicho estudio, se comprende un sinfín de anomalías presentes, sin embargo, la más frecuente es una microduplicación en la región 15q11-15q13, detectada en 1 a 3% de los niños con TEA. La relevancia de esta región radica en la presencia de distintos genes relacionados con el funcionamiento cerebral normal. Entre ellos los más importantes incluyen *GABRA-5* y *GABRB3* para los receptores GABA; proteínas que son componentes del proteosoma para la degradación de enzimas y proteínas, como *UBE3A*, importante en el síndrome de Angelman, y *HERC2*; genes implicados en el procesamiento de los RNAm, como *SNRPN*; *CYFIP*, que codifica una proteína importante que interactúa con la implicada en el síndrome X frágil, entre otros. Además, dicha región presenta otra característica importante: es la región crítica para el síndrome de Angelman y el síndrome de Prader-Willi, pero a diferencia del TEA, estos síndromes son causados hasta en un 70% por una microdeleción.

Otras alteraciones de importancia incluyen a la región 22q11, crítica para el síndrome de DiGeorge; y hasta en 1% de los pacientes con TEA se encuentra una alteración en la región 16p11.

Abordando las anomalías cromosómicas numéricas, tenemos que el síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, síndrome de XYY, neurofibromatosis, entre otros, engloban dentro de su cuadro clínico al TEA y en muchos casos dificultan su diagnóstico individual o simplemente se pasa por alto.



Figura 2. Manera autista de jugar. (Autor: desconocido).

Otras entidades de suma importancia al momento del diagnóstico son los síndromes genéticos monogénicos, donde en un 5 a 10% de los niños valorados, y a quienes se les puede realizar estudios de secuenciación, se encuentra la causa de origen monogénico. Este tipo de genes afectados son muy importantes, ya que la mayoría regula la expresión a su vez de otros genes, principalmente aquellos que tienen que ver con el metabolismo a nivel cerebral.

La distrofia muscular de Duchenne, la neurofibromatosis tipo 1 y algunas alteraciones genéticas metabólicas como la fenilcetonuria o el síndrome de Smith-Lemli-Opitz son otros síndromes monogénicos que pueden presentar un fenotipo compatible con el TEA. No obstante, el principal síndrome a considerar como posible causa dentro de este grupo es el síndrome de X frágil, encontrado en un 1 a 3% de todos los pacientes. Siempre debe ser sospechado en todo paciente que durante la valoración curse

con un cuadro clínico de déficit intelectual.

Recientemente, algunos autores mencionan que se han encontrado mutaciones a nivel del DNA mitocondrial que pueden ser causa del TEA.

Relacionado a la epigenética, el análisis de los mecanismos que regulan la expresión de los genes sin una modificación en la secuencia del DNA, se encuentra en estudio la existencia de mutaciones en aquellos genes que codifican para proteínas histonas principalmente, dando como resultado un mal plegamiento del DNA, confiriéndole mayor susceptibilidad al daño. Un ejemplo claro de ello es el gen *HIST1H1E*, que codifica para la proteína H1 enlazadora de histonas, la cual provoca que otras proteínas a su vez tengan una menor expresión. Algo similar sucede con la hipermetilación del DNA y su consecuente mecanismo de traducción negativa.

Por último, respecto a los pacientes con TEA aparentemente idiopático, en los cuales el diagnóstico no es atribuible por medio de cariotipo o microarreglos, se recurre a un estudio de secuenciación, el cual ha revelado la causa en un 5 a 14% de los individuos. Generalmente se encuentran mutaciones de novo en genes expresados en el cerebro. El estudio de secuenciación es novedoso ya que apoya ventajosamente la valoración del paciente y permite la identificación adicional de variantes de riesgo que involucran más de 1000 genes diferentes.

A manera de conclusión, se enfatiza que el TEA se considera un trastorno heterogéneo o multifactorial, es decir, no es plenamente genético. Ésto explica por qué el 100% de los pacientes no necesariamente tendrá una causa de esta índole, aunque hasta en un 30% de todos ellos, al contar con un abordaje por genética, se encuentra la causa. Esto es algo muy importante desde el punto de vista genético. Conforme se avanza en aquellos factores que involucra el abordaje genético, se observa que, en sí, tiende a ser complicado. Para el sector salud es de carácter obligatorio promover las herramientas para la detección temprana del TEA y garantizar que el paciente tenga un abordaje integral para un posterior manejo oportuno y pronóstico favorable, lo cual debe ser siempre una prioridad.

Papel de la farmacogenómica en la medicina actual

Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud - 28 de noviembre del 2020

Ponente: *Dra. Abreu-González Melania*

Redactó: *Corrales-Bay Fernanda, Valencia-Núñez Lina María*

La farmacogenómica es la ciencia que estudia el efecto de la administración de distintos fármacos sobre la expresión de una gran cantidad de genes. Por otro lado, la farmacogenética se encarga del estudio de las variaciones genéticas interindividuos como base de respuesta a drogas. Esta última se enfoca en un solo gen, cuya secuencia tiene implicaciones tanto en la farmacocinética como en la farmacodinamia. En el primer caso, alguna variante genética puede modificar el metabolismo de las drogas, cambiando las concentraciones plasmáticas; en el segundo caso, cuando el fármaco llega al receptor puede que este no llegue al blanco terapéutico porque ese receptor no funciona adecuadamente. Estas variaciones genéticas son las que generan la diferencia entre un individuo y otro bajo el consumo del mismo fármaco.

Las distintas respuestas a los fármacos se observan al cuantificar sus niveles plasmáticos, en las interacciones fármaco/fármaco o fármacos/alimentación (alcohol), por mencionar algunos ejemplos. También dependiendo del sexo y/o edad se pueden tener más efectos adversos. En enfermedades de base, como renal o hepática, la depuración de los fármacos es más lenta y puede intoxicar al paciente. Así mismo, el embarazo es un estado donde aumentan el requerimiento metabólico y la cantidad de sangre, además de los posibles efectos teratogénicos provocados por los fármacos. Estas variaciones pueden deberse a cambios en la genética de cada individuo.

Algunos fármacos se dirigen de forma específica, es decir, no se prescriben a todas las personas con determinada enfermedad, sino exclusivamente a aquellas personas categorizadas molecularmente con una respuesta a un fármaco concreto de acuerdo con las mutaciones que éstas presenten. Los es-

tudios de farmacogenética son limitados y no están disponibles para todos los fármacos, sin embargo, estas investigaciones permiten evaluar la respuesta de un paciente o grupo poblacional a un fármaco para determinar qué tipo es el más eficaz y la dosis más apropiada.

En 1957, Arno Motulsky se percató que algunas personas eran sensibles a la primaquina y la succinilcolina, por lo que pensó que presentaban variantes “inocuas”, actualmente denominadas polimorfismos. Un polimorfismo es un cambio de una sola base nitrogenada que no se asocia a una enfermedad y está presente en más del 1% de la población general; en este contexto se asocia a una respuesta diferenciada hacia los fármacos.

Existen polimorfismos muy comunes que pueden producir reacciones adversas con muchos medicamentos recetados habitualmente, sin embargo, otros polimorfismos son raros y producen intoxicaciones en casos muy puntuales. Un ejemplo son los pacientes que presentan tos por el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), hoy en día se sabe que estos pacientes tienen un polimorfismo en el gen de la bradicinina receptor b2 (*BDKRB2*) y son homocigotos para el alelo T (C-58T).

Hay muchas enzimas involucradas en el metabolismo de los fármacos, como el citocromo P450. Dentro de esta familia destaca el citocromo P450 IID polipéptido 6 (CYP2D6), el cual tiene una farmacocinética muy diferente entre caucásicos, asiáticos y afroamericanos; cerca del 7% de los caucásicos no tienen actividad de este citocromo, por lo que llegan a experimentar intoxicación. CYP2D6 presenta variantes de acuerdo con la alteración en el gen, el cual puede estar perdido o delecionado; éstas llevan a la pérdida de la enzima y de su metabolismo por



INFORMES DE CONFERENCIA

esta vía. También puede existir una sola copia de CYP2D6, dando lugar a una enzima inestable y a un metabolismo reducido. Otra variante genética puede alterar la especificidad del sustrato, originando interacciones con otros fármacos; inclusive los genes pueden estar duplicados, dando como resultado un exceso de enzima y un metabolismo aumentado. Los principales fármacos metabolizados por CYP2D6 son los antidepresivos tricíclicos, haloperidol, algunos antiarrítmicos, fluoxetina, entre otros. El reconocido estudio St. Mary's evaluó el antihipertensivo debrisoquina que causaba hipotensión muy severa en algunos pacientes, en los cuales se descubrieron polimorfismos en el CYP2D6. Los pacientes con polimorfismos tienen depuramiento disminuido y algunos pueden llegar a tener muchos más síntomas o incluso experimentar efectos que pongan en riesgo su vida. Por lo tanto, para administrar ciertos fármacos se recomienda analizar dichos citocromos con la finalidad de regular correctamente la dosis.

Las tiopurinas como mercaptopurina y azatioprina, son fármacos que se administran habitualmente en pacientes con neoplasias, especialmente en niños

con leucemia linfoblástica aguda. Aquellos pacientes con polimorfismos en el gen *TPMT* tienen actividad enzimática disminuida y necesitan una reducción de dosis muy significativa, incluso del 90%. Es muy importante identificar esta variante ya que 1 de cada 300 caucásicos es portador de alguno de estos polimorfismos. En estudios de población mexicana se encontró que entre el 3 y el 5% de los pacientes con leucemias agudas mieloides o linfoides, así como algunos tumores sólidos, tienen una actividad enzimática reducida, por lo que son susceptibles a intoxicación. Debido a esto, se ha integrado a la práctica clínica la determinación del genotipo de *TPMT* para modificar la dosis de tiopurinas por el alto riesgo de toxicidad.

Existe una enfermedad genética conocida como hipertermia maligna, de herencia autosómica dominante, cuya causa es el uso de algunos anestésicos inhalados y relajantes musculares. Los pacientes empiezan con fiebre, contracciones musculares sostenidas y entran en un estado de hipermetabolismo, por lo que se deben manejar muy rápido. Hoy en día se sabe que la hipertermia maligna se debe a la mutación Asp70Gly del gen *BCHE*. En caso de que

existan antecedentes familiares lo ideal es buscar dicha mutación, y si se identifica en un paciente, realizar estudios genéticos en los demás familiares.

Otro mecanismo por el cual se pueden tener diferentes respuestas a fármacos es de acuerdo con la velocidad de acetilación del paciente. Al tomar hidralazina (antihipertensivo), aquellos pacientes que son acetiladores lentos pueden tener como efecto adverso un síndrome parecido al lupus. En cambio, los acetiladores rápidos requieren mayor dosis de hidralazina para alcanzar el efecto farmacológico deseado.

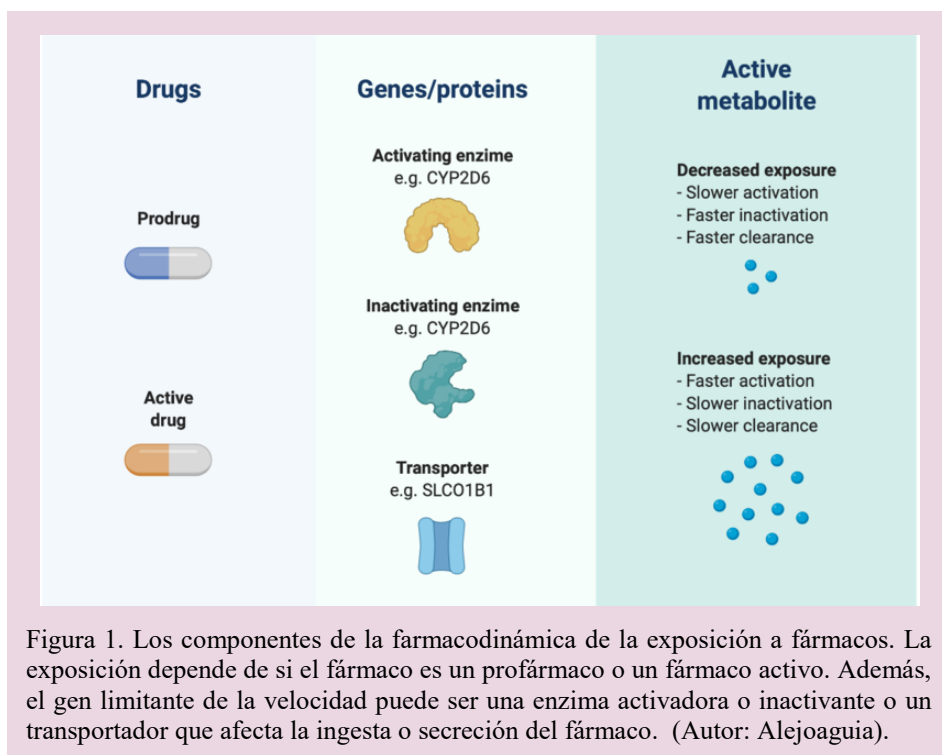


Figura 1. Los componentes de la farmacodinámica de la exposición a fármacos. La exposición depende de si el fármaco es un profármaco o un fármaco activo. Además, el gen limitante de la velocidad puede ser una enzima activadora o inactivante o un transportador que afecta la ingesta o secreción del fármaco. (Autor: Alejoaguia).



Las nuevas tecnologías de secuenciación permiten tener los paneles de farmacogenética ya analizados para obtener el código y la dosis óptima de un fármaco, a esto se le conoce como medicina personalizada. La terapia oncológica es cada vez más dirigida, incluso teniendo una serie de mutaciones, ya que pueden ser atacadas de manera precisa conociendo el perfil mutacional del individuo. Algunos ejemplos son los pacientes con inestabilidad de microsatélites como aquellos con cáncer de colon, quienes son candidatos para recibir inmunoterapia, y los pacientes con mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* tratados con inhibidores de PARP.

Las mutaciones tumorales pueden ser atacadas por blancos terapéuticos específicos, siendo el más famoso el imatinib, utilizado para tratar la leucemia mieloide crónica. Este fármaco es un inhibidor de tirosina cinasa que está dirigido a la fusión de BCR-ABL1, siendo una de las primeras líneas de tratamiento dirigido altamente efectivo. Sin embargo, las células pueden adquirir mutaciones adicionales que generan resistencia al imatinib, situación en la que se utilizan fármacos de segunda o tercera generación, como ponatinib.

En cuanto a la búsqueda de perfiles mutacionales, hay diferentes tipos de cánceres que presentan las mismas mutaciones. Los pacientes con melanoma que presentan la mutación de V600E en *BRAF* son candidatos para recibir tratamiento con vemurafenib y dabrafenib. Esta mutación es recurrente, ya que se presenta en pacientes con gliomas y tumores de tiroides o de pulmón, y de igual manera responde a los fármacos anteriormente mencionados. A este tipo de tratamiento se le conoce como tratamiento en canasta, ya que los pacientes que presentan las mismas mutaciones, a pesar de ser distintos tumores, son colocados en la misma “canasta”.

Por lo general, las mutaciones se encuentran a través de biopsia o extirpación del tumor y pueden estudiarse en el servicio de patología, extrayendo el ADN para analizarlas. Actualmente, se prefiere la biopsia líquida, que consiste en la toma de sangre del paciente con el fin de buscar fragmentos desprendidos del tumor. Al momento de detectar el

cáncer se toma una biopsia líquida de manera inicial, posteriormente se estudia el tumor y la sangre, para finalmente observar el perfil o sello del tumor y determinar las mutaciones. Una vez obtenidos los resultados, en un lapso de vigilancia de 6 meses o incluso años, se toman nuevamente biopsias líquidas para observar si se presenta algún cambio en sangre periférica, lo que podría significar proliferación tumoral o adquisición de nuevas mutaciones, y en dado caso, el tratamiento se debe de redirigir.

También podemos conocer algunos biomarcadores, por ejemplo, al encontrar inestabilidad de microsatélites, todos los pacientes recibirán una terapia dirigida con pembrolizumab independientemente del tipo de tumor (colon, mama, ovario o próstata). Teniendo esto en mente, la identificación de dicho biomarcador tiene una repercusión económica importante debido al gran costo de los fármacos y a la disponibilidad de los mismos, factores que se deben considerar para ofrecer el mayor beneficio a los pacientes.

Existen enfermedades genéticas que sí tienen tratamientos dirigidos. Un ejemplo es la fibrosis quística, que es una de las enfermedades más frecuentes en caucásicos, presentándose 1 caso por cada 6000 personas en el mundo. En México, se presentan alrededor de 1 caso por cada 8000 individuos, sin embargo, sólo 5% de la población general es portadora de la enfermedad. Los pacientes presentan un transporte anormal de cloruro y sodio, causado por mutaciones en el gen regulador de conductancia transmembrana (*CFTR*), lo que genera secreciones espesas y saladas, provocando complicaciones a nivel pulmonar y pancreático. Las distintas manifestaciones clínicas dependen del nivel de mutación. Se pueden presentar mutaciones de clase 1, que son a nivel de la secuencia del ADN; mutaciones de clase 2, donde no existe maduración de la proteína; y mutaciones clase 3 o 4, en las cuales se alteran la regulación y conducción. En las mutaciones clase 4, el fármaco ivacaftor incrementa el tiempo en que el canal CFTR permanece abierto, siendo una de las primeras estrategias terapéuticas y depende de la genética de cada uno de los pacientes. En cuanto a las enfermedades de depósito co-





Figura 2. Farmacogenómica y farmacogenética (Autor: desconocido).

mo la enfermedad de Gaucher o la enfermedad de Niemann-Pick, existen tratamientos dirigidos de reemplazo enzimático.

Gracias a los avances científicos, será más fácil tener a la mano nuestro

análisis genético. Aunado a la farmacogenética, antes de entrar a una cirugía se sabrá con certeza

los efectos adversos de anestésicos en casos de hipotermia maligna o apnea, habrá una mayor precaución al indicar tiopurinas previniendo la mielosupresión, e incluso se modificará la dosis o línea de tratamiento de los fármacos rutinarios, en base a la genética del paciente. En aquellos pacientes con polimorfismos será más sencillo analizar el citocromo con la finalidad de regular la dosis al momento de iniciar un tratamiento con un fármaco específico. En oncología, al conocer la genética propia del tumor o las mutaciones que le confieren resistencia, podremos dirigir fármacos de manera precisa, y englobar aquellas mutaciones que puedan estar presentes en diferentes tipos de tumores para utilizar un mismo tratamiento.

Genética y bioética

Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud - 28 de noviembre del 2020

Ponente: *Dr. Martínez-Barrera Luis Enrique*

Redactó: *Espinoza-Molina Ana Karen*

La ética es una disciplina que puede tener varios enfoques y que implica una situación a discusión sobre lo bueno, malo, correcto o incorrecto. La aplicación de la ética en el área de la salud, específicamente a los problemas éticos originados por las investigaciones biológicas y sus aplicaciones, da el concepto de bioética. La bioética busca armonizar el desarrollo tecnocientífico con la protección de los seres humanos.

Los principios éticos para la protección de humanos en investigación se establecieron en 1970 en el reporte Belmont. Este reporte surgió a partir del caso Tuskegee en el cual sometieron a jornaleros a desarrollar la enfermedad de sífilis sin tratamiento, para conocer la historia natural de dicha enfermedad. Desde entonces existió controversia respecto al proyecto experimental, lo que detonó la necesidad de realizar este reporte, el cual estableció tres de los principios básicos que rigen toda práctica o investigación con seres humanos: autonomía, beneficencia y justicia. La aplicación de la autonomía se ve reflejada en el consentimiento informado y exi-

ge respeto, autodeterminación, protección para aquellos con autonomía disminuida, y participación voluntaria. La beneficencia es una obligación, busca minimizar los posibles daños y asegurar el bienestar. Por último, el principio de justicia se enfoca en definir quién va a recibir los beneficios y quién la carga de la misma investigación. A su vez, Childress y Beauchamp añadieron un principio más, la no maleficencia, el cual hace énfasis en “primero, no hacer daño”, lo que ayudó a complementar los tres principios básicos.

Ética en el asesoramiento genético

El asesoramiento genético es un proceso en el cual se otorga a los individuos y familia la información de la herencia y las implicaciones de todos los trastornos genéticos, con la finalidad de que tomen decisiones personales y de salud. Es un proceso complejo, ya que va de la mano con emociones, experiencia y razonamiento de parte del asesor y del paciente; sin embargo, es importante establecer que el paciente es quien toma la decisión.



Asunto familiar

Es necesario saber manejar y comunicar la información ya que es un asunto totalmente familiar y se puede tratar de un secreto o revelación. La información genética relevante para la familia es importante, ya que si se reportan riesgos de desarrollar una alteración genética, además de afectar al paciente, puede tener repercusión en el resto de la familia. Se llegan a abordar temas delicados como el “ser portador” de una enfermedad, el sentimiento de culpa en el paciente, la consanguinidad (que en ocasiones no es revelada fácilmente), y la posibilidad de una paternidad alterna. El genetista se encarga de generar un plan de acción para determinar de qué manera, quién, cuándo y cómo se va a revelar esta información.

Pruebas genéticas predictivas

Estas pruebas, así como cualquier otro procedimiento en genética, se deben ofrecer con asesoramiento genético, en el cual se exponen todas las características de la prueba, como su especificidad y sensibilidad. Previamente debe haber una discusión familiar acerca de la realización del estudio, para así tomar la decisión de una forma definitiva.

Diagnóstico prenatal

Surgen muchas preguntas acerca de la diferencia entre ofrecer y recomendar alguna opción a los pacientes, entre ellas, si es aceptable o en qué situaciones se opta por terminar un embarazo.

Pruebas genéticas en menores de edad

Es controversial si se deben realizar pruebas en menores de 18 años, y se ha establecido que sólo se realicen si son diagnósticas o necesarias para planear el tratamiento, la prevención o la vigilancia durante la infancia. Además, puede ser éticamente aceptable si las pruebas predictivas pueden ayudar a resolver la ansiedad parental o apoyar las decisiones en la planeación del futuro. Dentro de las dudas que deben discutirse durante el asesoramiento genético se incluyen: cuándo informarle al menor acerca del diagnóstico y cómo manejar el trato en casa, es decir, saber el manejo que se le dará a la información recopilada.

Hallazgos incidentales

Frecuentemente son encontrados cuando se realizan pruebas de genoma completo o exoma, y deben ser informados con un previo consentimiento de los padres.

Ética de las investigaciones en genética humana

En la actualidad, la tecnología ha rebasado a la clínica; realizar estudios de genética es cada vez más accesible y se obtiene mucha información, incluso llegando a sobrepasar la capacidad de análisis del mismo clínico. El aumento en el uso de pruebas genéticas como herramientas diagnósticas implica que haya uniformidad de los datos genéticos, ya que revelan información personal y familiar, tienen consecuencias para el futuro y representan valor cultural.

Reduccionismo genético

Hablar de ética en la investigación en genética involucra al reduccionismo, es decir, el énfasis excesivo en los determinantes genéticos de la enfermedad. Las investigaciones en genética humana se están reduciendo a la parte biológica y desplazan la esencia del ser humano como ente biopsicosocial; este desplazamiento genera una falsa explicación genética como causa de la diversidad humana en gustos, personalidad, orientación sexual, criminalidad, inteligencia, adicciones, etc.

Discriminación y estigmatización

Una investigación en genética humana puede tener un potencial de discriminación y estigmatización; esto va relacionado directamente con la muestra que se toma para el estudio y los resultados que se obtienen del mismo. Este aspecto puede tomar mayor relevancia cuando la información que se obtiene del estudio es utilizada en perjuicio de los participantes, por ejemplo, las aseguradoras al tomar la decisión de brindar o no su servicio a una persona que a largo plazo va a tener una enfermedad discapacitante. En algunos países se han realizado normas para regular este inconveniente, como en Estados Unidos, donde se creó GINA (Genetic Informa-



tion Nondiscrimination Act), un acta para evitar discriminación por información genética.

Resultados de pruebas genéticas

En todo momento durante una investigación debe haber asesoramiento genético, se debe garantizar la confidencialidad estricta de los datos y se tiene que establecer que los resultados pueden ser ambiguos, inciertos o de difícil interpretación. Además, los pacientes tienen el “derecho a la ignorancia genética”, es decir, pueden decidir enterarse o no de los resultados obtenidos; sin embargo, existe debate entre si es mejor informar cuando los resultados sean científicamente válidos y tengan gran significado para la salud del individuo.

Retos bioéticos sobre la reproducción humana asistida

Es importante proteger a los distintos actores implicados; por una parte los padres, por otra los trabajadores de la salud y desde luego, el embrión. Hay una gran discusión sobre el estatuto ontológico del embrión, pues existen distintas opiniones del momento en el que se considera un ser humano con autodenominación. El manejo de embriones es otro tema delicado; su creación, uso y conservación genera debate.

En México, ya existió un caso en donde nació un bebé con “tres padres genéticos”, es decir, con el genoma de sus padres y una tercera persona, quien aportó material principalmente mitocondrial. Este caso pudo llevarse a cabo ya que existe una gran falta de regulación en materia de reproducción humana en el país y se presta a que se realice con mayor facilidad.

Diagnóstico genético preimplantación

El proceso de diagnóstico genético preimplantación debe ir de la mano con asesoramiento genético ya que es común que genere un sentimiento de culpa. Hay situaciones en las que se ha establecido que ningún embrión afectado

puede ser transferido en la ausencia de embriones normales, y no es permitido utilizarlo con la finalidad de la selección del sexo, a menos de que esté implicada alguna enfermedad relacionada como las que son ligadas al cromosoma X.

Implicaciones éticas de la manipulación genética para la prevención de enfermedades

El ser humano siempre ha tenido la inquietud de ir más allá. Ejemplos incluyen la clonación o transferencia nuclear somática (en el caso de la oveja Dolly), la tecnología de células pluripotenciales inducidas a partir de células adultas sanas y las tecnologías de reemplazo de genoma mitocondrial. Actualmente, una herramienta de edición genética, incluso merecedora del premio Nobel, puso en alarma al mundo sobre el potencial de editar no sólo la línea somática, si no la línea germinal del genoma. Existe gran controversia; por un lado tenemos a los transhumanistas, que están a favor de liberar a la humanidad de la condición enfermiza, y por otro lado están los bioconservadores, quienes se mantienen más al margen de la condición humana y creen que podrían poner en riesgo dicha condición. Así mismo, surgen ciertos desafíos éticos. Uno de ellos pone en duda la justicia en cuanto al acceso a las



Figura 1. Laboratorio de genética (Autor: Hagerty Ryan).

terapias génicas, ya que son procedimientos de costos elevados. A su vez, se agrega un principio de “beneficencia procreativa”, es decir, si se realiza la edición de la línea germinal teniendo la posibilidad de eliminar la enfermedad de los hijos, ¿se consideraría imperdonable no hacerlo? Existen muchos argumentos fuertes que dejan en duda el riesgo-beneficio de este tipo de terapias y que continúan en discusión. Algo que sí está limitado por consenso internacional es la manipulación de los genes por razones de diseño.

Hay posturas de parte de organismos de genética y manipulación genética internacional que dan tres puntos específicos acerca del tema. Primero, actualmente es inapropiado realizar edición germinal con fines clínicos. Segundo, se puede hacer la edición del genoma en embriones y gametos humanos, pero sólo a nivel experimental, preclínico e in vitro. Finalmente, la edición germinal humana puede tener una aplicación clínica en el futuro, sobre todo en casos que cumplan con alguna de las siguientes premisas: una razón médica convincente, evidencia existente que soporte el uso clínico, una justificación ética, y un proceso transparente.

Los límites éticos de la genética desde la perspectiva de la convención de Oviedo

Se han dado varias declaraciones sobre los límites éticos de la genética, siendo una de las principales la emitida en la convención de Oviedo. Esta declaración menciona que el genoma humano es patrimonio simbólico de la humanidad, que no se permite la discriminación o estigmatización, y cuestiona qué se va a entender como mejoramiento, cuándo se está obligado a proporcionarlo y cuáles son las enfermedades en las que puede interrumpirse el embarazo. Hay otros organismos, como la UNESCO, que tiene la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos (1997), y la Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos (2003).

La bioética busca armonizar los avances de la investigación biológica con la protección de los seres humanos. La tecnología en el área clínica de genética ha ido avanzado cada vez más rápido a lo largo de los años. Al aumentar las opciones de terapias genéticas para distintos padecimientos, comienza a haber discusiones respecto a su regulación y las implicaciones éticas que conllevan. Actualmente, surgen organizaciones que se encargan de realizar y publicar actas que establecen los límites y alcances de las áreas que se han ido desarrollado dentro de la genética.



Obesidad y enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica: correlación de aspectos genéticos y epigenéticos implicados.



Fecha: 04 de enero de 2021.

Entrevistador: Diana Judith Leverda González, estudiante de 9no semestre de medicina de la Universidad de Sonora.

Entrevistado: Dra. Ma. Emilia Arteaga Espinosa, especialista en genética médica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Acreditada por el Consejo Mexicano de Genética Humana, es miembro de la Asociación Mexicana de Genética Humana, y docente de genética en la Universidad Pontificia de México.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica es la enfermedad hepática más frecuente a nivel mundial. Su prevalencia se ha visto abruptamente en ascenso conforme los números de sedentarismo, sobrepeso y obesidad también aumentan. Diversos factores genéticos y epigenéticos juegan un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad, siendo el más importante la obesidad central, ya que se ven profundamente enlazados.

- **Diana Leverda:** Considerando la alta prevalencia de obesidad en México y tomando en cuenta su origen genético y ambiental, ¿cuál es el factor que más afecta a nuestra población?

R: Dra. Arteaga: ¡Hola! Muchas gracias por la invitación. Aquí es importante saber a qué nos referimos con enfermedad multifactorial: una enfermedad que depende de diferentes factores, en los cuales por un lado tenemos los factores genéticos y por otro lado los factores ambientales. En las enfermedades multifactoriales, generalmente lo que pesa más es la combinación de factores ambientales. Los genes que están encargados de regular básicamente el comportamiento de alimentación están dados por parte del SNC y son muchísimas rutas y vías de señalización involucradas. Por lo tanto, hay muchísimos genes que también están involucrados; estos genes todos los tenemos, lo que puede haber a veces son variantes, no patológicas como tal, de éstos mismos que pueden alterar en cierta manera la expresión de ese gen; lo que uno puede tener genéticamente hablando es predisposición, es decir, estas variantes lo que hacen es que en esta cantidad de rutas metabólicas, exista quizás una alteración entre la inhibición del apetito y la estimulación del apetito. Entonces, el punto clave aquí es que lo que más modifica la expresión de los genes (conocido igual como epigenética) es precisamente el ambiente. En este caso yo creo que el ambiente sería lo que en

México más impacta a la presencia de obesidad como tal. Este ambiente se conoce como obesogénico, en donde hay un exceso de consumo de alimentos hipercalóricos, falta de educación y sedentarismo. Además, el entorno familiar sin duda tiene un impacto aquí; hay una mayor dificultad de acceso y mayor gasto económico para el consumo de comidas saludables, y las medidas preventivas que se han tomado son ineficaces. Entonces, todo esto que compone a este ambiente es realmente el que más peso tiene. La parte genética nada más nos predispone, lo que realmente tiene un impacto es nuestro estilo de vida.

- ♦ ¿Cómo se producen las interacciones gen-ambiente en el desarrollo de la obesidad, y de qué manera podríamos prevenirlas?

R: Esta es una pregunta compleja, porque primero tenemos que saber exactamente cuál es la interacción gen-ambiente. Como lo comentaba, los genes los tenemos todos y existen variantes pero lo clave aquí es cómo se va a expresar ese gen, regulado muchas veces por el ambiente. Existen una gran cantidad de genes que se conocen como parte de la genética de la obesidad y en los grandes estudios genéticos ya han visto que tanto para el IMC, como para la relación cintura cadera y otros rasgos de adiposidad, hay más de 500 polimorfismos de un sólo nucleótido, conocidos en la genética como snips, y éstos van a representar alrededor del 30% de la variación del IMC. Hubo un primer gen que se identificó que fue el FTO, y fue el que hablaba de este mayor riesgo de tener un fenotipo de obesidad. Además se demostró que, dependiendo de si tenías esta variante del gen, cada alelo de esta variante se asocia con un aumento de 1.5 kg o con 30% mayor riesgo de obesidad. Hay otros genes que van a estar involucrados aquí, precisamente los genes de la ruta de la melanocortina. Entonces hablar como tal de un solo gen es imposible, hablamos de varios genes en algunas rutas metabólicas que van a estar relacionadas con la grasa corporal, el peso al nacer, la relación cintura-cadera, la adiposidad visceral, etcétera. Entonces, el cómo se dará esta relación gen-ambiente dependerá de la ruta metabólica involucrada; debemos tomar en cuenta que como parte de estas rutas metabólicas tendremos al tejido adiposo, la función pancreática, la función hepática, el tejido muscular, y todo grupo de genes involucrados; el punto clave aquí es que el ambiente va a regular su expresión. ¿De qué manera prevenirla? Tomando en cuenta que el principal factor de riesgo es precisamente la ingesta de alimentos hipercalóricos de azúcares simples o alimentos ricos en azúcares simples, aunado a la falta de actividad física, podemos decir que el control del estilo de vida permite que se modifique esta expresión génica alterada, la cual permite una mayor acumulación grasa, alteración del sistema musculoesquelético, alteración de los lípidos en sangre y mayor resistencia a la insulina. Entonces, es bastante complejo porque son bastantes rutas metabólicas, pero la solución recae en lo mismo: pérdida de peso principalmente. Aquí hay que recordar que la pérdida del 10% del peso corporal total inicial ya reduce y minimiza casi completamente los riesgos de los que hemos hablado.

- ♦ La disfunción mitocondrial, la inflamación y la diversidad de la microbiota intestinal se han mencionado como potenciales mecanismos patogénicos del síndrome metabólico, ¿de qué manera se involucran estos en el desarrollo de la obesidad?

R: Esta pregunta es muy importante pero primero tenemos que tomar en cuenta que el síndrome metabólico como tal es una constelación de alteraciones metabólicas que se asocian justamente con adiposidad visceral, y la obesidad central es uno de ellos, entonces no podemos excluir esta del síndrome metabólico. Al hablar de una enfermedad crónica siempre estaremos hablando de una enfermedad inflamatoria. Cuando hay una ingesta excesiva de alimentos se crea una reacción inflamatoria en el cuerpo que libera citocinas y genera una cadena de daños. Entonces cuando hablamos de síndrome metabólico y todas estas



alteraciones que lo componen tenemos que tener en cuenta que los factores relacionados, particularmente la resistencia a la insulina, juegan un rol esencial en todas estas alteraciones; es decir, la resistencia a la insulina siempre es como la base y de ahí la primera alteración va a ser la disfunción mitocondrial. Cuando la función mitocondrial falla, la función celular general disminuye y se genera muerte celular, lesión orgánica y en algunos casos incluso falla orgánica. Al hablar de una disfunción mitocondrial, sabemos que está presente en todas las células, y se requiere una función adecuada para que podamos tener funciones celulares idóneas. Cuando existe, por ejemplo, resistencia a la insulina u obesidad, o cualquier enfermedad de síndrome metabólico, hay un exceso de estrés oxidativo, y cuando ya sobrepasa el estrés oxidativo la misma célula entra en apoptosis. Entonces está muy vinculada la inflamación del síndrome metabólico con la disfunción mitocondrial. El otro punto que mencionan que considero básico aquí también es la microbiota. Ésta ha tomado una importancia enorme en los últimos años porque sabemos que los cambios en nuestra microbiota están directamente relacionados con la expresión de los genes. El punto clave aquí es que el estilo de vida que llevamos genera en la microbiota una disbiosis, y la disbiosis puede ser la disminución de las bacterias benéficas o la expansión de las bacterias patológicas, junto con una pérdida de la diversidad, y precisamente existe una alteración constante en la calidad de nuestra microbiota por esta inflamación debido a la disfunción mitocondrial y el estilo de vida. Lo que se sabe es que además de alteración en la microbiota, al alterar el eje intestino-cerebro y el eje cerebro-intestino-hígado, también se va a generar un círculo vicioso donde va a haber más inflamación y mayor filtración de bacterias que generan mayor estrés metabólico. A la larga esto se suma y sigue generándose un acúmulo de estrés, mayor resistencia a la insulina y progreso de la enfermedad metabólica. Entonces, la manera en la que todo esto se involucra es que todo forma parte de una fisiopatología en común que tienen las diferentes alteraciones del síndrome metabólico.

- ♦ ¿Cuáles son los mecanismos patogénicos específicos que nos llevan de un estado de obesidad al desarrollo de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica?

R: Aquí hay que definir algo muy importante: sí es cierto que la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica tiene una relación directa con el sobrepeso y la obesidad, pero tenemos que tener en cuenta que hay un 30% de personas con normopeso que desarrolla la enfermedad; entonces, a pesar de que mientras más sobrepeso y más obesidad haya más probabilidad de tener enfermedad hepática grasa, no quiere decir que exista una sin la otra. En cuanto a los mecanismos patogénicos que permiten llevarnos desde el sobrepeso y la obesidad a la enfermedad hepática grasa, lo primero es la presencia de un acúmulo de tejido adiposo visceral. Éste va a generar dos alteraciones en dos rutas diferentes: por un lado va a generar la resistencia hepática a la insulina, y por otro lado va a generar una resistencia periférica a la insulina con ácidos grasos elevados. Esta teoría se habla como la hipótesis de los múltiples hits paralelos en el desarrollo de la enfermedad hepática grasa. Tenemos un exceso de tejido adiposo visceral y a nivel hepático va a comenzar a haber un acúmulo de lípidos; a este se le conoce como el primer hit ó primer golpe. Esto obviamente al hacerse directamente en el tejido hepático va a generar esteatosis; por otro lado, en el otro hit que va a ser llevado de la mano por la resistencia periférica a la insulina y los ácidos grasos elevados, se genera estrés oxidativo. Cuando tenemos en conjunto tanto esteatosis como estrés oxidativo, es decir, inflamación, esto puede llevarnos paulatinamente a necrosis y de ahí a cicatrización. Ahí estamos hablando de esteatohepatitis. Si esto progresa, y se sabe que el progreso puede ser de décadas, puede llegar a un estado de fibrosis y posteriormente incluso a cirrosis. Es importante saber que esta progresión es larga, no es que una persona con enfermedad hepática grasa tenga una sentencia, porque además no todo el mundo va a progresar una enfermedad hepática terminal, el punto es que sí hay un porcentaje importante que lo hace.



ENTREVISTA CON PROFESIONALES

- ◆ Considerando que el polimorfismo en el gen PNPLA3 causa un aumento en la lipogénesis y en los niveles de triglicéridos, ¿por qué no se asocia a una mayor prevalencia en obesidad?

R: Aquí tenemos que tomar en cuenta 3 puntos: el primero es que la obesidad y la dislipidemia siempre vienen de la mano, se relacionan en un 60%, nunca vienen aisladas. El segundo punto que tenemos que tomar en cuenta es toda la circulación relacionada con el metabolismo de los lípidos a nivel hepático, y que la alimentación tiene otra ruta. En sí toda la circulación entérica y hepática está relacionada con el almacenamiento y el metabolismo de los lípidos. Por último, debemos tomar en cuenta lo que hace el gen PNPLA3: codifica para la proteína adiponutrina, proteína que precisamente media la hidrólisis del triacilglicerol en los adipocitos, función vital para la producción de los ácidos grasos. Entonces una persona que tiene esta variante predisponente a desarrollar hígado graso, tiene una capacidad reducida para hidrolizar los triglicéridos que además se exagera con una dieta alta en carbohidratos y azúcares, por lo tanto se regula a la alta el PNPLA3 y permite que haya una acumulación patológica de las gotículas de lípidos, generando directamente daño en la circulación hepática. Este gen en efecto no está relacionado con obesidad central, pero si está relacionado con mayor riesgo de enfermedad hepática grasa, entonces si yo tengo este riesgo aumentado junto con obesidad, voy a tener aún mayor riesgo de enfermedad hepática grasa.

- ◆ Está demostrado que los niveles normales de estrógeno en mujeres en edad reproductiva son factor protector para la esteatohepatitis, ¿cuál es el panorama sobre esta protección respecto al riesgo para hígado graso por disfunción metabólica?

R: Cuando hablamos de niveles normales de estrógenos tenemos que tomar en cuenta que los estrógenos provienen del colesterol, por lo tanto una persona que tiene alteración metabólica donde está involucrada precisamente una alteración con los lípidos, muy probablemente no tenga niveles normales de estrógeno, y vuelve a lo mismo que hemos estado hablando de esta enfermedad metabólica: todas están vinculadas, hay una interconexión. Entonces, el principal riesgo para una persona con enfermedad hepática grasa es precisamente una alteración en el peso y resistencia a la insulina, y las demás alteraciones metabólicas que se han mencionado. Las personas que tienen estas alteraciones metabólicas no van a tener niveles normales de estrógenos, por lo que es muy poco probable que una mujer se pueda proteger por los niveles de estrógeno cuando tiene todo otro panorama de estrés metabólico causado por la hiperlipidemia. En este punto de progresión de la enfermedad los niveles adecuados hormonales casi no tienen peso y dejan de ser un factor protector fuerte.

- ◆ Sabemos que existe una alta prevalencia en el polimorfismo del gen PNPLA3 en la población mexicana, ¿cómo está ayudando el estudio de este gen en la investigación para nuevos tratamientos basados en medicina de precisión en México?

R: La respuesta es compleja. Sabemos que en general en hispanos y en México también existe una alta prevalencia, sin embargo los estudios que se tienen han sido muy específicos, se han hecho en diferentes centros de salud y de manera muy puntual, pero no es una práctica que se lleve a cabo en todos los pacientes con enfermedad hepática grasa; han sido publicaciones de investigación aislada, entonces no podemos hablar de que se esté utilizando esto ya para tratamientos basados en medicina de precisión, por lo menos no en México. Aquí el punto clave es que el tratamiento número uno para la enfermedad hepática grasa es bajar de peso, y la activación anormal de este gen está relacionado con la ingesta de dietas ricas en azúcares; entonces no se está buscando un tratamiento basado en medicina de precisión para esta variante porque ya se sabe la respuesta: para disminuir el riesgo de expresión de esta variante lo único que hay que controlar es el peso y la alimentación. La solución es fácil, el problema es que en la práctica los pacientes la sigan. Aquí el punto es conocer la alta prevalencia de esta variante en nuestro país y que nos



ENTREVISTA CON PROFESIONALES

lleve a una identificación de quien está en mayor riesgo progresión; además, saber que la solución está en la ingesta de alimentos. Lastimosamente no se está haciendo este estudio en muchos pacientes, muchas veces el buscar variantes génicas no ha entrado en los estándares del diagnóstico debido a los costos, ojalá se llegue en algún punto y el hacerlo masivo abarate los costos, pero por el momento los datos que se tienen son por estudios aislados.

- ◆ ¿Considera importante y viable incluir en el tamiz metabólico neonatal nacional el gen PNPLA3?

R: Importante, claro. Es la epidemia del siglo XXI, tenemos una población en donde más de 3/4 partes de la población tiene obesidad y sobrepeso, entonces sí es muy importante tomando en cuenta el panorama; que sea viable, no todavía. La verdad es que el mismo tamiz neonatal como está construido ahorita ya es complejo. No se tiene acceso para todas las personas, y el incluir variantes génicas cuando ni siquiera se hace en el grupo de pacientes que ya se conocen con la enfermedad creo que nos tomará algún tiempo más, pero es algo que podría ser importante en algún punto y podría tener un impacto en las medidas de prevención.

- ◆ Los estudios de asociación genómica completo (GWAS) han ayudado a identificar ciertas variables genéticas importantes en otros países, ¿de qué manera afecta la falta de diversidad de estos estudios en la población latinoamericana?

R: La búsqueda de variantes asociadas a enfermedades en el mundo entero nos ha permitido conocer precisamente este tipo de genes involucrados en rutas metabólicas que nos generan predisposición a enfermedad. El problema de las variantes génicas es que varían dependiendo de la población, entonces variantes que quizás en algún lugar del mundo son patológicas siempre, en otro lugar del mundo son normales o no condicionan a la enfermedad, o no generan una predisposición. La importancia de reconocer las variantes locales permite que se pueda tener un enfoque individualizado y personalizado, incluso regionalizado; es decir, conocer las variantes frecuentes en tal región del mundo o en esta región de México que predisponen a una u otra enfermedad. ¿De qué manera afecta? muchos de los datos que tenemos son relacionados o se refieren a variantes de otros lados del mundo, que no necesariamente tienen un impacto en nuestras poblaciones. El gen PNPLA3 se ha visto que ocurre a nivel internacional por la función que tiene pero la prevalencia cambia, siendo mucho más frecuente en hispanos que caucásicos, entonces primero hablamos de frecuencia: la falta de datos no nos permite tener prevalencias estimadas acorde a nuestra región. El otro punto es cuando hablamos de variantes que no tienen la misma significancia, que inclusive puede ser peor, con variantes que en otro lado tengan impacto y aquí no, y que las busquemos pensando que aquí tienen la misma relación con la enfermedad y no sea así. Deberíamos lograr en algún punto hacer estudios poblacionales acordes a nuestra idiosincrasia y nuestra región para poder tener datos mucho más fuertes en cuanto a la relación que tienen nuestros genes con el ambiente.

- ◆ Por último doctora, ¿existe algún estudio en curso en México relacionado a la genética detrás de estos padecimientos?

R: Que yo conozca, no. Hay muchos grupos de estudio e incluso en el INMG estaban estudiando y haciendo unas bases de datos grandes, precisamente para analizar la genética detrás de este tipo de enfermedades, pero como tal que yo te pueda decir uno que conozca actualmente, no, no tengo conocimiento de esto.

Un agradecimiento a la Dra. Arteaga por su participación.

Entrevista formulada en colaboración con la alumna Iyya Dení Bernal Cruz.



Instrucciones para editorial

Será un escrito que haga referencia al tema principal de la revista.

Reglamento del texto:

1. Fuente: Times New Roman
2. Tamaño de fuente para cuerpo de texto: 12
3. Tamaño de fuente para título de la editorial: 16
4. Tamaño de la fuente para sección curricular del autor: 10
5. Color de fuente para cuerpo de texto: Negro automático
6. Color de fuente para título del texto: Negro automático
7. Color de fuente para sección curricular del autor: Negro automático
8. Alineación del texto: Justificado
9. Interlineado: Múltiple en 1.08
10. Uso de negritas: Sólo en nombre del autor de la editorial
11. Uso de cursiva: Sólo en nombre de la editorial
12. Uso de sangría: Sólo en primer párrafo del texto con sangría francesa
13. Tamaño de la página: Carta (21.59 x 27.94)
14. Número de columnas: 1
15. Márgenes de página: Normal (sup. 2.5cm, inf. 2.5cm, izq. 3cm y der. 3cm)
16. Uso de viñetas, numeración y lista multinivel: Están permitidas siempre y cuando faciliten la lectura del texto y sean usadas en solo parte del texto.

La foto que acompaña al texto de la editorial debe de pertenecer al autor de esta y debe mostrarse su cara para poder reconocerlo. Dicha foto no debe de interferir con el texto de la editorial y debajo de esta debe de venir el texto curricular del autor.

Instrucciones para artículo original de investigación

Se hace referencia a todo aquel que hace aportación al conocimiento vigente o innovación en el ámbito científico.

Deberán de seguir la siguiente estructura del artículo:

1. Título: Máximo 15 palabras y debe hacer referencia a la información del trabajo.
2. Autores: Nombre, inicial del segundo nombre y apellidos completos (los apellidos deberán de ser unidos por un guión entre ellos) sin abreviaturas. En una zona inferior y referenciados con un número individual de asteriscos en orden de importancia para la realización del artículo (autor 1 = 1 asterisco, autor 2 = 2 asteriscos, etcétera) deberán especificar los departamentos donde se llevó a cabo el trabajo (con nombre y dirección actual del mismo) además de incluir el correo de contacto en aquel que sea autor de correspondencia. Esto último tiene que ser escrito en el orden en el cual aquí fue explicado.



INSTRUCCIONES PARA AUTOR

3. Resumen en español: Máximo de 250 palabras, que incluya referencias a antecedentes, objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
4. Resumen en inglés: Máximo de 250 palabras, que incluya referencia a antecedentes, objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
5. Palabras claves: Se definen de 3 a 5 palabras y se acomodan debajo del resumen.
6. Introducción: Incluir los antecedentes directos, el planteamiento del problema y el propósito del estudio en una redacción concisa y sustentada en la bibliografía.
7. Materiales y Métodos: Incluir fuentes de datos (por ejemplo bases de datos bibliográficas), estrategias de búsqueda, criterios de selección (inclusión y exclusión) y métodos estadísticos.
8. Resultados: Se describirán los resultados que se relacionen con el objetivo del trabajo, acompañados de las figuras o tablas que sean estrictamente necesarias. Si se utilizan estadísticas para describir resultados estas deberán ser significativas.
9. Discusión: Se analizan similitudes y discrepancias de los resultados obtenidos basados en los objetivos e hipótesis planteadas. Una vez finalizado, se señalarán limitantes identificadas del estudio y las perspectivas a futuro que se plantean con sus resultados.
10. Conclusiones: Se destacarán los puntos clave de los resultados de la investigación en una sección breve. Incluir: implicaciones de los hallazgos, interpretaciones de lo autores e identificación de preguntas no resueltas.
11. Agradecimientos: Se describirán agradecimientos a personas e instituciones estrictamente necesarias, así como financiamientos utilizados. Antes de mencionar el nombre de cualquier persona se debe tener el permiso de la persona y además se recomienda mostrarle esta sección del artículo antes de ser publicado.
12. Referencias: Se indicarán con números arábigos en forma consecutiva y en el orden
13. que aparecen señalados por primera vez en el texto. Si alguna cita excede de 6 autores, se incluyen únicamente los 6 primeros autores del trabajo seguido de et al; después del 6to autor. En caso de ser menos de 6, se incluyen todos. El estilo de referencia será en formato Vancouver.
14. Tablas: máximo 3, a doble espacio, numeradas en forma consecutiva y con caracteres arábigos en el orden citado dentro del texto. Deben contener títulos en la parte superior y el significado de las abreviaturas añadidas, incluir notas explicativas al pie. Solo tablas en español.
15. Figuras: máximo 3, tomar en cuenta la calidad, trazados y dibujos deben ser generados con programas gráficos de alta resolución. Los pies de figuras se escribirán con doble espacio y deben contener la información necesaria en el idioma español para interpretar correctamente la figura sin tener que recurrir al texto. Toda la iconografía debe ser original, en caso contrario citar referencia de origen y obtener previamente el permiso del autor. En las figuras no se deben de repetir datos ya descritos en el texto. Las fotografías de objetos deben de incluir una regla para calibrar medidas de referencia y en caso de ser microfotografías es necesario incluir ampliación microscópica. En caso de corresponder a pacientes, no deben aparecer nombre, cara ni datos personales del paciente, tanto en fotografías como figuras.



INSTRUCCIONES PARA AUTOR

Reglas de texto:

1. Fuente: Times New Roman
2. Tamaño de fuente para cuerpo de texto: 12
3. Tamaño de fuente para título principal: 18
4. Tamaño de fuente para título de la sección: 14
5. Color de fuente para cuerpo de texto: Negro automático
6. Color de fuente para título principal: Negro automático
7. Alineación del texto: Justificado
8. Interlineado: Múltiple en 1.08
9. Uso de negritas: En la palabra “Resumen” (define el principio de la sección de resumen), “Palabras clave” (define el principio de la sección de palabras clave), “Introducción” (define el principio de la sección de introducción), “Materiales y Métodos” (define el principio de la sección de materiales y métodos), “Resultados” (define el principio de la sección de resultados), “Discusión” (define el principio de la sección de discusión), “Conclusión” (define el principio de la sección de conclusión), “Agradecimientos” (define el principio de la sección de agradecimientos), “Referencias” (define el principio de la sección de referencias), “Tabla #.#: nombre de la tabla” (define la nomenclatura de la tabla) y “Figura #.#: nombre de la figura” (define la nomenclatura de la tabla).
10. Uso de cursiva: Para nombres científicos (género y especie), para nombres de autores y cuerpo de palabras clave.
11. Uso de sangría: Sólo en primer párrafo de cada sección con sangría francesa excepto en cuerpo de resumen.
12. Tamaño de la página: Carta (21.59 x 27.94)
13. Número de columnas: 2 (las tablas pueden o no respetar la doble columna)
14. Márgenes de página: Normal (Sup. 2.5cm, Inf. 2.5cm, Izq. 3cm y Der. 3cm)
15. Uso de viñetas y numeración: Ambas están permitidas, pero se recomienda que se use discreción para seleccionar cuál de estas es la apropiada.

El orden de las secciones corresponde al orden en que estos fueron explicados anteriormente. Los resúmenes se acomodan uno al lado del otro debajo de los autores en el artículo.

Instrucciones para artículo original de revisión

Será sobre un tema de actualidad y relevancia médica, que aporten experiencias propias del autor y su grupo de trabajo, defina y clarifique un problema de salud; debe haber aportaciones útiles, resaltar la perspectiva en el campo del conocimiento y realizar propuestas relevantes sobre el tema. El autor principal o el correspondiente deberá ser una autoridad en el área que se revisa y deberá anexar una lista bibliográfica de sus contribuciones en el tópico.

Deberá de seguir la siguiente estructura del artículo:



INSTRUCCIONES PARA AUTOR

1. Las secciones y subtítulos serán de acuerdo con el criterio del autor, aunque se recomiendan las siguientes secciones base para el caso de la revisión de una enfermedad (todas estas secciones deben de ir relacionado con la perspectiva de su trabajo en cuanto al tema a tratar):
 - Para la revisión de una enfermedad: definición, epidemiología (mundial, nacional y local) y factores de riesgo, fisiopatología, patogénesis, cuadro clínico, estudios diagnósticos, tratamiento, pronóstico, conclusión y bibliografía.
2. Título: Máximo 15 palabras, que haga referencia a la información del trabajo
3. Autores: Nombre, inicial del segundo nombre y apellidos completos (los apellidos deberán de ser unidos por un guión entre ellos) sin abreviaturas. En una zona inferior y referenciados con un número individual de asteriscos en orden de importancia para la realización del artículo (autor 1= 1 asterisco, autor 2= 2 asteriscos, etc.) deberán especificar los departamentos donde se llevó a cabo el trabajo (con nombre y dirección actual del mismo) además de incluir el correo de contacto en aquel que sea autor de correspondencia. Esto último tiene que ser escrito en el orden en el cual aquí fue explicado.
4. Resumen en español: Máximo 250 palabras con un estilo libre de redacción (sin necesidad de incluir una parte de cada sección del artículo).
5. Resumen en inglés: Máximo 250 palabras con un estilo libre de redacción (sin necesidad de incluir una parte de cada sección del artículo).
6. Palabras clave: Se definen de 3 a 5 palabras y se acomodan debajo del resumen.
7. Tablas: Máximo de 2, numeradas en forma consecutiva y con caracteres arábigos en el orden citado dentro del texto. Deben contener títulos en la parte superior y el significado de las abreviaturas añadidas, incluir notas explicativas al pie. Solo tablas en español.
8. Figuras: Máximo de 2, tomar en cuenta la calidad, trazados y dibujos deben ser generados con programas gráficos de alta resolución. Los pies de figuras se escribirán con doble espacio y deben contener la información necesaria en el idioma español para interpretar correctamente la figura sin tener que recurrir al texto. Toda la iconografía debe ser original, en caso contrario citar referencia de origen y obtener previamente el permiso del autor. En las figuras no se deben de repetir datos ya descritos en el texto. Las fotografías de objetos deben de incluir una regla para calibrar medidas de referencia y en caso de ser microfotografías es necesario incluir ampliación microscópica. En caso de corresponder a pacientes, no deben aparecer nombre, cara ni datos personales del paciente, tanto en fotografías como figuras.
9. Referencias: Se indicarán con número arábigos en forma consecutiva y en el orden que aparecen señalados por primera vez en el texto. Si alguna cita excede de 6 autores, se incluyen únicamente los 6 primeros autores del trabajo seguido de et al; después del 6to autor. En caso de ser menos de 6, se incluyen todos. El estilo de referencia será en formato Vancouver. Se recomienda un número mínimo de bibliografías citadas entre 40 a 60 con una antigüedad de publicación de no más de 5 años en más del 75% de ellas.

Reglas de texto:

1. Fuente: Times New Roman
2. Tamaño de fuente para cuerpo de texto: 12



INSTRUCCIONES PARA AUTOR

3. Tamaño de fuente para título principal: 18
4. Tamaño de fuente para título de la sección: 14
 - Para la revisión de una enfermedad: definición, epidemiología (mundial, nacional y local) y factores de riesgo, fisiopatología, patogénesis, cuadro clínico, estudios diagnósticos, tratamiento, pronóstico, conclusión y bibliografía.
5. Color de fuente para cuerpo de texto: Negro automático
6. Color de fuente para título principal: Dependiente la paleta de colores
7. Alineación del texto: Justificado
8. Interlineado: Múltiple en 1.08
9. Uso de negritas: En la palabra que inicia la sección (ej. “Epidemiología”, “Cuadro Clínico”, “Métodos diagnósticos” ...), “Palabras Clave” (define el principio de la sección de palabras clave), “Conclusión” (define el inicio de la sección de conclusión), “Agradecimientos” (define el principio de la sección de agradecimientos), “Referencias” (define el principio de la sección de referencias), “Tabla #.#: nombre de la tabla” (define la nomenclatura de la tabla) y “Figura #.#: nombre de la figura” (define la nomenclatura de la tabla).
10. Uso de cursiva: Para nombres científicos (género y especie), para nombres de autores y cuerpo de palabras clave.
11. Uso de sangría: Sólo en primer párrafo de cada sección con sangría francesa excepto en cuerpo de resumen.
12. Tamaño de la página: Carta (21.59 x 27.94)
13. Número de columnas: 2 (las tablas pueden o no respetar la doble columna)
14. Márgenes de página: Normal (sup. 2.5cm, inf. 2.5cm, izq. 3cm y der. 3cm)
15. Uso de viñetas y numeración: Ambas están permitidas, pero se recomienda que se use discreción para seleccionar cuál de estas es la apropiada.

El orden de las secciones corresponde al orden en que estos fueron explicados anteriormente. Los resúmenes se acomodan uno al lado del otro debajo de los autores en el artículo.

Instrucciones para informes de conferencia

Abarcará los datos más relevantes de cada ponencia de un determinado congreso o seminario.

Deberá de seguir la siguiente estructura los resúmenes de congreso que provengan de trabajos de investigación original:

1. Título: Máximo 15 palabras; claro y específico. No se aceptan siglas ni abreviaturas. Al lado del nombre de la plática debe de venir el nombre oficial del congreso en el cual se presentó.
2. Autores: Nombre, inicial del segundo nombre y apellidos completos (los apellidos deberán de ser unidos por un guión entre ellos) sin abreviaturas. En una zona inferior y referenciados con un número individual de asteriscos en orden de importancia para la realización del artículo (autor 1= 1 asterisco, autor 2= 2 asteriscos, etc.) deberán especificar los departamentos donde se llevó a cabo el tra-



INSTRUCCIONES PARA AUTOR

bajo (con nombre y dirección actual del mismo) además de incluir el correo de contacto en aquel que sea autor de correspondencia. Esto último tiene que ser escrito en el orden en el cual aquí fue explicado. Todos los autores deben de dar su acreditación del resumen escrito a través de un manifiesto escrito y firmado.

3. Fecha: Se debe incluir la fecha en la cual se dio la ponencia de donde proviene este resumen.
4. Resumen en español: Límite de 250 palabras; deberá de transmitir la esencia del trabajo con claridad y de manera atractiva.
5. Introducción: Se debe responder a las preguntas: ¿Qué se sabe? o ¿Por qué? Se deben resumir, preferiblemente en una frase, los conocimientos actuales o el estado de la cuestión específicamente relacionado con el trabajo presentado.
6. Objetivo: Es el objetivo más fundamental de la investigación, de preferencia incluir el más relevante, aunque la investigación original tenga más de 1.
7. Materiales y Métodos: Se debe responder a la pregunta ¿qué se ha hecho y cómo?. La descripción de la metodología debe ser concisa y omitir muchos de los detalles. No obstante, en unas cuantas frases cortas se deben de plasmar el diseño del estudio, el emplazamiento, la muestra de pacientes y las variables analizadas. Debe de incluir elementos importantes como: tipo de diseño epidemiológico, algún criterio de inclusión o exclusión muy relevante para el estudio, las variables estudiadas más importantes.
8. Resultados: Principales hallazgos que respondan la pregunta formulada. Puede incluirse una tabla o figura únicamente cuando esto haga más clara la presentación que el texto solo (hay congresos que no permiten tablas o figuras). Expresar claramente las unidades. Utilizar los datos estadísticos apropiados (medias, desviación estándar, medianas, porcentaje, intervalos de confianza, significación estadística, etc.).
9. Conclusión: Breve explicación de por qué los resultados son importantes y cuál es el significado de estos. Deben estar basadas en los resultados presentados.
10. Deberá de seguir la siguiente estructura los resúmenes de congreso que provengan de un trabajo científico que no sea investigación original:
11. Título: máximo 15 palabras; claro y específico. No se aceptan siglas ni abreviaturas. Al lado del nombre de la plática debe de venir el nombre oficial del congreso en el cual se presentó.
12. Autores: Nombre y apellidos completos (los apellidos deberán de ser unidos por un guión entre ellos) sin abreviaturas. Debe limitarse a un máximo de 6 autores, sólo aquellos que han realizado el estudio, ya sea como responsables del diseño, recogida de datos, análisis de resultados y/o redacción. El autor que presente el trabajo (el ponente) debe aparecer en primer lugar. Ordenados por su mayor contribución al trabajo. Todos los autores deben de dar su acreditación del resumen escrito a través de un manifiesto escrito y firmado.
13. Fecha: Se debe incluir la fecha en la cual se dio la ponencia de donde proviene este resumen.
14. Las secciones siguientes serán definidas según la estructura de la ponencia y deberán ser escritas de una manera breve y concisa, destacando los puntos más importantes.
15. Conclusión: Independientemente de que la estructura de la ponencia la incluya se deberá desarrollar una conclusión propia que logre, de forma breve, dar el mensaje más relevante de la plática y darle a este su justo significado dentro del contexto científico.



INSTRUCCIONES PARA AUTOR

Reglas de texto:

1. Fuente: Times New Roman
2. Tamaño de fuente para cuerpo de texto: 12
3. Tamaño de fuente para título principal: 18
4. Tamaño de fuente para título de la sección: 14
5. Color de fuente para cuerpo de texto: Negro automático
6. Color de fuente para título principal: Dependiente la paleta de colores
7. Alineación del texto: Justificado
8. Interlineado: Múltiple en 1.08
9. Uso de negritas: En la palabra “Resumen” (define el principio de la sección de resumen), “Introducción” (define el principio de la sección de introducción), “Materiales y Métodos” (define el principio de la sección de materiales y métodos), “Resultados” (define el principio de la sección de resultados), “Discusión” (define el principio de la sección de discusión), “Conclusión” (define el principio de la sección de conclusión), en la palabra que inicia la sección (ej. “Epidemiología”, “Cuadro Clínico”, “Métodos diagnósticos” ...) y “Tabla: nombre de la tabla” (define la nomenclatura de la tabla).
10. Uso de cursiva: para nombres científicos (género y especie), para nombres de autores y fecha.
11. Uso de sangría: Sólo en primer párrafo de cada sección con sangría francesa excepto en cuerpo de resumen.
12. Tamaño de la página: Carta (21.59 x 27.94)
13. Número de columnas: 1
14. Márgenes de página: Normal (sup. 2.5cm, inf. 2.5cm, izq. 3cm y der. 3cm)
15. Uso de viñetas y numeración: Ambas están permitidas, pero se recomienda que se use discreción para seleccionar cuál de estas es la apropiada.

El orden de las secciones corresponde al orden en que estos fueron explicados anteriormente.

Instrucciones para entrevistas con profesionales

Deberá de seguir la siguiente estructura:

1. Se utilizará un escrito a manera de guión con la fórmula “pregunta-respuesta”.
2. La primera sección de la entrevista incluirá un párrafo introductorio con los datos del entrevistado y lugar donde la entrevista se llevó a cabo.
3. Las preguntas y respuestas deberán de seguir un orden lógico de comprensión más que respetar el orden cronológico en el cual las preguntas se hicieron.
4. Se deberán transcribir al tal cual fue la pregunta y la respuesta, no es válido en la transcripción la interpretación o el parafraseo.
5. Título: Máximo de 3 renglones. Puede venir originado de las habilidades, características, situación social/económica/política/laboral del entrevistado, directamente de una frase que haya mencionado durante la entrevista y que esta ayude a dar una idea del contenido.



INSTRUCCIONES PARA AUTOR

6. Entrevistado: Se escribirá debajo del título y antes de la entrada y debe de incluir: grado de estudios, nombre completo (uniendo ambos apellidos con un guión) y puesto que desempeña (si tiene más de 1 trabajo, se elegirá el puesto que tiene relación con el contenido de la entrevista).
7. Entrada: Será una breve introducción de la persona entrevistada pudiendo incluir los datos del entrevistado y el lugar donde se llevó a cabo la entrevista.
8. Cuerpo de la entrevista: Se utilizará un formato “pregunta-respuesta” en donde la primera pregunta y la primera respuesta serán identificadas con una viñeta (la del entrevistador y el entrevistado deben de ser distintas) y el nombre del entrevistador (ej. – “Nombre del entrevistador”: “Pregunta”) y entrevistado (ej. * “Nombre del entrevistado”: “Respuesta”), respectivamente; después de esa primera ocasión se dejara de escribir el nombre del entrevistador y el nombre del entrevistado, para que preguntas y respuestas sean identificadas solamente con la viñeta designada en esa primera ocasión. Dentro del cuerpo se pueden incluir títulos de sección en caso de que la entrevista abarque distintos temas y estos ayuden a una secuencia más lógica de las preguntas; estos títulos de sección pueden ser acompañados posteriormente con una entrada secundaria (usarlos con discreción).
9. Fin de la entrevista: Se concluirá la transcripción de la entrevista con una pregunta que incluya una respuesta contundente y que de preferencia de cierre lógico a la secuencia de la entrevista. Después de transcribir la última palabra de la respuesta a esa pregunta la sección de cuerpo de la entrevista estará terminada.

Reglas de texto:

1. Fuente: Times New Roman
2. Tamaño de fuente para cuerpo de texto: 12
3. Tamaño de fuente para título principal: 18
4. Tamaño de fuente para título de sección: 14
5. Color de fuente para cuerpo de texto: Negro automático
6. Color de fuente para título principal: Dependiente la paleta de colores
7. Color de fuente para última respuesta de la entrevista: Dependiente la paleta de colores utilizada por el equipo de diseño en la actual edición.
8. Alineación del texto: Justificado
9. Acomodo de las preguntas y respuestas: La pregunta irá arriba de la respuesta y estas irán previamente identificadas de acuerdo con lo especificado anteriormente.
10. Interlineado: Variable
11. Uso de negritas: En los títulos de sección y en la última respuesta de la entrevista.
12. Uso de cursiva: Para nombres científicos (género y especie), para nombres de autores.
13. Uso de sangría: No se permite
14. Tamaño de la página: Carta (21.59 x 27.94)
15. Número de columnas: 1



INSTRUCCIONES PARA AUTOR

16. Márgenes de página: Normal (sup. 2.5cm, inf. 2.5cm, izq. 3cm y der. 3cm)
17. Uso de viñetas y numeración: Ambas están permitidas, pero se recomienda que se use discreción para seleccionar cuál de estas es la apropiada.

El orden de las secciones corresponde al orden en que estos fueron explicados anteriormente. Los resúmenes se acomodan uno al lado del otro debajo de los autores en el artículo.

Instrucciones para caso clínico

El objetivo del caso clínico es contribuir al conocimiento médico en donde se presenten aspectos nuevos e instructivos de una enfermedad determinada. Estos deben de cumplir con algunos de los siguientes objetivos:

- Presentación de un caso perteneciente a una enfermedad nueva o poco frecuente.
- Demostrar la aplicación del método clínico en la investigación científica de la salud.
- Explicación de la fisiopatología de la enfermedad y su relación con los signos y síntomas.
- En caso de que exista, demostrar la relación que puede tener el caso clínico con enfermedades no descritas dentro de él.
- Describir las complicaciones que pueden generar el tratamiento o los fármaco utilizados para dicha enfermedad.
- Señalar un ejemplo de algún método novedoso para el diagnóstico o tratamiento de la enfermedad.
- Describir los aspectos psicosociales esenciales en el enfoque, manejo o prevención del problema o enfermedad.
- Discutir la evaluación de los costos de un mal enfoque diagnóstico o terapéutico contra un enfoque correcto de estos.
- Ilustrar síndromes no conocidos o de baja prevalencia.

Deberá de seguir la siguiente estructura del artículo:

1. Título: Máximo 15 palabras, que sea claro, específico, sencillo, impactante y llamativo.
2. Autores: Nombre y apellidos completos (los apellidos deberán de ser unidos por un guión entre ellos) sin abreviaturas. En una zona inferior y referenciados con un número individual de asteriscos (autor 1= 1 asterisco, autor 2= 2 asteriscos, etc.) deberán especificar los departamentos donde se llevó a cabo el trabajo (con nombre y dirección actual del mismo) además de incluir el correo de contacto en aquel que sea autor de correspondencia. Esto último tiene que ser escrito en el orden en el cual aquí fue explicado.
3. Resumen en español: Máximo de 250 palabras, que describa los aspectos sobresalientes del caso y por qué amerita ser publicado.
4. Palabras claves: Se definen de 3 a 5 palabras y se acomodan debajo del resumen.
5. Introducción: Deberá dar una idea específica del tema, debe estar sustentada con argumentos (epidemiológicos y/o clínicos) por qué se publica, su justificación clínica o por sus implicaciones para la salud pública. Aquí está implícita una revisión crítica de la literatura sobre otros casos similares, destacando la gravedad, dificultad para su reconocimiento, forma de presentación. Se debe incluir no más de 10 artículos como referencias dentro de esta sección.



INSTRUCCIONES PARA AUTOR

6. Presentación del caso: Descripción cronológica de la enfermedad y la evolución del paciente. Se incluye la sintomatología, la historia clínica relevante, los datos importantes sobre la exploración física, los resultados de exámenes o pruebas diagnósticas, el tratamiento, y el desenlace (mejoría, falta de respuesta, o muerte). En caso de usar pruebas de laboratorio poco usuales se deben incluir los valores normales entre paréntesis. Se debe narrar el proceso para llegar al diagnóstico. Al mencionar los medicamentos se debe usar el nombre genérico y las dosis usadas. Para proteger la confidencialidad del paciente se omite el nombre, y el número de historia clínica, si se publica una foto ilustrativa del caso se protege su identificación, y se hace con autorización escrita del paciente o de su familia.

Para aquellos artículos que incluyen una serie de casos estudiados se pueden presentar de la siguiente manera:

- Se puede ampliar el primer caso (y el más representativo) aclarando en los demás las diferencias más importantes que existen entre ellos y el primer caso.
- Se pueden presentar todos los casos de manera resumida.

Sin importar que opción se prefiera se debe emplear un cuadro comparativo (a manera de resumen)

7. Discusión: Se hará un recuento de los hallazgos principales del caso clínico destacando sus particularidades o contrastes, comparándolo con lo ya escrito. Se debe sustentar el diagnóstico con evidencia clínica y de laboratorio; se debe hablar de las limitaciones de las evidencias. Se debe discutir cómo se hizo el diagnóstico diferencial y si otros diagnósticos fueron descartados adecuadamente. El caso se compara con lo ya escrito, sus semejanzas y sus diferencias. Se mencionan las implicaciones clínicas o sociales, se enfatiza lo relevante y cuál es su aportación científica. No se deben hacer generalizaciones basadas en el caso o casos descritos.
8. Conclusiones: Al menos una conclusión donde se resalte alguna aplicación o mensaje claro relacionado con el caso. Incluye los comentarios de la solución del caso reseñando sus particularidades científicas, su novedad o cómo se manejó la incertidumbre. Sirve para clarificar aspectos discutibles. Por su finalidad educativa debemos tener una enseñanza que se proyecte en el futuro por medio de recomendaciones para el manejo de pacientes similares o las líneas de investigación que podrían originarse a propósito del caso.
9. Referencias: Se indicarán con número arábigos en forma consecutiva y en el orden que aparecen señalados por primera vez en el texto. Si alguna cita excede de 6 autores, se incluyen únicamente los 6 primeros autores del trabajo seguido de et al; después del 6to autor. En caso de ser menos de 6, se incluyen todos. El estilo de referencia será en formato Vancouver.
10. Tablas: A doble espacio, numeradas en forma consecutiva y con caracteres arábigos en el orden citado dentro del texto. Deben contener títulos en la parte superior y el significado de las abreviaturas añadidas, incluir notas explicativas al pie. Solo tablas en español.
11. Figuras: Tomar en cuenta la calidad, trazados y dibujos deben ser generados con programas gráficos de alta resolución. Los pies de figuras se escribirán con doble espacio y deben contener la información necesaria en el idioma español para interpretar correctamente la figura sin tener que recurrir al texto. Toda la iconografía debe ser original, en caso contrario citar referencia de origen y obtener previamente el permiso del autor. En las figuras no se deben repetir datos ya descritos en el texto. Las fotografías de objetos deben incluir una regla para calibrar medidas de referencia y en caso de ser microfotografías es necesario incluir ampliación microscópica. En caso de corresponder a pa-



INSTRUCCIONES PARA AUTOR

cientes, no deben aparecer nombre, cara ni datos personales del paciente, tanto en fotografías como figuras.

Reglas de texto:

1. Fuente: Times New Roman
2. Tamaño de fuente para cuerpo de texto: 12
3. Tamaño de fuente para título principal: 18
4. Tamaño de fuente para título de sección: 14
5. Color de fuente para cuerpo de texto: Negro automático
6. Color de fuente para título principal: Dependiente la paleta de colores
7. Alineación del texto: Justificado
8. Interlineado: Múltiple en 1.08
9. Uso de negritas: En los títulos de sección
10. Uso de cursiva: Para nombres científicos (género y especie), para nombres de autores.
11. Uso de sangría: Sólo en primer párrafo de cada sección con sangría francesa excepto en cuerpo de resumen.
12. Tamaño de la página: Carta (21.59 x 27.94)
13. Número de columnas: 2 (las tablas pueden o no respetar la doble columna)
14. Márgenes de página: Normal (Sup. 2.5cm, Inf. 2.5cm, Izq. 3cm y Der. 3cm)
15. Uso de viñetas y numeración: ambas están permitidas, pero se recomienda que se use discreción para seleccionar cuál de estas es la apropiada.

El orden de las secciones corresponde al orden en que estos fueron explicados anteriormente.



CONTACTO

Correo general: revistaestudiantildemedicina@gmail.com

Correo presidente del Comité Editorial Estudiantil: karengalc7@gmail.com

Facebook: Revista Estudiantil de Medicina de la Universidad de Sonora

Twitter: [@revistaremus](https://twitter.com/revistaremus)

Instagram: [@revistaremus](https://www.instagram.com/revistaremus)

Agradecimiento;

Damos las gracias a todas las personas involucradas en este proyecto, desde alumnos hasta maestros, que han dedicado de su valioso tiempo para hacer esto posible. Un especial agradecimiento a Daniela Navarro Díaz Barreiro y Argentina María González Uriegas por la elaboración de la portada.



