



Agosto
de 2017

Gaceta Biomédicas

Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM



UNAM
La Universidad
de la Nación

Año 22 Número 8
ISSN 1607-6788

La importancia del sueño en la modulación de la inmunidad innata en la mucosa duodenal

Pág. 12

El ahorro de energía en la
alimentación y su relación con
la obesidad y diabetes

Pág. 3

La integridad científica
en países en desarrollo

Pág. 8



Rector

Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

Secretario General

Dr. Leonardo Lomelí Vanegas

Secretario Administrativo

Ing. Leopoldo Silva Gutiérrez

Coordinador de la Investigación Científica

Dr. William Lee Alardín

Directora del IIB

Dra. Patricia Ostrosky Shejet



Directora y Editora

Lic. Sonia Olguin García

Editor Científico

Dr. Edmundo Lamoyi Velázquez

Corrector de Estilo

Juan Francisco Rodríguez

Reportera

Keninseb García Rojo

Gaceta Biomédicas, Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Es una publicación mensual, realizada por el Departamento de Prensa y Difusión del IIB. Editores: Sonia Olguin y Edmundo Lamoyi. Oficinas: Segundo piso del Edificio de Servicios a la Investigación y la Docencia del IIB, Tercer Circuito Exterior Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622-8901. Año 22, número 8. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 04-2002-073119143000-102 expedido por la Dirección General de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Tiraje de 5 mil ejemplares en papel couché de 130g, impresión Offset. Este número se terminó de imprimir el 31 de agosto de 2017 en los talleres de Impresionesrep, S. A. de C. V. Anastasio Bustamante No. 5, Col. Los Reyes, C. P. 08620. Delegación Iztacalco. Ciudad de México.

Información disponible en:

http://www.biomedicas.unam.mx/buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html

Cualquier comentario o información, dirigirse a: Sonia Olguin, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: gaceta@biomedicas.unam.mx

Las opiniones expresadas en los artículos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente el punto de vista de la Institución. Prohibida la reproducción total o parcial del contenido por cualquier medio impreso o electrónico, sin previa autorización. Ni el Instituto ni la Gaceta Biomédicas recomiendan o avalan los productos, medicamentos y marcas mencionados.

CONTENIDO

AÑO 22 NÚMERO 8 AGOSTO, 2017

3

EL AHORRO DE ENERGÍA EN LA ALIMENTACIÓN Y SU RELACION CON LA OBESIDAD Y DIABETES



6

FAGOCITOSIS DE CÉLULAS APOPTÓTICAS



8

LA INTEGRIDAD CIENTÍFICA EN PAÍSES EN DESARROLLO



10

FORO "CÁNCER, DESAFÍOS EN MÉXICO Y AMÉRICA LATINA"



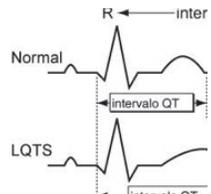
12

LA IMPORTANCIA DEL SUEÑO EN LA MODULACIÓN DE LA INMUNIDAD INNATA EN LA MUCOSA DUODENAL



14

EL SÍNDROME DE QT PROLONGADO Y EL LUPUS



16

MARATONES DEL CONOCIMIENTO Y EL DESARROLLO COLABORATIVO



EN PORTADA



Representación de *Trichinella spiralis* en músculo.

Técnica: Acuerla
Autor: Santiago Hernández

Consulta ediciones anteriores usando nuestro código QR



O a través de este enlace:
www.biomedicas.unam.mx/buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html

Defensoría de los Derechos Universitarios

Estamos para atenderte, orientarte e intervenir a favor de los derechos universitarios, de estudiantes y personal académico.

www.ddu.unam.mx
ddu@unam.mx

Teléfonos: 5622-6220 y 21, 5528-7481
Lunes a Viernes
9:00 a 15:00 y de 17:00 a 20:00



EL AHORRO DE ENERGÍA EN LA ALIMENTACIÓN Y SU RELACIÓN CON LA OBESIDAD Y LA DIABETES

Keninseb García

En el tercero de los seminarios del ciclo "Tópicos en Ciencias Biomédicas", organizados por la Secretaría de Enseñanza del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB), el doctor Antonio Velázquez, del departamento de Biología Molecular y Biotecnología, habló de una nueva línea de trabajo que su grupo está desarrollando en colaboración con las doctoras Lorena Aguilar y María Teresa Tusié del IIB y de los doctores Armando Tovar y Carlos Aguilar Salinas, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. En este proyecto se investigarán los programas transcripcionales (genómicos y epigenéticos) para el almacenamiento de energía después de una comida, que sirven de preparación para el ayuno o la inanición, y que predisponen a la obesidad y la diabetes debido a los cambios actuales en el estilo de vida, como la alimentación excesivamente frecuente y abundante, una vida

Continúa pág. 4>

sedentaria, así como la variación genética entre individuos en la población.

En el seminario titulado “Mecanismos de expresión genética para el ahorro de energía durante el ayuno y sus repercusiones para la obesidad y la diabetes”, el investigador hizo hincapié en la alta frecuencia de casos de obesidad que se presenta en las grandes ciudades, donde el acceso a la comida es casi ilimitado, pero también destacó que hay personas que no desarrollan obesidad aunque ingieran comida abundante, y viceversa, algunas que son propensas a desarrollarla aun sin comer en grandes cantidades, lo cual se debe, dijo, a que la obesidad tiene un grado importante de heredabilidad.

Recordó que el genetista James Neel, de la Universidad de Michigan, sostenía que la humanidad ha experimentado ciclos de festín-hambruna, en los que hay abundancia y escasez de alimentos, lo cual obligó a los organismos a desarrollar una serie de mecanismos que les permiten almacenar calorías que pueden aprovecharse durante los periodos de hambruna; pero ahora las personas tienen acceso continuo y abundante a la comida, además de escasa actividad física.

El doctor Velázquez mencionó que después de ingerir alimentos ocurre la fase absorbente, en la que los alimentos pasan de la luz del intestino al organismo. Durante las siguientes horas hay suficiente glucosa en forma de reservas de glucógeno, que es aprovechada por el organismo; pero después de seis u ocho horas, disminuyen dichas reservas y los niveles de insulina, y empiezan a aumentar los niveles de glucagón.

La glucosa disponible es utilizada por el cerebro, mientras los demás órganos (excepto el hígado) comienzan a consumir ácidos grasos. Si el ayuno persiste 24 horas después de haber ingerido alimentos, las proteínas comienzan a degradarse en aminoácidos para proveer de glucosa al cerebro a través de la gluconeogénesis; el hígado comienza a utilizar los ácidos grasos; la beta oxidación produce la formación de cuerpos cetónicos, los cuales son utilizados por el organismo y por el cerebro, que experimenta cambios para reducir su consumo de glucosa.

La glucosa, que originalmente es producto de la fotosíntesis, es muy abundante en la naturaleza, pero no puede ser aprovechada de ese modo por la célula, por lo que tiene que ser transducida a ATP a través de una maquinaria muy antigua que poseen casi todos los organismos, la cual incluye el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria, mencionó el doctor Antonio Ve-

lázquez. Además comentó que la biotina y la tiamina son cofactores fundamentales de dicha maquinaria, y su grupo descubrió que afectan la expresión genética de varias enzimas que metabolizan la glucosa.

Explicó que cuando una persona se alimenta aumenta la insulina, el ATP y las coenzimas acetil-CoA y NADH; mientras que la NAD disminuye y se desactiva la cinasa de AMP (AMPK).

En 2010¹ y 2011² su grupo publicó dos trabajos en los que compararon los cambios metabólicos y transcriptómicos que se presentan durante la privación de biotina en tres especies de eucariontes diferentes: levadura (*Saccharomyces cerevisiae*), nematodo (*Caenorhabditis elegans*) y rata (*Rattus norvegicus*), a partir de los cuales propusieron un modelo general que incluye los circuitos reguladores de cada especie.

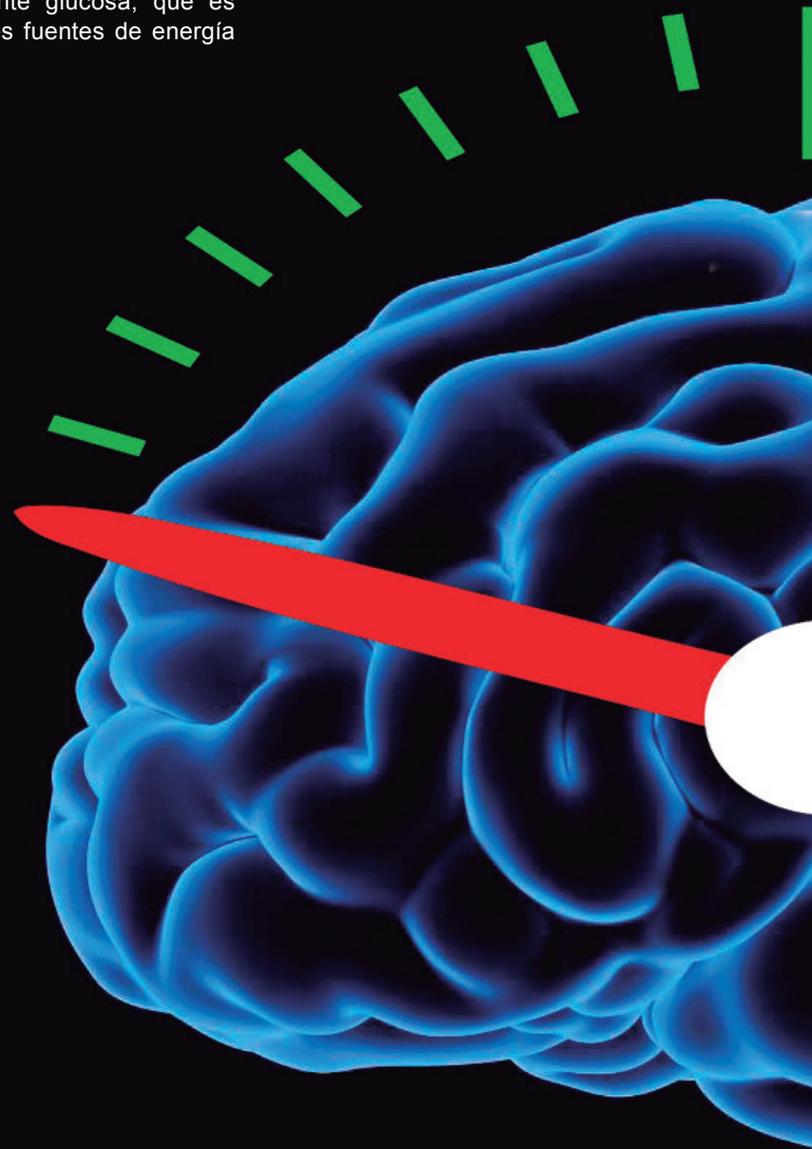
En este estudio observaron que la privación de biotina en las tres especies provocaba un déficit de energía aunque se les suministrara abundante glucosa, que es una de las principales fuentes de energía

para los seres vivos, seguida por los ácidos grasos.

Mediante estudios a nivel de RNAs mensajeros, de proteínas y de flujos metabólicos, observaron que en la deficiencia de biotina los genes de las tres especies que controlan la utilización de azúcar (glucólisis) y la lipogénesis estaban reprimidos, mientras que se activaban los de la oxidación de ácidos grasos y de la gluconeogénesis.

Más recientemente observaron resultados similares en la deficiencia de tiamina; es decir que, en la privación de biotina o de tiamina, en vez de activarse los genes relacionados con el aprovechamiento de la glucosa se activan los que se encargan de utilizar el ahorro energético de las células, que son los ácidos grasos; también se producen cambios en la expresión genética de varias proteínas de transducción de

E



señales y factores de transcripción, lo cual en conjunto modifica la expresión de los genes que metabolizan el carbono.

El ponente mencionó que cuando disminuye el ATP en las células de los eucariontes se activa la cinasa AMPK, que funciona como un sensor de estrés energético, ya que sus niveles aumentan cuando hay un déficit de energía. Esta cinasa envía dicha señal al genoma, cambia a factores de transcripción y al modificar su comportamiento da lugar a los cambios que descubrieron el doctor Velázquez y sus colaboradores en el estudio.

Dos de esos factores de transcripción que han estudiado son SREBP-1c, que induce el gen de la glucocinasa, y ChREBP, que induce varios genes que sintetizan ácidos grasos a partir de glucosa, pues observaron que disminuían en la privación de biotina y podría ser uno de los meca-

nismos que resultan de la activación de la AMPK.

Los integrantes del laboratorio del doctor Velázquez consideran que el déficit energético podría deberse a un mal funcionamiento del ciclo de los ácidos tricarbónicos (TCA) y en consecuencia de una anaplerosis deficiente debido a la falta de la enzima piruvato carboxilasa, que depende de la biotina.

El doctor Velázquez indicó que para que se produzca ATP es necesario que haya un combustible metabólico, como la glucosa o los ácidos grasos, además de una maquinaria que funcione adecuadamente, por lo que la falta de alguno de estos componentes esenciales puede compararse con un automóvil que deja de funcionar porque se le termina el combustible o porque alguno de sus componentes se descompone.

Los investigadores consideraron que lo mismo podría ocurrir cuando hay alimentación excesiva u obesidad, donde hay un exceso de combustible. Por ello han co-

menzado a trabajar en un nuevo proyecto, en el que probarán si los mecanismos de preparación para el ayuno o la inanición que se echan a andar cuando hay escasez de alimentos predisponen a las sociedades actuales a desarrollar obesidad y diabetes debido a cambios drásticos en su estilo de vida.

El proyecto constará de dos fases: en la primera se inducirá ayuno en ratones de algunas cepas endogámicas —para simular las variaciones genéticas interindividuos— y se comparará la expresión de genes, transcritos, factores de transcripción y epigenéticos que se presentan en los animales cuando acaban de comer y cuando están en ayuno; en la segunda etapa se harán estudios de metabolómica, proteínas y mRNAs de diferentes humanos, a partir de los resultados que se obtengan en la primera fase del proyecto.

Para los investigadores que participan en el proyecto resulta importante estudiar los cambios en los mecanismos de expresión genética para el ahorro de energía, porque al conocerlos, podrían identificarse nuevos marcadores de diagnóstico temprano y blancos terapéuticos para mejorar los tratamientos contra la obesidad y la diabetes, además de desarrollar pruebas de tamizaje poblacional que identifiquen tempranamente a personas con mayor riesgo de padecer esas enfermedades. [i](#)



1) Ortega-Cuellar D, Hernandez-Mendoza A, Moreno Arriola E, Carvajal-Aguilera K, Perez-Vazquez V, Gonzalez-Alvarez R, Velazquez-Arellano A. Biotin Starvation with Adequate Glucose Provision Causes Paradoxical Changes in Fuel Metabolism Gene Expression Similar in rat (*Rattus norvegicus*), nematode (*Caenorhabditis elegans*) and yeast (*Saccharomyces cerevisiae*). *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2010; 3: 18-30.

2) Velazquez-Arellano A, Ortega-Cuellar A, Hernandez-Mendoza A, Moreno-Arriola E. A heuristical model for paradoxical effects of biotin starvation on carbon metabolism genes in the presence of abundant glucose. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011; 102: 69-77.



El doctor Raúl Mancilla y su grupo de investigación

FAGOCITOSIS DE CÉLULAS APOPTÓTICAS

Sonia Olguin

La fagocitosis de células apoptóticas portadoras de antígenos micobacterianos promueve una respuesta inmune potencialmente protectora, indica el estudio realizado por el grupo del doctor Raúl Mancilla, del Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas.

En el artículo "Dendritic cells that phagocytose apoptotic macrophages loaded with mycobacterial antigens activate CD8 T cells via cross-presentation", publicado en la revista *PLoS One*,¹ los investigadores mencionaron que una respuesta inmune contra *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) implica

tanto mecanismos de inmunidad innata como adaptativa. Las células dendríticas (DC) que se encuentran cerca de los alvéolos pueden capturar bacilos, para después viajar a los ganglios linfáticos, donde procesan y presentan antígenos a las células T para iniciar una respuesta inmune adaptativa mediada por células CD4 y CD8.

Se mencionan observaciones que apoyan la hipótesis de que la apoptosis de macrófagos infectados por Mtb constituye una respuesta inmune innata, una especie de suicidio altruista. Señala también que individuos con tuberculosis activa expresan genes que



La apoptosis de macrófagos infectados por Mtb constituye una respuesta inmune innata; una especie de suicidio altruista

informado que las microvesículas y los cuerpos apoptóticos difieren en sus efectos sobre la inmunidad, las primeras estimulan la respuesta inmune, mientras que los segundos no.

Para comprender mejor el papel de la apoptosis sobre macrófagos y células dendríticas en la inmunidad antimicobacteriana, el grupo de investigación del doctor Mancilla estudió la respuesta de células T inducida por células dendríticas que fagocitaron macrófagos apoptóticos que contenían proteínas micobacterianas.

Para inducir apoptosis de macrófagos, éstos se incubaron con LpqH, una glicolipoproteína de la pared celular de Mtb que estimula las respuestas inmunes mediadas por células T y es altamente apoptogénica. Las proteínas apoptogénicas fueron fagocitadas por el macrófago y luego fueron trasladadas desde el citosol hasta los núcleos de las células moribundas.

Durante los experimentos se observó que las células dendríticas que engullían macrófagos apoptóticos adquirían un fenotipo inmunogénico que incluía una regulación positiva de moléculas presentadoras de antígeno MHC-I, una expresión aumentada de las moléculas coestimuladoras CD40, CD80 y CD86, y un aumento de la producción de IL-12, IL-10, TNF- α y TGF- β . Además, las células dendríticas desencadenaron una respuesta proliferativa de células T CD8+ productoras de interferón gamma (IFN- γ). Estos hallazgos muestran que la fagocitosis de células apoptóticas portadoras de antígenos micobacterianos promueven una respuesta inmune potencialmente protectora.

Para investigar la localización intracelular de las proteínas micobacterianas después de su captación por macrófagos, las paredes celulares se marcaron con el colorante CFSE y los núcleos se tñeron con DAPI. Una hora después de la fagocitosis, se examinaron las células por microscopía confocal y se observó el material granular marcado en el citoplasma de la mayoría de los macrófagos. Además, la translocación de las proteínas apoptogénicas marcadas con CFSE se observó en 39 por ciento de los núcleos, basándose en la superposición de CFSE y DAPI. Estos hallazgos sugieren que los poros nucleares permitieron

que las proteínas micobacterianas pasaran del citosol al núcleo.

Este grupo de investigación mostró mediante imágenes microscópicas que también las células dendríticas inmaduras pueden fagocitar una variedad de partículas, incluyendo micobacterias y células apoptóticas. Por análisis de citometría pudieron determinar que la fagocitosis era dependiente del tiempo, y 55.2 por ciento del material apoptótico se absorbió después de 24 horas.

Por otra parte, explicaron que las células dendríticas cultivadas con cuerpos apoptóticos de macrófagos exhibieron un perfil mixto de citocinas; se observó una mayor secreción de IL-12 y TNF- α , las cuales tienen un papel central en la inmunidad antimicobacteriana. Este dato es importante dado que las citocinas producidas por las células dendríticas determinan el tipo de respuesta de células T que se suscita.

Otra aportación importante es que se muestra cómo se producen cambios dependientes de la etapa de apoptosis en que las células dendríticas fagocitan a los macrófagos, ya que si lo hacen en las primeras etapas, expresan un fenotipo inmaduro y su capacidad para activar a las células T es baja. Por el contrario, si las engloban cuando se encuentran en la fase tardía de la apoptosis, entonces adquieren un perfil inmunogénico.

Los autores del artículo consideraron de interés evaluar la capacidad de las células dendríticas para activar células T CD4+ y CD8+ purificadas. Observaron que la activación de células dendríticas con LpqH inducida por macrófagos apoptóticos desencadenó significativamente la proliferación de células T CD8+ sugiriendo así la presentación cruzada del antígeno. La respuesta proliferativa de las células T CD4+ fue leve y no fue estadísticamente significativa.

Así, los investigadores concluyeron que las células dendríticas que fagocitan macrófagos apoptóticos portadores de antígenos micobacterianos desarrollan un perfil de maduración que desencadena la proliferación de células T CD8 y la producción de IFN- γ . Existe creciente evidencia sobre la importancia del papel de las células T CD8 que producen IFN- γ y TNF- α para la mediación de una respuesta inmune contra micobacterias. 

están asociados con la vía de la apoptosis extrínseca, incluyendo TNF- α , Fas, FasL y caspasas. La apoptosis homeostática es inmunológicamente silenciosa, mientras que la apoptosis de macrófagos durante la infección con Mtb puede inducir una respuesta inmune contra las micobacterias.

Las células dendríticas fagocitan microvesículas que han sido liberadas de los macrófagos infectados con micobacterias (las cuales se conocen también como microvesículas apoptóticas), adquiriendo la capacidad de desencadenar una respuesta inmune de células T, lo cual es relevante, pues se ha

1. Espinosa-Cueto, P., Magallanes-Puebla, A., Castellanos, C., & Mancilla, R. (2017). Dendritic cells that phagocytose apoptotic macrophages loaded with mycobacterial antigens activate CD8 T cells via cross-presentation. *PLoS ONE*, 12(8), e0182126. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0182126>.

LA INTEGRIDAD CIENTÍFICA EN PAÍSES EN DESARROLLO

Keninseb García

La integridad científica se ha convertido desde hace pocos años en motivo de preocupación en los países en vías de desarrollo como los de América Latina, porque conductas habituales, como la autoría fantasma y los conflictos de interés, no son identificadas como parte del problema.

Además, algunas instituciones de investigación muestran poca congruencia entre lo que enseñan y lo que hacen en casos de mala conducta científica; también hay una tendencia a ignorar el problema y existe poca información adecuada, explicó el doctor Sergio Litewka, director de Programas Internacionales del Instituto de Ética y Políticas de Salud de la Universidad de Miami.

En la conferencia "Perspectivas actuales sobre integridad científica", presentada en el Instituto de Investigaciones Biomédicas, el doctor Litewka enfatizó que la integridad en la investigación es un elemento crucial para hacer buena ciencia, porque la base de cualquier investigación científica es la confianza.

"Cuando leen un trabajo de una revista científica, entienden que los resultados que están leyendo son honestos. Y no solamente eso; si ustedes van a investigar tomando como base esas referencias, van a partir de una supuesta investigación honesta, y con los datos de ese trabajo van a seguir progresando en su investigación, para refutarlo, ampliarlo y mejorarlo. Si se pierde ese elemento fundamental, es difícil confiar en que lo que se está leyendo es correcto", afirmó.

De acuerdo con el ponente, la mala conducta de los investigadores afecta el avance del conocimiento y el apoyo social a la ciencia, además de que representa un desperdicio de recursos y se daña a las personas e incluso a la salud pública.

Comentó que Estados Unidos y los países nórdicos fueron los primeros que reflexionaron sobre la importancia de la integridad en la investigación, y con el tiempo el asunto pasó

de verse como una cuestión meramente académica o moral a asumir un carácter legal, por el impacto que los casos de mala conducta científica pueden tener en la sociedad.

El doctor Litewka dijo que en la investigación con seres humanos existe una serie de pautas que básicamente se dirigen a no dañar a los sujetos de experimentación; se les conoce como "objetivos horizonte", porque promueven una meta ideal. Hay dos aspectos importantes en este tema: la ética de la investigación y la integridad científica.

Indicó que en los problemas de integridad científica intervienen muchos factores, como



el financiamiento, la gobernanza de las instituciones académicas, el marco político el interés de la sociedad en el resultado de la investigación para favorecer el crecimiento económico.

En cuanto a la ética de la investigación, dijo que tiene que ver con la forma como se toma el consentimiento de las personas que van a participar en el estudio, el funcionamiento de los comités de ética y cómo se desarrolla la investigación.

Mencionó que entre los componentes de la integridad científica está la honestidad intelectual al proponer, desarrollar o llevar a

cabo estudios, la cual se refiere a asumir el mayor escepticismo posible sobre lo que se ha planteado en el laboratorio y aceptar cuando los resultados son diferentes; así como la exactitud al reportar contribuciones, y evitar incluir en la lista de autores a personas que no hayan participado activamente en el desarrollo del artículo.

También son componentes importantes la equidad en la revisión por pares; la transparencia al declarar posibles conflictos de interés, los cuales ocurren cuando un interés secundario (por ejemplo, de carácter financiero) afecta a un interés primario (como la verdad), por lo cual es necesario declararlos y dejar que otros determinen qué tan serio es; la protección adecuada a los sujetos de investigación y el trato correcto de los animales de laboratorio.

El ponente mencionó que la integridad científica es un asunto global, y aunque se ha planteado que para establecer un marco mínimo de comportamiento al respecto hay que tomar en cuenta las condiciones culturales de un país y otro, él considera que la ciencia no responde a patrones culturales sino a hechos. Lo que sí existen, afirmó, son diferentes conductas en las instituciones, por lo que es necesario establecer criterios acerca de lo que se considera que está bien y lo que está mal.

Comentó que en varios países del mundo hay iniciativas gubernamentales, privadas y mixtas para preservar la integridad científica porque se considera que la investigación es un factor de desarrollo. Además, subrayó que la mayoría de la información que se tiene sobre el tema viene de países industrializados, donde la actividad científica está fuertemente adherida al proyecto de país en general.

Para la Oficina de Integridad en Investigación de Estados Unidos (ORI), la mala conducta es la “fabricación, falsificación o plagio al proponer, desarrollar o revisar estudios o al reportar resultados. Para esta institución, la falsificación consiste en “mentir o crear resultados inexistentes”, mientras que “fabricación no necesariamente es inventar resultados”, sino manipularlos para que concuerden con la hipótesis de trabajo.

Por otra parte, el plagio consiste en “apropiarse de las ideas, procesos, resultados o textos de otros sin darles crédito”, y se le considera una “separación significativa de las prácticas aceptadas por la comunidad científica”, sin un fundamento teórico, contrario a lo que ocurre cuando hay innovación, señaló.

Mencionó que en Reino Unido no hay una oficina gubernamental, pero la UK Research Integrity Office (UKRIO), que no depende del gobierno y tiene un rol de asesor, da consultoría y aviso a las instituciones que se lo solicitan. Asimismo, en dicho país, la funda-

ción Wellcome Trust, que apoya investigaciones en países en desarrollo para mejorar la salud de la población, señala que la mala conducta en la investigación también puede ocurrir por “colusión u ocultamiento de tales acciones por los demás”, mientras que en el concordato sobre el apoyo a la integridad en investigación en UK se adjudica responsabilidad primaria a los investigadores y directa a las instituciones de asegurar la integridad de los estudios, y a los financiadores el deber de hacer responsables a las instituciones.

En Canadá, aunque ya existía un código de integridad científica, en 2016 se establecieron pautas concretas para la investigación que se realiza con fondos del gobierno de ese país; como ejemplos de mala conducta científica, señalan el reclutamiento de sujetos de investigación sin aprobación de los comités de ética, el uso de animales de manera inapropiada o de fondos de subsidios para beneficio personal, la publicación de estudios basados en datos fabricados, o que investigadores no presenten adecuadamente sus credenciales y antecedentes al solicitar subsidios.

Por otra parte, en Europa se cuenta con la European Network for Research Integrity Offices (ENRIO), integrada por 28 instituciones (entre oficinas gubernamentales, no gubernamentales y comisiones) de 22 países. En esta red se busca compartir experiencias y discutir posibles abordajes para prevenir y enfrentar la deshonestidad científica, al desarrollar conocimiento general sobre el tema, planes de educación y procesos de investigación.

De acuerdo con el ponente, el porcentaje de inversión en investigación y desarrollo también da una idea de la importancia que tiene la ciencia para los países, pues dijo que la mayor parte de los países industrializados invierten entre 1.5 y 3.5 por ciento de su producto interno bruto, mientras que en la mayoría de los países de América Latina, excepto Brasil, se invierte menos de 1 por ciento en investigación científica.

En este contexto, dijo que los desafíos actuales que enfrentan los países en desarrollo frente a las colaboraciones internacionales tienen que ver con las diferentes percepciones sobre autoría, propiedad intelectual y propiedad de datos, así como los conflictos de interés y la falta de mentores de tiempo completo, lo cual afecta la formación de los estudiantes.

Finalmente, dijo que para prevenir y tratar los casos de mala conducta científica es necesario desarrollar programas de educación masiva y políticas institucionales, que permitan a las instituciones de investigación trabajar con las editoriales, sociedades científicas e instituciones financiadoras. 



Foro “Cáncer, desafíos en México y América Latina”

Keninseb García



En el Diario Oficial de la Federación se anunció en el mes de junio la creación del Registro Nacional de Cáncer a cargo de la Secretaría de Salud, que será el primer registro con base poblacional en México y reunirá información demográfica y ocupacional de los pacientes, así como sobre los tumores, el tratamiento, el seguimiento curación y supervivencia, procedente de todas las instituciones de seguridad social y del sector privado, para conocer el número de casos nuevos que se registran anualmente y adecuar las políticas públicas a las necesidades de la población.

A ese respecto, el doctor Abelardo Meneses García, Director General del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), explicó durante su participación en el Foro “Cáncer, desafíos en México y América Latina”, que existen tres tipos de registro: el hospitalario y el histopatológico, que sirven para planear los servicios de las instituciones, así como el poblacional, que permite determinar políticas públicas a nivel nacional.

Por su parte, el doctor Alejandro Mohar Bentancourt, investigador del Instituto de Investigaciones Biomédicas en la Unidad Periférica de Investigación Biomédica en Cáncer en el INCan y coordinador del Registro Nacional de Cáncer, agregó que para elaborar un registro de base poblacional se recaba información de ciudades centinela que son representativas de lo que sucede a nivel nacional, la cual se extrapola y se registra de acuerdo a variables y estándares internacionales, para poder realizar comparaciones con datos de otras partes del mundo.

Los primeros datos de este registro comenzaron a recolectarse en 2015 en la Unidad Médica de Alta Especialidad del IMSS en Mérida, Yucatán, con recursos de la Fundación IMSS y del Patronato del Instituto Nacional de Cancerología, y ahora se planea continuar en Guadalajara, Puebla, Monterrey, Hermosillo y Campeche.

Para asegurar la continuidad del Registro Nacional de Cáncer y obtener más recursos para su realización, se presentó una iniciativa de modificaciones a la Ley General de Salud que fue aprobada por las Cámaras de Diputados y Senadores, publicada el 22 de junio en el Diario Oficial de la Federación y entrará en vigor 180 días después.

En México existen registros histopatológicos y hospitalarios, pero no se contaba con uno de base poblacional, mientras que en otros países de América Latina como Colombia se cuenta con ellos desde hace unos 50 años; la elaboración de este tipo de registros es importante porque de acuerdo con el doctor Mohar, en México no hay datos sobre la incidencia de cáncer, sólo de mortalidad y a partir de ellos se calcula el número de casos nuevos.

“Si no sabemos con exactitud cuántos casos de cáncer hay, sus edades, su género, su distribución; es difícil que se pueda hacer un cálculo y se pueda estimar el costo de la prevención, el diagnóstico, el tratamiento, la rehabilitación y los cuidados paliativos de una enfermedad. Por eso es importante incluir dentro de Programa Nacional de Cáncer un registro de base poblacional”, señaló el doctor Meneses.

El doctor Mohar, afirmó que los registros hospitalarios y poblacionales, al igual que el Plan Nacional de Cáncer son instrumentos que constituyen una voz documentada que puede contribuir a cambiar la realidad y a mejorar la calidad del control del cáncer en nuestro país.

Perspectivas y avances en el tratamiento y prevención del cáncer

En su participación en el foro, el doctor Ramón Rosales Avilés, subsecretario de Servicios Médicos e Insumos de la Secretaría de Salud de la CDMX, mencionó que las causas del cáncer son múltiples, pero alrededor de treinta por ciento de las muertes por esta causa están asociadas a factores de riesgo conductual y dietético, como tener un índice de masa corporal elevado, ingerir pocas frutas y verduras, falta de actividad física, o consumir tabaco y/o alcohol.

Indicó que en 2015 varios países de América Latina, como Uruguay, Cuba, Argentina y Chile, tuvieron tasas de mortalidad por neoplasias más altas que México, pero en nuestro país los tumores malignos fueron la tercera causa de muerte. En ese mismo año, la Ciudad de México tuvo la tasa más alta de fallecimientos por enfermedades neoplásicas a nivel nacional, pues fallecieron más de 8 mil personas por este tipo de padecimientos.

De acuerdo con el funcionario, de 1990 a 2015 la tasa de mortalidad por enfermedades neoplásicas creció 44 por ciento y mencionó que de mantener esa tendencia, la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer, de la Organización Mundial de la Salud, ha estimado que los nuevos casos de cáncer se incrementarán 25 por ciento para 2025 y 77 por ciento en 2035.

Por ello, dijo, es indispensable reforzar las medidas de prevención dirigidas a controlar los factores de riesgo más importantes e impulsar estrategias de diagnóstico temprano; al respecto mencionó que el gobierno de la Ciudad de México realiza campañas de vacunación contra el virus del papiloma humano en niñas y niños, creó el programa “Ruta de detección oportuna del cáncer”, además se realizan jornadas de orientación y pruebas gratuitas para detectar 11 tipos de neoplasias, y ha impulsado la realización de pruebas de detección como mastografías y exámenes de antígeno prostático, entre otras actividades.

Por su parte, el doctor Germán Fajardo, director de la Facultad de Medicina de la UNAM, detalló que anualmente en todo el mundo mueren alrededor de 8 millones de personas a causa del cáncer; en México las enfermedades neoplásicas son la tercera causa de muerte y tienen una frecuencia muy alta en la población económicamente activa.

Mencionó que además de los factores biológico-genéticos, medioambientales y el estilo de vida, la salud de la población depende de la capacidad de respuesta de las instituciones sanitarias, la cual depende a su vez del tamaño, composición, distribución y productividad de su fuerza laboral, tanto médicos generales como especialistas. En el caso de nuestro país, dijo, se ha operado con déficit de personal en comparación con los índices internacionales.

De acuerdo con el director de la Facultad de Medicina, en México hay alrededor de 160 escuelas de Medicina, de las que este año egresarán alrededor de 15 mil médicos, pero sólo 10 por ciento de ellas tienen la materia de oncología en sus cursos de pregrado.

En el país hay 1.26 especialistas por cada mil habitantes y en la Ciudad de México 2.05 por cada mil. Apuntó que este año, en el país egresarán 214 médicos de la especialidad de

oncología e ingresaron 262 y que a nivel nacional hay alrededor de 1700 oncólogos, pero se requiere al menos el triple.

Destacó que hay estados en los que no se cuenta con cierto tipo de especialistas o los que hay no son suficientes para atender a la población de ciertas regiones, por lo que afirmó que en la problemática del cáncer no sólo interviene la falta de formación de oncólogos sino también su distribución a lo largo del país.

Por ello consideró que para poder formar más y mejores especialistas se debe tener una mejor infraestructura nacional con incentivos para los médicos que trabajen en ciudades medianas, además que la investigación en cáncer debe realizarse desde un punto de vista transdisciplinario poniendo énfasis en el acceso oportuno a la atención médica del paciente con cáncer.

En su participación, Pedro María Escudero, director general de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, mencionó que según la Organización Mundial de la Salud, hay tres vertientes importantes en la cobertura: la amplitud, la profundidad y el nivel.

Mencionó que los tipos de cáncer más frecuentes en Latinoamérica son el cáncer de mama, próstata, colon-recto y pulmón, pero el cáncer cervicouterino y de estómago comienzan a tener mayor frecuencia en países que tienen menores posibilidades de desarrollo.

El doctor Escudero dijo que para 2030 se espera un incremento de 66 por ciento de los casos de cáncer en Latinoamérica, y que en esta región el mayor impacto se ubica en los grupos de edad productivos a partir de 35 años, lo cual puede tener implicaciones en la economía familiar, de las empresas y del país; así como en grupos de personas mayores de 60 años, que en su mayoría ya no forman parte del mercado laboral.

En su oportunidad el doctor Abelardo Meneses García dijo que el panorama de las enfermedades neoplásicas en México figuran la falta de articulación entre el primer nivel de contacto y el de alta especialidad; la ausencia de la materia de oncología en los planes de estudio de las carreras del área de ciencias de la salud; la falta de acceso de la población a medicamentos innovadores, y la segmentación del sistema de salud.

En cuanto a la infraestructura para atender el problema mencionó que a nivel nacional, hay cerca de 1387 mastógrafos, pero entre 30 y 50 por ciento de ellos son analógicos y no hay acceso al sistema de revelado, y hay 187 equipos de radioterapia.

Por otra parte, indicó que la falta de especialistas en ciertas regiones del país hace que 7 por ciento de los pacientes tengan que salir de su lugar de residencia para recibir atención.

El director general del INCan dijo que además del Registro Nacional de Cáncer, ahora

es importante consolidar el Programa Integral de Prevención y Control de Cáncer, para poder amortiguar el peso y la carga de la enfermedad en los siguientes años; así mismo consideró necesario incrementar el acceso a terapias innovadoras y de cuidados paliativos, establecer un programa de sustento financiero en los servicios de atención del cáncer, estandarizar la infraestructura y tecnología mínima para diagnosticar y tratar la enfermedad, además de fortalecer la investigación enfocada a prevenir y controlar el cáncer.

Destacó que en noviembre de este año, México será sede de la Cumbre Mundial Para Líderes de Cáncer, una reunión de alto nivel donde se discuten políticas públicas sobre este padecimiento, el cual se realizará por primera vez en un país de América Latina y representa una oportunidad para impulsar el Programa Integral de Prevención y Control de Cáncer.

En su participación, el doctor Jorge Arturo Alatorre Alexander, coordinador de la Clínica de Oncología Torácica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, dijo que la investigación sobre el cáncer de pulmón ha contribuido a ver a la oncología de una forma diferente y explicó que este tipo de cáncer es un conjunto de enfermedades crónicas que se originan en el pulmón.

Indicó que hasta hace unos años el entendimiento que se tenía del padecimiento era solamente histológico, pero con el desarrollo de las tecnologías genómicas se pudo identificar a los subgrupos más frecuentes por sus características moleculares, como el adenocarcinoma, y se observó que el cáncer tiene la capacidad de evadir al sistema inmune.

A partir de estos conocimientos, se han podido desarrollar tratamientos dirigidos o terapias blanco contra mutaciones en genes como el del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), de la proteína ALK, que incrementan significativamente el tiempo de supervivencia global y libre de tumor, o incrementan la posibilidad de reducir su tamaño; también se han desarrollado tratamientos de inmunoterapia como los anticuerpos anti PD-1 y PD-L1.

Dijo que además de estas opciones terapéuticas, ha habido otros avances, como la secuenciación de nueva generación y la biopsia líquida que permiten conocer las alteraciones del tumor y han incrementado de forma sustancial el panorama de opciones que se tenía hace apenas unos años.

El desafío de garantizar el acceso a los tratamientos en América Latina

Martín Lajous, coordinador general de estudios de seguimiento del Instituto Nacional de Salud Pública, indicó que para reforzar los planes de control y prevención del cáncer se necesita generar información local sobre el padecimiento, ya que la que hay de países de altos ingresos no necesariamente corresponde a los estilos

de vida, exposición ambiental y perfiles genéticos de la población mexicana.

Al respecto destacó los resultados del Estudio Salud de las Maestras (ESMaestras), un estudio de cohorte que busca identificar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de enfermedades crónicas en mujeres mexicanas a través del seguimiento a largo plazo de un grupo de 115 mil profesoras inscritas en el programa de incentivos Carrera Magisterial.

Entre las contribuciones de este estudio destacó la identificación de factores de riesgo para cáncer y enfermedades crónicas, que son relevantes para mujeres mexicanas; además consideró que el estudio está generando información que va a ser crítica para la toma de decisiones y la práctica clínica, y que a partir de ella se ha calculado una estimación de la incidencia de cáncer de mama.

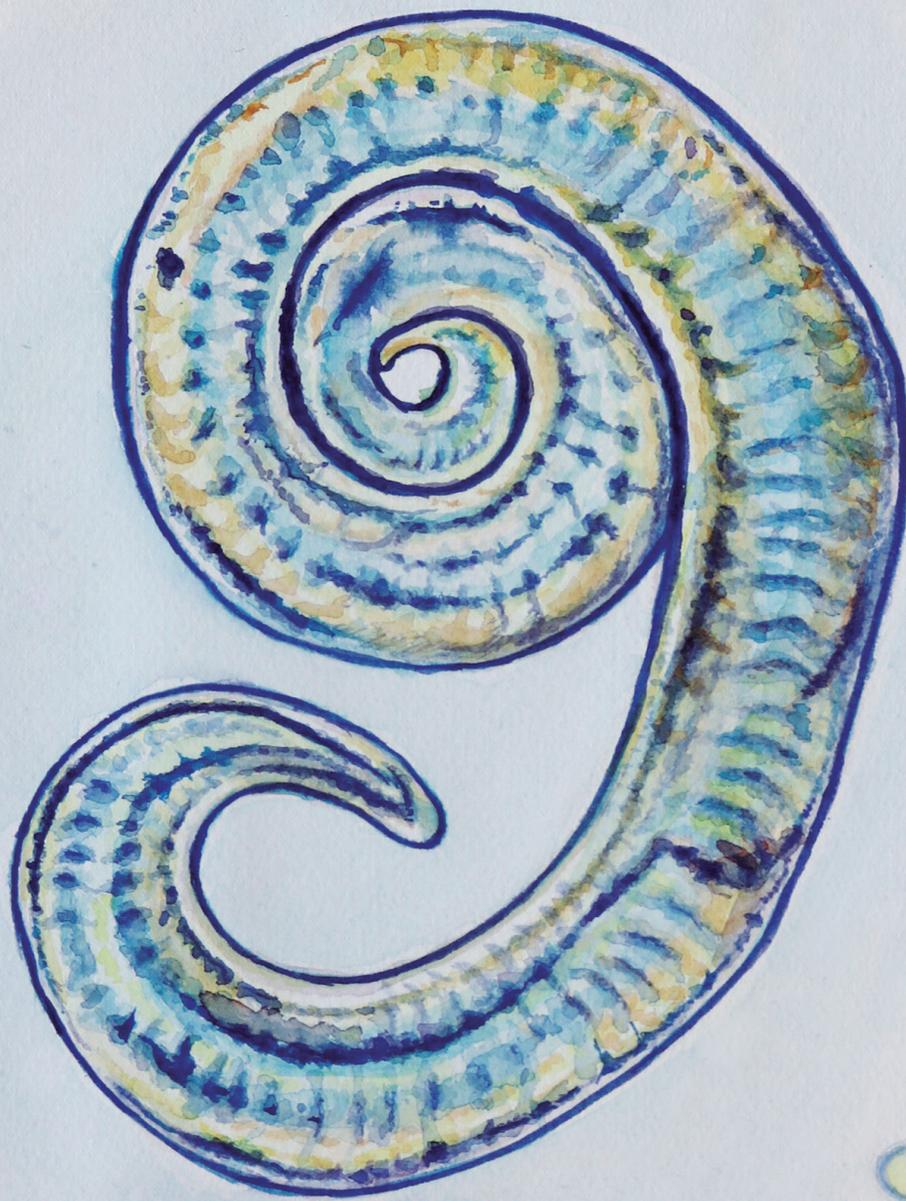
Por su parte, Gerry Eijkemans, representante en México de la Organización Panamericana de la Salud, destacó que a nivel mundial prevalecen profundas inequidades en el acceso a servicios de salud que hacen que 70 por ciento de las muertes por cáncer se registren en países de ingresos medios y bajos, donde la detección se realiza en fase avanzada y hay poco acceso a servicios de diagnóstico y tratamiento.

Destacó que solamente uno de cada cinco países de ingresos bajos o medianos cuenta con datos de registros de cáncer necesarios para orientar las políticas públicas necesarias. Además lamentó que debido a los bajos niveles de acceso y a la infraestructura insuficiente de salud en estos países las pruebas sistemáticas de detección del cáncer han surtido escaso efecto.

La representante del organismo agregó que sólo 20 por ciento de los países en el mundo han alcanzado una accesibilidad superior a 70 por ciento a dispositivos de detección de cáncer cervicouterino o de mama; así mismo mencionó que más de la mitad de los pacientes con cáncer padece dolor.

Finalmente la doctora Felicia Knaul, presidenta de la Unión Latinoamericana contra el Cáncer de la Mujer, habló de la “estrategia diagonal” para el fortalecimiento de los servicios de salud, que no busca atender los problemas a partir de programas aislados por cada padecimiento o de iniciativas horizontales sistémicas, sino aprovechar las sinergias para enfrentar prioridades específicas de las enfermedades optimizando los recursos disponibles.

Dijo que los principales ejemplos en México de estrategias desarrolladas con este punto de vista son el Seguro Popular, en cuanto a financiamiento, y los programas Oportunidades y Prospera, en cuanto a prestación de servicios aprovechando sinergias para la prevención del cáncer, dentro de programas de detección y atención de otros padecimientos y de lucha contra la pobreza. ■



LA IMPORTANCIA DEL SUEÑO EN LA MODULACIÓN DE LA INMUNIDAD INNATA EN LA MUCOSA DUODENAL

Sonia Olguin

La privación del sueño afecta la respuesta inmune de la mucosa intestinal durante la infección causada por *Trichinella spiralis*. Así lo muestra el estudio del proyecto doctoral de Elizabeth Ibarra Corona, publicado por el grupo del doctor Jorge Morales Montor, del Departamento de Inmunología del IIB, en la revista *Scientific Reports*¹.

El sueño es un proceso homeostático esencial en los seres humanos, y su participación es importante en la modulación de la respuesta inmune; su ausencia tiene una influencia negativa sobre el sistema nervioso central y el sistema inmune, de manera que se le ha asociado con enfermedad cardíaca, diabetes, obesidad, ansiedad, depresión y

trastornos gastrointestinales. Por ello, este grupo de investigación estudió el impacto de la privación del sueño en la barrera intestinal y en la inmunidad innata de la mucosa duodenal, la cual se asocia con trastornos gastrointestinales.

Los investigadores mencionaron que los efectos de la privación del sueño en la barrera

intestinal se han estudiado poco, pero se sabe que la privación del sueño REM implica cambios en la modulación del sistema inmune y posibilita el aumento de la producción de citoquinas y células proinflamatorias que participan en la respuesta inmune innata. Además, induce cambios en la mucosa gástrica, mostrando las fases iniciales de la respuesta inflamatoria aguda.

Explicaron que el duodeno, parte del intestino delgado que se conecta con el estómago, está compuesto por cuatro capas: la mucosa, la submucosa, la muscular externa y una capa serosa que se encuentra en la superficie anterior. El sistema inmune mantiene, en parte, la integridad de la mucosa duodenal (que aloja células del sistema inmune como eosinófilos, neutrófilos, mastocitos y macrófagos), de manera que este sistema tiene un papel importante en el síndrome del intestino irritable, la proliferación bacteriana en el intestino delgado y en el establecimiento y la colonización de parásitos gastrointestinales.

Agregaron que las células enteroendocrinas constituyen un lazo entre el sistema neuroendócrino, el sistema nervioso central y el sistema entérico, mientras que la barrera intestinal es una interfaz reguladora que permite el intercambio de nutrientes, iones y agua, y modula la absorción y la secreción, así como la presencia de patógenos y comensales en el intestino.

Con estos antecedentes, el grupo coordinado por Morales Montor estudió si la privación del sueño afecta la integridad duodenal en respuesta a la infección con *T. spiralis*, nematodo que infecta el músculo estriado en mamíferos y además es una zoonosis causada por el consumo de carne infectada.

Cuando este parásito se establece en el duodeno la infección se presenta en su fase aguda. En esta etapa, el infiltrado inflamatorio intestinal se compone de linfocitos, mastocitos y eosinófilos reclutados de las placas intestinales de Peyer y de los nódulos linfáticos. La mastocitosis en la mucosa intestinal es también una característica típica de la infección por *T. spiralis*; tal activación de mastocitos, seguida por la secreción de sus mediadores, se ha implicado en la expulsión de los parásitos.

Para saber si la privación del sueño tenía algún efecto en los componentes tisulares de la mucosa duodenal, así como en las poblaciones de células implicadas en la inmunidad y la colonización durante la infección, el grupo de investigación analizó en la mucosa duodenal de ratas Wistar la presencia de diversos tipos celulares (eosinófilos, mastocitos y células enteroendocrinas) en tres grupos control sin infección, uno con sueño suficiente, otro con estrés y uno más privado de sueño; así como tres grupos experimentales infectados con *T. spiralis*, el primero con sueño suficiente,

el segundo con estrés y el tercero con privación de sueño.

Los resultados del estudio "Innate immunity modulation in the duodenal mucosa induced by REM sleep deprivation during infection with *T. spiralis*" indicaron que la infección por ese parásito en el grupo con sueño suficiente resultó en un incremento de 70 por ciento en el número de eosinófilos; el grupo con condiciones de estrés no mostró cambios observables, mientras que, de manera interesante, el grupo privado de sueño e infectado presentó un decremento de 25 por ciento en el número de eosinófilos, contrariamente a los resultados observados en el grupo control con sueño suficiente.

La ausencia de sueño tiene una influencia negativa sobre el sistema nervioso central y el sistema inmune

Esto sugiere que la infección por *T. spiralis* modula el número de eosinófilos producidos, el cual es modificado adicionalmente por la privación del sueño. Los animales sin infección y con privación de sueño mostraron un incremento significativo en el número de eosinófilos.

En los grupos sin infección se observó que la privación de sueño causó cambios significativos en el número de eosinófilos y de mastocitos. Ambos tipos celulares tuvieron un aumento significativo en el área periglandular con respecto al grupo infectado y sin sueño, mientras que a nivel de las vellosidades el grupo privado de sueño presentó un aumento significativo sólo en el número de eosinófilos.

El estudio muestra que estos tipos celulares son más sensibles a la privación del sueño, y que esta condición provoca un proceso inflamatorio tanto en las vellosidades como en el área periglandular.

Por otra parte, en los grupos no-infectados, la condición de estrés indujo un aumento significativo en el número de células caliciformes al nivel de vellosidades, mientras que la condición de privación de sueño produjo un aumento de células caliciformes glandulares, además de un aumento en el número de células enteroendocrinas en las vellosidades. El aumento en el número de eosinófilos observado en la condición de privación de sueño fue significativamente más alto que el observado en la condición de estrés.

En animales infectados, la privación del sueño también afectó a diferentes poblaciones celulares en las vellosidades, provocando un número significativamente mayor de eosinófilos, mientras que la presencia de mastocitos

disminuyó significativamente en comparación con el grupo infectado con sueño normal. Este dato es importante debido a que estos dos tipos de células están estrechamente relacionados e inducen un reclutamiento recíproco; sin embargo, en el estudio se observó que mientras el número de eosinófilos se incrementó, el de mastocitos disminuyó. La explicación que los autores proporcionan a este hecho es que las células se degranulan y están en proceso de recarga de gránulos, como se describe en algunos casos de alergias. Al nivel glandular, se observó un número significativamente mayor de células enteroendocrinas en condiciones de privación de sueño, en comparación con el grupo infectado con sueño suficiente.

Por otra parte, el grupo infectado en condiciones de estrés mostró un decremento significativo en el número de células enteroendocrinas en las vellosidades cuando se compara con el grupo infectado con sueño normal. Este dato resulta significativo, dado que las células enteroendocrinas podrían ser esenciales en el desarrollo de una respuesta inmune, debido a que tienen un papel fundamental en la relación entre el sistema inmune y el sistema nervioso entérico durante un proceso infeccioso severo.

Así, en el estudio se observó que el estrés y las condiciones de privación de sueño ejercen un efecto modulador sobre el epitelio y la modificación numérica y funcional tanto de las células enteroendocrinas como de las caliciformes, lo que puede alterar la integridad dinámica de la barrera mucosal que protege al huésped de la infección y de estímulos potencialmente inflamatorios.

Otra conclusión es que la barrera duodenal es susceptible a cambios moduladores causados por hormonas, neurotransmisores y estados alterados de activación inmune. Su desregulación homeostática ocurre durante la privación aguda del sueño y en trastornos crónicos como la apnea crónica del sueño.

En cuanto al análisis realizado en la mucosa intestinal, los resultados mostraron que las condiciones de privación del sueño y el estrés tienen un efecto modulador distintivo, que depende del tipo celular y de su localización.

Así, los resultados del estudio apoyan la teoría de que el sueño es un proceso fundamental capaz de modular la respuesta inmune de las membranas mucosas, particularmente la generada contra el parásito *T. spiralis*. 

1. Ibarra-Coronado, E. G., Pérez-Torres, A., Pantaleón-Martínez, A. M., Velazquez-Moctezuma, J., Rodríguez-Mata, V., & Morales-Montor, J. (2017). Innate immunity modulation in the duodenal mucosa induced by REM sleep deprivation during infection with *Trichinella spiralis*. *Scientific Reports*, 7, 45528. <http://doi.org/10.1038/srep45528>.

EL SÍNDROME DE QT PROLONGADO Y EL LUPUS

Sonia Olguin

En el lupus eritematoso sistémico, el síndrome del intervalo QT largo (SQTcL) parece ser mediado por autoinmunidad y no sólo por inflamación como se consideraba anteriormente, mencionó el doctor Luis M. Amezcua-Guerra del Departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH).

En el seminario conjunto del Instituto de Investigaciones Biomédicas, la Facultad de Medicina y el INCICH, titulado "Hacia un mejor entendimiento del síndrome de intervalo QT prolongado mediado por autoinmunidad: el caso del lupus eritematoso sistémico" el doctor Amezcua-Guerra explicó que este síndrome es una alteración de la conducción cardiaca que afecta el proceso de repolarización (cuando se restablece la carga eléctrica del corazón después de cada latido), la cual incrementa el riesgo de fenómenos cardiovasculares adversos, como síncope, muerte súbita cardiaca y paro cardiaco. A mayor prolongación del intervalo QT, mayor es la probabilidad de un evento cardiaco adverso.

El SQTcL es un padecimiento multifactorial, y son muchas enfermedades las que comparten alteraciones en la repolarización ventricular con incremento en este intervalo medido por electrocardiografía.

El SQTcL se diagnostica mediante el registro electrocardiográfico, estudio en el que se registra la señal eléctrica del corazón. Esa señal es producida por el intercambio iónico (moléculas de potasio, sodio y calcio) en las células cardiacas. Un electrocardiógrafo realiza el trazado de la señal eléctrica del corazón, cuyas partes se representan con la onda P, el complejo QRS y la onda T. Analizando estas ondas se sabe cuánto tarda la señal eléctrica en activar y desactivar las células del corazón. El intervalo QT representa la sístole ventricular y debe medir menos de 440 milisegundos (ms). Si excede esta duración se considera un intervalo prolongado y, entre mayor es la prolongación, más importantes pueden ser las repercusiones clínicas (Imagen 1). El cálculo de la duración del intervalo QT debe ser corregido de acuerdo con la frecuencia cardiaca utilizando la fórmula de Bazett.

Explicó que el SQTcL tiene causas congénitas y causas adquiridas. Las primeras están mejor caracterizadas, son fenómenos relativamente raros con una prevalencia de 1 en 5 mil individuos, y hay más de 500 mutaciones descritas tanto en genes asociados a los canales iónicos como a receptores β adrenérgicos. En cuanto a las causas adquiridas, hay diversos fármacos asociados con SQTcL como diuréticos, psicotrópicos, inmunosupresores, antihistamínicos, antimicrobianos y antimaláricos como la cloroquina, usada en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES).

Otras causas incluyen alteraciones de la conducción, alteraciones electrolíticas, alteraciones estructurales cardiacas, la enfermedad isquémica cardiaca y algunas enfermedades raras como la cardiomiopatía dilatada.

Agregó que también se asocian con el SQTcL las alteraciones endocrinas, particularmente el hipoparatiroidismo, la diabetes mellitus y algunas enfermedades cardiacas inflamatorias como la enfermedad de Chagas y las miocarditis virales, así

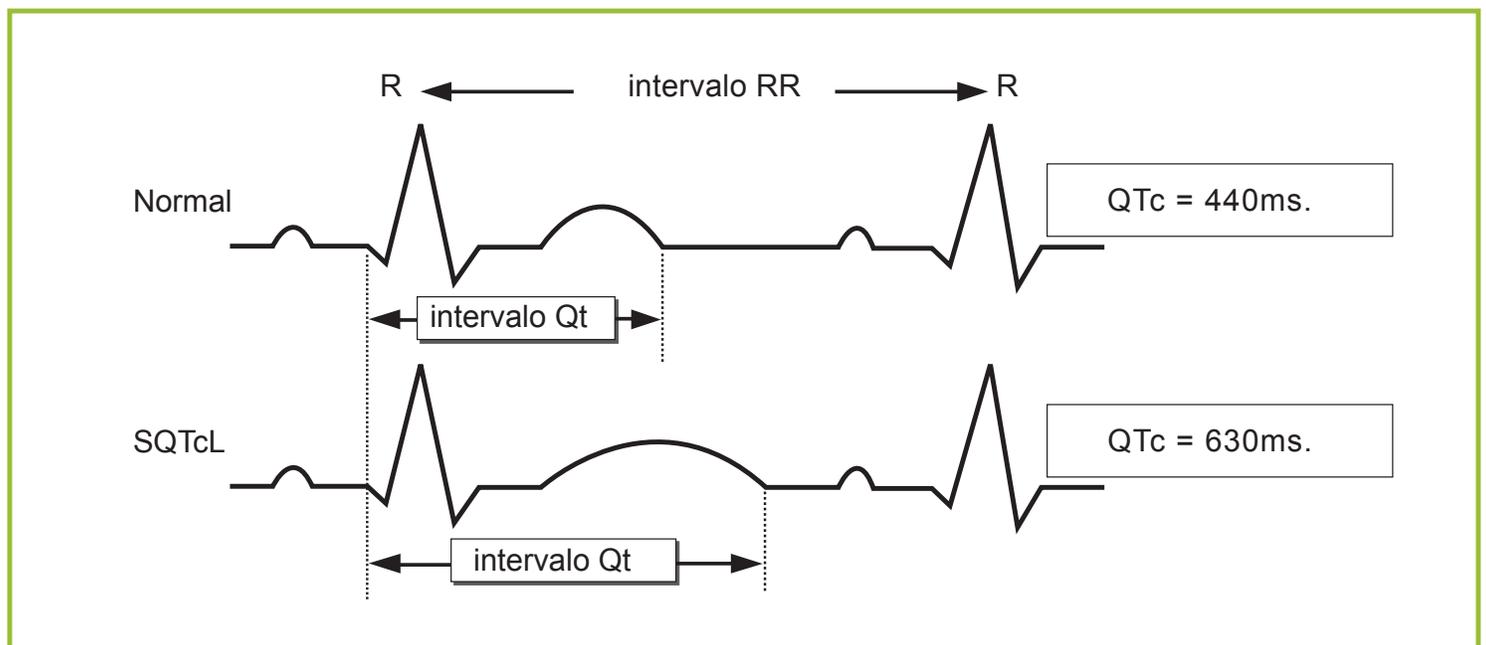


Imagen 1. El intervalo QT incluye desde el punto de inflexión en el que inicia la onda Q y termina donde concluye la pendiente de la onda T.

como las enfermedades inflamatorias sistémicas y en particular las autoinmunes sistémicas como la artritis reumatoide y el LES.

La inflamación como regulador del SQTcL

El SQTcL ha sido asociado con la inflamación en pacientes con artritis reumatoide, los que típicamente tienen marcadores de fase aguda (sobre todo de la proteína C reactiva) elevados que correlacionan con la prolongación del intervalo QT, condición que se asocia a una mortalidad incrementada. Además, la inflamación sistémica está estrechamente asociada a la artritis reumatoide y hay un estudio que ha mostrado cómo los niveles elevados de factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 1 β (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6) están asociados con la prolongación del intervalo QT.

Agregó que el tratamiento con tocilizumab (anticuerpo monoclonal anti IL-6) en los pacientes con artritis reumatoide se asocia con una rápida corrección del intervalo QT y tiene estrecha asociación con la disminución de las concentraciones de TNF y de proteína C reactiva en suero.

Mencionó diversos estudios en los que pacientes con LES tienen un intervalo QT corregido mayor que el de personas sanas pareadas por edad y género, así como un par de trabajos en los que se muestra que la prolongación del intervalo QT en LES se asocia con el índice que evalúa el daño orgánico acumulado a través del tiempo por la enfermedad; sin embargo, el ponente consideró que este índice califica mayormente alteraciones estructurales, por lo que otros grupos han empezado a investigar la asociación directamente con los índices de actividad, no de daño orgánico acumulado. También, ha sido evidente que en pacientes con LES la prolongación del intervalo QT no es extrema como se ve en los pacientes con SQTcL congénito, en los cuales muy frecuentemente se presentan intervalos de más de 500 ms.

Sobre por qué los fenómenos inflamatorios se asocian con la prolongación del intervalo QT, explicó que se debe a que las citocinas proinflamatorias como TNF, IL-1 β y IL-6 inducen la activación de reflejos neuroinmunes caracterizados por liberación de grandes cantidades de catecolaminas e incremento en el tono simpático. Además, los linfocitos, monocitos y diferentes leucocitos tienen receptores adrenérgicos los cuales, al ser activados, inducen la producción y liberación de citocinas inflamatorias, y éstas, en conjunto con el tono simpático incrementado, pueden ser los desencadenantes del SQTcL.

Con esta evidencia, el grupo de investigación se abocó a estudiar si en pacientes con LES la actividad de la enfermedad se asociaba al incremento del intervalo QT. Así, desarrollaron un estudio en el que reclutaron pacientes con LES, excluyendo a aquellos que tuvieran alguna otra enfermedad o condición asociada con la prolongación del intervalo QT y a quienes recibieran fármacos que interfirieran con él, a excepción de los antimaláricos.

Se realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones y se calculó el intervalo QT corregido de acuerdo con la fórmula de Bazett. Se definió como SQTcL aquel mayor de 460 ms en mujeres y mayor de 440 ms en hombres. En esta primera fase se incluyeron 66 pacientes, de los cuales 10 (15 por ciento) tenía intervalo QT largo.

Sobre la relación entre los antimaláricos y SQTcL encontraron que 40 por ciento de los pacientes con QT largo recibían hidroxilcloroquina, mientras que 80 por ciento de los pacientes con intervalo QT normal también recibían dicho medicamento. Agregó que cuatro de los 10 pacientes con SQTcL habían suspendido previamente el uso de antimaláricos por toxicidad, así que había un mayor número de pacientes que habían presentado toxicidad por antimaláricos en el grupo de SQTcL que en el grupo de pacientes con intervalo QT normal.

Como se esperaba, hubo una alta frecuencia de autoanticuerpos en LES, pero fue notorio que 70 por ciento de pacientes que tenían el SQTcL tenían anticuerpos anti-Ro/SSA circulantes, en comparación a sólo un tercio de los individuos que tenían un intervalo QT normal. Al hacer el análisis sobre los niveles de los anticuerpos anti-Ro/SSA en el suero, observaron que los individuos que tenían SQTcL presentaban una concentración promedio de 75 unidades por mililitro en comparación a 28 unidades por mililitro en los pacientes con LES que no tenían alteraciones en el intervalo QT. Más aún, existía linealidad entre ambas variables, a mayor cantidad de anticuerpos anti-Ro/SSA mayor la distancia del intervalo QT corregido. Inclusive en el análisis del área bajo la curva ROC, la concentración de anticuerpos anti-Ro/SSA permitió discriminar a los pacientes que tienen de los que no tienen prolongación del intervalo QT.

El ponente mencionó que otros estudios han mostrado cómo la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA se asocia directamente con la prolongación del intervalo QT en adultos; sin embargo, hay algunos otros estudios que no han mostrado esa asociación.

Se ha identificado que los anticuerpos anti-Ro/SSA reaccionan con dos proteínas

distintas, un antígeno Ro de 52 kDa, también llamado TRIM21, y un antígeno de 60 kDa totalmente diferentes que presentan una localización celular diferenciada, los primeros se encuentran en el citoplasma y parecen tener un papel patogénico más intenso en comparación con los segundos, que tienen una localización nuclear. En este estudio, los pacientes con SQTcL tuvieron en promedio 50 unidades por mililitro de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21, mientras que los individuos con intervalo QT normal tuvieron un promedio de 13 unidades por mililitro; sin embargo, hay un grupo de pacientes que tienen anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 que no tienen prolongación del QT, entonces el grupo de investigación del doctor Amezcua-Guerra quiso profundizar un poco más. De ahí surgió la pregunta de si el intervalo QT prolongado se asocia a diversas citocinas y marcadores de inflamación o sólo a los autoanticuerpos.

Hizo referencia a un estudio paradigmático realizado por Virginia Pascual y Jacques Bancheau en 2003 que cambió la noción de la patogénesis del LES. Se trató de un análisis de expresión génica en el que compararon un pequeño grupo de individuos sanos, un grupo de pacientes con LES y otro grupo con artritis crónica. Los pacientes con lupus también los dividieron de acuerdo con el índice de actividad de la enfermedad y pudieron identificar un grupo de genes relacionados con los interferones de tipo I significativamente "encendidos" en los pacientes con LES y con alta actividad, que no están activados en individuos sanos ni en los pacientes con artritis. Actualmente se identifica a este grupo de genes como la firma de interferón alfa en lupus.

Por otra parte, mostraron que el circuito dependiente de interferones de tipos I y III está activado en pacientes con LES que tienen SQTcL, ya que las quimiocinas de respuesta a interferones IL-8 e IP-10 están significativamente elevadas en el suero de los pacientes con SQTcL, con áreas bajo la curva ROC mayores a 0.70. Esto sugiere que las terapias dirigidas contra interferones de tipo I pudieran ser útiles en el SQTcL asociado al LES.

Recomendó también buscar de manera sistemática los títulos de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21, además de los anticuerpos anti-Ro/SSA en todos los pacientes con LES, ya que podrían tener algún valor agregado como marcadores del SQTcL.

El doctor Amezcua-Guerra concluyó que los resultados de estos estudios apoyan la existencia de un síndrome de intervalo QT largo mediado por autoinmunidad y no sólo por inflamación. 

MARATONES DEL CONOCIMIENTO Y EL DESARROLLO COLABORATIVO

David Rico

Es altamente probable que en este momento se esté generando una idea o materializando una tecnología que potencialmente cambie nuestras vidas en un futuro

Vivimos en un mundo donde las ideas novedosas se convierten en productos tecnológicos con rapidez increíble, aunque para que eso suceda necesitamos infraestructura tecnológica que nos permita materializar esas ideas. Pero eso no es todo: para crear un buen producto necesitamos también desarrollar habilidades esenciales, como la capacidad de trabajar en equipos multidisciplinarios y lograr que todos los integrantes vayan en la misma dirección, lo que no siempre es fácil en la vida real.

Hoy sufrimos una crisis laboral, porque los egresados de las universidades difícilmente cubren los requerimientos de los empleadores, y además los sueldos que éstos ofrecen no son los más atractivos. Ante esto ¿qué nos queda por hacer? Pues usar la tecnología a nuestro favor para emprender. Si combinamos la rapidez en los avances tecnológicos con el trabajo colaborativo e interdisciplinario, es muy probable que surjan emprendedores y se formen empresas, actualmente conocidas como *startups*. Algunas compañías y universidades en el mundo ya descubrieron la posibilidad de organizar eventos para favorecer el desarrollo de proyectos multidisciplinarios. Para nombrar este tipo de eventos se inventó el término *hackatón*, surgido de la unión de *hacker* y maratón; es decir, *hackear* en un periodo generalmente largo. Aclaremos que nos referimos a la noción positiva de *hacker* y no a la oscura y delictiva del concepto. Normalmente, cuando escuchamos esta palabra pensamos en un individuo que hace mal

uso de los equipos de cómputo, pero en los hackatones se promueve el conocimiento de las tecnologías de información y comunicación para construir proyectos. Originalmente, este tipo de encuentros estaba enfocado a reunir computólogos y profesionales afines para el desarrollo de proyectos informáticos, pero hoy se contempla el desarrollo de productos tecnológicos enfocados a un área en particular, involucrando personas de disciplinas diferentes. Los tiempos para desarrollar un proyecto varían, y van desde un día hasta una semana; obviamente, cuanto más dure el evento, la exigencia será superior.

Las ventajas de este tipo de eventos son variadas: favorecen el aprendizaje multidisciplinario, impulsan la adquisición de nuevas habilidades, dotan de experiencia a los participantes en el desarrollo de proyectos, promueven la interacción de grandes empresas con emprendedores y permiten trabajar a los participantes con datos reales para el desarrollo de prototipos, que en un futuro podrían comercializarse.

En México se están haciendo grandes esfuerzos para organizar maratones del conocimiento colaborativo, y las cifras son favorables para nuestro país. Tomando en cuenta que cada una de las universidades de los Estados Unidos organizan este tipo de eventos una vez al año, las de nuestro país deberían invertir en la generación de recursos humanos y en establecer colaboraciones y patrocinios con grandes empresas para formar profesionales más competitivos. 

