



SALUDJALISCO

Revista Médico-Científica de la Secretaría de Salud Jalisco

Editorial

Artículos Originales

- Déficit de Odontólogos Investigadores con reconocimiento en México
- Sensibilidad antimicrobiana de cepas de *Streptococcus pneumoniae*. Período 2012-2015, en niños menores de 6 años que cursaron con neumonía

Artículos de revisión

- Células madre de la pulpa dental (DPSC): perspectivas terapéuticas en enfermedades crónico degenerativas
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
- La pediculosis en México: una historia que no concluye
- El cáncer de próstata y un virus oncolítico como alternativa de tratamiento

Caso clínico

- Acroqueratoderma Acuagénica Sirígena
- Uso de linagliptina y una probable asociación con un cuadro de coledocolitiasis

Índices

- Índice General
- Índice por Autores

Año 4 • Número 3 • Septiembre-Diciembre de 2017

12



QUE NO TE VENZA LA INFLUENZA



ABRÍGATE BIEN



EVITA CAMBIOS
DE TEMPERATURA



CÚBRETE AL TOSER
O ESTORNUDAR



MANTENTE
HIDRATADO



LAVA
TUS MANOS



COME
MUY SANO

DEBEN VACUNARSE



EMBARAZADAS



MENORES DE 5 AÑOS



MAYORES
DE 60 AÑOS



LOS QUE PADECEN
ALGUNA ENFERMEDAD

ES GRATIS EN TU CENTRO DE SALUD

EN TIEMPO DE FRÍO, ¡CUÍDATE!



  Salud Jalisco

<http://ssj.jalisco.gob.mx/cuida-tu-salud/hospitales-a-tu-alcance>



Servicio de Salud Jalisco

DIRECTORIO INSTITUCIONAL

Dr. Antonio Cruces Mada

Secretario de Salud y Director del OPD Servicios de Salud Jalisco

Dr. Héctor Raúl Maldonado Hernández

Director General del Régimen Estatal de Protección Social en Salud (REPSS)

Dr. Juan Carlos Acosta García

Encargado de Despacho de Descentralización y Proyectos Estratégicos

Lic. Fernando Letipichia Torres

Director de Asuntos Jurídicos

Lic. Claudia Trigo González

Directora de Comunicación Social

Mtra. Mayda Meléndrez Díaz

Director de Contraloría Interna

Dr. Luis Daniel Meraz Rosales

Director General de Planeación

Dr. Jorge Manuel Sánchez González

Director General de Salud Pública

Dr. Dagoberto García Mejía

Director General y Comisionado para la Protección contra Riesgos Sanitarios del Estado de Jalisco (COPRISJAL)

Dr. Víctor Ángel Castañeda Salazar

Director General de Regiones Sanitarias y Hospitales

Ing. José Ramón Aldana González

Director General de Administración

COMITÉ EDITORIAL

Director-Editor

Dr. Guillermo Zenteno Covarrubias

Administrador

Ricardo Flores Calleros

Editores Asociados

Dr. Rafael Rivera Montero

Comisión Estatal de Bioética e Investigación de Jalisco

Dr. Dionisio Esparza Rubio

Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Universidad de Guadalajara

Dr. Víctor Javier Sánchez González

Centro Universitario de los Altos
Universidad de Guadalajara

Dra. Ana Gabriela Mena Rodríguez

Epidemiología Estatal

Editores Locales

Dra. Mireya Guadalupe Rosales Torres

Coordinadora de Desarrollo Institucional de la Región Sanitaria II

Dra. Catalina Figueroa García

Coordinadora de Desarrollo Institucional de la Región Sanitaria IX

Lic. Enfra. Beatriz Adriana Vázquez Pérez

Coordinadora de Desarrollo Institucional de la Región Sanitaria XIII

Dr. Raúl Villarroel Cruz

Jefe de Enseñanza, Investigación, Capacitación y Ética del
Hospital General de Occidente

Dr. Víctor M. Tarango Martínez

Jefe de Enseñanza e Investigación
Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio"
Secretaría de Salud Jalisco

Lic. Enfra. Martha Cecilia Mercado Aranda

Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital Regional Puerto Vallarta

Editores Nacionales

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

ExPresidente de la Academia Mexicana de Cirugía

Dr. Leopoldo Vega Franco

Fundador de la Asociación Mexicana de Editores de Revistas
Biomédicas, A.C. (AMERBAC)

Editores Internacionales

Dr. Alberto Zanchetti/Italia

Dr. Radhamés Hernández Mejía/España

Dra. Dafna Feinholz Klip

Directora de Bioética de la Organización para la Educación, la
Ciencia y la Cultura de las Naciones Unidas (UNESCO)

SaludJalisco Año 4 No 3 septiembre - diciembre 2017. Es una publicación cuatrimestral editada por Servicios de Salud Jalisco, calle Dr. Baeza Alzaga 107 Zona Centro, Guadalajara, Jalisco, México. C.P. 44100. Tel: 30305000 ext. 35084. correo electrónico: revista.saludjalisco@gmail.com, Editor responsable. Dr. Guillermo Zenteno Covarrubias. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo N° 04-2015-062913055200-102. ISSN: 2428-8747, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor de la Secretaría de Cultura. Certificado de Licitud de Título y de Contenido en trámite, este último lo otorga la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Diseñada e impresa en México en la dirección de Publicaciones del Gobierno del Estado de Jalisco. Av. Prol. Alcalde1351, 1er Piso del Edificio C, Unidad Administrativa Estatal, Col. Miraflores, C.P. 44270, Guadalajara, Jalisco, México. Este número se terminó de imprimir el 29 de septiembre de 2017 con un tiraje de 2000 ejemplares. El contenido y las fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción parcial o total sólo podrá hacerse previa autorización del editor de la revista. Toda correspondencia debe ser dirigida al editor responsable: zenteno_gmo@yahoo.es
Correo electrónico: revista.saludjalisco@jalisco.gob.mx

Consejo Editorial

Dr. Jorge Manuel Sánchez González
Dr. Antonio Luévanos Velázquez
Dr. José Gilberto Rodríguez Rodríguez
Dr. Guillermo Zenteno Covarrubias
Dr. Celedonio Cárdenas Romero
Dr. Noé Alfaro Alfaro

Comité Científico

Dr. Jorge Manuel Sánchez González
 Director General de Salud Pública

Dr. Antonio Luévanos Velázquez
 Director de Desarrollo Institucional

Dr. José Gilberto Rodríguez Rodríguez
 Jefe de Investigación Estatal

Dr. Guillermo Zenteno Covarrubias
 Director-Editor de la Revista "SaludJalisco"

Dr. Celedonio Cárdenas Romero
 Jefe del Departamento de Epidemiología Estatal SSJ

Dr. Luis Manuel Espinoza Castillo
 Vice-Presidente de la Asociación Médica de Jalisco, Colegio Médico, A.C.

Mtro. Jorge Laureano Eugenio
 Asesor y promotor de investigación SSJ

Dr. Alberto Briseño Fuentes
 Jefe del departamento de enseñanza SSJ

Dr. José Miguel Ángel Van-Dick Puga
 Director del Hospital General de Occidente

Dr. Ignacio García de la Torre
 Reumatólogo del Hospital General de Occidente
 Miembro Titular de la Academia Nacional de Medicina

Dr. José Fernando Barba Gómez
 Director del Instituto Dermatológico de Jalisco

Dr. José Guerrero Santos
 Director del Instituto Jalisciense de Cirugía Reconstructiva

Dr. Adalberto Gómez Rodríguez
 Director del Instituto Jalisciense de Cancerología

Dr. Héctor Raúl Pérez Gómez
 Director General OPD Hospitales Civiles

Dr. José Sánchez Corona
 Director del Centro de Investigación Biomédica de IMSS

Dr. Héctor Raúl Maldonado Hernández
 Sub Delegado Médico Estatal del ISSSTE

Dr. Jaime Federico Andrade Villanueva
 Rector del Centro Universitario de Ciencias de la Salud
 Universidad de Guadalajara

Dr. Marco Antonio Cortés Guardado
 Rector del Centro Universitario de la Costa

Dra. Mara Nadiezhda Robles Villaseñor
 Rectora del Centro Universitario de los Altos Universidad de Guadalajara

Dra. Patricia Bustamente Montes
 Decana de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Guadalajara

Dr. en C. Roberto Anaya-Prado
 División de Investigación / Facultad de Medicina
 Universidad Autónoma de Guadalajara

Dr. Arturo Santos García
 Decano de la Región Occidente
 Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
 Tec de Monterrey

Mtro. David Eugenio Guzmán Treviño
 Rector de la Universidad del Valle de México Campus Zapopan

Lic. Raúl Enrique Solís Betancur
 Rector de la Universidad Cuauhtémoc-Campus Zapopan

Dr. Constantino Álvarez Fuster
 Rector de la Universidad Lamar

Pbro. Lic. Francisco Ramírez Yáñez
 Rector de la Universidad del Valle de Atemajac

Dra. Hilda Guadalupe Márquez Villarreal
 Coordinadora Estatal de Calidad

Dr. Martín López Rodríguez
 Director de Laboratorio de Salud Pública
 Centro Estatal de Laboratorios

Dr. Salvador Chávez Ramírez
 Comisionado
 Comisión de Arbitraje Médico del Estado de Jalisco (CAMEJAL)

Dra. Hilda E. Alcántara Valencia
 Directora General
 Sistema de Educación Continua para el Médico General y Familiar

C.D. M.A.S. Luis Fernando Moreno López
 Jefe del Departamento de Capacitación y Desarrollo SSJ

Mtra. Brenda Jacome Sánchez
 Coordinación de Direcciones de Salud Pública, SSJ.

Dr. Manuel Sandoval Díaz
 Jefe del Departamento de Promoción de la Salud, SSJ.

Dr. José de Jesús Saavedra Aceves
 Medicina Preventiva SSJ

Dra. Claudia Margarita Ascencio Tene
 Directora de Ciencias de la Salud de la UVM

Mtro. Álvaro Ascencio Tene
 Director de Publicaciones y Editor del Gobierno del Estado de Jalisco

Fernando Enciso Cabral
 Supervisión Editorial

LDG Mariana C. Gómez Ruiz
 Diseño Editorial y Diagramación

CONTENIDO

Editorial	152
Artículos Originales	
Déficit de Odontólogos Investigadores con reconocimiento en México	154
Grajeda-Cruz J.A., López-Verdin S.	
Sensibilidad antimicrobiana de cepas de Streptococcus pneumoniae. Período 2012-2015, en niños menores de 6 años que cursaron con neumonía	161
De la Osa-Busto M., Reyes-Hernández K.L., Reyes-Gómez U., Perea-Martínez A., Luévanos-Velázquez A., Hernández-Lira I., Sandoval-García M.S., Zempoalteca-Sánchez E., Saavedra-Cabrera S.L., Avila-Correa A.	
Artículos de revisión	
Células madre de la pulpa dental (DPSC): prospectivas terapéuticas en enfermedades crónico degenerativas	168
Villa García-Torres L.S., Flores-Hernández F.Y., Santibáñez-Escobar L.P.	
Deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa	178
Alatorre-Salas M.A., González-Bizarro J.I., López-Venegas I.F., Rojo-Contreras W.	
La pediculosis en México: una historia que no concluye	185
Valle-Barbosa. M. A., Muñoz-de la Torre A., Vega-López M.G., González-Pérez G. J., Flores-Villavicencio M.E.	
El cáncer de próstata y un virus oncolítico como alternativa de tratamiento	192
Gutiérrez-Ortega R.C., Sánchez-Soto J.E., Gaona-Bernal J., Absalón-Constantino A.E., Herrera-Rodríguez S.E.	
Caso clínico	
Acroqueratoderma Acuagénica Sirígena	201
Chuck-Sepúlveda J.A., Cerda-Contreras K.L.	
Uso de linagliptina y una probable asociación con un cuadro de coledocolitiasis	204
Montero-Sánchez P., Islas-Rodríguez J.P., García-Guerrero E.M., Romero-Rosa S, Cortez-Resendez A.	
Índices	
Índice General	209
Índice por Autores	212

EDITORIAL

Estimados lectores, en la entrega de este nuevo número (12) de la Revista SaludJalisco encontramos en un artículo original la descripción de un problema de salud pública importante: la escasa cantidad de investigadores de reconocida calidad (evaluada como miembros del Sistema Nacional de Investigadores) en el área odontológica. La carencia de recursos humanos que puedan identificar y resolver problemáticas de salud en odontología y cuyos aportes sean de relevancia es marcada: sólo existen 49 en todo el país, de los cuales Jalisco cuenta con 2 de ellos. Como comentan Grajeda-Cruz y López-Verdín, esto limita: “...la eficacia y la calidad en la atención a la salud bucal...”, además de que imposibilita el brindar: “...formación y actualización de los profesionales adecuada y pertinente”. Es importante enfocar esfuerzos a la generación de recursos humanos en salud, en odontología, para que pueda mantenerse la atención bucal en óptimos estándares de calidad, apegado a un marco de constante actualización y generación del conocimiento y que permita, a su vez, atender necesidades de salud pertinentes a la región y al país.

Siguiendo con la línea de atención en la salud bucal, encontramos un interesante trabajo de revisión elaborado por Villa García-Torres, et al., quienes abordan el modelo de manipulación de células madre obtenidas en la pulpa dental para su empleo en la terapia de enfermedades crónico-degenerativas. El enfoque va desde la diabetes mellitus hasta la enfermedad de Alzheimer, pasando por algunas cardiomiopatías y modelos de regeneración ósea.

Retomando los artículos originales, encontramos el trabajo de de la Osa-Busto, et al., quienes identifican la sensibilidad antimicrobiana de cepas de *Streptococcus pneumoniae* (SP) en niños menores de 6 años que cursaron con neumonía. De la Osa-Busto encuentra una mayor incidencia en niños menores de un año de edad y que el SP mostró una alta sensibilidad a ciprofloxacino, penicilina, cefalotina, cefazolina, amoxicilina y oxacilina e intermedia a ampicilina y eritromicina. Este estudio puede mostrar una utilidad en la terapéutica en niños con neumonía con SP, con lo que se puede abonar a la: “...implementación de programas de administración de antimicrobianos, reducción de la prescripción inadecuada, inmunización contra las bacterias y patógenos virales así como de la implementación de medidas de control de las infecciones, incluyendo el mejoramiento de la vigilancia de los microorganismos resistentes...”

Encontramos, además del trabajo de obtención de Células Madre ya comentado, una tercia más de trabajos de revisión, enfocada a: a) Deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, b) La pediculosis en México y, c) El cáncer de próstata y un virus oncolítico como alternativa de tratamiento. En el caso de la pediculosis, cuyo estudio elaboran investigadores del Centro de Estudios en Salud, Población y Desarrollo Humano, del Departamento de Ciencias Sociales del Centro Universitario en Ciencias de la Salud, de la Universidad de Guadalajara, se aborda un problema permanente de salud

pública en México y se muestran datos actualizados en el estado de Jalisco; a la vez, refiere los brotes más comunes en el Estado: Guadalajara, Lagos de Moreno y Zapopan, si bien las ciudades del área metropolitana de Guadalajara no es sorpresa, por la cantidad de habitantes, sí lo es en la zona de Lagos de Moreno, mucho menos poblada que las otras. Habrá que analizar de manera detenida los factores que llevan a esta población a estar en la segunda en prevalencia de esta situación de salud.

Los otros dos artículos de revisión giran en torno con la mencionada Medicina Traslacional, en el cual se abordan padecimientos desde la perspectiva de las ciencias básicas o, como menciona un clásico artículo del Journal of the American Medical Association (JAMA): “...transferencia efectiva de nuevos conocimientos, mecanismos y técnicas generadas por avances en la investigación en ciencias básicas hacia nuevos enfoques para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades... (Woolf S., 2008)”. Este enfoque se logra a la par del ya mencionado artículo de la obtención y manipulación de las células madre de la cavidad bucal. La biotecnología, expresada a través de manipulación de líneas celulares, diagnóstico genético (deficiencia de G6PD, por parte de investigadores del Centro Universitario Tonalá) y terapias virales (por parte de Gutiérrez-Ortega, et al) parece ser tema cada vez más cercano en la práctica clínica y no un tema exclusivo de gabinetes de laboratorio.

Finalmente, encontramos dos interesantes casos clínicos, uno de manifestación dermatológica, pero con marcada influencia genética, como la acroqueratoderma acuagénica sirígena, elaborada por médicos de la Universidad Autónoma de Guadalajara, y el otro, sobre las probables complicaciones del uso de la linagliptina en la manifestación de un cuadro de coledocolitiasis, de Montero-Sánchez e Islas-Rodríguez. La divulgación de este tipo de casos permite al personal de salud mantenerse alerta ante casos, que si bien son de ocurrencia poco frecuente, le permiten orientar su atención ante situaciones que pueden aumentar tanto el gasto del tratamiento (por el uso excesivo de pruebas y métodos diagnósticos), como el del riesgo de una mayor complicación si no se identifica y se atiende oportunamente la causa de una complicación farmacológica.

De esta forma, concluimos la presentación de los temas de este número 12 de la Revista Salud Jalisco, en el cual, a la par de la Salud Pública, la Odontología, la Biotecnología y la Medicina Traslacional toman un creciente protagonismo en los modelos de atención a la salud. Esperemos sea de su agrado.

Dr. Víctor Javier Sánchez González
CoEditor

Artículo original

Déficit de Odontólogos Investigadores con reconocimiento en México

Grajeda-Cruz J.A. (1), López-Verdin S. (2).

(1) Lic. Cirujano Dentista, Instituto de investigación Odontológica, Universidad de Guadalajara. (2) Dr. en Cs. Departamento de Microbiología y patología, Universidad de Guadalajara.

Resumen

La investigación en Odontología permite realizar una práctica basada en la evidencia para establecer el diagnóstico clínico, mejorar el pronóstico, y prescribir los tratamientos adecuados a los problemas estomatológicos. En México, la comunidad científica es evaluada y avalada a través del Sistema Nacional de Investigadores (SNI), esta distinción simboliza la calidad y prestigio de las contribuciones científicas. **Objetivos:** Describir a los odontólogos la especialidad en investigación, así como las instituciones donde puede ejercerse. **Metodología:** El proceso consistió en elaborar una base de datos que incluyera a todos los miembros del Sistema Nacional de Investigadores del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) en el año 2016 utilizando análisis descriptivos de frecuencia. **Resultados:** El porcentaje de investigadores odontólogos, es bajo dentro del grupo de investigadores dirigidos en general al campo de las ciencias de la salud. La producción de conocimientos basado en evidencia es punto clave para asegurar la eficacia y la calidad en la atención a la salud bucal, brindando formación y actualización de los profesionales adecuada y pertinente.

Palabras clave: Investigación, Odontología, Déficit, SNI.

Abstract

Research in Dentistry allows a practice based on evidence for the establishment of clinical diagnosis, improve prognosis and prescribe appropriate treatments. Stomatological generate problems. In Mexico the scientific community is evaluated and endorsed by the National Research System (SNI), this award symbolizes the quality and prestige of scientific contributions.

Objectives: To describe to the odontologist the specialty in research and the institutions where it can be exercised. **Methodology:** The process was to develop a database that would include all members of the National System of Researchers of Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) in 2016 using descriptive frequency analysis. **Results:** The percentage of dental researchers, is low in the group of researchers led generally to the field of health sciences. The production of knowledge based on evidence is key to ensuring the effectiveness and quality of care to oral health, providing training and updating of appropriate and relevant professional point.

Key words: Research, Dentistry, Deficit, SNI.

Introducción

A pesar de que existe una percepción en que la investigación en odontología ha tenido progresos importantes a nivel mundial, México, se encuentra en el lugar 38º. de 41 evaluados de acuerdo al número de publicaciones realizadas. Entre los primeros lugares se encuentran los Estados Unidos de América, Reino Unido, Japón y Escandinavia como los países de mayor producción científica.¹ Sin embargo, cabe mencionar que México invierte anualmente solo el equivalente a 0.4 % de su producto interno bruto (PIB) en investigación, ubicándose en el último sitio entre las naciones que pertenecen a la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD).²

La investigación en Odontología permite realizar una práctica basada en la evidencia para establecer el diagnóstico clínico, mejorar el pronóstico, y prescribir los tratamientos adecuados a los problemas

estomatológicos en paradigmas distintos a los que se habían seguido hasta hace una o dos décadas.³ Además, permite canalizar todo el flujo de información y los modernos métodos de obtención de esta, para mantenerse actualizado, identificando claramente que es lo que no se sabe de un tema determinado.⁴

En México, la comunidad científica es evaluada y avalada a través del SNI, creado por acuerdo presidencial publicado en el diario oficial de la federación en el año de 1984, para reconocer la labor de las personas dedicadas a producir conocimiento científico y tecnología. Esta distinción simboliza la calidad y prestigio de las contribuciones científicas, teniendo como objetivo solucionar las problemáticas en salud, promover y fortalecer la calidad científica, como un elemento fundamental para incrementar la cultura, productividad, competitividad y el bienestar social, otorgando estímulos económicos cuyo monto varía de acuerdo al nivel asignado.⁵

En la actualidad existen estudios que indagan sobre la producción científica odontológica en México, pero no describen a los investigadores responsables de esta producción, la especialidad, así como las instituciones donde se ejerce con mayor frecuencia la investigación en esta área. Considerando esto último como objetivo, se realizó el siguiente trabajo.

Material y método

El proceso consistió primeramente en elaborar una base de datos que incluyera a todos los miembros del Sistema Nacional de Investigadores del CONACYT en el año 2016, la base de datos se realizó en el software estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), utilizando análisis descriptivos de frecuencia. Se identificó a todos los profesionistas con formación en odontología o cirujano dentista investigador en el campo de ciencias de la salud, posteriormente se

agruparon de acuerdo a la especialidad odontológica donde desarrollan la investigación.

Los investigadores fueron clasificados según la entidad federativa, la Institución de adscripción y la especialidad reportada por el padrón de beneficiarios que fuera afín el área odontológica.

El nivel o grado en el SNI, asignado según el CONACYT, es evaluado según la calidad y cantidad de las publicaciones de los investigadores, así como los recursos generados (humanos e infraestructura) donde existen dos categorías principales: candidato / investigador nacional; que a su vez se divide en tres sub niveles: I, II, III y por último el de mayor rango, Investigador Nacional Emérito.

Resultado

Actualmente existen 25,072 miembros del Sistema Nacional de Investigadores, de los cuales 1,064 (4.2%) pertenecen al campo de Ciencias de la salud; de estos últimos, 49 pertenecen a el área Odontológica, es decir que solo el 4.6 % del total de los investigadores en ciencias de la salud dedican sus investigaciones a el área Odontológica de acuerdo a el padrón de beneficiarios

En la tabla 1 se observa que, de 49 investigadores, 23 (46.9%) fueron del sexo femenino y 26 (53.1%) del sexo masculino. No existen Investigadores Eméritos dedicados a la investigación en odontología, por lo que el grado SNI más alto es el nivel III, donde solo se tiene a un miembro, el nivel I fue el que obtuvo mayor porcentaje con 30 miembros (61.2%), seguido del nivel II con 10 miembros (20.4 %) y por último el nivel de candidato SNI con 8 miembros (16.3%). También se observan las instituciones de adscripción de acuerdo a su entidad federativa donde se obtuvo un total de 14 instituciones, de las cuales la mayoría se encuentran en la Ciudad de México, de igual manera es el lugar con mayor cantidad de investigadores SNI.

Tabla 1.
Comunidad Científica Odontológica SNI

	n	%
Sexo		
Femenino	23	46.9
Masculino	26	53.1
Nivel		

	n	%
Candidato	8	16.3
Investigador Nacional I	30	61.2
II	10	20.4
III	1	2

Entidad federativa / Institución de Adscripción

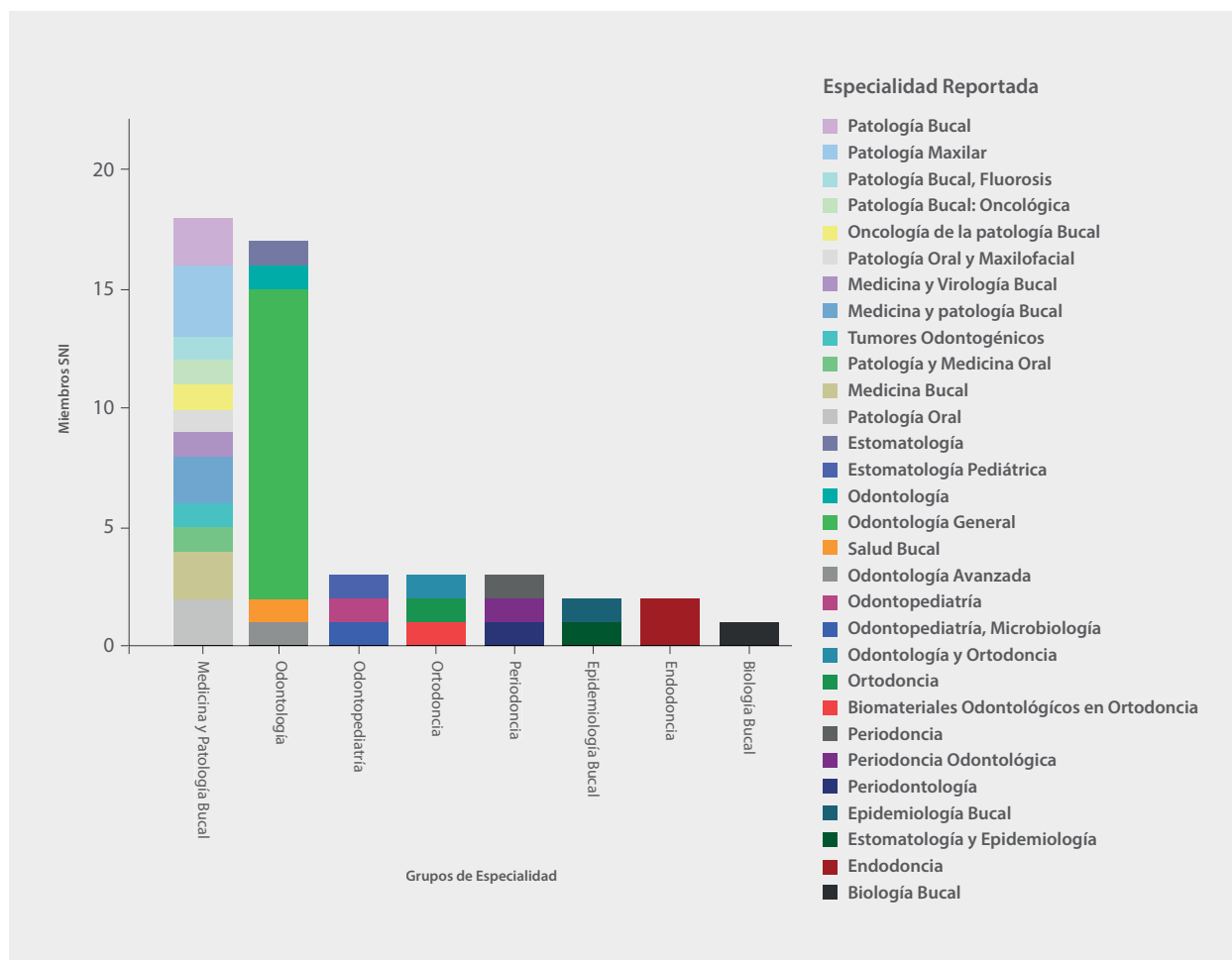
Ciudad de México	Instituto Nacional De Cancerología (INCAN)	2	4.1
	Instituto Nacional De Ciencias Medicas (INNSZ)	1	2
	Universidad Autónoma Metropolitana (UAM)	5	10.2
	Universidad Nacional Autónoma De México (UNAM)	10	20.4
Estado de México	Universidad Autónoma Del Estado De México (UAEMEX)	3	6.1
Campeche	Universidad Autónoma De Campeche (UACAM)	4	8.2
San Luis Potosí	Universidad Autónoma De San Luis Potosí (UASLP)	10	20.4
Hidalgo	Universidad Autónoma Del Estado De Hidalgo (UAEH)	6	12.2
Jalisco	Universidad De Guadalajara (UDG)	2	4.1
Durango	Universidad Juárez Del Estado De Durango (UJED)	1	2
Guanajuato	Universidad Nacional Autónoma De México (UNAM)	1	2
Sinaloa	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)	1	2
Veracruz	Universidad Veracruzana (UV)	1	2
Yucatán	Universidad Autónoma De Yucatán (UADY)		
	Sin Institución (S/I)	1	2

Fuente: Padrón de beneficiarios SNI, 2016.

De acuerdo a las especialidades odontológicas, se decidió fusionar las especialidades afines, para mejor entendimiento del estudio, obteniendo 8 grupos de especialidad. El grupo con más miembros fue la especialidad de medicina y patología bucal, integrado por 18 (36.7%), seguido de Odontología en

general con 17 miembros (34.7), las especialidades de odontopediatría, ortodoncia y periodoncia están integradas por 3 miembros cada una (6.1%), por último, la especialidad en epidemiología bucal y endodoncia con 2 miembros (4.1%) y biología bucal con un miembro (2%) (Grafica 1).

Gráfica 1.
Agrupación de Especialidad Odontológica

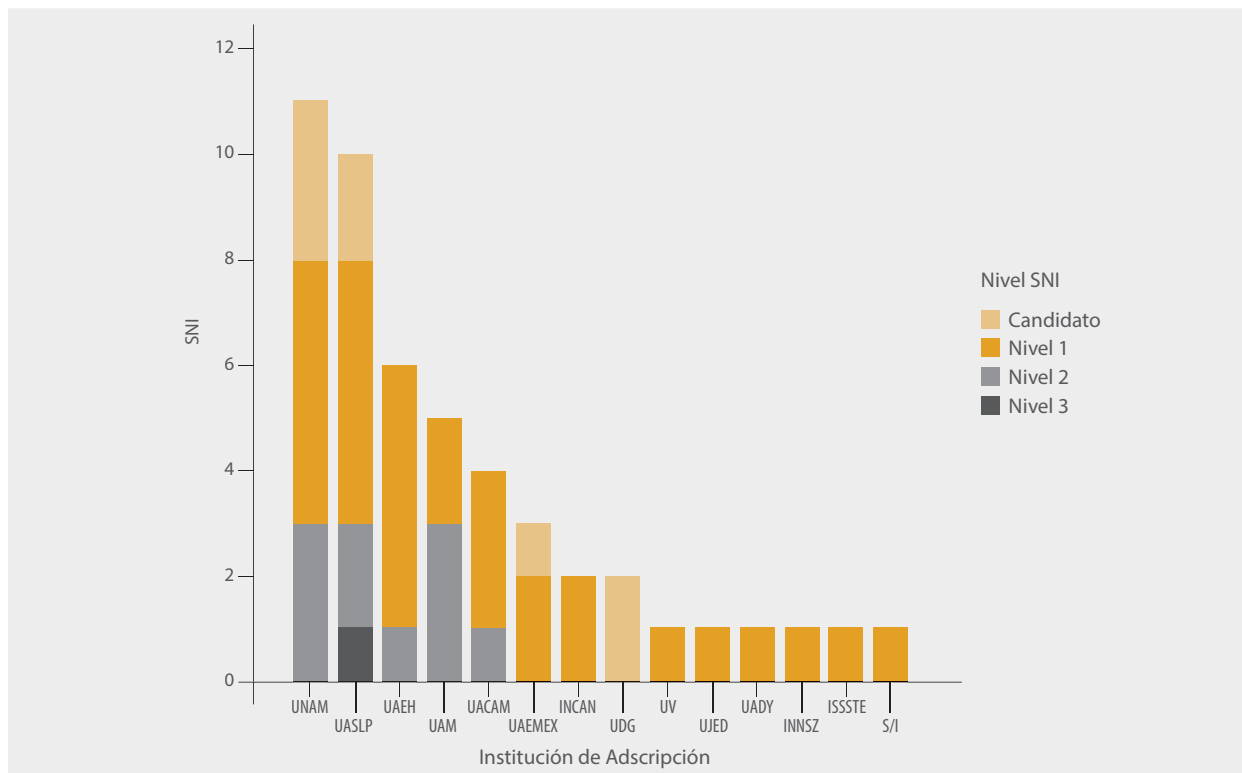


En la gráfica 2 se visualiza el nivel SNI de acuerdo a la institución de adscripción, cabe resaltar que el 71.4% son instituciones de educación superior pública y el 28.5 % pertenece a instituciones en salud de atención pública, donde se logra observar que la UNAM es la institución con mayor porcentaje de candidatos (3 candidatos SNI: 5 nivel I y 3 nivel II), la UASLP es la única universidad con un miembro SNI III y la segunda

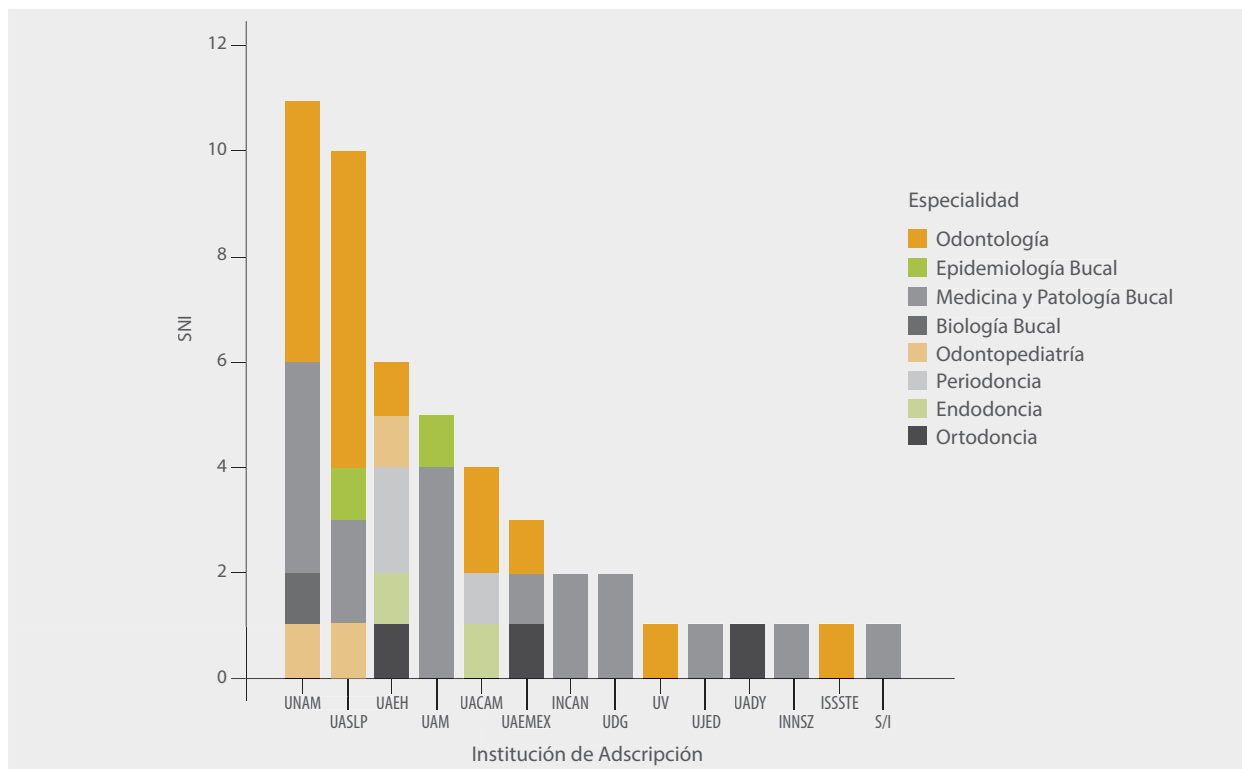
universidad con mayores integrantes en la comunidad científica.

En la gráfica 3 se representa las especialidades odontológicas según el instituto de adscripción, donde se observa que la especialidad más representada es la de Medicina y Patología Bucal la cual se encuentra en la UNAM, UASLP, UAM, UAEMEX, INCAN, UDG, UJED y INNSZ, seguido de odontología general en 7 institutos.

Gráfica 2.
Nivel SNI según la Institución de Adscripción



Gráfica 3.
Instituciones de adscripción según la especialidad



Discusión

En el presente estudio se puede visualizar que el porcentaje de investigadores dedicados al área de odontología, es bajo dentro del grupo de investigadores dirigidos en general al campo de las ciencias de la salud.

Esto puede deberse a diversas causas, de las cuáles podemos deducir las siguientes posibilidades; los planes de estudio de la licenciatura no favorecen las habilidades de crítica y análisis; los recursos financieros no son suficientes para el desarrollo de la investigación y en consecuencia limita o colapsa los recursos económicos o de infraestructura del investigador; no existe una cultura científica en el ámbito odontológico, lo que culmina en lo ya establecido por otros autores, en la falta de interés por estas actividades e imprimir carácter científico a la práctica odontológica,^{4,6,7} es decir, adoptar como parte de la actualización profesional, la consulta a base de datos mundiales, lectura de artículos de revistas especializadas, entre otras.

El grado SNI más alto obtenido por los investigadores del área de odontología fue el III, donde sólo se encontró una persona, mientras la mayoría de los investigadores se concentran en el nivel I. El ascenso en el nivel SNI es reflejo de la trayectoria realizada en investigación con calidad en México, sin embargo, no sólo es responsabilidad del investigador para poder ascender, es necesario contar con un grupo de investigación donde incluye a personal administrativo capaces de generar facilidades para el desarrollo de los proyectos. Pero en varias ocasiones la falta de competencia de los profesionistas odontólogos con cargos directivos o políticos de los centros de educación superior, imposibilita generar o gestionar recursos humanos y de infraestructura que lleven a una visión científica odontológica y así de esta manera generar grupos que estén trabajando en el desarrollo dirigido a la investigación.

Los resultados de la comunidad científica según la especialidad, fueron acordes al estudio de García y Col. en el 2010, que observaron que en su mayoría la especialidad con mayor producción científica es la de medicina y patología bucal.⁴ La diversidad etiológica y fisiopatológica de las enfermedades que conciernen al área de patología bucal hace posible que los especialistas en el tema se generen diversas preguntas de investigación, las cuáles pueden ser respondidas desde distintas esferas del conocimiento, así como también por el énfasis en esta área en la formación de los alumnos en los centros

de educación donde ofertan este tipo de posgrado. Pero faltaría indagar aún, si es por el perfil de los especialistas, donde es imperante la capacidad de cuestionamientos y análisis, o la aceptación de la incertidumbre laboral a la que es sujeta un investigador en México, así como un especialista en patología y medicina bucal, algo que otras especialidades en odontología lo solucionan mediante la práctica privada.

De acuerdo a la entidad federativa, se observó que la institución con mayor comunidad científica se concentra en el centro del país, por lo que sería fácil pensar que se debe al fácil acceso para la gestión de recursos. Sin embargo, no hay que dejar pasar que la segunda institución con mayor cantidad de investigadores se encuentra en San Luis Potosí.

La producción de conocimientos es punto clave para asegurar la eficacia y la calidad en la atención a la salud bucal, brindando formación y actualización de los profesionales adecuada y pertinente.⁸ Además de cumplir su función instrumental que es la de solucionar problemas y crear tecnologías la investigación científica, en cualquier campo del conocimiento, conduce al desarrollo del pensamiento crítico y forma parte de la cultura de una sociedad.⁹

Conclusiones

La comunidad científica dedicada a temas en la Odontología en México es baja en comparación con otras áreas de la salud, es necesario re-evaluar en que se está invirtiendo el presupuesto de los centros universitarios, así como los programas de educación, la visión y dirección de estos, con la finalidad de fomentar la investigación entre los profesionistas odontólogos de las Instituciones, así como estudios inter-facultades y metacéntricos. Igualmente, estimular la publicación y presentación de las investigaciones realizadas en la institución, lo cual llevará la divulgación que finalmente podrán ser aplicados en la solución de problemas de salud bucal de nuestra sociedad. Una mayor inversión en investigación y desarrollo, generará más aplicación científica, siendo un factor fundamental detrás del progreso, desarrollo social y eventualmente del crecimiento económico.

Correspondencia: Dr. en C. Sandra López Verdín

Dirección: Sierra Mojada Esquina Salvador Quevedo y Zubieta S/N, Independencia Oriente, Guadalajara Jalisco.

Correo electrónico: patologiabucal@live.com.mx

Referencias bibliográficas

1. Gil-Montoya JA. "World dental research production: an ISI database approach 2003". *European Journal of oral sciences* 2006; 114:102-108.
2. Grupo Banco de Mexico. *Gastos en investigación, Instituto de Estadística de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura* (UNESCO) 2016.
3. Lacopino AM. "The influence of "New Science" on dental education: Current concepts, trends and models for the future". *Journal of Dental Education* 2007; 7(4): 450-63.
4. Garcia-Miranda GA. "Scientific productivity of dentistry in Mexico". *Revisit ADM*, 2010; 5:223-32.
5. Consejo Nacional de Ciencia y tecnología. Sistema Nacional de Investigadores, 2014.
6. Lara-Flores N. "Dental research in Mexico 2001-2008". *Revisit ADM*, 2001;5:229-236.
7. 2. De la Fuente JR, Martuscelli J, Alarcón-Segovia A. *El futuro de la investigación Médica en México*. Gac Med Méx. 2004;140 (5):519-524
8. Sivapathasundharam B. Research career in dentistry. *Indian J Dent Res* [serial online] 2009 [cited 2010 Jul 19]; 20:255.
9. Vilches A, Furió C. Ciencia, Tecnología, Sociedad: "Implicaciones en la Educación Científica para el Siglo XXI". I Congreso Internacional "Didáctica de las Ciencias" y VI Taller Internacional sobre la Enseñanza de la Física. 6 al 10 de diciembre 1999 Centro de Convenciones Pedagógicas Cojimar, Ciudad de La Habana, Cuba. Disponible en: <http://www.oei.es/salactsi/ctseducacion.Htm> el 12 de noviembre de 2010

Artículo original

Sensibilidad antimicrobiana de cepas de *Streptococcus pneumoniae*. Período 2012-2015, en niños menores de 6 años que cursaron con neumonía

De la Osa-Busto M. (1), Reyes-Hernández K.L. (2), Reyes-Gómez U. (3), Perea-Martínez A. (3), Luévanos-Velázquez A.(4), Hernández-Lira I. (3), Sandoval-García M.S.(5), Zempoalteca-Sánchez E. (5), Saavedra-Cabrera S.L.(5), Avila-Correa A. (6)

(1) Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital General Regional No. 1, Ignacio García Téllez del Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida, Yucatán, Universidad Autónoma de Yucatán. (2) Residente de Pediatría, Centro Médico la Raza, IMSS, México. (3) Depto. de Pediatría, investigación y laboratorio clínico. Clínica Diana de Especialidades, Oaxaca. Academia Mexicana de Pediatría. (4) Departamento de Infectología Pediátrica, Antiguo Hospital Civil, Guadalajara. (5) Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. (6) Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez", Morelia Michoacán

Resumen

El *Streptococcus Pneumoniae* (SP) o Neumococo sigue siendo causa frecuente de infecciones en niños menores de 6 años, sobre todo de Neumonía adquirida en la comunidad. **Objetivo:** Conocer la sensibilidad antimicrobiana de este agente en niños que cursaron con neumonía adquirida en la comunidad, en un segundo nivel de atención. **Material y métodos:** Estudio cualitativo, cuantitativo, prospectivo, comparativo a antimicrobianos de aislamientos de SP, analizados del 1 enero 2012 al 31 enero 2015. **Resultados:** Se analizaron 47 cepas de SP de ellas 27 (57.44%) provenían de mujeres y 20 (42.56%) de hombres. Se observó mayor incidencia en niños de 0 días a 11 meses 17 (36.17%) seguido de niños de 1 año a 1 año/11 meses 17 (36.17%) Fueron sensibles a Ciprofloxacino 47(100%), Penicilina 43 (91.48%), Cefalotina 42 (89.36%), Cefazolina 40 (85.10%), Amoxicilina 38 (80.85%), Oxacilina 37 (78.72%), Tetraciclinas 37 (78.72%), Rifampicina 34 (72.34%), Clindamicina 31 (65.95%). Con sensibilidad intermedia: Norfloxacin 26 (55.31 %), Ampicilina 25 (53.19 %) y Eritromicina 24 (51.06%). Presentaron alta resistencia a Imipenem 36 (76.59%), Nitrofurantoina 36 (76.59%) y Gentamicina 28 (59.57%). **Conclusión:** El SP mostró una alta sensibilidad a Ciprofloxacino, Penicilina, Cefalotina, Cefazolina, Amoxicilina y Oxacilina e intermedia a Ampicilina y Eritromicina.

Palabras clave: Niños, *Streptococcus Pneumoniae* resistencia, sensibilidad in vitro

Summary

The streptococci pneumonia or pneumococci still been a most frequent cause of child infection, most of all acquired pneumonia in the community **Objective:** Know the antimicrobial sensitivity in children in an hospital of second level of attention. **Material and methods:** qualitative, quantitative, prospective, comparative study to antimicrobials of solitude of strains of SP obtained in the period of January 1, 2012 to January 31, 2015. **Results:** in the analysis of 47 strains of SP from them 27(57.44%) women and 20(42.56%) men. Analyzing the ages it observe more incidents in child of 0 days to 11 months 17(36.17%); 1 year to 1 year 11 months 17(36.17%); From the strains obtained, sensitive to Ciprofloxacin 47(100%), Penicillin 43 (91.48%), Cefalotycin 42 (89.36%), Cefazolinycin 40 (85.10%), Amoxicillin 38 (80.85%), Oxacilinin 37 (78.72%), Tetracycline's 37 (78.72%), Rifampicin 34 (72.34%), Clindamycin 31 (65.95%) the intermedian was Norfloxacin 26 (55.31 %), Ampicillin 25 (53.19 %) y Erythromycin 24 (51.06%). Present high resistance to Impanel 36 (76.59%), Nitrofurantoin 36 (76.59%) y Gentamicin 28 (59.57%). **Conclusion:** The pneumococci in our medium has a high sensitivity to Ciprofloxacin, penicillin, cefalotin, cefazolin, amoxicillin, and a low sensitivity to gentamicin and intermediate to Ampicillin and Erythromycin.

Key words: pneumococci, children, resistance.

Introducción

Streptococcus pneumoniae (SP), o neumococo es un importante patógeno humano. Causa infecciones severas e invasivas, como: neumonía, septicemia, otitis media y meningitis, especialmente en niños, ancianos y pacientes inmunocomprometidos. SP inicialmente coloniza la nasofaringe y puede persistir durante meses sin causar enfermedad, formando estructuras especializadas llamadas biopelículas. Los neumococos de estas biopelículas pueden migrar a otros sitios anatómicos estériles, causando infecciones graves como la neumonía y la otitis media, o migrar al torrente sanguíneo, causando bacteriemia, o al cerebro causando meningitis.¹ SP es una bacteria gram-positiva compleja que comprende más de 90 serotipos. La susceptibilidad es notablemente mayor en los niños menores de 5 años y adultos mayores de 65. Mientras que la inmadurez del sistema inmunológico relacionada con la edad es en gran parte responsable de la inmunidad deficiente en el primero, las causas subyacentes de susceptibilidad en los adultos mayores son complejas. La inmunidad a SP es mediada principalmente a través de la respuesta inflamatoria en los fagocitos de reclutamiento en la mucosa nasofaríngea (neutrófilos y monocitos /macrófagos) que reconocen el patógeno a través de TLR2 e ingieren y matan las bacterias, con la inducción de células Th17 están obligados a mantener el reclutamiento de neutrófilos y garantizar la liquidación de la infección.² Debido a este mecanismo inmunológico y muchos otros, se trabaja actualmente en una nueva generación de vacunas que no tengan las limitantes que se tienen ahora como lo menciona Pichichero y cols, donde describen las tendencias hacia estos avances científicos,³ ante estas circunstancias también observamos que este patógeno ha incrementado su resistencia a antibióticos que se usaban de manera convencional no solo en México, sino alrededor del mundo; por ejemplo, en Irán se realizó un meta análisis que incluyó estudios transversales realizados hasta mayo del 2015 en un total de 16 estudios que fueron incluidos en el análisis final. La prevalencia combinada de SP portador nasofaríngeo fue del 18%, las tasas de resistencia a los antibióticos eran el 26% (95% IC: 15% - 37%) a la Penicilina, el 30% (95% IC: 10% - 49%) a la Eritromicina y el 34% (95% IC: 10% - 57%) para Tetraciclina, respectivamente.⁴ Torres⁵ en el Perú en 572 aislamientos encontró altas tasas de resistencia a Cotrimoxazol (58%); Penicilina (52,2% no-sensibles); Tetraciclina (29,1%); Azitromicina (28,9%) y Eritromicina (26,3%). La resistencia a cloranfenicol fue baja (8,8%). Se encontró 29,5% de multirresistencia. En otro estudio realizado en Murcia, España casi un tercio (31,3%, 489/1562) de los niños eran portadores nasales.

Las tasas de prevalencia de resistencia a la Penicilina (criterios de infecciones de meningitis CMI> 0,06 mg / l) fueron 28,1%. Hubo un alto porcentaje de resistencia a la Eritromicina (45,7%). Los factores que favorecen la resistencia a la penicilina y cefotaxima fueron: el consumo de antibióticos en el mes anterior y la portación de serotipos de la vacuna. Por otra parte, la edad de 4 años de edad fue un factor protector de la resistencia. El 14, 35B, 19A, 15A, 19F fueron los serotipos menos susceptibles a la Penicilina. Tanto Amoxicilina oral dada a pacientes ambulatorios y la Penicilina intravenosa o Ampicilina a los pacientes hospitalizados, son excelentes opciones para el tratamiento de infecciones no meníngeas, como se ha visto con la neumonía en este tipo de ambientes, donde hay baja incidencia de cepas altamente resistentes a la Penicilina.⁶ En cuanto a México, un reporte de Soto y Echaniz⁷ analizando serotipos y susceptibilidad antimicrobiana a SP causante de infección en niños menores de 60 días, en aislamientos de 16 hospitales del Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes (SIREVA), en México, mostró en 120 aislamientos de menores de 60 días no vacunados que estas provenían en un 41% de neumonías, de meningitis 27%, bacteriemia en 17%. los serotipos más frecuentes antes de la introducción de la vacuna heptavalente de neumococo (PCV7) fueron 19F, 23F, 6B, 14, 7F y 35B. Después de la introducción de la PCV7 en el año 2008, el serotipo 19A incrementó significativamente, y otros serotipos como 3, 10A, 12F, grupo15 y 23 han incrementado su frecuencia. La mayoría de las cepas presentaron susceptibilidad disminuida a los antimicrobianos evaluados, excepto para el serotipo 19A el cual mostró multirresistencia. Ante este panorama, el presente estudio analiza la sensibilidad y la resistencia bacteriana de cepas de SP en la ciudad de Oaxaca, en un segundo nivel de Atención.

Material y métodos

Estudio cualitativo, cuantitativo, prospectivo y comparativo

Criterios de inclusión; Cepas de SP obtenidas de muestras faringotraqueales de niños y niñas menores de 6 años que acudieron a consulta de pediatría del hospital, con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Dichas muestras se sembraron en medios de gelosa sangre, gelosa chocolate, incubadas a 37°C, por 24 y 48 horas La sensibilidad antimicrobiana se obtuvo para un panel de macroescan a 16 antimicrobianos. Criterios de

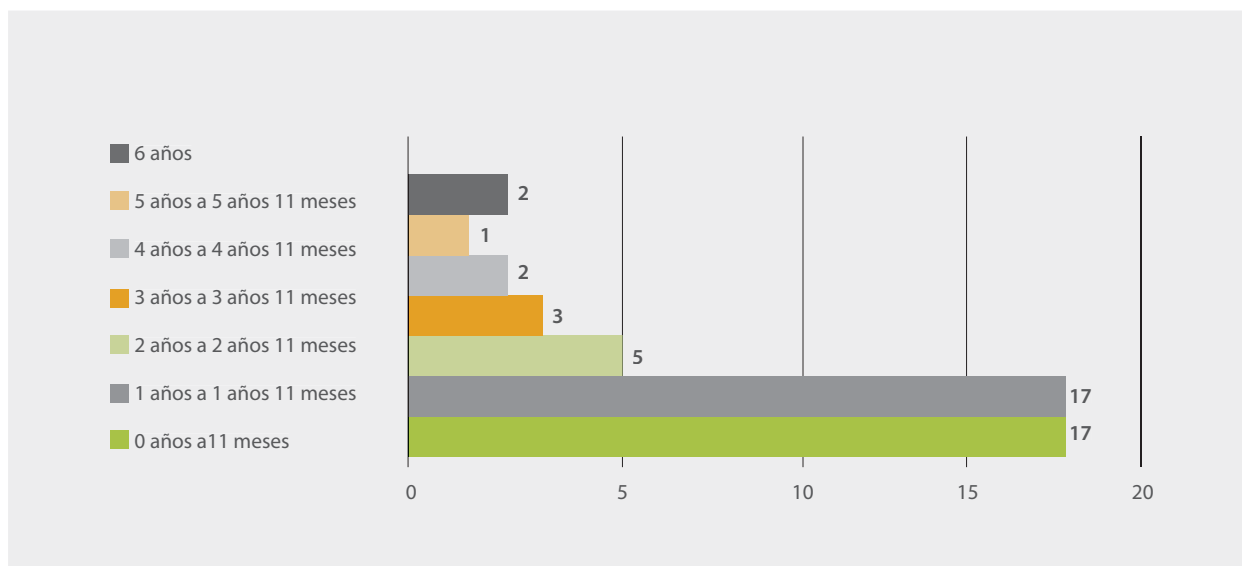
exclusión: Muestras que se tomaran en forma dudosa o de pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión mencionados, es decir, que provenían de otros sitios de infección o bien de infecciones relacionadas con la atención médica. Las cepas se obtuvieron durante el periodo del 1 de enero de 2012 al 31 de enero de 2015, en el laboratorio del hospital. La determinación de la Concentración Mínima Inhibidora (CMI), es la medida de la sensibilidad de una bacteria a un antibiótico. Es la mínima cantidad de antimicrobiano que es capaz de impedir el crecimiento de un microorganismo en unas condiciones normales, es el método habitual utilizado en el laboratorio básico.⁸

Resultados

Se analizaron 47 cepas de ellas 41 (87.23%) provenían de pacientes que fueron hospitalizados y 6 (12.77%) de pacientes externos que se manejaron ambulatoriamente por no presentar criterios para hospitalización, de ambos géneros, 27 (57.45) eran mujeres y 20 (4.55%) hombres.

Analizando las edades se observó mayor incidencia en niños de 0 días a 11 meses 17 (36.17%); seguido por los de 1 año a 1 año 11 meses 17 (36.17%); 2 años a 2 años y 11 meses 5 (10.63%); 3 años a 3 años y 11 meses 3 (6.38%cult); 4 años a 4 años y 11 meses 2 (4.25%); 5 años a 5 años y 11 meses 1 (2.12%); 6 años 2 (4.25%). Gráfica 1.

Gráfica 1.
Mismo número de casos en menores de 1 año y en los menores de 11 meses.



En cuanto a la susceptibilidad mostrada de las cepas obtenidas, en orden decreciente de sensibilidad, fueron sensibles a Ciprofloxacino 47 (100%), Penicilina 43 (91.48%), Cefalotina 42 (89.36%), Cefazolina 40 (85.10%), Amoxicilina 38 (80.85%), Oxacilina 37 (78.72%), Tetraciclinas 37 (78.72%), Rifampicina 34 (72.34%), Clindamicina 31 (65.95%), Eritromicina 21 (44.68%), Norfloxacino 19 (40.42%), Gentamicina

4 (8.51%), Imipenem 2 (4.25%), Nitrofurantoina 2 (4.25%).

Con resistencia intermedia: Norfloxacino 26 (55.31 %), Ampicilina 25 (53.19 %) y Eritromicina 24 (51.06%).

Presentaron alta resistencia a Imipenem 36 (76.59%), Nitrofurantoina 36 (76.59%) y Gentamicina 28 (59.57%). Gráfica 2.

Gráfica 2.

Muestra en porcentajes, la gran sensibilidad a ciprofloxacino, seguido de penicilina, cefalotina, cefazolina, amoxicilina y oxacilina. Las barras en naranja, muestran la resistencia



Discusión

De acuerdo a un reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁹ La neumonía es la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo. Se calcula que la neumonía fue la causa de la muerte de 920,136 niños menores de 5 años en 2015, lo que supone el 15% de todas las defunciones de niños menores de 5 años. La neumonía afecta a niños —y a sus familias— de todo el mundo, pero su prevalencia es mayor en el África subsahariana y Asia meridional. Pueden estar protegidos mediante intervenciones sencillas y tratados con medicación y cuidados de costo bajo y tecnología sencilla.

El SP es la causa más común de neumonía bacteriana en niños, seguido de *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib). Los antimicrobianos más utilizados en la infección por SP principalmente interfieren con la síntesis del peptidoglucano (betalactámicos, glucopéptidos), inhiben la síntesis proteica (macrólidos, azálidos, oxazolidonas), bloquean la síntesis de ADN

(fluroquinolonas, rifamicinas), o interfieren en la síntesis de folatos (cotrimoxazol). La versatilidad adaptativa del microorganismo le ha permitido crear mecanismos capaces de sobreponerse a cualquiera de estas agresiones terapéuticas con un grado variable de eficacia.

La realización de esta investigación responde a la necesidad del conocimiento de la sensibilidad antimicrobiana de cepas del *Streptococcus pneumoniae* en nuestra población, ya que creemos firmemente que su conocimiento nos lleva a una utilización juiciosa de los agentes antimicrobianos actualmente disponibles en nuestro medio, siendo esta una de las principales armas contra la proliferación y diseminación de cepas resistentes y multirresistentes de este germen.¹⁰ De acuerdo a estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, este agente etiológico es el responsable de 1.1 millones de muertes de menores de un año a nivel mundial (equivalente al 18% de muertes de menores de 5

años).¹¹ El diagnóstico temprano de la neumonía, así como su tratamiento específico ha dado resultados adecuados, mejorando durante los últimos 15 años, gracias a la inmunización sistemática específica principalmente para neumococo e *Haemophilus Influenzae tipo b*, que es la mejor estrategia de Atención Primaria, así como también de las nuevas técnicas moleculares para su tipificación y de imágenes rápidas, concentración de nuevo corte mínima inhibitoria (CMI), criterios para la sensibilidad a la penicilina que es el motivo principal del presente trabajo, lo cual de acuerdo a estos resultados mostró que SP presenta buena sensibilidad a la penicilina, ya que de 47 cepas, 43 (91.48%) eran sensibles, lo cual es un buen respaldo para seguir utilizándola; es importante comentar que estamos hablando de un primer y segundo nivel de atención y manejo multidisciplinario,¹² en este estudio, el SP incide más en niños menores de 1 año 11 meses, en comorbilidad con virus en los estudios analizados previamente de otros países encontramos una resistencia creciente al uso de la penicilina, sin embargo en nuestro estudio encontramos que tiene una sensibilidad in vitro de un 91.48 %, dicho fármaco lo podemos encontrar dentro del cuadro básico del primer nivel de atención en los Servicios de Salud de nuestro medio, lo que demuestra la necesidad de controlar el uso indiscriminado de antibióticos, y de realización de estudios de investigación que avalen nuestra práctica clínica y que contribuyan a disminuir la tendencia mundial del uso indiscriminado de antibióticos, ya que esto repercutirá de por vida en nuestros menores de 6 años que sean tratados con tratamientos demasiado agresivos y a veces innecesarios. Hablando de resistencias en otras partes del mundo, esta se ha incrementado a la penicilina; simplemente en el laboratorio habrá de considerar como sensibles aquellos que mostraran cepas con una concentración mínima inhibitoria superior a 2 ug/ml, es decir, que no responden adecuadamente al tratamiento convencional con penicilina, con un CIM menor a estas cifras; por lo tanto, en aquellos casos con factores de riesgo de mortalidad y/o de sufrir infección por gérmenes altamente resistentes (neumonía probablemente neumocócica que no responde a penicilina intravenosa y en áreas de elevada incidencia de neumococo resistente), es recomendable utilizar inicialmente Ceftriaxona o Cefotaxima por vía intravenosa.^{13,14} Un estudio realizado por Mamamsi, *et al*,¹⁵ en Asia, mostró una tendencia de la penicilina por SP resistente (PRSP) durante un período de 20 años. En Malasia, la tasa de PSSP disminuyó de 97,2% en 1995-1996 al 69% en 2000. En Singapur, los niveles de PSSP disminuyeron de 72,6% en 1997 al 30,5% en 2007-2008. En Irán, PSSP varió de 0% a 100%. En Taiwán, la tasa de PSSP fue del 60,3% en 1995 y <50% en otros años. En el Líbano,

la tasa de PSSP fue de menos de 50% (del 30,1% al 50%) en todos los datos publicados. En Hong Kong, el nivel de sensibilidad a la penicilina se redujo de 71,1% en 1993-1995 a menos del 42% en 2007. La vigilancia continua de los datos de resistencia de los aislados clínicos, así como la aplicación de una estricta política de control de infecciones se recomienda. Se necesitan más estudios para una mejor tasa de PSSP evaluación en algunos países asiáticos como Vietnam, Singapur, Filipinas, Pakistán, Nepal, Kuwait, Corea e Indonesia.

La Red Asiática para la vigilancia de patógenos resistentes (ANSORP),¹⁶ realizó un estudio prospectivo de vigilancia de 2,184 *S. pneumoniae* colectadas a partir de pacientes con infecciones neumocócicas de 60 hospitales en 11 países de Asia desde 2008 hasta 2009. Entre los aislados no meningéas, la tasa de prevalencia de la penicilina en neumococos no susceptibles (MIC, ≥ 4 g / ml) fue del 4,6% y la resistencia a la penicilina (CMI, ≥ 8 mg / ml) fue extremadamente rara (0,7%). La resistencia a la Eritromicina era muy frecuente en la región (72,7%); las tasas más altas fueron en China (96,4%), Taiwán (84,9%) y Vietnam (80,7%). Se observó resistencia a múltiples fármacos (MDR) en el 59,3% de los aislados procedentes de países asiáticos. En este estudio la eritromicina mostró alta resistencia a SN 24 de ellas (51.06%). Un estudio realizado en Sevilla España ¹⁷ mostró que la proporción de cepas neumocócicas no sensibles a la Penicilina oral y resistentes a la Amoxicilina fue del 33 y 3%, respectivamente. La resistencia a la amoxicilina se asoció con la antibioterapia previa (OR: 4,29; IC 95%: 1,09-20,02). La prevalencia de SV en niños inmunizados y no vacunados fue baja en comparación con estudios previos a la introducción de la VCN7. La edad temprana y el hacinamiento incrementaron el riesgo de portar neumococos. La utilización de antibioterapia previa disminuyó la probabilidad de colonización pero incrementó el riesgo de portar neumococos resistentes a la amoxicilina. Las principales serotipos fueron 19F (23,5%), 23F (10,0%), 19A (8,2%), 14 (7,3%) y 6B (7,3%). En general, el 52,5% de los aislados mostró serotipos PCV7, que van desde el 16,1% en Filipinas hasta el 75,1% en Vietnam. Los serotipos 19A (8,2%), 3 (6,2%), y 6A (4,2%) fueron los más destacados serotipos no PCV7 en la región de Asia. Entre los aislados con el serotipo 19A, 86,0% y 79,8% mostraron resistencia a la eritromicina y MDR, respectivamente. Los más notables descubrimientos sobre la epidemiología de SP en los países de Asia después de la introducción de la PCV7 fueron la alta prevalencia de la resistencia a los macrólidos y MDR y aumenta distintivos en el serotipo 19A. Entre el 2007 y 2009¹⁸ se tomaron muestras de hisopado nasofaríngeo a 2123 niños sanos entre 2 y

24 meses de edad en los consultorios de crecimiento y desarrollo (CRED) y vacunación de hospitales y centros de salud de Lima, Piura, Cusco, Abancay, Arequipa, Huancayo, e Iquitos. Se determinó la resistencia a diez antibióticos mediante la prueba de disco-difusión de las cepas de neumococo aisladas. Se encontró altas tasas de resistencia a Cotrimoxazol (58%); Penicilina (52,2% no-sensibles); Tetraciclina (29,1%); Azitromicina (28,9%), y eritromicina (26,3%). La resistencia a cloranfenicol fue baja (8,8%). Se encontró 29,5% de multirresistencia. La resistencia a la Azitromicina y a la Penicilina fue diferente en las siete regiones ($p < 0,05$), hallándose el mayor porcentaje de cepas no-sensibles a penicilina en Arequipa (63,6%), mientras que el menor fue en Cusco (23,4%). Conclusiones. Los elevados niveles de resistencia encontrados para penicilina, Cotrimoxazol y macrólidos en cepas de neumococo aisladas de portadores sanos en todas las regiones estudiadas, y su asociación con uso previo de antibióticos, representan un importante problema de Salud Pública.

El concepto de susceptibilidad del neumococo a la Penicilina -y a otros antibióticos- es eminentemente microbiológico. Así, se considera que el neumococo es sensible cuando la CMI de un antibiótico sobre su crecimiento es baja. Por ello convencionalmente se define como cepas de neumococo sensibles a la penicilina a aquellas con una CMI de 0,06 p.g/ml, parcialmente resistentes, las que tienen una CMI entre 0,1-1 rig/ml y altamente resistentes a las de una CMI > 2 J.g/ml³.¹⁹ La resistencia del neumococo a otros antibióticos, como el Cloramfenicol, Rifampicina, macrólidos, Trimetoprim o Sulfamidas, es diferente y se debe a alteraciones cromosómicas, a mutaciones enzimáticas, a la aparición de genes codificadores o de enzimas inductoras de transferasas.²⁰ La importancia de este tipo de resistencia, especialmente la que se refiere a los macrólidos (modificación del gen erm

AM) estriba en que, a diferencia de lo que sucede con los betalactámicos, es una resistencia absoluta, es decir, las modificaciones de la CMI -dosis del antibiótico- no permiten alterar su efectividad clínica.²¹

En todo el espectro de manejo dentro de la historia natural de las enfermedades, en este caso de la neumonía, tenemos siempre procurar que todo los niños tengan los esquemas básicos de inmunización, en este reporte muchos de los niños contaban con esquemas incompletos y esto en muchas ocasiones ocurre por el desabasto de la misma, sobre todo en comunidades lejanas, por todo ello ante el espectro de ataque que muestra el SN con tasas de resistencia en el mundo en incremento, habrá de procurar el compromiso de seguir insistiendo en estos pequeños reportes, pero que de alguna manera solventa el uso del antimicrobiano adecuado.²²

Conclusión

Los profesionales médicos de primer contacto y los centros de salud juegan un papel importante para la implementación de programas de administración de antimicrobianos, reducción de la prescripción inadecuada, inmunización contra las bacterias y patógenos virales así como de la implementación de medidas de control de las infecciones, incluyendo el mejoramiento de la vigilancia de los microorganismos resistentes por medio de análisis de sensibilidad antimicrobiana. Se requiere seguir monitorizando frecuentemente el comportamiento de resistencia y sensibilidad in vitro de SP y de otros gérmenes que originan infecciones comunes, esto es para la toma de decisiones de los antimicrobianos a utilizar para cada germen.

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de interés: Ninguno.

Referencias bibliográficas

1. Yadav MK, Go YY, Chae SW, Song JJ. *The Small Molecule DAM Inhibitor, Pyrimidinedione, Disrupts Streptococcus pneumoniae Biofilm Growth In Vitro*. PLoS One. 2015 Oct 2;10(10):e0139238. doi: 10.1371/journal.pone.0139238. eCollection 2015. PubMed PMID: 26431532; PubMed Central PMCID: PMC4592238
2. Gonçalves MT, Mitchell TJ, Lord JM. *Immune ageing and susceptibility to Streptococcus pneumoniae*. Biogerontology. 2015 Oct 15. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26472172
3. Pichichero ME, Khan MN, Xu Q. *Next generation protein based Streptococcus pneumoniae vaccines*. Hum Vaccin Immunother. 2015 Nov 5:0. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26539741.
4. Hosseini SM, Poorolajal J, Karami M, Ameri P. *Prevalence of Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus pneumoniae in Iran: A Meta-Analysis*. J Res Health Sci. 2015 Summer;15(3):141-6. PubMed PMID: 26411658

5. Torres N, Velázquez R, Mercado EH, Egoavil M, Horna G, Mejía L, et al. Resistencia antibiótica de *streptococcus pneumoniae* en portadores nasofaríngeos sanos de siete regiones del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2013 Dec [cited 2015 Nov 10]; 30(4): 575-582
6. Alfatay MS, Ruiz GJ, Sánchez SM, Guerrero GC, Sensibilidad de *Streptococcus Pneumoniae* en niños portadores sanos en Murcia (España) *Anales de Pediatría* 2015; 83(3): 183-90
7. Soto NA, Echániz AG, Barajas CN, Arredondo GJ, Tinoco FJ, Anzures GA. *Streptococcus Pneumoniae* causante de infección en infantes menores de 60 días de edad: serotipos y suceptibilidad antimicrobiana. XXXIII Congreso Interamericano de Infectología Pediátrica de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica Monterrey 2014.
8. Tomasz A. Multiple-antibiotic-resistant pathogenic bacteria. *N Engl J Med* 1994; 330: 1.247-1.2515
9. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/es/>
10. Noda AA, Vidal TLA, Vidal TJI, *Streptococcus pneumoniae*, mechanisms of antimicrobial resistance, artículo de revisión *Rev. Cuba Pediatr* 2011; 83(3): 288-95
11. OMS 2013 *Pneumonia* Fact sheet N°331 Reviewed November 2013
12. De Egea V, Muñoz P, Valerio M, de Alarcón A, Lepe JA, Miró JM, et al. GAMES Study Group. Characteristics and Outcome of *Streptococcus pneumoniae* Endocarditis in the XXI Century: A Systematic Review of 111 Cases (2000-2013). *Medicine* (Baltimore). 2015 Sep;94(39):e1562.
13. Pallares R, Gudiol F, Linares J, Ariza J, Rufi G, et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1987; 317:18-22. 17.
14. Bouza E. Infección neumocócica. *Patrones de susceptibilidad antibiótica en España*. *Rev Enfer Infecc Microbiol Med* 1993; 11 (Supl):15-22
15. Mamishi S, Moradkhani S, Mahmoudi S, Hosseinpour-Sadeghi R, Pourakbari B *Penicillin-Resistant trend of Streptococcus pneumoniae in Asia: A systematic review*. *Irán J Microbiol*. 2014 6 (4): 198-210.
16. Kim SH, Canción JH , Chung DR , Thamlikitkul V, Yang Y, Wang H, Lu M, et al. Grupo de Estudio ANSORP *Evolución de la resistencia a los antimicrobianos y los serotipos de Streptococcus pneumoniae en los países asiáticos: una Red Asiática para la vigilancia de patógenos resistentes estudio* (ANSORP). *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar; 56 (3): 1418-26.
17. Obando I, Sánchez TD, Molina QA, Delgado PI, Porras A, Morillo GB, et al. *Epidemiología de la colonización nasofaríngea por Streptococcus pneumoniae en niños menores de 6 años de la ciudad de Sevilla* *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(8): 581-6
18. Torres N, Velásquez R, Mercado HE, Egoavil M, Horna G, Mejía L, et al. Resistencia antibiótica de *streptococcus pneumoniae* en portadores nasofaríngeos sanos de siete regiones del Perú *Rev Peru Med Exp Salud Pub* 2013; 30 (4): RME
19. Manresa F. *El neumococo resistente* Editorial Arch Bronconeum 2016; 33: 367-368
20. Linares J, Alonso T, Pérez JL, Domínguez MA, Pallares R, Martín R. *Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty-four beta-lactam antibiotics*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1992; 30: 279-288.
21. Gold HS, Moellering RC. *Antimicrobial-Drug resistance*. *N Engl J Med* 1996; 333: 1.445-54
22. Tinoco JC. *La neumonía neumocócica y su prevención mediante una vacuna resultados del estudio CAPITA* *El residente* 2015;10(2): 52.7

Artículo de revisión

Células madre de la pulpa dental (DPSC): prospectivas terapéuticas en enfermedades crónico degenerativas

Villa García-Torres L.S. (1), Flores-Hernández F.Y. (2), Santibáñez-Escobar L.P. (3)

(1) Químico Farmacobiólogo, Biotecnología Médica y Farmacéutica del Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del estado de Jalisco, A.C., (2) Maestría en Ciencias de la Salud, Investigador Biotecnología Médica y Farmacéutica, (3) Maestría en Ciencias de la educación Jefe del servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Civil "Juan I. Menchaca".

Resumen

Las células madre (CM), también denominadas troncales, son células con la capacidad de autorrenovarse y generar uno o más tipos de células especializadas. Debido a la capacidad de diferenciación y a los diversos nichos tisulares donde se han localizado, se han desarrollado métodos de tratamiento basados en la aplicación de las mismas con el objetivo de reparar tejidos dañados. Las células madre de la pulpa dental o, en inglés, Dental Pulp Stem Cell (DPSC), se encuentran en la cámara central de la cavidad dentaria como un tejido suave que se infiltró por una red de vasos sanguíneos y las ramificaciones nerviosas que emanan de la formación apical de la pieza dental. Este tejido se conoce como pulpa dental y es en donde se localizan las células mesénquimales indiferenciadas. Las células madre de pulpa dental humana se han obtenido por varias metodologías e investigaciones diversas reportadas hasta el día de hoy. Los objetivos de las terapias con células madre suelen centrarse en el reemplazo celular, es decir, la sustitución de las células dañadas por células nuevas y funcionales. Las DPSC tienen gran potencial clínico debido a su capacidad de diferenciación además de la facilidad que existe de obtenerlas. En este trabajo presentamos algunas de sus aplicaciones y perspectivas en enfermedades crónico degenerativas.

Palabras clave: Células madre de la pulpa dental, enfermedades crónico-degenerativas.

Abstract

Stem cells (SC), also called trunks, are cells with the ability to self-regulate and generate one or more

specialized cell types. Because of the differentiating ability and the various tissue niches where they have been located, there are methods of treatment based on the application thereof with the aim of repairing the damaged tissues. Dental pulp stem cells (DPSC) are found in the central chamber of the dental cavity as a soft tissue that is infiltrated by a network of blood vessels and the nerve branches that emanate from the apical formation dental piece. This tissue is known as dental pulp and is where undifferentiated mesenchymal cells are located. Human dental pulp stem cells have been obtained by various methods based on diverse methodologies and investigations reported to date. The objectives of stem cell therapies are usually to focus on cell replacement, i.e. replacement of damaged cells with new and functional cells. DPSC have great clinical potential due to their differentiation capacity in addition to the ease of the specimens. In this paper we present some of its applications and perspectives in chronic degenerative diseases.

Key words: Stem Cells Dental Pulp, Chronic degenerative diseases.

Introducción

Las CM son células con la capacidad de generar uno o más tipos de células especializadas y de autorrenovarse. La multidiferenciación de estas células puede dar como resultado una población celular con características morfológicas y funcionales estables, logrando

obtener células de reemplazo,¹ es decir, nuevas células funcionales formadas a partir de estas células madre, lo cual les confiere cualidades que las proponen como una posibilidad en la terapia de diversas enfermedades crónico degenerativas de prioridad nacional y mundial. En la actualidad son la base de numerosas investigaciones en las áreas de terapia celular y medicina regenerativa.²

Las enfermedades crónicas se caracterizan por una larga duración y por lo general son de progresión lenta, como las enfermedades cardíacas, el cáncer, las enfermedades respiratorias y la diabetes, que son las principales causas de mortalidad en el mundo, siendo responsables del 63% de las muertes. En 2008, 36 millones de personas murieron de una enfermedad crónica, de las cuales la mitad era de sexo femenino y el 29% era de menos de 60 años de edad.³

Debido a la capacidad de diferenciación y a la amplia distribución tisular de las CM es que se han desarrollado métodos de aplicación en tejidos dañados y algunos ya se han utilizado tanto en fase preclínica como en modelos clínicos, convirtiéndose en una herramienta atractiva para la reparación de tejidos. Las DPSC también han sido probadas como candidatas para la terapia celular de múltiples padecimientos como cardiopatías y regeneración ósea maxilar. Se ha demostrado que estas células troncales humanas pueden generar distintos linajes de células especializadas.⁴

Bajo estímulos específicos, estas células se diferencian en diversos tipos de células que incluyen adipocitos, condrocitos, osteoblastos y neuronas.^{5,6} La relevancia de estas células multipotentes recae en las aplicaciones terapéuticas que pueden alcanzar debido a su fácil obtención y a que se pueden encontrar tanto en etapas adultas como como infantiles.

Características generales de las células madre

Las células madre se describieron por primera vez en 1976 por Friedenstein y colaboradores. A finales del siglo XX, los histoembriólogos Boveri y Haeckel, acuñaron el término de células madre. De manera general, estas células tienen la capacidad característica de dividirse indefinidamente y diferenciarse en distintos tipos de células especializadas, no sólo morfológicamente sino también de forma funcional. Atendiendo a su origen, las CM se clasifican en embrionarias y adultas, en tanto que de acuerdo a su potencial y capacidad de diferenciación

se clasifican en: totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales.^{1,7}

Las células madre adultas (CMA) o multipotenciales, también son conocidas como órgano-específicas, ya que generan los tipos celulares del mismo tejido. Las CMA se han obtenido principalmente de la médula ósea, tejido adiposo, cordón umbilical, ligamentos periodontales, membranas sinoviales, hueso trabecular, sistema nervioso, piel, y pulpa dental, entre otros.^{8,9}

Parece ser que en todos los tejidos existen células madre capaces de compensar los daños y mantener la reparación, sin embargo se ha observado que la capacidad de reparación de algunos órganos es mínima y en algunos casos nula, por ejemplo, el sistema nervioso central y el corazón son tejidos en los cuales su activación y reparación después del daño parece ser menor o tardía. Se conoce que a edades tempranas existen células suficientes para compensar los daños y mantener la reparación pero, con el incremento de la edad del individuo o la presencia de algunas enfermedades crónicas, se llegan a producir fallos en la capacidad de reparación del tejido, debido a que disminuye el número y función de las CM progenitoras y además pierden la capacidad de hacer frente a las mayores demandas de reparación existente.^{1, 10, 11}

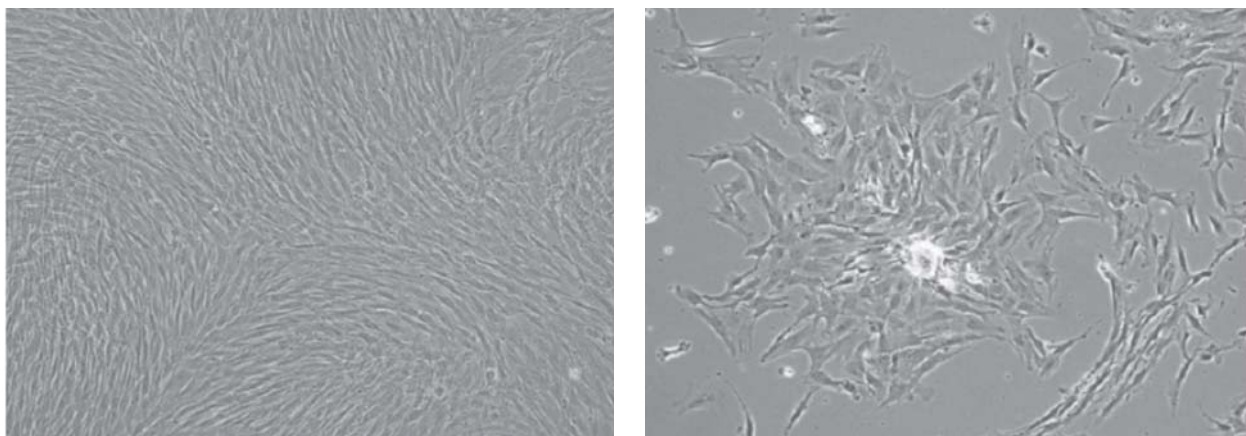
Además de las características generales mencionadas, existen una serie de particularidades de las CM, como: a) autorrenovación, debida a la actividad de la telomerasa, b) potencialidad, que es la capacidad de diferenciarse en otro tipo celular, c) baja inmunogenicidad, debido a una baja expresión del complejo principal de histocompatibilidad I (MHC I) y carencia de la expresión de MHC II.¹

Células madre de la pulpa dental

Las células DPSC, se encuentran en la cavidad interna de las piezas dentales; la cámara central de la cavidad dentaria se compone de un tejido suave infiltrado por una red de vasos sanguíneos y las ramificaciones nerviosas que emanan de la formación apical de la pieza dental. Este tejido suave se conoce como pulpa dental y se compone principalmente por células mesénquimales indiferenciadas (células madre multipotenciales), su morfología es fibroblastoide y se caracterizan por ser células adherentes en cultivo, figura 1.^{15,16}

Figura 1.

DPSC en cultivo *in vitro* aisladas de órganos dentarios, se observa su morfología fibroblástica típica y la formación de colonias circulares¹⁶



DPSC en cultivo *in vitro* aisladas de órganos dentarios, se observa su morfología fibroblástica típica y la formación de colonias circulares. Tomada de Gioventu S. *et al* 2012.¹⁶

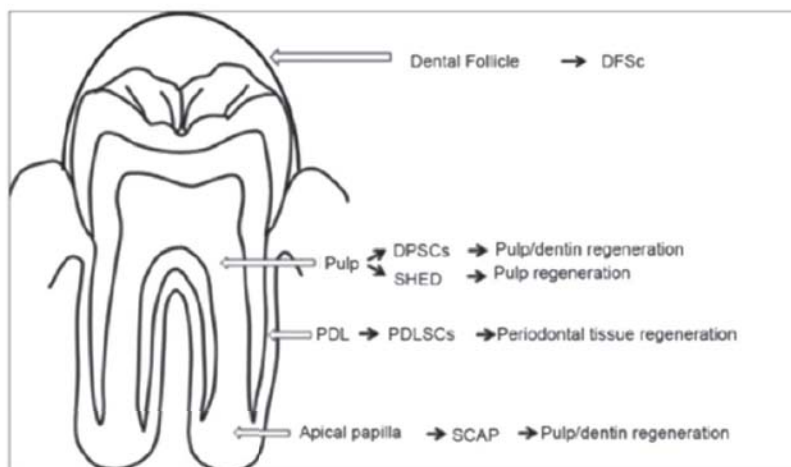
El tejido pulpar dental puede ser recuperado de las piezas dentales que son extraídas por procedimientos odontológicos de rutina y por previa recomendación médica, ya sea por razones de salud o estéticas, esto puede proceder a lo largo de la vida del individuo, al obtener cultivos de DPSC pueden criopreservarse, garantizando un recurso terapéutico a futuro.¹⁷ Otra situación que refuerza su uso es que hasta hoy las piezas dentales generalmente se consideran un producto de desecho biológico, por lo que es altamente viable su aprovechamiento como fuentes de

obtención de células madre mesénquimales consideradas útiles para el desarrollo de terapias en la medicina regenerativa en múltiples padecimientos como diabetes mellitus, enfermedades neurológicas, deficiencias óseas y de cartílago,¹⁸ sin consideraciones éticas mayores respecto a su obtención.

La función biológica de las células madre que se encuentran en la cámara pulpar consiste en la reparación de la dentina y el esmalte.¹⁹ En la figura 2, se ilustra los diversos tipos de células troncales dentales y la función de estas.

Figura 2.

Células troncales dentales. Tipos de células encontradas en un premolar, ubicación y función de estas



Células troncales dentales. Tipos de células encontradas en un premolar, ubicación y función de estas. Tomada de Ranganathan K. y Vidya L. 2012.²⁰

Odontogénesis

La odontogénesis es el proceso embrionario por el que las células ectodérmicas de la boca primitiva (estomodeo), forman una invaginación junto con el ectomesénquima para dar origen a los dientes.¹² Es de importancia conocer este proceso ya que a través de él se puede entender cómo es que los órganos dentarios contienen células mesénquimales.

De manera general se sabe que a partir del epitelio ectodérmico se forma el esmalte dental y del ectomesénquima se forma el complejo pulpodentinario, cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar. El desarrollo y formación del patrón coronario comienza en la sexta semana de vida intrauterina, cuando a partir del ectodermo se forma la lámina dentaria y la banda de tejido epitelial, esta es la primera evidencia del desarrollo de un órgano dentario. Durante la sexta semana del desarrollo embrionario, las células ectodérmicas basales del epitelio bucal se multiplican, lo que produce un engrosamiento a lo largo del borde libre de los futuros maxilares y mandíbula, que se introduce al ectomesénquima subyacente y da lugar a dos nuevas estructuras: la lámina vestibular y la lámina dentaria.¹³

Por otro lado, a partir de la lámina se forman en el ectomesénquima diez crecimientos epiteliales para la formación del maxilar y otros diez para la mandíbula correspondientes a los órganos dentarios deciduos o primarios, este proceso tiene lugar en la octava semana. Para el quinto mes de gestación, se formarán también los órganos dentarios permanentes.

Al principio de la séptima semana la lámina dentaria se alarga, en su extremo se forma un brote o botón llamado primordio dental, que da origen al esmalte. En esta etapa las células del ectomesénquima se encuentran condensadas por debajo del epitelio y alrededor del brote epitelial.¹⁴

En la décima semana, las células del primordio se multiplican de manera desigual al mismo tiempo que se forma una concavidad en su cara profunda, por lo que adquieren la forma de un casquete. Esta concavidad encierra una porción del ectomesénquima subyacente, que da origen a la papila dentaria, en la que quedan embebidas células troncales que en el futuro una parte de ellas formarán al complejo dentinopulpar. En esta etapa se observa el epitelio externo, el interno y el retículo estrellado. El epitelio externo está ubicado en la convexidad del órgano dentario, se conforma de células

cuboideas conectadas con la lámina dental a través de una porción de epitelio denominado pedículo epitelial.¹⁴

En las semanas 14 a la 18, el epitelio externo adquiere aspecto de plano simple, presenta invaginaciones que corresponden a brotes vasculares provenientes del saco dentario.

El epitelio interno se diferencia a ameloblastos, debajo del cual se encuentra la lámina basal ameloblástica con abundantes fibras de colágena que tienen la función de formar la conexión amelodentinaria. Al avanzar el desarrollo, los ameloblastos inducen a las células pluripotenciales de la papila dental a diferenciarse en odontoblastos y a secretar la matriz dentaria. Antes de que comience la dentinogénesis los ameloblastos sufren un cambio en la polaridad de sus organelos de tal manera que los núcleos se localizan distantes del odontoblasto. La actividad del ameloblasto es posterior a la secreción de las primeras capas de dentina.^{13,14}

El desarrollo continúa con la formación del folículo dentario, una vez que se han formado los bordes incisales, las cúspides dentarias y la presencia del depósito de esmalte sobre la dentina en desarrollo. El depósito de este tejido es aposicional y rítmico. Una vez que se ha depositado la matriz orgánica de la dentina y del esmalte, inicia la fase temprana de mineralización. Cuando la dentina es joven ya puede observarse la papila dental, en donde podemos encontrar células madre.¹³

Aislamiento y cultivo de las DPSC

Las células madre de pulpa dental humana se han obtenido por métodos basados en diversos experimentos e investigaciones,²¹ entre ellos encontramos el reportado por Raoof y colaboradores en el año 2014,²² el aislamiento y cultivo de las DPSC se realizó mediante tres metodologías: a) El tejido de la pulpa dental se colocó en digestión con colagenasa o enzima dispasa y se sembraron las células aisladas en placas de cultivo, b) El explante de pulpa dental se cortó en pequeños trozos de tejido sin digerir y se colocó directamente en las placas de Petri, c) Se puso en contacto la pulpa dental inicialmente con tripsina y luego se cortó el explante en pequeños trozos y se colocaron en placas de Petri para su crecimiento.

Ellos reportaron que estos cultivos crecieron en medio esencial mínimo (MEM), suplementado con 20% de

suero bovino fetal (FBS), a 37°C, con 5% de CO₂ y 90% de humedad en la incubadora de CO₂, como conclusión de estas metodologías se reportó que el tercer método da un mejor crecimiento celular con el logro de una confluencia del 60% en el plazo de 2 días de cultivo, por lo que recomiendan el tercer método.^{21,22}

Por otra parte Lin y colaboradores^{21,23} en el mismo año reportaron otro método de aislamiento en el que las células madre de la pulpa dental humana fueron extraídas de piezas dentales, se congelan y después se almacenan a -196°C en tanque de nitrógeno líquido durante 24 h. Durante la congelación, las células se suspendieron en medio de cultivo que contenía 10% de dimetilsulfóxido (DMSO), los resultados reportados sobre esta metodología fueron que cuando el medio de congelación no contenía DMSO las tasas de supervivencia de DPSC aumentaba una vez que se descongelaban y se cultivaban nuevamente.^{21,22} Dos años atrás, Gioventù y colaboradores,^{21,16} reportaron una metodología en la que estudiaron 4 dientes humanos enteros, que criopreservaron haciendo micro canales en el diente con la ayuda de rayo láser para ser almacenados a -80°C. Reportaron que este método ahorra tiempo en el aislamiento de células madre de pulpa dental antes de la crio preservación y por lo tanto reduce los costos iniciales y la carga de trabajo del procesamiento de las piezas dentales. Las células aisladas por este método no mostraron cambios en cuanto a morfología, viabilidad celular y tasa de proliferación normal, así como el mantenimiento del fenotipo mesenquimal similar a los de las células aisladas de los dientes frescos no crio conservados.

Ellos demostraron además que las DPSC aisladas, sin perforación láser, tienen una pérdida significativa de la viabilidad celular y la tasa de proliferación en comparación con los dientes crio preservados con las perforaciones.^{21,16}

Actualmente el desarrollo de protocolos de aislamiento ha permitido obtener DPSC de forma simplificada y ha agilizado los procesos de obtención.

Inmunotipificación del fenotipo mesenquimal en DPSC

El análisis fenotípico en CM se lleva a cabo mediante el estudio de la expresión de marcadores que son moléculas de superficie celular característicos de estas poblaciones celulares.²⁶ En el caso de las DPSC, estos análisis son útiles para la clasificación, el aislamiento, así como para dar seguimiento de sus estados en procesos de diferenciación, los cuales pueden ser visualizados por diversos métodos como la citometría de flujo,

inmunofluorescencia y por complejos magnéticos activados.²⁴

En el año 2006 la Sociedad Internacional de Terapia Celular (SCT, por sus siglas en inglés) define las propiedades que debe cumplir una célula para ser considerada como troncal, una de ellas es el presentar marcadores de superficie como CD73, CD90 y CD105 en una proporción $\geq 95\%$ y ausencia de antígenos hematopoyéticos $\leq 2\%$ como CD34, CD45, marcadores de monocitos, macrófagos y linfocitos B (25).

El objetivo de realizar este análisis, es verificar si las poblaciones celulares cultivadas de los órganos dentarios representan diferencias en su inmunofenotipo, además de obtener los porcentajes de expresión de estos marcadores y proceder a un reaislamiento si los porcentajes obtenidos no cumplen los criterios de la ISCT. El análisis de inmunofenotipo detallado se realiza más comúnmente mediante citometría de flujo usando los marcadores ya mencionados. Se han realizado estos análisis en DPSC los cuales muestran que estas células expresan además marcadores de células madre embrionarias (ES) Oct-4, Nanog y marcador mesodermal Vimentina, los cuales se midieron mediante inmunofluorescencia indirecta. El inmunofenotipado de las DPSCs ha revelado una fuerte expresión de marcadores de MSC (CD73, CD90 y CD105).²⁶

Para la realización de este análisis mediante citometría de flujo suelen utilizarse paneles de anticuerpos conjugados a fluorocromos y controles correspondientes a cada uno (controles de isotipo), con la finalidad de visualizar si existen problemas en la tinción de las muestras o fluorescencia inespecífica, también se utilizan células sin teñir, con el fin de visualizar la auto-fluorescencia celular. Se recomienda que las suspensiones celulares se realicen en solución reguladora de fosfatos (PBS) con albúmina sérica (BSA) al 0.1%, para evitar degradación de las membranas celulares.²⁷

La incubación con los anticuerpos o marcadores debe realizarse bajo las especificaciones del proveedor, comúnmente se recomienda alrededor de una hora, a temperatura ambiente, protegidas de la luz. Después de este proceso, por lo general, las muestras se lavan con PBS-BSA 0.1% con la finalidad de retirar el exceso de anticuerpo, posteriormente las células son analizadas en el citómetro teniendo en cuenta la longitud de onda de cada fluorocromo con el que se tiñó para observarlas en el canal de fluorescencia correspondiente a su rango

de longitud de onda, así visualizar la población celular y la presencia de marcadores de células madre para indagar y esclarecer sus características fenotípicas.²⁷

Transdiferenciación y microambientes artificiales

La transdiferenciación es un proceso en el que las células madre son capaces de cruzar el límite de la capa germinal de la que provienen, para formar tipos de células de capas germinales distintas. La concepción de transdiferenciación ha cambiado la noción de que las células madre multipotentes están restringidas en su potencia para formar las células de una capa germinal derivada, este proceso se lleva a cabo en las DPSC, ya que siendo estas de origen ectodérmico, pueden diferenciarse por ejemplo, hacia células pancreáticas cuyo origen es endodérmico, por otra parte, las DPSC también tienen la capacidad de ser clonógenas, ligado a la capacidad de auto-renovación, se les ha adjudicado el ser del tipo multipotentes,¹ han presentado plasticidad celular versátil y se ha reportado que pueden dar origen a estirpes celulares de tipo osteogénica, odontogénica, miogénica, adipogénica, neurogénica y melanocítica, e incluso se trabaja con transdiferenciación a células corneales, células de islotes del páncreas y células de tipo neuronal.^{30,31}

Esto pareciera dar una ventaja en cuanto a la capacidad multipotencial/pluripotencial ligado a la accesibilidad del tejido y al uso autólogo.³² Los procesos de transdiferenciación o diferenciación, están relacionados a la influencia de microambientes extracelulares en los cuales son manipuladas las células ya que, para que una célula sea funcional en la ingeniería de tejidos, debe seguir ciertos criterios: no ser inmunogénica, ser de rápida y fácil expansión en cultivos y ser accesible con mínima morbilidad para el sitio donante, estas características responden al microambiente y sitio donde se fabrica dicho órgano o tejido, de esta forma se pueden establecer modelos tridimensionales con el uso de biomateriales o las técnicas de cultivo, tomando en cuenta si se trata de trasplantes autólogos, heterotrópicos, etc.^{33,34}

El proceso de transdiferenciación conlleva un cambio en el fenotipo, ya que hay pérdida tanto de marcadores específicos como de funciones referentes al tipo celular de origen así como la adquisición de marcadores y función del otro tipo celular.³³ La investigación sobre cómo ocurre el fenómeno aún sigue descifrándose, se ha mencionado que puede suceder por una regresión a un estado primitivo, perdiendo la diferenciación (de-diferenciación), seguido de una re-diferenciación

hacia un nuevo linaje celular, y el microambiente en el que se encuentren las células troncales adultas es un detonante para inducir una reprogramación genética y/o epigenética derivada de la exposición a los diversos factores inductores con el objetivo de iniciar la cascada de expresión génica que permita el reclutamiento celular, la diferenciación, la producción de matriz y el ensamblaje ordenado de estructuras para la regeneración de tejidos, estas estrategias genéticas se han mejorado durante los últimos años.^{33,35}

Los microambientes que se crean en los procesos de diferenciación o transdiferenciación, en muchos casos, implica una estrategia de preparación genética mediante el uso de proteínas, hormonas, sustancias químicas y diversos factores para propiciar que se lleve a cabo la inducción al tipo tisular mediante estímulos con estas moléculas para iniciar una cascada de expresión génica que permita el reclutamiento celular, la producción de matriz y el ensamblaje ordenado de estructuras para la regeneración de tejidos, buscado mediante la activación de los sitios deseados y que el tratamiento clínico que se tiene como objetivo pueda darse. Los procesos de inducción de diferenciación o transdiferenciación mediante la manipulación génica celular se pueden dividir en no virales y virales, para esta última, un ejemplo es mediante el uso un adenovirus para transportar los genes con una buena eficiencia; para las modalidades no virales podemos mencionar la transferencia génica mediada por genes liposómicos, sin embargo, han sido poco utilizadas por su baja eficiencia.^{34,36}

El proceso de transdiferenciación también está relacionado a los fenómenos de fusión celular, en el caso de las células troncales mesénquimales encontramos una población celular no homogénea y no son poblaciones originadas a partir de clonas individuales, por lo que hay investigaciones al respecto para avanzar en este tema y así entender la función de los genes implicados en la proliferación y la diferenciación celular, este conocimiento será fundamental en el diseño de las nuevas estrategias para el campo de la regeneración tisular y la terapia celular sobre todo tras la apertura en el abanico de nuevas fuentes de células troncales, como son las dentales, que se prospectan como células mesénquimales con potencial para la regeneración tisular con capacidad para transdiferenciarse en condiciones apropiadas, es por ello que se tiene interés en la gestión de estrategias de proliferación y diferenciación con microambientes determinados tanto *in vitro* como *ex vivo* con una clara recombinación de bases proteicas y factores de crecimiento exógenos que ofrezcan una alternativa funcional para mejorar los tratamiento de enfermedades crónico degenerativas, al igual que otros padecimientos.^{34,35}

Pese a las nuevas visiones y las estrategias que buscan esta transdiferenciación, es imprescindible demostrar que en realidad las células con las que se trabaja son células madre aisladas a nivel clonal, ya que los tejidos de los cuales se obtienen son complejos y por tal contienen diversos tipos celulares que incluyen células comprometidas con linajes mesenquimatosos, endoteliales y hematopoyéticos, por ello no es posible dar por hecho que se cuenta con células madre de un tipo de tejido. Es imprescindible asegurar que los métodos que se siguen son los adecuados para obtener una inducción efectiva para que se logre una transdiferenciación, involucrando controles de proceso, desde las condiciones básicas de esterilidad y seguridad para el cultivo celular hasta los protocolos de diferenciación o transdiferenciación para que no se vea reflejada ninguna alteración en el crecimiento celular para lograr la estirpe que se desea y que esto sea totalmente reproducible con el rigor científico que conlleva.^{30,34}

Terapia celular

Las “terapias celulares” utilizan injertos de células o tejidos para tratar enfermedades o lesiones. Los objetivos de las terapias con células madre suelen centrarse en el reemplazo celular, es decir, la sustitución de las células dañadas por células nuevas y funcionales obtenidas *in vitro* o bien, mediante el enriquecimiento ambiental, es decir, para apoyar la regeneración de algún órgano o tejido dañado en el organismo.²⁸ En los últimos 20 años, la tecnología y aplicaciones terapéuticas con células madre se han convertido en una opción en la investigación y en el tratamiento de enfermedades crónicas, como padecimientos neurodegenerativos y diabetes mellitus por ejemplo.²⁸

A pesar del carácter destructivo de estas enfermedades, el número de individuos afectados y los costos de atención médica superan los miles de millones de dólares, existe una impresionante falta de opciones de tratamiento.²⁸ En nuestro país se prevé que el costo de la atención de las enfermedades crónicas signifique mayores impresiones financieras a todas las instituciones de salud pública en cuanto a enfermedades como cáncer, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares.²⁹

Recientemente, las terapias celulares han ganado mayor atención como posible nueva terapia. El análisis de la literatura científica publicada demuestra que <2% de todos los documentos por campo de enfermedad, están dirigidas a la investigación en la aplicación de células madre. Sin embargo, es probable que estas cifras aumenten a medida que avanza el campo de la terapia celular.²⁸

El injerto de células madre pueden ser extraídas del mismo paciente y colocarse en el órgano o sistema dañado que se desea regenerar, es decir, un trasplante autólogo, por otra parte la investigación en esta área y de la medicina regenerativa, también se ha enfocado en dirigir la diferenciación celular imitando las señales existentes en el desarrollo embrionario para generar *in vitro* células especializadas a partir de las CM.

Aplicaciones de las células madre de pulpa dental en enfermedades crónicas degenerativas

Actualmente la fuente de obtención de células madre más común es la extracción de médula ósea y de tejido adiposo. Sin embargo, la obtención de células madre de los órganos dentarios, en específico de la cámara pulpar, ha sido en los últimos años una fuente con gran potencial ya que se encuentran en abundancia y son de fácil obtención debido a que las piezas dentales se consideran desechos biológicos, por lo que resulta sencillo encontrar donadores de las mismas, además no se requiere una cirugía mayor para la extracción de las piezas dentales, sin embargo es importante que las piezas se encuentren en buen estado, es decir, que no presenten infecciones o contaminación bacteriana, picaduras, caries, puesto que estas condiciones comprometen el potencial y supervivencia del tejido pulpar dental.^{21, 43} Por otro lado, se han realizado estudios donde a partir de estas se ha logrado obtener células beta pancreáticas con la capacidad de secretar insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus, también se han obtenido cardiomiocitos, para terapia en enfermedades cardiovasculares, condrocitos y osteocitos en terapias para la regeneración ósea, además han sido un gran recurso en áreas de la ingeniería de tejidos en la obtención de tendón,^{37,38} terapia celular en enfermedad de Alzheimer,³⁹ se han obtenido células neuronales a partir de la inducción de estas células madre,⁴⁰ la reparación del nervio retiniano y sistema nervioso central,⁴¹ también se ha descubierto que el trasplante de células madre de pulpa dental suprime la inflamación del nervio ciático cuando son colocadas en esta región y mejora la poli neuropatía diabética.⁴²

En la tabla 1, se resumen algunas de las aplicaciones de las células madre de pulpa dental en enfermedades crónicas degenerativas, recientemente, la investigación con este tipo de células se ha enfocado en obtener células especializadas que desempeñen una función particular, es decir, muchas investigaciones se han dirigido a encontrar protocolos para guiar el desarrollo *in vitro* de tipos celulares que desempeñen funciones del organismo que en ciertos padecimientos se ven afectados; por ejemplo,

en el caso de la diabetes mellitus insulino dependiente, se ha propuesto el desarrollar células beta productoras de insulina obtenidas de la diferenciación de células madre de pulpa dental; en el año 2007, se llevó a cabo el primer ensayo clínico que evaluó el trasplante de células madre como una vía viable, segura y eficaz para el tratamiento de diabetes tipo 1, fue realizado por el Dr. Julio C. Voltarelli

y sus compañeros investigadores,³⁷ otras aplicaciones de las células madre, han tenido lugar en enfermedades neurodegenerativas, también estas células madre han sido útiles en el estudio de los trastornos neuro-genéticos ya que a partir de ellas se han logrado obtener y caracterizar células de tipo neuronal.⁴⁴

Tabla 1.
Aplicaciones terapéuticas de las células madre de la pulpa dental.^{21,37}

Odontología	Reemplazo biológico de dientes perdidos. Incluye la generación de una raíz y un ligamento periodontal con suministros de nervio y sangre.
Neurología	Tratamiento de lesión del nervio periférico. Las células de pulpa dental se trasplantaron en geles de colágeno y se infundieron dentro de un tubo de silicio, colocado dentro de una separación de 7 mm en la rama bucal del nervio facial de rata. Las células de pulpa dental formaban vasos sanguíneos y tejido mielinizante, además contribuyeron a la promoción de la regeneración nerviosa.
Angiología	Se estimuló la vasculogénesis como un tratamiento potencial para pacientes con isquemia y pacientes propensos a sufrir infarto al miocardio.
Endocrinología	Obtención a partir de la diferenciación <i>in vitro</i> de células funcionales en la producción y almacenamiento de glucógeno y producción de urea

Actualmente se realizan estudios para evaluar la seguridad y la viabilidad de la terapia autóloga de células madre de la pulpa dental en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular,⁴⁵ así como la relación de la senescencia celular con su potencial de diferenciación y la edad del donante, se ha concluido que la senescencia perjudica la proliferación y el potencial de diferenciación de las DPSC, así como la edad del donante, es un factor importante que afecta su uso para la regeneración dentaria.⁴⁶

Por otra parte, en nuestro país se está trabajando en el aislamiento de estas células con el propósito de crear protocolos de diferenciación para la obtención de células especializadas, así como técnicas estandarizadas para la extracción y cultivo de las mismas.

Las múltiples aplicaciones de las DPSC, otorgan grandes ventajas y potencial para tratar diversos padecimientos crónicos ofreciendo un control permanente en el caso de algunas enfermedades, en particular el caso de diabetes mellitus y algunas cardiopatías, sin embargo es necesario incrementar esfuerzos en estas líneas de investigación ya que aún existen muchas preguntas sin respuestas en

los estudios pre-clínicos y clínicos para implementar protocolos eficaces, seguros y regularizados de esta clase de terapia en seres humanos.

Perspectivas

El estudio de las DPSC abre camino en la investigación en áreas como bioingeniería de tejidos y terapia celular en enfermedades crónico degenerativas, el crecimiento en estas áreas médico-biotecnológicas podría poner al alcance de los pacientes una cura efectiva y avances significativos en la calidad de vida.

Agradecimientos

Reconocemos el apoyo del Hospital Civil de Guadalajara “Juan I. Menchaca”, así como el Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social SS/IMSS/ISSSTE-CONACYT. -2014-01-233146.

Correspondencia

*M.C. Flor Yohana Flores Hernández Investigador del Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del estado de Jalisco, A.C., Av. Normalistas 800 Col Jardines Alcalde C.P.44270, 3345 5200 Ext. 1328 fflores@ciatej.mx.

Referencias bibliográficas

1. Mata-Miranda M, Sánchez-Monroy M, Vázquez-Zapién G. *Investigación básica con células madre pluripotentes en la Escuela Médico Militar*. Perinatología y reproducción humana. 2014. (27):3 194-199.
2. Takeuchi H, Nakatsuji N, Suemori H. *Endodermal differentiation of human pluripotent stem cells to insulin-producing cells in 3D culture*. Nature, Scientific reports. 2014. 4:4488. p. 1-9.
3. Organización Mundial de la Salud [internet] México: OMG [fecha de actualización 2016] [fecha de acceso: 03 diciembre 2016]. Disponible en: http://www.who.int/topics/chronic_diseases/es/
4. Ledesma-Martínez E, Mendoza-Núñez VM, Santiago-Orsorio E. *Mesenchymal Stem Cells Derived from Dental Pulp: A Review.*, Stem Cells. 2016. 12p
5. Iohara K, Zheng L, Ito M, Tomokiyo A, Matsushita K, Nakashima M. *Side population cells isolated from porcine dental pulp tissue with self-renewal and multipotency for dentinogenesis, chondrogenesis, adipogenesis, and neurogenesis*. Stem Cells. 2006. 24: 2493-503.
6. Masthan KMK, Leena SS, Aravindh BS, Gopalakrishnan T. *Mystery inside the thooth: the dental pulp stem cells.*, Journal of clinical and diagnostic research Dentistry section. 2013. Vol-7(5): 945-947.
7. Gimeno L, Ho Hyon S, Argibay F, et al. *Terapia celular para el tratamiento de la diabetes: más allá de las células madre*. MEDICINA Buenos Aires. 2011. 71:0025-7680. p. 267-273.
8. Giraldo J, Madero C, Ávila M, Cuneo S, López C, Aparicio A. *Artículo de revisión células madre*. Revista Colomb Obst Gin. 2009. 54: 87-95.
9. Orbay H, Tobita M, Mizuno H. *Mesenchymal stem cell isolated from adipose and other tissues: basic biological properties and clinical applications*. Stem cells. 2012. 1:9.
10. Acevedo-Toro A, Cortés-Márquez M. *Células madre: generalidades, eventos biológicos y moleculares.*, IATREIA. 2008. (21):3. P. 292-306.
11. Trounson A, DeWitt DN. *Pluripotent stem cells progressing to the clinic.*, SCIENCE AND SOCIETY. Nature. 2016. Vol.17: 194-200.
12. Sperber G. *The genetics of odontogenesis: implications in dental anthropology and palaeo-odontology*. ResearchGate. 2006. 17:1, ISSN 1096-9411.
13. Avery JK, Chiego DJ. *Principios de histología y embriología bucal*. Tercera Edición. Editorial Elsevier. 2007. Mosby. España
14. Sperber G. *The genetics of odontogenesis: implications in dental anthropology and palaeo-odontology*. Transactions of the Royal Society of South Africa. 2010. 61:2, 121-125
15. Shang yao S, Masako M, Byoung M, Pamela G. *The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures*. Research Gate. 2005. DOI: 10.1111.
16. Gioventu S, Andriolo G, Montelatici E, Bonino F, et al. *A Novel Method for Banking Dental Pulp Stem Cells*. Transfusion and Apheresis Science. 2012. 47, 199-206.
17. Potdar PD, Jethmalani YD. *Human dental pulp stem cells: Applications in future regenerative medicine*. World Journal of stem cells. 2015. 7(5): 839-851.
18. Huang AH, Snyder BR, Cheng PH, Chan AW. *Putative dental pulp-derived stem/stromal cells promote proliferation and differentiation of endogenous neural cells in the hippocampus of mice*. Stem Cells 2008; 26:2654-2663.
19. Tziafas D. *The future role of a molecular approach to pulp-dentinal regeneration*. Caries Res 2004. 38:314-20.
20. Ranganathan K, Vidya L. *Stem cells of the dental pulp*. Indian Journal of dental research. 2012 23(4): 558.
21. Aljamie M, Lujain A, Rawan N, Elsayed L. *Dental Pulp Stem Cells, a New Era in Regenerative Medicine: A Literature Review*. Open Journal of Stomatology. 2016. 6, 155-163.
22. Raoof M, Yaghoobi M, Ali D, Kamal A, Behnam E, Mehdi A. et al. *A Modified Efficient Method for Dental Pulp Stem Cell Isolation*. Dental Research Journal (Isfahan). 2014. 11, 244-250.
23. Lin SL, Chang WJ, Lin CY, Hsieh SC, Lee SY, Fan KH, et al. *Static Magnetic Field Increases Survival Rate of Dental Pulp Stem Cells during DMSO-Free Cryopreservation*. Electromagnetic Biology and Medicine. 2015. 34, 302-308.
24. Nagano K, Yoshida Y, Isobe T. *Cell surface biomarkers of embryonic stem cells*, Proteomics. 2008; 8: 4025-35.
25. Arévalo-Romero AJ, Páez-Guerrero DM, Rodríguez-Pardo VM. *Células madre mesenquimales: características biológicas y aplicaciones clínicas*. Publicación científica en ciencias biomédicas. 2007. Vol. 5. 1794-2470.
26. Ponnaiyan D, Bhat KM, Bhat GS. *Comparison of immunophenotypes of stem cells from human dental pulp and periodontal ligament*. International Journal Immunopathol. Pharmacol. 2012. 25(1):127-34.
27. Ducret M†, Fabre H†, Degoul O, Atzeni G, McGuckin C, Forraz N, et al. *Immunophenotyping Reveals the Diversity of Human Dental Pulp Mesenchymal Stromal Cells In vivo and Their Evolution upon In vitro Amplification*. Frontiers in Physiology. 2016. 7:(512) 1-10.
28. Lunn SJ, Sakowski SA, Junguk H, Feldman EL. *Stem Cell Technology for Neurodegenerative Diseases.*, NIH Public Access. 2011. 70(3): 353-361.
29. Plan nacional de salud Jalisco. Secretaría de Salud Jalisco. 2013-2018.

30. Kumar A, Narayanan K, Chaudhary RK, Mishra S, Kumar S, Vinoth KJ, et al. *Current Perspective of Stem Cell Therapy in Neurodegenerative and Metabolic Diseases*. Mol Neurobiol [Internet]. Molecular Neurobiology; 2016;1-21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-016-0217-4>.
31. Cao Y, Song M, Kim E, Shon W, Chugal N, Bogen G, et al. *Pulp-dentin Regeneration*. J Dent Res [Internet]. 2015;94(11):1544-51. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022034515601658>
32. Vargas L, Oropeza M, Cano P. *Células pluripotenciales de la pulpa dental humana*. Odontol Actual. 2014;4-14.
33. Weissman IL, Anderson DJ, Gage F. *Stem and progenitor cells: Origins, and Transdifferentiations*. Cell Developmental Biol. 2001;387-403.
34. Venezolana S. Claves P. Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatria. 2005;5-7.
35. Beltrán O, Quintero L, Chaparro O. *Plasticidad y transdiferenciación en células stem adultas: revisión; Plasticity and transdifferentiation in adults stem cell: review*. Rev MED [Internet]. 2005;13(1):10-6. Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=432198&indexSearch=ID>
36. Bakopoulou A, Kritis A, Andreadis D, Papachristou E, Leyhausen G, Koidis P, et al. *Angiogenic Potential and Secretome of Human Apical Papilla Mesenchymal Stem Cells in Various Stress Microenvironments*. Stem Cells Dev [Internet]. 2015;24(21):2496-512. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26203919> <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/scd.2015.0197>
37. Chen Y, He S, Yan F, Zhou P, Luo K, Zhang Y, Xiao Y, Lin M. *Dental pulp stem cells express tendon markers under mechanical loading and are a potential cell source for tissue engineering of tendon-like tissue*. International Journal of Oral Science (Nature). 2016. 1-10.
38. Theocharidou A, Bakopoulou A, Kontonasaki E, Papachristou E, Hadjichristou C, Bousnaki M, et al. *Odontogenic differentiation and biomineralization potential of dental pulp stem cells inside Mg-based bioceramic scaffolds under low-level laser treatment*. Lasers Med Sci., Springer. 2016. DOI 10.1007/s10103-016-2102-9.
39. Nermeen EM, Bellah A, Masashi M, Yujiro H, Misako N. *Therapeutic Potential of Dental Pulp Stem Cell Secretome for Alzheimer's Disease Treatment: An In Vitro Study*. Stem Cells International. 2016. 1-11 p.
40. Zhang J, Lu X, Feng G, Gu Z, Sun Y, Bao G, et al. *Chitosan scaffolds induce human dental pulp stem cells to neural differentiation: potential roles for spinal cord injury therapy*. Cell Tissue Res. Pubmed. 2016. 366(1):129-42.
41. Mead B, Logan A, Berry M, Leadbeater W, Scheven BA. *Dental Pulp Stem Cells: A Novel Cell Therapy for Retinal and Central Nervous System Repair*. Stem Cells. 2016. 0:0 1-7.
42. Omi M, Hata M, Nakamura N, Miyabe M, Kobayashi Y, Kamiya H, et al. *Transplantation of dental pulp stem cells suppressed inflammation in sciatic nerves by promoting macrophage polarization towards anti-inflammation phenotypes and ameliorated diabetic polyneuropathy*. Pubmed., Diabetes investigation. 2016. 7(4):485-96.
43. Agrafioti A, Taraslia V, Chrepa V, Lymperi S, Panopoulos P, Anastasiadou E, et al. *Interaction of dental pulp stem cells with Biodentine and MTA after exposure to different environments*. J Appl Oral Sci. 2016. 24(5):481-486.
44. Young F, Telezhkin V, Youde S, Langley M, Stack M, Kemp P, et al. *Clonal Heterogeneity in the Neuronal and Glial Differentiation of Dental Pulp Stem/Progenitor Cells*. Stem Cells International. 2016. 1-10 p.
45. Nagpal A, Kremer KL, Hamilton-Bruce MA, Kaidonis X, Milton AG, Levi C, et al. *TOOTH (The Open study Of dental pulp stem cell Therapy in Humans): Study protocol for evaluating safety and feasibility of autologous human adult dental pulp stem cell therapy in patients with chronic disability after stroke*. Pubmed. 2016. 11(5):575-85.
46. Yi Q, Liu O, Yan F, Lin X, Diao S, Wang L, et al. *Analysis of Senescence-Related Differentiation Potentials and Gene Expression Profiles in Human Dental Pulp Stem Cells*. Cells Tissues Organs. 2016. 203:1.

Artículo de revisión

Deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

(1) Alatorre-Salas M.A. (1), González-Bizarro J.I. (1), López-Venegas I.F. (2), Rojo-Contreras W.

(1) Médicos Pasantes en Servicio Social de la Lic. en Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, México, (2) Doctora en Ciencias Médicas, Profesora de Clínica Médica del Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, México.

Resumen

La deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), es el defecto enzimático más común en los seres humanos, alrededor de 400 millones de personas padecen esta enfermedad, siendo esta deficiencia uno de los trastornos con mayor heterogeneidad genética con más de 400 mutaciones. Su forma de herencia se encuentra ligada al cromosoma X. El gen G6PD posee poco más de 20 kilo bases (kb) de longitud y se encuentra formado por 13 exones y 12 intrones. La G6PD es requerida para catalizar la primera reacción de la vía pentosa fosfato. La actividad de esta enzima genera la desintoxicación de peróxido de hidrógeno y la producción de NADPH. La baja producción de enzima funcional compromete la viabilidad del eritrocito y lo vuelve propenso a hemólisis. La gran mayoría de pacientes son asintomáticos, aunque diferentes situaciones, dietéticas, terapéuticas, infecciosas, pueden disparar episodios hemolíticos de gravedad variable.

Palabras clave: Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, G6PD, anemia.

Abstract

The deficiency of the enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) is the most common enzyme deficiency in humans; about 400 million people suffer from this disease, this deficiency being one of the most genetically heterogeneous disorder over 400 mutations. Its mode of inheritance is X-linked. The G6PD gene has just over 20 kilo bases (kb) in length and is composed of 13 exons and 12 introns. G6PD is required to catalyze the first reaction of the pentose phosphate pathway. The activity of this enzyme generates hydrogen peroxide detoxification and NADPH production. The low production of functional enzyme compromises the viability of the erythrocyte and becomes prone to hemolysis. The vast majority of patients

are asymptomatic, but different situations, diet, therapy, infectious diseases, can trigger hemolytic episodes of varying severity.

Key Words: Glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD, anemia.

Introducción

La deficiencia de la enzima G6PD se identificó en 1956, su determinación cromosómica se conoció en 1958¹ y las variantes electroforéticas se demostraron en 1962, reflejando la importancia genética, clínica y bioquímica del polimorfismo del gen G6PD.² La deficiencia de G6PD es, casi siempre, un padecimiento asintomático, que manejado correctamente, poco limita la calidad y expectativa de vida del paciente, aunque la ausencia completa de G6PD es incompatible con la vida.

Muchos países han incluido a la deficiencia de G6PD en programas de tamizaje genético neonatal, dado que la formación de bilirrubina no conjugada puede producir ictericia nuclear, una de las principales causas de retardo mental y muerte en los neonatos.

Epidemiología

La deficiencia de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es la eritroenzimopatía congénita más frecuente en el mundo, alrededor de 400 millones de personas padecen esta enfermedad, lo que es igual al 10% de la población mundial.³

La prevalencia en México es de 0.95%, aunque en algunos países en los que prospera el Plasmodium (paludismo), como en la República Democrática del Congo, tiene prevalencia del 25%, siendo superados por los judíos kurdos con el 70%.⁴

Con mayor frecuencia en las regiones tropicales y subtropicales.⁵ Se estima que 10% de la población mundial porta un gen deficiente de G6PD.⁶ Las poblaciones con mayores proporciones de afectados van desde 5% hasta 30%, y se encuentran en África, Asia, Medio Oriente, Mediterráneo y Papuasía (Nueva Guinea).^{7,8} El 90% de los afectados son de sexo masculino.⁹ Los principales afectados en Estados Unidos son los varones negros, población que alcanza una prevalencia de 10%.

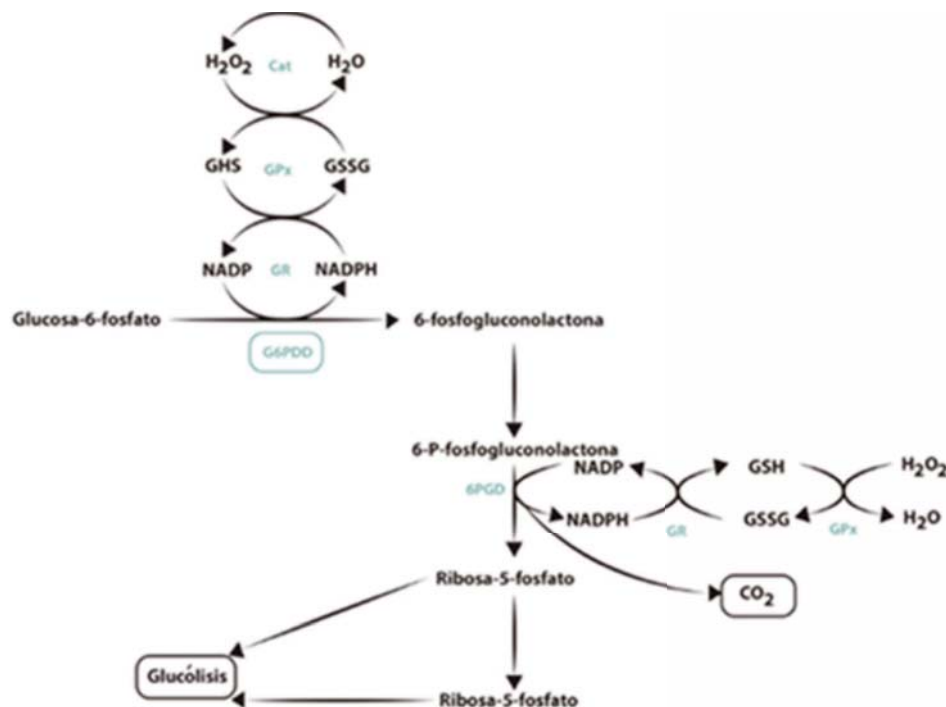
Características Bioquímicas

Estructura de la enzima: La enzima G6PD se encuentra en todos los organismos vivos y en los mamíferos es citoplasmática.

El monómero de la G6PD consta de 515 aminoácidos con un peso molecular de 59,256 daltons. La enzima activa consiste de subunidades idénticas que forman dímeros y tetrámeros, la proporción de las dos formas depende del pH,¹⁰ contiene un sitio de unión a nicotinamida-adenina-dinucleotidofosfato (NADP),¹¹ y así la agregación de los monómeros inactivos a la forma de dímeros catabólicamente activos requiere de la presencia de NADP;¹² éste se une a la enzima, como componente estructural y como sustrato para la reacción.

Función de la enzima: La G6PD cataliza el paso de entrada de glucosa 6-fosfato (G6P) en la vía de las pentosas fosfato, específicamente en la de la hexosa monofosfato, reacción que produce oxidación de la glucosa 6 fosfato a 6 fosfogluconolactona, reduciendo NADP a NADPH (figura 1).

Figura 1.
Vía Pentosa Fosfato



Fuente: (Cappellini MD, Fiorelli G. (2008). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. The Lancet Journal; 64-74).

En el glóbulo rojo, este paso anaeróbico en el metabolismo de la glucosa es la única fuente de NADP reducido (NADPH), el cual es requerido para la acción normal de la metahemoglobina reductasa y el mantenimiento de un nivel adecuado de glutatión reducido.¹³ La glutatión

peroxidasa remueve el peróxido del eritrocito;¹⁴ el glutatión reducido sirve como sustrato para esta enzima y debido a que NADPH es esencial para la reducción del glutatión oxidado, es un factor esencial en las cadenas de reacción que defienden al glóbulo rojo del peróxido.¹⁵

Los glóbulos rojos son una fuente rica de catalasa, pero esta enzima es relativamente ineficiente en la remoción de bajos niveles de peróxido. Además, tiene la habilidad para unir fuertemente a NADPH¹⁶ y la forma inactiva es reactivada por NADPH. Por tanto, la actividad de la vía de las hexosas sirve para remover el peróxido no sólo a través de la acción de la glutatión peroxidasa si no también activando las catalasas.¹⁷ Por tanto, ambas enzimas sirven como un mecanismo de base la una para la otra.

Deficiencia de la enzima: La deficiencia de la enzima provoca un daño oxidativo irreversible en el eritrocito causando su muerte. La vida media de esta enzima es de 60 días y refleja paso a paso la edad del glóbulo rojo, ya que éste es incapaz de formar nuevas moléculas proteicas y es por esto que el reticulocito tiene cinco veces más actividad enzimática que los glóbulos senescentes.¹⁸

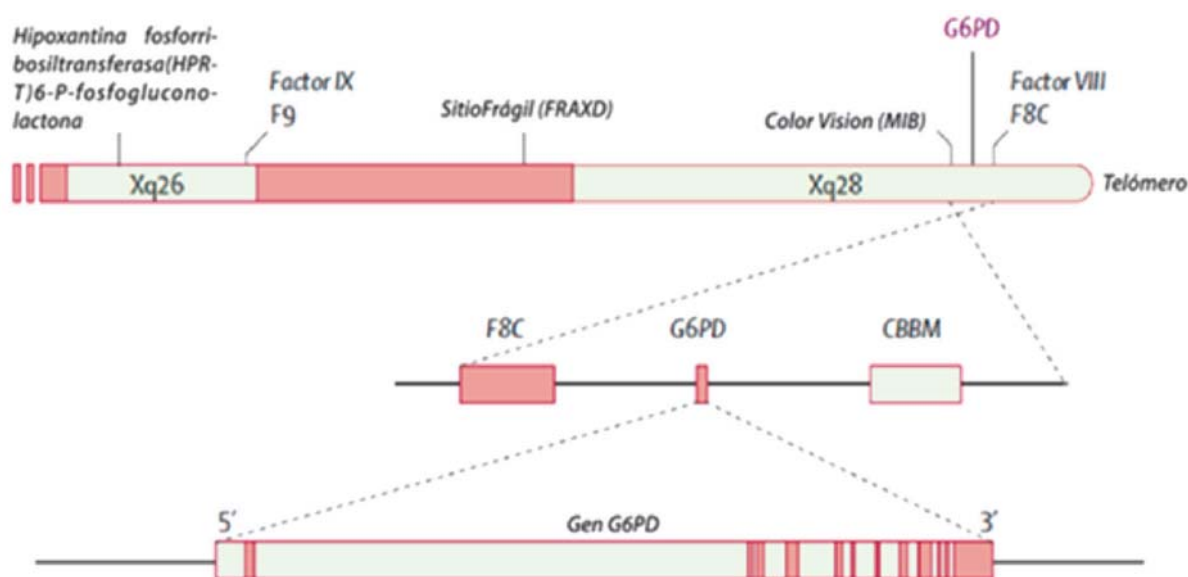
La deficiencia de la G6PD es la anormalidad enzimática más común asociada con anemia hemolítica,

manifestándose más en los glóbulos rojos por tener una larga vida sin núcleo y porque contienen proteasas que degradan la enzima mutante más que las proteasas de otros tejidos.

Características del gen G6PD

El gen G6PD (figura 2) está localizado en la región telomérica del brazo largo del cromosoma X (Xq28),¹⁹ cerca del sitio donde se encuentran los genes para la visión a color, Hemofilia A y el Síndrome de X frágil.²⁰ El gen G6PD fue clonado en 1986,²⁰ está compuesto por 13 exones y 12 intrones, abarcando casi 20 kb en total; dicho gen codifica para 515 aminoácidos.¹⁹ Los exones tienen tamaños que varían entre 38 y 236 pares de bases; el primer exón tiene una secuencia no codificante y los intrones son pequeños, excepto el intrón 2 (11 kb). En el extremo 5' del gen existe una isla rica en CpG, la demetilación diferencial de algunos CpG se asocia con la expresión del gen en el cromosoma X activo.²¹

Figura 2.
Localización del Gen de la G6PD en el cromosoma X



Fuente: (Cappellini MD, Fiorelli G. (2008). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. The Lancet Journal; 371: 64-74).

Este gen ligado al cromosoma X es uno de los más altamente polimórficos del genoma humano. Dicho esto, no todas las mutaciones son polimórficas y de importancia para la salud.²² En 1967 la Organización Mundial de la Salud realizó algunas recomendaciones

iniciales para la caracterización bioquímica de la deficiencia de G6PD, de acuerdo a las propiedades fisicoquímicas (termosensibilidad y comportamiento cromatográfico) y variantes cinéticas,¹⁹ lo cual ha permitido identificar al menos 450 variantes de la

deficiencia enzimática,²¹ de las cuales 100 de ellas son polimórficas en varias poblaciones humanas. Las variantes polimórficas mejor conocidas son la G6PD Mediterránea, la variante Africana (G6PD A-) y las variantes orientales. Por otro lado también se pueden

encontrar variantes esporádicas, caracterizadas por anemia hemolítica crónica no esferocítica.²¹

Estas variantes pueden ser clasificadas en cinco grupos en función de las características enzimáticas así como de las manifestaciones clínicas.¹⁹

Clases de deficiencia de G6PD	
Clase I	Deficiencia severa, asociado a anemia hemolítica crónica no esferocítica
Clase II	Deficiencia severa (actividad residual 1-10%), asociado con anemia aguda
Clase III	Deficiencia moderada (Actividad residual 10-60%)
Clase IV	Actividad Normal (60-150%)
Clase V	Actividad incrementada (>150%)

García N, Romo E, Luque F, Torres M, Arámbula E. (2014). Panorama de la deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa en México; Revista Iberoamericana de Ciencias; 1(2): 31-40.

La deficiencia de G6PD se produce por varios mecanismos genéticos como: deleciones, mutaciones puntuales y sustituciones que afectan la transcripción, procesamiento o estructura primaria de la enzima, lo que funcionalmente lleva a una disminución de la actividad enzimática.²³ De acuerdo a Fonseca y cols, una de las características más importantes del gen G6PD es la gran cantidad de mutaciones que lo afecta, produciendo enzimas con actividad o cantidad anormal. En la actualidad han sido reportadas cerca de 140 mutaciones.¹⁹ La mayoría de las cuales, son sustituciones de una sola base.²²

Tipo de herencia

La deficiencia de G6PD se descubrió por primera vez en sujetos afroamericanos, el hecho de que parecía estar limitado a un grupo étnico hizo pensar que tenía una base genética.²⁴

La deficiencia de la G6PD es una enfermedad genética que tiene un patrón de herencia ligado al cromosoma X. Las mujeres pueden por lo tanto, ser homocigotas o heterocigotas, mientras que los hombres son heterocigotos. Las mujeres heterocigotas tienen una población mixta de eritrocitos, debido a la inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X, proceso conocido como lionización. Una de la población de eritrocitos es G6PD deficiente; la otra tiene una función G6PD normal.²⁰

Patogenia

El déficit de G6PD genera susceptibilidad aumentada de los eritrocitos ya que se sobrepasa la capacidad antioxidante de los eritrocitos ante estímulos oxidativos,

algunos de esos estímulos son: la interacción hemoglobina y O₂, peróxido de hidrogeno, las infecciones, una ácidos metabólica, la exposición a algunos fármacos o sustancias químicas y el consumo de habas.

Los agentes oxidativos producen metahemoglobina, por lo que las proteínas intracelulares del eritrocito se oxiden y agreguen para formar los denominados corpúsculos de Heinz, lo cual confiere una mayor rigidez al eritrocito, ocasionándose hemólisis intravascular y extravascular por lesión de la membrana del hematíe.²³

Manifestaciones Clínicas

Al parecer la morbilidad relacionada a la deficiencia de G6PD se manifiesta solo cuando existe estrés oxidativo, por lo que se plantea que en ausencia de factores desencadenantes de crisis hemolíticas la enfermedad no se manifiesta,²³ por lo tanto la gran mayoría de los pacientes que cursan con deficiencia de G6PD son asintomáticas y sólo se manifiesta la enfermedad cuando éstos son expuestos a estímulos oxidativos que desencadenan la hemólisis masiva intravascular. Es por esto que muchas personas que padecen este desorden lo ignoran.

Clínicamente la variante A- causa una clínica poco grave debido a que la G6PD del eritrocito pierde su función luego de 50 a 60 días de circulación y sólo 20% a 30% de los eritrocitos deficientes sufren hemólisis, mientras que la mutación mediterránea, o B-, causa una clínica muy grave porque la G6PD del eritrocito pierde su función mucho más rápidamente (5 a 10 días de circulación) y la mayoría de eritrocitos deficientes llegan a sufrir hemólisis.²⁶

La expresión clínica entonces resulta de la interacción de las propiedades moleculares de cada variante de G6PD con factores exógenos y posiblemente factores genéticos adicionales específicos para determinadas poblaciones.²⁶

Ictericia neonatal

La causa de ictericia neonatal no está clara. Los infantes con ictericia neonatal no tienen antecedentes de exposición a fármacos, una de las causas es la transferencia a través de la placenta de fármacos y compuestos químicos tomados por la madre. Generalmente, la variante enzimática de G6PD encontrada en estos infantes es del tipo B- (variante deficiente con actividad enzimática muy disminuida), lo que implica una relación directa con la presencia de un estrés oxidativo, provocado por una disminución en la defensa antioxidante del eritrocito. La ictericia se presenta del primero al cuarto día de edad.²⁶ La gravedad del cuadro es muy variable, puede llevar al kernicterus, que consiste en un daño cerebral y de los nervios auditivos por niveles elevados de bilirrubinemia neonatal no conjugada y puede llevar a discapacidad intelectual, parálisis cerebral, sordera y muerte.²⁶ Sin embargo estas complicaciones pueden ser prevenibles.²⁷

Favismo

Se denomina favismo, a la hemólisis aguda que se desarrolla en algunos individuos después del consumo de habas en este caso, el agente oxidativo es el metabolito de la L- Dopa (compuesto de las habas) la dopaquinona, el cual es un potente oxidante.

Los síntomas del favismo se desarrollan a las 24 a 48 horas después de la ingestión y es muy peligroso. Los más comunes son las náuseas, vómitos, malestar y vértigo. A estos síntomas les sigue una hemólisis aguda donde, a menudo, el conteo de eritrocitos cae por debajo de $1,0 \times 10^{12}/L$.²⁸ También se puede presentar ictericia y afección renal.²⁸ En la mayoría de los glóbulos rojos son vistos cuerpos de Heinz. Están presentes la hemoglobinemia y la hemoglobinuria. Los síntomas generalmente cesan luego de 2 a 6 días. En la actualidad está establecido que el favismo en el área mediterránea es debido a la ineficiente variante B- de la enzima G6PD.²⁸

Anemia hemolítica inducida por infecciones

Es la causa más común de anemia hemolítica aguda,²⁶ en ésta el anión superóxido y el H_2O_2 se generan en los macrófagos en respuesta a la infección, produciéndose por lo tanto agentes que dañan indirectamente a los glóbulos rojos. Por otra parte, el daño en la morfología de los eritrocitos provoca que estos sean blanco de los macrófagos, por lo que pueden fagocitar a los hematíes.²⁸

Ambos mecanismos participan en la hemólisis del eritrocito. Además los medicamentos administrados durante la infección pueden generar más grado de oxidación. Las infecciones más relevantes son las hepatitis infecciosas, la neumonía y la fiebre tifoidea.²⁷

Anemia hemolítica inducida por fármacos

El mecanismo exacto de destrucción de los glóbulos rojos por estos fármacos hemolíticos todavía no está esclarecido. La severidad del trastorno está relacionada con la variante genética para G6PD que presenta la persona y con el fármaco.

La administración de fármacos hemolíticos en pacientes con deficiencia de G6PD es seguida, típicamente de 24 a 72 horas, con hemólisis e ictericia. La hemólisis es primordialmente intravascular y normalmente se asocia con hemoglobinuria. Los eritrocitos vistos al microscopio evidencian la aparición de cuerpos de Heinz y la hemoglobina cae abruptamente²⁸ y, la orina se torna oscura.²⁸

Anemia Hemolítica Crónica no esferocítica

Todos los pacientes con deficiencia de G6PD experimentan hemólisis crónica. Habitualmente la hemólisis ocurre sólo bajo sujeción a estrés. Estos pacientes con deficiencia de G6PD que manifiestan anemia hemolítica crónica no esferocítica suelen poseer factores agravantes adicionales a su(s) mutación(es) en el gen G6PD, como pueden ser otras anomalías genéticas como la anemia diseritropoyética congénita, esferocitosis hereditaria, deficiencia de piruvato cinasa o deficiencia de 6 fosfogluconolactonasa, así como con condiciones asociadas infrecuentes como disfunción granulocítica, que contribuye a la hemólisis al incrementar la susceptibilidad del individuo a adquirir infecciones.²⁶

Anemia hemolítica congénita no esferocítica (AHNEC)

Los síntomas pueden aparecer inmediatamente después del nacimiento, por lo que el recién nacido se encuentra anémico y presenta ictericia. En ocasiones la concentración de hemoglobina es normal y la hemólisis está compensada, pero el estrés oxidativo producido por el déficit en la producción de NADPH por la deficiencia en la actividad de G6PD y, por consiguiente, en el mantenimiento de los niveles de glutatión reducido, puede llevar a una dramática caída en los niveles de hemoglobina.²⁸

Diagnóstico

En hallazgos hematológicos y clínicos con los cuales se sospecha de deficiencia de G6PD se deberá confirmar

mediante dosificación de la actividad enzimática de G6PD en eritrocitos, objetivándose carencia de la enzima. Dicha dosificación no debe realizarse durante crisis hemolíticas (durante periodos de presencia sangre muy rica en reticulocitos), porque los eritrocitos viejos se han hemolizado y sólo quedan eritrocitos nuevos funcionales, o también durante transfusiones de eritrocitos, por la presencia de eritrocitos exógenos funcionales; ya que estas situaciones pueden conducir a falsos negativos. En células rojas normales el rango de actividad de G6PD, medida a 30°C es de 7 a 10 UI/gr Hemoglobina. En hombres deficientes de G6PD (o mujeres homocigotas) el nivel basal (*steady state*) de G6PD es, por definición, menos del 50% de lo normal aunque en la mayoría de las variantes es menos del 20% y en algunas prácticamente indetectable. En mujeres heterocigotas, el nivel es intermedio o extremadamente variable por lo que el diagnóstico puede ser difícil, en estos casos se recomienda el estudio de la familia completa o análisis de ADN.²³

Diagnostico neonatal

Los recién nacidos pueden someterse a tamización para ciertas alteraciones hematológicas, metabólicas y hormonales. La mayoría de los defectos de nacimiento identificados mediante tamización neonatal no tiene efectos visibles inmediatos en los bebés, pero, a menos que se detecten y traten tempranamente, pueden causar muerte o discapacidad física, intelectual, visual o auditiva.²⁵

Las condiciones comunes que pueden considerarse para tamización en los países de medianos y bajos ingresos,

incluyen hipotiroidismo congénito, enfermedad de células falciformes, deficiencia de G6PD, fenilcetonuria y galactosemia.²⁵

Tratamiento

El manejo de la deficiencia de G6PD contiene tres puntos principales: anular las causas de estrés oxidativo, dar suplemento de ácido fólico y hierro, y no practicar esplenectomía.²⁶

Ictericia neonatal: En la mayoría de los casos la fototerapia es altamente efectiva, sin embargo, cuando los niveles de bilirrubina son arriba de 300 µmol/L (o aún menor en bebés prematuros o quienes tienen acidosis o infección) se aplica transfusión de intercambio para prevenir daño neurológico.²³

Anemia hemolítica aguda y favismo: Las transfusiones son útiles cuando la hemólisis es grave. La hemodiálisis puede ser necesaria si hay falla renal aguda.²⁴ Para evitar daños renales en pacientes con hemoglobinuria es imperativo asegurar un buen flujo urinario.

AHNEC: En términos generales, la AHNEC debida a deficiencia de G6PD no difiere de la que es debida a otras causas (ejemplo; deficiencia de piruvato cinasa). Si la anemia no es severa se recomienda el uso de ácido fólico. Es importante evitar la exposición a drogas potencialmente hemolíticas y se indica transfusión de intercambio cuando haya infecciones recurrentes. En pocos pacientes la anemia es tan severa que deberán ser considerados dependientes de transfusión.²³

Referencias bibliográficas

- Childs B, Zinkham W, Browne EA, Kimbro EL, Torbert JV. (1958). *Un estudio genético de un defecto en el metabolismo del glutatión de los eritrocitos*. Bull Johns Hopkins Hosp; 102: 21-37.
- Boyer SH, Porter IH, Weilbacher RG. (1962). *Heterogeneidad electroforética de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y su relación con la deficiencia de la enzima en el hombre*. Proc Nat Acad Sci; 48: 1868-1876.
- Beutler E. (1990). *La genética de la deficiencia de glucosa-6-fosfato*. Semin Hematol; 27: 137-164.
- Luzzatto L, Baltistuzzi G. (1985). *La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en avances en genética humana*. Plenum Publishing; 3: 217-329.
- Ruwende C. (1998). *Deficiencia de deshidrogenasa Colina A, la glucosa-6-fosfato y la malaria*. J Mol Med; 76: 581-588.
- Anderson ME. (1997). *Compuestos de glutatión y de prestación de glutatión*. Adv Pharmacol; 38: 65-78.
- Organización Mundial de la Salud. (1989). *La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa*. Informe del Grupo de Trabajo. Ginebra, Suiza; 1: 10-23.
- Luzzatto L, Metha A. (1989). *Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa*. In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Nueva York: McGraw-Hill; 6: 189-199.
- Dal Borgo P, R Silva, Cavieres M. (2000). *Dos Nuevas Mutaciones de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, G6PD Santiago y G6PD Calvo Mackenna*. Revista Chilena Pediatría; 71: 419-422.

10. Wrigley NG, Heathrher JV, Bonsignore A. (1972). *Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa humana, estudios de microscopía electrónica de la estructura y la interconversión de tetrámeros, dímeros y monómeros*. J Mol Biol; 68: 483-499.
11. De flora A, Morelli A, Guilano F. (1974). *Eritrocitos humanos glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Contenido de la coenzima unido*. Biochem Biophys Res Commun; 59: 406-413.
12. Kirkman HN, Hendrickson EM. (1962). *La glucosa 6-fosfato deshidrogenasa de eritrocitos humanos II. Estados Subactivos de la enzima que forman personas normales*. J Biol Chem; 237: 2371-2376.
13. Hirono A, W Kuhl, Gelbart T, L Forman, Fairbanks VF, Beutler E. (1989). *Identificación del dominio de unión a NADP + de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato humana mediante análisis de secuencia de los mutantes*. Proc Natl Acad Sci; 86: 10015-10017.
14. Gaetani GF, Galiano S, L Canepa, Ferraris AM, Kirkman HN. (1989). *Catalasa y glutatión peroxidasa son igualmente activos en la desintoxicación de peróxido de hidrógeno en los eritrocitos humanos*. Blood; 73: 334-339.
15. Srivastava SK, E. Beutler. (1970). *La escisión enzimática de las preparaciones de glutatión-hemoglobina por la glutatión reductasa*. Biochem J; 119: 353-357.
16. Kirkman HN, Gaetani GF. (1984). *Catalasa: Una enzima tetramérica con cuatro moléculas estrechamente unidas de NADPH*. Proc Natl AcadSci; 81: 4343-4348.
17. Kirkman HN, Galiano S, Gaetani GF. (1987). *La función de la NADPH-bound catalasa*. J Biol Chem; 262: 660-667.
18. Arese P, De la flora A (1990). *Fisiopatología de la hemólisis en la deficiencia de glucosa-6-fosfato*. Seminarios de Hematología; 27: 1-40.
19. Cappellini MD, Fiorelli G. (2008). *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. The Lancet Journal; 371: 64-74.
20. Peters AL, Van Noorden JF. (2009). *Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency and Malaria: Cytochemical Detection of Heterozygous G6PD Deficiency in Women*. Journal of Histochemistry & Cytochemistry; 57(11): 1003-1011.
21. Fonseca D, Mateus H, Silva C, Contreras N, Restrepo C. (2005). *Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa: Aspectos generales de la eritroenzimopatía más frecuente en el mundo*. Redalyc; 2(30): 59-64.
22. Howes RE, Battle KE, Satyagraha AW, Baird JK, Hay SI. (2013). *G6PD Deficiency: Global Distribution, Genetic Variants and Primaquine Therapy*. Advances in Parasitology; 81: 12-15.
23. García N, Romo E, Luque F, Torres M, Arámbula E. (2014). *Panorama de la deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa en México*; Revista Iberoamericana de Ciencias; 1(2): 31-40.
24. Beutler E. (2008). *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective*. The American Society of Hematology; 1(111): 16-24.
25. Christianson A, Howson CP, Modell B. (2014). *Global report on birth defects (2006)*. In March of Dimes Global Report on Birth Defects. White Plains, New York.
26. Ramírez J, Zarate I. (2009) *Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: situación actual, su relación con malaria y estrategias para calcular su prevalencia*. Revista Redalyc; 50(1): 58-76.
27. Salazar S. (2013). *Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* Grupo Lister, Tamaulipas.
28. Acosta T, Nuñez D, Suarez M. (2003). *Anemia Hemolítica por deficiencia de G6PD y estrés oxidativo*. Rev Cubana Invest Biomed; 22(3): 186-91.

Artículo de revisión

La pediculosis en México: una historia que no concluye

Valle-Barbosa. M. A. (1), Muñoz-de la Torre A. (1), Vega-López M.G. (1), González-Pérez G. J. (1), Flores-Villavicencio M.E.(1)

(1) Investigadores del Centro de Estudios en Salud, Población y Desarrollo Humano adscrito al Departamento de Ciencias Sociales del Centro Universitario en Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Resumen

La *pediculosis capitis* es causada por el piojo que parasita la cabeza del ser humano, padecimiento resurgido a últimas fechas, convirtiéndose en un problema de salud pública. Es una dermatosis parasitaria común en niños de edad escolar, sin embargo, no excluyen otros niveles educativos, afectando lo psicológico y académico. Actualmente los piojos están presentes en el alumnado de escuelas de todo el país, como en Sonora, Jalisco, Nuevo León, Tamaulipas, Tabasco, Guerrero y el Distrito Federal. Se advierte que hay reportados al menos doce brotes de pediculosis en Guadalajara, once en Lagos de Moreno, nueve en Zapopan, tres en Zapotlanejo, dos en El Salto, dos en Villa Hidalgo y uno en Tonalá, Tlaquepaque, Ixtlahuacán de los Membrillos y Colotlán, respectivamente. El objetivo de este documento es un tema de revisión documental donde se describe la génesis de la pediculosis y la situación actual de esta problemática en los escolares de México, a partir de los reportes en los periódicos en línea y noticieros televisivos.

Palabras clave: Pediculosis, piojos, estudiantes, escuelas.

Abstract

The *pediculosis capitis*, is caused by the louse which lives on the human being's head. This ailment has reappeared lately, transforming it in a public health problem. It is a parasitological skin disease common in children of scholar age, although it doesn't exclude other educative levels, affective them psychologically and academically. At this moment the lice are present in the students of all schools in the country, such as Sonora, Jalisco, Nuevo León, Tamaulipas, Tabasco, Guerrero, and D.F. It is seen that there are reported at least twelve of pediculosis in Guadalajara, eleven in Lagos de Moreno, nine in Zapopan, three in Zapotlanejo, two in El Salto, two in Villa Hidalgo, Ixtlahuacán de los Membrillos and Colotlán, respectively. The objective of this article is to describe the genesis of the

pediculosis and the present situation of this problem in the Mexican scholars, based on the reports of the media.

Keywords: Pediculosis, lice, students, schools.

Introducción

La *pediculosis capitis* (PC) es frecuente a niveles mundiales, más en la población pediátrica, constituyendo un problema de salud pública, aun cuando tiende a ser subestimada por profesionales de la salud, ya que no actúa como vector de enfermedades, y por lo tanto, no constituye un riesgo para la salud.¹

A últimas fechas, se ha comprobado el aumento considerable y frecuente de consultas por *pediculosis capitis*, lo anterior llama la atención porque numerosos casos corresponden a estratos socioeconómicos medios y altos, localizados principalmente en los grupos escolares. Por otro lado, hoy por hoy, los tratamientos no han logrado el control de dicha infestación. Así, decidimos hacer una revisión de este tema y dar a conocer la situación que presenta actualmente esta ectoparasitosis en escolares del país, cuya sintomatología primordialmente es el persistente picor en la cabeza.

Justificación

La *pediculosis capitis* (PC), es una de las ectoparasitosis dérmicas más frecuentemente detectadas especialmente en niños en edad escolar, manifestándose en millones de casos en el mundo. Las tasas de infestación varían de acuerdo al lugar, registrándose en algunos países más de la mitad de los escolares infestados, lo que lleva a pensar que es un problema importante de salud. También, es una parasitosis que se contagia con facilidad de forma directa, de persona a persona o por compartir objetos personales, lo que dificulta su control, y a menudo se ven infestados

todos los integrantes de una familia o grupos completos de escolares por piojos.

Se considera de gran importancia la implementación de programas para el control o erradicación de los piojos, lo anterior, a la par con los tratamientos en casa; de lo contrario, se corre el riesgo de infestaciones periódicas en los grupos vulnerables, como los niños entre los 5 y 12 años de edad. La pediculosis no es una enfermedad propiamente dicha, sin embargo, si es un problema de importancia para salud pública ya que este parásito no distingue nivel socioeconómico, educativo, cultural, ni edad.

Desarrollo del tema

La génesis

El grupo *pediculidae*, circunscribe a las especies de piojos que viven en el hombre; se considera su origen con el "Homo sapiens", y hay registros de su presencia desde tiempos muy antiguos. Además, son vectores de diferentes enfermedades y pueden vivir en la cabeza, cuerpo y área genital de las personas.²

En el mismo orden de ideas, en el periódico Milenio se publicó que un grupo de científicos extrajeron piojos de momias del Perú, cuya antigüedad se aproximaba a los mil años. Con lo antes dicho, se sustenta la hipótesis que estos insectos estuvieron presentes en los seres humanos desde la primera migración, fuera del continente Africano, hace 100 mil años. Explicaron mediante pruebas genéticas de los piojos, que son casi idénticos a cepas que se han encontrado alrededor del globo terráqueo cuando el hombre comenzó a colonizar el resto del planeta, a lo anterior, dijo David Reed: *que este tipo genético recorrió el mundo al tiempo que los humanos se expandieron y migraron a todo el hemisferio y, que este parásito se distribuyó en todo el mundo junto con nosotros.*³

Cabe destacar que los piojos tienen presencia en América desde antes de la conquista, ya que se han localizado piezas de cerámica mochica indígenas representando a una mujer en el acto de despojamiento, lo anterior se demuestra a partir de los estudios paleopatológicos contemporáneos como el de Ewing (1924), que encontró liendres y piojos en el cabello de indígenas del Sudoeste norteamericano, cuyo enterramiento data de unos 2000 años a.C., Weiss (1932) halló liendres en los cabellos de momias de Paracas con aproximadamente 200 años antigüedad a.C., Horne (1979) descubrió estos parásitos en el cabello de una momia indígena precolombina en una de las isla Aleutianas, en el Popol Vuh (c. 1530) ya

se mencionaban los piojos, los *pediculus humanus* los mencionó Fernández de Oviedo en 1535, al hablar de unos "santones" del séquito de Moctezuma, que tenían el cabello muy largo y lleno de piojos, y que se iban despiojando incluso, comiéndoselos. Igualmente, Herrera (1601) y el Inca Garcilaso (1609) aseguraron que los piojos constituían parte del tributo de los indígenas, tanto entre los aztecas como entre los incas, apuntando que era para estimular la higiene entre ellos.⁴

Espinosa, Fernández & Vázquez,² señalaron que antes de la invención del microscopio (Zacharias Janssen, 1590) se creía que los piojos aparecían a partir de la suciedad, y de otras enfermedades, incluso de la descomposición del sudor, y las liendres se consideraban estériles.

A partir de la revisión documental, se ha constatado que en los últimos años en México se han incrementado los reportes de la presencia de estos bichos en el alumnado, cuya situación se ha convertido en una constante de interés, incluso, se ha llegado a considerar un problema de Salud Pública.

La pediculosis en los últimos seis años

Métodos

Se realizó la búsqueda de la información en periódicos en línea y noticieros televisivos nacionales y locales, a partir del 2007. Y en la base de datos Scientific Electronic Library Online (SciELO) y en la plataforma Elsevier, textos completos.

Resultados

De acuerdo a los conceptos básicos de la epidemiología, las enfermedades Infecciosas tienen una relación ecológica, las bacterias viven en el ambiente, llegando al individuo de forma directa o indirecta por medio de vectores como: piojos, mosquitos, pulgas etc., y el reservorio en el que viven de manera permanente puede ser el medio ambiente, los animales o el ser humano.⁵

La PC, es una ectoparasitosis causada por el piojo, insecto áptero del género *Pediculus*, el cual cumple su ciclo de vida sobre el cuerpo y vellos del ser humano, es una de las dermatosis parasitarias más comunes en niños, y puede afectar la esfera psicológica y el rendimiento escolar.⁶

Los factores de riesgo más recurrentes asociados a este padecimiento, de acuerdo a Oscar W. Tincopa-Wong y Julia Vera-Román,¹ son la edad preescolar y escolar predominantemente, el sexo femenino, el hacinamiento, el

bajo nivel socioeconómico, los malos hábitos higiénicos, el pelo largo, lacio u ondulado, y paradójicamente el pelo y piel cabelluda limpias, además, el tamaño de las familias, la forma de guardar la ropa, la ignorancia, la raza, diferentes estilos de vida, situaciones socioeconómicas y culturales deficientes, así como no contar con productos fisicoquímicos eficaces para combatirla. Igualmente, señalaron, que lo anterior puede haber ayudado a que se originen cambios en la forma de presentación clínica de los productos anti- piojos.

Ante el aumento de reportes de infesta por PC en los últimos años, los medios de comunicación se han dado a la tarea de informar a la población la situación que mantiene este padecimiento en los escolares del país.

Precisamente, B. Herranz Jordána, E. Abad Irazustab,⁷ sustentan que la infestación de piojos de la cabeza ha ido en aumento, y con ello, la dificultad de controlar dicha plaga, debiéndose posiblemente a la resistencia que han presentado estos insectos a los venenos clásicos, utilizados con frecuencia en el control del contagio.

Los reportes de la Fundación Mexicana para la Dermatología (FMD),⁸ sostienen que la pediculosis se hace presente habitualmente en forma cíclica, aproximadamente cada 10 o 15 años, ignorándose sus causas. Lo consideran un padecimiento altamente contagioso que puede acabar en epidemia, los parásitos tienen la capacidad de sobrevivir de seis a veinticuatro horas fuera del cuerpo humano. También, propician otras infecciones secundarias como erupción cutánea y secuelas psicológicas como la llamada delusión parasitaria, o creencia del enfermo en la infestación de piojos, aún y cuando se le demuestra científicamente que no la tiene.

A últimas fechas, se sigue publicando la noticia de brotes de piojos y se ha advertido que la PC es una de los tantos males que cada vez tienen mayor presencia en los estudiantes del país, como ya ha mencionado, causando un daño social y psicológico.

Cabe destacar que actualmente en México se desconocen las cifras exactas respecto a los casos de infesta por piojos. En la actualidad, en varios colegios de la Ciudad de México se han manifestado la presencia de estos bichos entre los niños, de ahí que, maestros y padres de familia tienen que estar pendientes de la presencia de estos insectos entre el alumnado, ya que si un pequeño tiene liendres, es muy fácil que en una semana todos lo que están en el salón de clases, incluyendo a los profesores, pueden presentar pediculosis; este parásito se encuentra

en todas las partes del mundo sin reparar edad, sexo, raza ni situación social. Por otro lado, se ha reportado que el insecto puede *resucitar* de un estado de muerte aparente, donde la función motora y respiratoria parece haber acabado. Por tanto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha sugerido que las pruebas de pediculicidas se hagan 24 horas después, ya que la mortalidad de estos insectos con tratamientos convencionales puede estar sobreestimada.⁹

Debido al contagio de PC, en el 2010 se atendieron a 215 niños con piojos en 14 escuelas públicas y privadas de seis delegaciones del Distrito Federal en México, esto, en coordinación con la Secretaría de Educación Pública (SEP), también, las autoridades aumentaron la vigilancia para impedir la propagación de estos ectoparásitos en escolares de la ciudad antes mencionada, igualmente, atenderían los casos en las delegaciones Venustiano Carranza, Iztapalapa, Gustavo A. Madero, Tlalpan y Miguel Hidalgo.¹⁰

En ese mismo año, el Secretario de Salud del Distrito Federal, Armando Ahued Ortega, reconoció los 215 casos de pediculosis. Refirió, que se han revelado brotes de piojos en 29 escuelas de la ciudad de México que afectan a 310 menores. Indicó, que este problema se manifestó en seis jardines de niños, 21 primarias y dos secundarias de la ciudad en mención, y cuyos brotes se están dando en todo el país, y que el Distrito Federal no está fuera de los parámetros que cada año presenta esta infestación.¹¹

En mayo del 2010 se publicó que había contagio por piojos en el alumnado de los estados de Sonora, Jalisco, Nuevo León, Tamaulipas, Tabasco, Guerrero y el Distrito Federal. Ante la dimensión de la problemática, Lázaro Mazón Alonso (miembro del Partido de la Revolución Democrática), pidió reconocer tal situación como epidemia y problema de Salud Pública.¹²

Cabe destacar, que desde el 2007 ya se buscaban recursos para detener el “brote” de piojos. De la misma manera, La Universidad Pedagógica Nacional (UPN) confirmó que van a la alza los casos de infesta. Por esta razón, los regidores que integran la Comisión de Educación y Cultura de Torreón, solicitaron en ese tiempo al Ayuntamiento un presupuesto para comprar tratamientos y así controlar la plaga de piojos en escuelas de escasos recursos económicos. Para el 22 de marzo del 2011 ya se habían notificado seis reportes de pediculosis en escuelas públicas, mientras que en el 2010 fueron 15 y la mayoría se registró en colegios. Blanca Maltos, presidenta de la Comisión de Educación y Cultura, en la fecha antes

mencionada, dijo haber recibido reportes por parte de los padres de familia de nuevos casos de piojos en las escuelas del estado, también manifestó, que el año pasado (2010) se tuvo más brotes en colegios y el 2011 se presentó más este problema en escuelas públicas.¹³

En enero del año antes mencionado, en Reynosa Tamaulipas, se presentó una inusual plaga de piojos en planteles escolares de educación básica, media y superior, poniendo en apuros a profesores y padres de familia, en consecuencia, estudiaron la posibilidad de instalar un filtro de revisión a la entrada de las escuelas, ya que, al inicio de cada ciclo escolar se hace presente la pediculosis entre los alumnos. Sin embargo, los maestros expusieron que la mencionada revisión, va en contra de la dignidad del alumnado porque no faltaran las burlas de los mismos al enterarse de algún compañero con piojos, a pesar de, los papás solicitan un control, es decir, una comitiva en las entradas de las escuelas para revisar a los alumnos, y de ser necesario regresarlos a sus casas hasta que se extermine la plaga de pediculosis.¹⁴

Incluso, en Guadalajara, Jalisco, para el 2012 se alertó de la presencia de piojos en siete escuelas primarias (no dan ubicación de las mismas), por esta causa, se pide extremar medidas de higiene como, no compartir gorras, pañoletas, peines, cepillos, bañarse diariamente y lavar el uniforme lo más frecuente posible.¹⁵

Ante el aumento de casos de PC, El secretario de Salud en Baja California Sur, Virgilio Jiménez Patiño, dijo que es un problema epidemiológico a nivel escolar en todo el país, a la par, de la importancia de que los maestros estén informados sobre las medidas de prevención para orientar a los padres de familia, evitar la discriminación y corregir la infestación.¹⁶

La Sociedad Mexicana de Dermatología, indicó que cada 15 años ocurre un contagio de piojos a nivel nacional, y que desde el 2007 se ha acrecentado la presencia de estos animalitos considerándose una epidemia, la cual, no concluye. Ante esta situación, hay quien aprovecha para hacer negocio, ofreciendo tratamientos naturales o con algún otro método, a domicilio para evitar habladurías, vergüenzas o alguna otra situación. En el artículo: “La cocinera que se volvió cazadora de piojos” se relata la experiencia de Susana S., que luego de visitar Jocotán, Providencia, Polanco, Chapalita, Jardines Universidad, Santa Margarita y otras colonias de Zapopan y Tonalá, se dedicó con éxito a ofrecer sus servicios, entre los contrastes de Oriente bronco y Poniente aséptico, zonas ajardinadas y calles maltrechas, cotos y colonias populares, resolviendo

innumerables casos de piojos. Ante tal éxito finalmente se estableció en una calle del Centro de Guadalajara, Jalisco. Indicó que los piojos son negocio de todo el año, ya que no respetan cambios estacionales ni condición económica.¹⁷

De nuevo, en Reynosa Tamaulipas se reportaron brotes de piojos en aproximadamente 300 niños de 16 escuelas de educación básica, haciéndose necesario redoblar esfuerzos para combatirlos. La coordinadora del departamento de Epidemiología de la Cuarta Jurisdicción Sanitaria, Gloria Leticia Doria Cobos, refirió que los niños que son portadores de piojos serían suspendidos temporalmente de las escuelas para que sean atendidos, y así evitar que se contagien más compañeros. También dijo, que antes de regresar a clases deberán ser examinados por personal médico de las propias escuelas, para garantizar que el problema fue erradicado. La funcionaria reconoció que alrededor del 12% de la población de los planteles en mención, han sido afectados por este insecto.¹⁸

En el 2014, la Secretaría de Salud del Distrito Federal, negó que existiera algún brote de piojos. Los interesados en el tema aseguran lo contrario, y advierten sobre un incremento de hasta un 20% de estos parásitos cuando inician los cursos de verano. La misma secretaría, refiere que sólo hay pequeños brotes (mil 152 casos confirmados en lo que va del año) y que las cifras son parecido a años anteriores. Se estima que los campamentos y cursos de verano son un foco de contagio que se verá reflejado al inicio del ciclo escolar. Sin embargo, Ingrid Sánchez Armas, experta en combate y tratamiento de piojos y liendres, consideró que el tema si representa un problema de salud pública y que es necesario contar con mecanismos preventivos, asegura que alrededor de 7.5 millones de personas tenían piojos en ese momento. A pesar de que, la Secretaría de Salud, explicó que el número de casos que tienen detectados son 54 escuelas oficiales y tres privadas, y no es un problema de higiene.¹⁹

De acuerdo a sus resultados de investigación, Quiroz en el 2015 explicó que la prevalencia mundial de esta parasitosis tiene grandes variaciones desde un 35.2% en India hasta un 56.8% en Argentina, con una mayor prevalencia en invierno y primavera, en la que se atribuye a la convivencia extrema de los niños que pueden ser infestados y propaguen el contagio. Lo que habla de la magnitud de la problemática.²⁰

Situación actual de la pediculosis

El padecimiento causado por el piojo tiene presencia en múltiples naciones del mundo, no obstante, son los menos

los que han evaluado esta parasitosis; en nuestro país ha aumentado el interés por la PC debido a las crecientes denuncias de contagios.

Armando Reyes Moctezuma, jefe del Departamento de la Jurisdicción Sanitaria V, a través de Televisa, en el 2015 manifestó a la población que hasta el momento había cinco escuelas primarias con plaga de piojos en Xalapa, Veracruz, por lo cual se siguen revisando varias escuelas de la ciudad por parte de las autoridades sanitarias.²¹

Para controlar la infestación de este parásito, al inicio del ciclo escolar 2015-2016, las instituciones educativas gubernamentales y privadas emitieron una serie de recomendaciones.

Por tal razón, ante el aumento de PC en escuelas públicas y privadas, al inicio del ciclo escolar 2015-2016, autoridades y expertos recomiendan evitar las “selfies”, y que los padres vuelvan a la práctica de lavar de cabeza, peinar a sus hijos y revisarlos, toda vez que “los piojos no son sinónimo de pobreza”. También, se han registrado brotes en exclusivos colegios de paga. Víctor Manuel Torres Meza, subdirector de Epidemiología de la Secretaría de Salud del Estado de México, comunicó que la presencia de estos vectores es básicamente en escuelas primarias de Naucalpan, Ecatepec, Toluca y Nezahualcóyotl. Se recomendó que en caso de detectar la presencia de liendres, lo reporten al centro de salud o jurisdicción sanitaria, para desplegar brigadas de personal de salud, para actuar con acciones de limpieza.²²

De acuerdo con cifras de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, en lo que va del año se han manifestado nuevos casos de piojos en siete escuelas, entre ellas un kínder. Cabe destacar, que al mes de marzo del 2015 iban 101 contagios. Se reporta que en años anteriores, en un solo grupo de 40 niños hubo 12 contagios, los cuales se atendieron en el centro de salud Ixtacalco. En otro centro educativo femenino ubicado en San Pedro de los Pinos, llevan dos años con el problema, esto es, desde marzo del 2013 ya se habían presentado los primeros casos y a marzo del 2015 no lo habían podido detener dicha infestación.²³

Al inicio del ciclo escolar 2015, la Secretaría de Salud Jalisco (SSJ) difunde medidas para prevenir la pediculosis o contagios, luego que se reportaron 43 brotes de piojos en escuelas y algunos albergues comunitarios. Esto, lo informó Ignacio Cuahtémoc Rosas Medina coordinador estatal del Programa Escuela y Salud. Por lo anterior, hizo un llamado a la SSJ a todos los padres de familia a colaborar con la escuela en las medidas higiénicas desde casa,

subrayó, que lo más importante en materia de prevención, es que los padres de familia estén pendientes de la salud e higiene de sus hijos. Participó, que hay doce brotes de pediculosis en Guadalajara, once en lagos de Moreno nueve en Zapopan, tres en Zapotlanejo, dos en el Salto, dos en Villa Hidalgo y uno respectivamente en Tonalá, Tlaquepaque, Ixtlahuacán de los Membrillos y Colotlán. En total han afectado a mil 735 personas. También dijo, que aún existe la mala práctica de rociar insecticida sobre la cabecita de los niños. Por otro lado, se refirió al estigma o discriminación que puede sufrir un niño con piojos, por tal motivo, recomendó primero a los papás abordar el problema con cariño, y que los niños no sean suspendidos de la escuela, pero se recomienda que dejen de asistir unos días para evitar contagien a otros.²⁴

De acuerdo con lo anterior, la coordinadora estatal de Urgencias Epidemiológicas y Desastres de la SSJ, Gabriela Mena Rodríguez, nuevamente insiste en encargar a la población no compartir artículos personales y lavarse el cabello todos los días. Insistió en que maestros y maestras, eviten que los alumnos compartan objetos personales. Igualmente, propuso usar champú y jabones para el control de esta plaga, y complementar con la rutina de peines con dientes finos que facilitan la eliminación de liendres. Así como no usar remedios caseros, ni auto medicarse y consultar a su médico. Aclaró que se considera un brote de piojos a partir de dos casos en un mismo salón, y para concluir, proporcionó una línea telefónica donde se daría cualquier información sobre pediculosis o reportar brotes de estos.²⁵

Concretamente, en la Zona Metropolitana de Guadalajara se suman la mayor cantidad de contagiados, de los 17 brotes que se han confirmado, el 76% se identificaron en escuelas de Guadalajara, así lo señaló Carrillo Santoscoy, Director de Prevención y Control de Enfermedades. La infestación de piojos se ha convertido en un problema de salud para los menores de edad. Por su parte, Héctor Ramírez Cordero, Director General de Salud Pública, expresó que a estos parásitos todos estamos expuestos.²⁶

Conclusiones

La revisión documental permitió reflexionar en el problema de pediculosis que se vive en el país. Los brotes de PC registrados hasta la actualidad, generalmente son datos aportados a través de denuncias e informaciones sanitarias, educacionales y de medios periodísticos y televisivos. Estos aportes no contienen datos estadísticos que puedan ser utilizados para conocer la magnitud del

problema, solo denotan las variaciones mensuales y/o estacionales de dicha problemática, por lo antes dicho, consideramos que en México hace falta investigar más acerca de esta situación para tener datos más fidedignos al respecto, ya que se desconoce la prevalencia establecida de estos brotes en los diferentes estados de la República. Por lo demás, es importante analizar los tratamientos comunes para el control de esta plaga y evaluar su eficacia, así como la repercusión en la salud de quienes usan diversos tratamientos para controlar la PC. De la misma manera, es importante utilizar tratamientos dermatológicos especializados para disminuir la posibilidad de infecciones colaterales por la infestación. Aún con las estrategias implementadas por diversas intuiciones gubernamentales y educativas en diferentes

momentos, y el uso de variados tratamientos, no han podido erradicar la infesta de la PC, el problema sigue presente, y en algunos estados de la República ha aumentado el número de casos, es decir, la erradicación de los piojos no ha concluido, por lo que es importante retomar esfuerzos en instituciones educativas, padres de familia y sociedad en su conjunto.

Responsable de la publicación:

María Ana Valle Barbosa

Doctorado en Ciencias de la Salud Pública

Dirección de correo electrónico: mavalleb@yahoo.com.mx

Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias de la Salud; Departamento de Ciencias Sociales.

Referencias bibliográficas

- Oscar W, Tincopa-Wong, Julia Vera-Román. *Pediculosis capitis Factores epidemiológicos, lesiones cutáneas y dermatosis coexistentes en niños de Trujillo, Perú*. (Revisita on-line) Arch. Argent. Dermatol. 2006 (consultado 20 agosto 2014); 56:219-226. Disponible en: <http://www.archivosdermato.org.ar/Uploads/Arch.%20Argent.%20Dermatol.%2056%20219-226,%202006.pdf>
- Espinosa E, Fernández F, Vázquez V. *De piojos y literatura*. (Revista on-line). InternDermatolDermocosm. 2002 (consultado mayo 14 2014); 5:48-53. Consultado en: <http://www.elmedicointeractivo.com/ap1/emiold/publicaciones/dermacosmetica2002/1/48-53.pdf>
- Piojos, claves en la migración de la especie humana, cuando los primeros hombres comenzaron a colonizar el planeta. Milenio Diario. Lunes 11 de febrero de 2008. Consultado en: [ile:///C:/Documents and Settings/Ciencias Sociales/Mis documentos/art piojos/CIENCIAS ALERCE Piojos.htm](http://C:/Documents and Settings/Ciencias Sociales/Mis documentos/art piojos/CIENCIAS ALERCE Piojos.htm).
- Guerra F, Sánchez T. *Las enfermedades del hombre americano*. Universidad de Alcalá de Henares. Quinto Centenario Núm. 16. Edit. Univ. Complutense. Madrid. 1990. pp. 19-53.
- Perea EJ. Epidemias: ¿una historia de ida y vuelta? Revista Humanidades médicas. Tema del mes on-line. Abril 2006; (2): 1-22. Consultado en: http://www.fundacionmhm.org/www_humanitas_es_numero2/papel.pdf
- Devera R. *Epidemiología de la pediculosis capitis en América Latina*. Saber, Universidad de Oriente, Venezuela. 2012; 24 (1): 25-36.
- Herranz B, Jordán E, Irazusta A. *Pediculosis de la cabeza*. Rev. Pediatr Aten Primaria. 2008; (10):267-86. Consultado en: <http://www.pap.es/files/1116-837-pdf/950.pdf>
- Fundación mexicana para la dermatología, A. C. México, *Piojos en la cabeza afecta principalmente a niños de 3 a 10 años*. D. F., a 16 de julio de 2008. Consultado en: <http://www.fmd.org.mx/index.php?aid=107>
- Sánchez S. *Cuidado con los piojos*. ESTO el sol de México. Organización Editorial Mexicana. 12 de diciembre de 2008
- CNN-MEXICO. *El gobierno del Distrito Federal atiende problema de piojos en 14 escuelas*. En planteles escolares de seis delegaciones, el gobierno del Distrito Federal. Martes 16 de marzo de 2010. Consultado en: <http://mexico.cnn.com/salud/2010/03/16/el-gobierno-del-distrito-federal-atende-problema-de-piojos-en-14-escuelas>
- El Universal. *Plaga de piojos afecta a 29 escuelas de DF*. Martes 23 de marzo 2010. Consultado en: <http://archivo.eluniversal.com.mx/notas/667978.html>
- El Universal Martes 18 de mayo del 2020, piojos entre ricos y pobres. Consultado en: <http://archivo.eluniversal.com.mx/notas/681298.html>
- Barrientos C. *Recursos para detener brote de piojos*. El siglo de Torreón. Noticias educativas. 22 de marzo de 2011. Consultado en: www.elsiglodetorreon.com.mx/meta
- Plaga de piojos ataca escuelas de Reynosa. El Universal. Miércoles 26 de enero 2011. Consultado en: <http://archivo.eluniversal.com.mx/notas/740139.html>
- Detectan brotes de piojos en escuelas de Guadalajara, Jalisco. Azteca noticias 11 de mayo 2011. Consultado en: www.aztecanoticias.com.mx/notas/estados/53806/detectan-brote-de-piojos-escuelas-de-guadalajara.

16. Rebolledo R. *Ya preocupa a la SEP el brote de piojos en el sector escolar. El peninsular* 3 de marzo 2011. Consultado en: <http://peninsulardigital.com/municipios/ya-preocupa-a-la-sep-el-brote-de-piojos-en-el-sector-escolar/37098>
17. La cocinera que se volvió cazadora de piojos. Guadalajara, Jalisco. El Informador 13 de octubre 2012. Consultado en: www.informador.com.mx/suplementos/2012/411067/6/la-cocinera-que-se-volvio-cazadora-de-piojos.htm
18. Excélsior. Brote de piojos afecta unos 300 niños de escuelas primarias en Reynosa. 4 de junio del 2013. Consultado en: <http://www.excelsior.com.mx/nacional/2013/06/04/902367>
19. El universal.mx Alerta sobre contagio de piojos en las vacaciones. Diana Villavicencio Lunes 28 de julio de 2014. Consultado en: <http://archivo.eluniversal.com.mx/ciudadmetropoli/2014/impreso/alertan-sobre-contagio-de-piojos-en-las-vacaciones-125154.html>
20. Quiroz HN, et al. *Pediculosis*. BolClinHosp Infant Son 2015; 32(1):22-25. Consultado en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2015/bis151e.pdf>
21. López D. Detectan plaga de piojos en 5 escuelas de Xalapa, Veracruz. Noticieros Televisa 23 de Marzo. 2015. Consultado en: <http://noticieros.televisa.com/mexico-estados/1503/detectan-plaga-piojos-5-escuelas-xalapa-veracruz/>
22. Jiménez R. Piden evitar "selfies" por epidemia de piojos. El Universal. Miércoles 09 de septiembre del 2015. Consultado en: <http://www.eluniversaledomex.mx/naucalpan/piden-evitar-selfies-por-epidemia-de-piojos-.html>
23. Delgado D. Contagio de pijos genera escozor en las escuelas. El Universal jueves 19 de marzo 2015. Consultado en: <http://archivo.eluniversal.com.mx/ciudadmetropoli/2015/impreso/contagio-de-piojos-genera-escozor-en-las-escuelas-130966.html>
24. Bravo, M, Advierten sobre brotes de piojos ante el regreso a clases. Se registra 43 casos de piojos en lo que va del año. El universal Notimex Jalisco 18 de agosto 2015. Consultado en: <https://meganoticias.mx/tu-ciudad/guadalajara/noticias/item/97889-registra-salud-43-casos-de-piojos-en-lo-que-va-del-ano.html>
25. Informador.mx Exhorta a prevenir piojos en regreso a clases. Guadalajara, Jalisco 11 de abril 2015. Consultado en: <http://www.informador.com.mx/jalisco/2015/586013/6/exhortan-a-prevenir-piojos-en-regreso-a-clases.htm>
26. Los piojos se ensañan con los niños. El informador abril 18 2015. Consultado en: <http://www.informador.com.mx/jalisco/2015/587217/6/los-piojos-se-ensanan-con-los-escolares.htm>

Artículo de revisión

El cáncer de próstata y un virus oncolítico como alternativa de tratamiento

Gutiérrez-Ortega R.C. (1), Sánchez-Soto J.E. (1), Gaona-Bernal J. (1), Absalón-Constantino A.E. (2), Herrera-Rodríguez S.E.(1).

(1) Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C. Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica, (2) Instituto Politécnico Nacional, Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada, unidad Tlaxcala.

Resumen

El cáncer de próstata es el tumor maligno más común en población masculina, más del 65% del cáncer de próstata se diagnostica en hombres mayores de 65 años y se ubica entre las principales causas de muerte, sin embargo, esta enfermedad se puede prevenir o detectar en etapas tempranas a través de exámenes anuales, como: el estudio de antígeno prostático específico, tacto rectal y ultrasonido. El tratamiento para este tipo de cáncer sigue siendo invasivo y con múltiples efectos adversos como: fatiga, pérdida de cabello, náuseas, pérdida de apetito y, en consecuencia, peso corporal. En los últimos años, la investigación en los tratamientos para combatir el cáncer se ha enfocado en hacerlos más específicos, sensibles y efectivos, y evitando los efectos adversos, es aquí donde los virus han sido utilizados como una alternativa para tratar algunos tipos de cáncer. La viroterapia oncolítica tiene como característica la especificidad de la célula tumoral de forma natural o como una consecuencia de la adaptación del virus para propagarse en células tumorales humanas. Más aún, la ingeniería genética ha permitido modificar estos virus oncolíticos para mejorar su capacidad oncolítica y/o selectividad por su blanco celular. Esta revisión se centra en el virus de la enfermedad de Newcastle como viroterapia oncolítica para el cáncer de próstata y las modificaciones genéticas que se le han realizado para incrementar, vigilar y evaluar su actividad oncolítica.

Palabras clave: Cáncer de próstata, Virus oncolítico, Virus de la enfermedad de Newcastle.

Abstract

Prostate cancer is the most common type of cancer found in males. More than 65% of prostate cancer cases are diagnosed in men over the age of 65, been this disease among the leading causes of death. Although this disease can be prevented or detected in early stages through

annual exams such as: prostate specific antigen study, rectal examination and ultrasound. At date, the treatment for this type of cancer continues to be invasive and with multiple adverse effects such as: fatigue, hair loss, nausea, loss of appetite and consequently body weight. In recent years, research into cancer treatment has focused on making it more specific, sensitive and effective that has fewer adverse effects. In these sense, viruses have been used as an alternative to treat some types of cancer. In which oncolytic virotherapy based in virus has the characteristic by the specifically infection of tumor cell naturally or because of the adaptation of the virus to propagate in human tumor cells. In addition, these oncolytic viruses can be modified by genetic engineering to improve their oncolytic capacity and/or its selectivity for some cellular target. This review focus on the Newcastle virus disease and its potential in oncolytic virotherapy for treatment of prostate cancer, and to mention some genetic modifications that have been made to increase, monitor and evaluate its oncolytic activity.

Introducción

El cáncer es una enfermedad potencialmente mortal, que puede afectar a todos los órganos y tejidos, es un importante problema de salud pública que puede afectar a cada individuo. A nivel mundial, el cáncer es una de las principales causas de mortalidad, morbilidad. Aproximadamente 14 millones de personas en todo el mundo son diagnosticadas con cáncer cada año y cerca de 8 millones de personas mueren de esta enfermedad anualmente.¹ Los principales cánceres en adultos incluyen el cáncer de pulmón, mama, próstata y colorrectal.²

Los principales factores que han sido asociados con padecer cáncer son: a) La genética (herencia): Se ha encontrado una asociación en personas con antecedentes

familiares de cáncer;³ b) La edad: La incidencia de cáncer se ha asociado significativamente con la edad en los adultos a partir de los 40 años;⁴ c) El sexo: Los hombres están en mayor riesgo de desarrollar cáncer en comparación con las mujeres;⁵ d) La raza: Otro factor importante para el desarrollo del cáncer; antes de los 40 años de edad, los blancos no hispanos; y, después de los 40 años de edad, afroamericanos/negros tienen la mayor incidencia;⁶ e) Otros factores de riesgo incluyen: El estilo de vida, como: el uso del tabaco, la obesidad y la falta de ejercicio y factores ambientales como la exposición excesiva al sol (radiación) durante la infancia⁷ y las infecciones con algunos virus, como el virus del papiloma humano (VPH), el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus Epstein-Barr (EBV).⁸

Esta revisión se enfoca en los tratamientos tradicionales para el cáncer de próstata y en la viroterapia como alternativa de tratamiento, en la primera parte se revisa y discute los tratamientos basados en quimioterapia y radioterapia, así como en la cirugía, y en la segunda parte se revisa los tratamientos basados en virus oncolíticos y el posible uso del virus de la enfermedad de Newcastle para tratar este cáncer.

CÁNCER

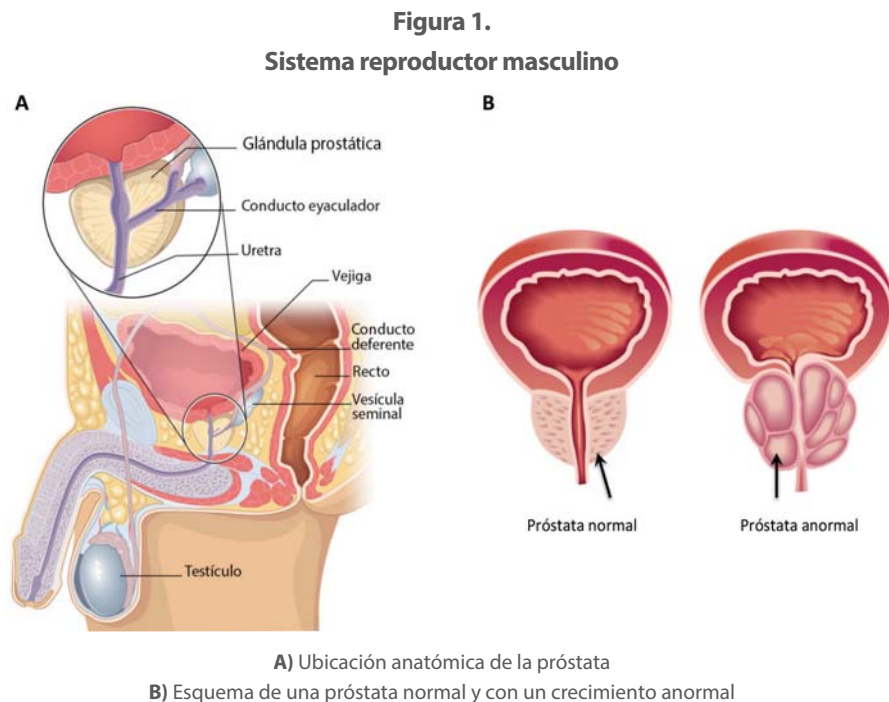
El cáncer es el crecimiento tisular anormal, debido a que las células se dividen de manera relativamente

autónoma e incontrolada, generando así un aumento progresivo del número de células donde la masa resultante de tejido en crecimiento se denomina, tumor.⁹ Al tumor que continua creciendo y se hace progresivamente más invasivo se le llama maligno; el término cáncer se refiere entonces a los tumores malignos.¹⁰ La desregulación de la división celular incontrolada se ha relacionado con la activación de algunos genes denominados oncogenes y/o por la alteración de otros tipos de genes supresores de tumores; aproximadamente 140 genes supresores de tumores y oncogenes han sido identificados en algunos tipos de cáncer.¹¹

Se denomina, cáncer de próstata (CaP), al crecimiento anormal de células malignas en los tejidos de la próstata (Instituto Nacional del Cáncer).¹² El cáncer de próstata es un tumor maligno que empieza a crecer en la glándula prostática y que en sus etapas iniciales no presenta síntomas específicos.

Cáncer de Próstata (CaP)

La próstata es una glándula del sistema reproductivo de los hombres, está situada debajo de la vejiga, enfrente del recto y rodea parte de la uretra, tiene aproximadamente el tamaño de una nuez; la función principal de la próstata es la de producir el líquido prostático que se une al semen para proteger a los espermatozoides y aumentar la fertilidad (Figura 1A).



Fuente: (Tomada y modificada) de www.cdc.gov/spanish/cancer/prostate/basic_info/what-is-prostate-cancer.htm.

La próstata se compone de diferentes poblaciones celulares; presenta células epiteliales llamadas lumbales, una red de células fibromusculares, una red vascular endotelial y una variedad de células inmunes. Todas estas células están distribuidas en tres zonas estructurales; Una zona central, contiene el tubo ductal y que va desde la vesícula seminal hasta donde se encuentra con la uretra. La zona periférica, situada en la parte posterior de la glándula, en esta región es donde se presenta la mayoría del cáncer, y una zona de transición, localizada debajo de la vejiga y rodea la uretra (Figura 1B).¹³

El cáncer de próstata se caracteriza por una hiperproliferación de células lumbales, pérdida de la capa basal, descomposición de la membrana basal, infiltración de células inmunitarias y reactividad estromal. Las investigaciones sobre el mecanismo por el cual se produce esta hiperproliferación de células lumbales sugieren que un evento de transformación en una célula luminal es afectada por un gen oncogénico o un gen de supresión tumoral o pueden ser ambos, posteriormente la célula se divide y produce una célula que contiene dicha alteración con un potencial para seguir propagándose hasta formar un tumor, el cual eventualmente se convierte en cáncer. La heterogeneidad encontrada en el cáncer se debe a que cada célula hija es capaz de obtener y acumular nuevas mutaciones diferentes a la célula de origen.¹³

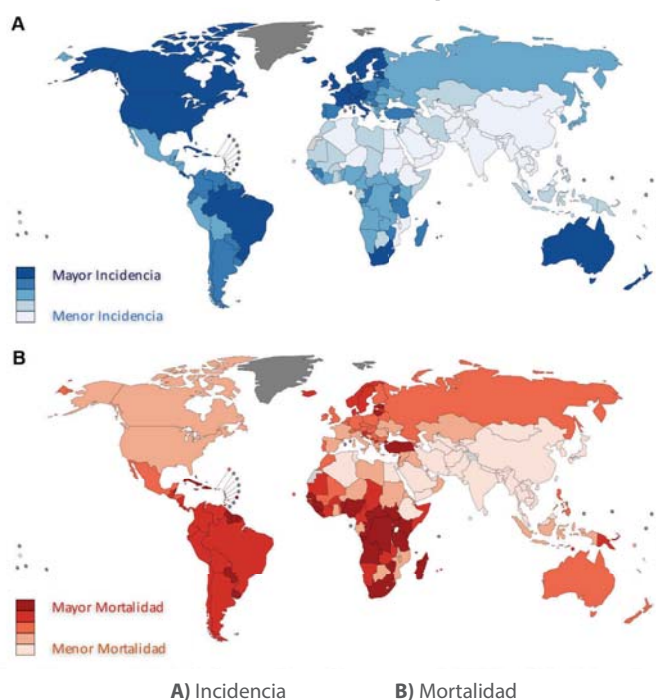
Epidemiología

Incidencia y mortalidad del CaP a nivel mundial

De todos los tipos de cáncer diagnosticados en hombre y mujeres, el CaP representa el 15%, GLOBOCAN en su informe del año 2012 reporta 31.1 casos por cada 100,000 habitantes. De estos reportes, se puede observar que el número de casos que se han diagnostican de CaP a nivel mundial se incrementa cada año. En el año 2008 se registraron aproximadamente 914,000 casos, mientras que en el año 2012 se reportaron 1.1 millones de casos nuevos, esto equivalente a un aumento del 20% en 4 años. La tasa de incidencia varía de región en región, por ejemplo, la incidencia y prevalencia del CaP en Nueva Zelanda y América del Norte es alta (111.6 y 92.7 casos por cada 100,000 habitantes, respectivamente), al contrario del sur de Asia donde existe un menor número de casos, (4.5 por cada 100,000 habitantes, Fig. 2A).¹⁴

A pesar de todos los avances médicos, la mortalidad por CaP sigue siendo un problema importante a nivel mundial. En el año 2012, se estimaron 307,000 muertes causadas por dicha patología, siendo así, la quinta causa de muerte por cáncer en la población total. No obstante, es la segunda causa de muerte por cáncer en hombres. La tasa de mortalidad más alta predominó en las poblaciones del Caribe y África subsahariana con 29 casos y 19 a 24 casos respectivamente, mientras que en Asia la tasa de mortalidad es baja, 2.9 casos por cada 100,000 hombres lo que correlaciona con los datos de incidencia (GLOBOCAN 2012. Fig. 2B).¹⁴

Figura 2.
Distribución mundial del cáncer de próstata en el 2012

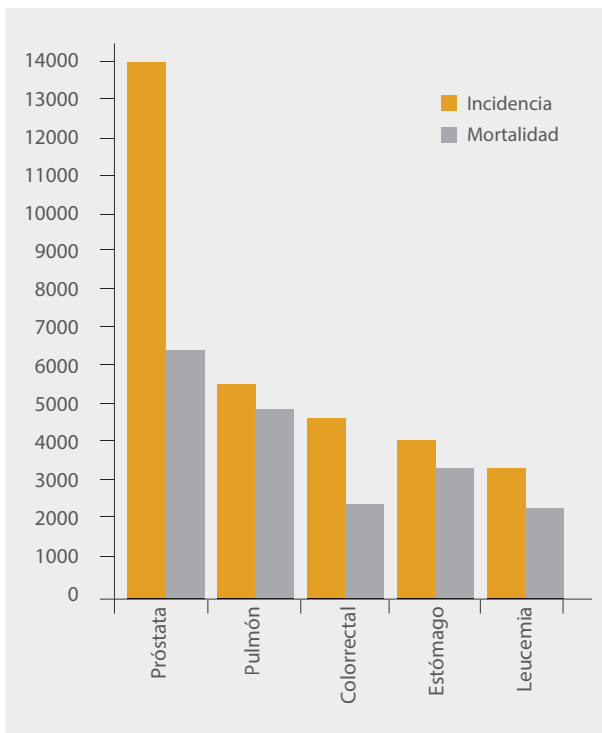


Fuente: (Tomada y modificada) de http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

Incidencias y Mortalidad en México

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, refiere que en el 2012 se diagnosticaron aproximadamente 14,000 casos nuevos de CaP en México, de las que GLOBOCAN reportó alrededor de 6,000 muertes causadas por esta enfermedad (Figura 3).¹⁵ Mientras que el IMSS reportó en el 2013 una tasa de mortalidad de 6 defunciones por cada 100,000 hombres a causa de dicha patología.¹⁶

Figura 3.
Incidencia y Mortalidad en México
de los principales tipos de cáncer



Fuente: (Figura tomada y modificada) de GLOBOCAN.

Diversos estudios predicen que la incidencia, la prevalencia y la mortalidad del CaP seguirán incrementándose, debido a factores como el estilo de vida, la dieta, la actividad física, factores ambientales y el tabaquismo. Cabe mencionar que esta enfermedad ésta directamente relacionada con la edad del paciente, el subsecuente incremento en la esperanza de vida y, por ende, el envejecimiento de la población global, favorecerá a que la incidencia, la prevalencia y la mortalidad se vean incrementados.¹⁷ Actualmente el 75% de los casos se diagnóstica principalmente en hombres mayores de 65 años o más.¹⁸

Tratamiento

El reto de los tratamientos no es sorprendente, ya que el cáncer, sin importar el tipo, se trata de sistemas biológicos genéticamente inestables y complejos con una gran capacidad de adaptarse y prosperar en entornos a menudo difíciles y cambiantes.

El tratamiento adecuado para el paciente depende de la etapa en la que se encuentre. Algunas personas sólo reciben un solo tratamiento, sin embargo, la mayoría recibe una combinación de tratamientos, como cirugía con quimioterapia o radioterapia.

La cirugía, también conocida como prostatectomía radical, además de tratamiento se utiliza para diagnosticar y determinar la etapa del cáncer. La elección de este tratamiento es cuando el CaP se encuentra localizado, teniendo como fin la extirpación por completo del tumor.¹⁹

La radioterapia es un tratamiento complementario a la prostatectomía (siempre que el cáncer no se haya expandido de la glándula prostática) e involucra una alta dosis de radiación en la próstata generando un daño en los genes de las células que se encuentra en división activa (sean o no tumorales), evitando su crecimiento y división celular. Como se mencionó anteriormente, las células tumorales tienden a dividirse rápidamente y sin control, por lo que la radioterapia generalmente destruye a las células cancerosas.²⁰

En cuanto a los quimioterapéuticos, estos van dirigidos a las células durante sus diferentes etapas del ciclo celular. El docetaxel que es un fármaco usualmente utilizado contra CaP, el cual ejerce su acción inhibiendo la mitosis para así detener la formación de nuevas células.²¹

Cuando el CaP se encuentra ya en una etapa avanzada, la terapia de elección es la privación de andrógenos (TDA) mediante la castración química o quirúrgica, lo que conlleva a reducir los niveles de testosterona (tomando en cuenta que las células tumorales dependen de estas hormonas para su crecimiento). Desafortunadamente, el 80% de los pacientes que recibieron la terapia de supresión hormonal, reincide, pero ya en un estadio al que se le conoce como cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).¹⁹

En cuanto a los tratamientos tradicionales ya mencionados (cirugía, radioterapia y quimioterapia)

son poco selectivos, puesto que no diferencian entre las células sanas y las tumorales, lo que significa que las células sanas también son dañadas causando efectos secundarios. Aunado a esto, estos tratamientos son temporalmente efectivos, al no ser específicos en la progresión de CaP, e invariablemente existe progresión y metástasis a varios órganos como los nódulos linfáticos locales y principalmente a tejido esquelético, causando en consecuencia, el desarrollo de CaP letal, afectando

significativamente las tasas de supervivencia de los hombres con estadios de CaP avanzado.²¹

Tratamientos de acuerdo a la etapa del Cáncer

El cáncer de próstata cuenta con una amplia y diversa variedad de tratamientos que dependen del estado clínico, tipo de cáncer y etapa de avance en los pacientes. Se describen algunos en la tabla 1.

Tabla 1.
Principales terapias para el cáncer de próstata

TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN.	ETAPA
Cirugía	Prostatectomía radical: eficaz si no se ha propagado: se extirpa la glándula prostática, el tejido que rodea incluyendo vesículas seminales. Resección transuretral de la próstata (RTUP): utilizada mayormente en personas con hiperplasia prostática benigna (HPB) y para aliviar los dolores de cáncer avanzado.	Temprana y avanzada
Radioterapia	Utiliza rayos de alta energía o partículas para destruir las células cancerosas eficaz cuando el cáncer esta solo en la glándula prostática,	Avanzada.
Crioterapia	Utiliza temperatura baja para congelar y destruir células cancerosas de la próstata.	Temprana, en tratamiento o incidencia.
Terapia hormonal (terapia de privación de andrógenos)	La mayoría de los pacientes con CaP responden inicialmente a la terapia de privación de andrógenos (TDA), ya que las células tumorales dependen de los andrógenos para su crecimiento.	Metástasis, permanente o incidencia, en tratamiento con radioterapia.
Quimioterapia	Medicamentos vía intravenosa u oral potencialmente.	Metástasis y junto con terapia hormonal.
Vacuna para el cáncer de próstata	Sipuleucel-T (provenge) estimula al sistema inmunológico para ayudar al ataque de células cancerosas.	Avanzado que no responde a terapia hormonal.
Prevención de propagación del CaP a los huesos	Biofosfonatos actúan disminuyendo la velocidad de células osteoclastos volviéndose hiperactivas cuando el cáncer se disemina a los huesos. Denosumab actúa como los bifosfonatos. Radiofármacos elementos radioactivos que abordan a los huesos.	Metástasis.

Fuente: Sociedad americana del cáncer. 2016 (<http://www.cancer.org/espanol/index>).

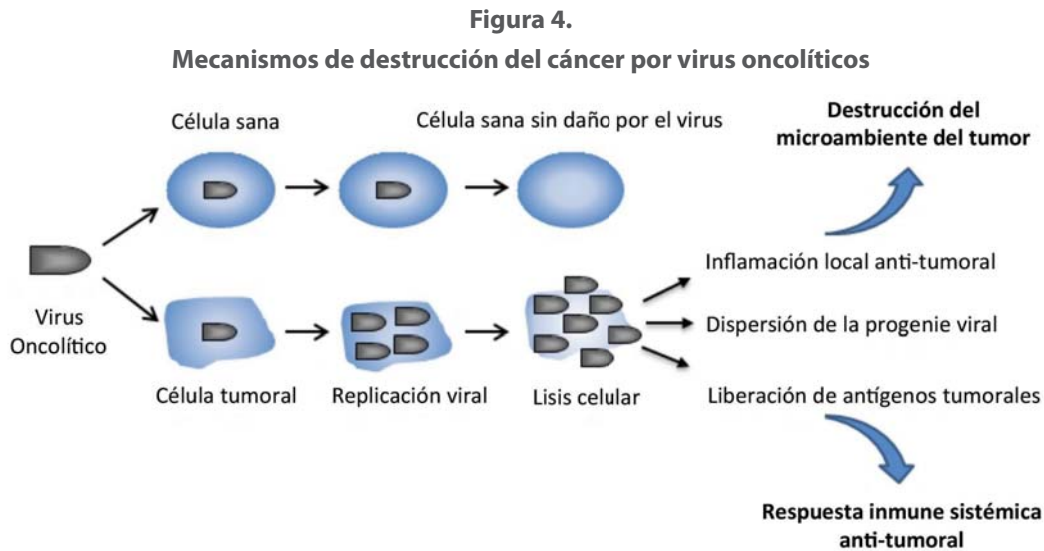
Los oncólogos desde hace algún tiempo han combinado en las terapias el uso de la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía. A finales del siglo XX e inicios del siglo XXI, el arsenal terapéutico se ha

complementado usando la inmunoterapia para incidir en terapias específicas, mediante el uso de anticuerpos selectivos de tumores, la aplicación de citocinas o vacunas.²² Esta terapia se basa en los mecanismos

inmunitarios, los cuales están diseñados para ayudar a eliminar el tumor al revivir, iniciar o complementar la respuesta inmunitaria antitumoral, o al neutralizar vías inhibitorias.¹⁰ No obstante, aun con el uso de estas estrategias terapéuticas el CaP es un problema grave de salud.

Viroterapia

Los virus que se pueden utilizar para el tratamiento del cáncer se denominan, virus oncolíticos. Estos virus infectan selectivamente las células cancerosas e inducen la muerte celular a través de varios procesos que involucran la replicación viral y la activación el sistema inmune anti-cáncer (Figura 4).



Los mecanismos de eliminación selectiva del cáncer dependen del tipo virus utilizado para tratar el cáncer. A este tipo de terapia se le conoce como viroterapia.

Actualmente existen varios virus oncolíticos que se encuentran en desarrollo y se encuentran en diversas fases clínicas (Tabla 2).

Tabla 2.
Principales virus oncolíticos en desarrollo clínico

Nombre	Virus	Cáncer	Fase clínica
ONYX-015	Adenovirus 2/5	Cáncer de cabeza y cuello Cáncer de ovarios Tumores hepáticos primarios y secundarios Cáncer de páncreas	II-III I I-II I
CV706	Adenovirus 5	Cáncer de próstata (órgano confinado)	I-II
CV787	Adenovirus 5	Cáncer de próstata (órgano confinado y metastásico)	I-II
G207	Herpes simple 1	Glioma maligno	I-II
NV 1020	Herpes simple 1/2	Carcinoma colorrectal Metástasis hepáticas	I
Vaccinia-GM-CSF	Vaccinia virus	Melanoma	I-II
PV701	Virus de la enfermedad de Newcastle	Cánceres sólidos avanzados	I

Los virus pueden tener de forma natural actividad oncolítica o, gracias a que actualmente realizar modificaciones genéticas en los virus es posible, se puede modificar a los virus para darle esa actividad y a los que ya la tienen incrementar la selectividad hacia las células tumorales, además de favorecer su capacidad de destrucción de células cancerosas, a través de los mecanismos de la lisis celular directa, apoptosis, autofagia y toxicidad celular,²³ esto sin afectar el tejido sano, lo que reduce a los efectos secundarios de las terapias actuales.

La utilidad como viroterapia surgió a inicios del siglo XX cuando a una mujer con diagnóstico cáncer de cuello uterino, le fue aplicada la vacuna contra la rabia posterior a la mordedura de un perro, los médicos observaron que el tumor se redujo considerablemente debido a que el virus de alguna manera lo desintegró paulatinamente, proyectando así a los virus como un agente de interés, con capacidad de destruir tumores al replicarse selectivamente en las células cancerosas; sentando las bases para realizar ensayos clínico.

En 1990, gracias al desarrollo de la ingeniería genética, se generaron algunos virus con propiedades oncolíticas, utilizando los virus vaccinia, herpes simple o el de la enfermedad de Newcastle.²⁴

Virus oncolíticos clínicamente evaluados

En octubre del 2015, la FDA por parte de los Estados Unidos y la EMA por parte de Europa, aprobaron el primer virus diseñado genéticamente para viroterapia en humanos, el cual induce una respuesta inmune contra el cáncer, llamado *talimogene laherparepvec* (T-VEC) para tratamiento en melanoma.²⁵

Algunas compañías hacen uso de la viroterapia, como el REOLYSIN (Respiratory Enteric Orphan Virus) de la compañía oncolytics Biotech, que se encuentran en ensayos clínicos, fase I y II, a fin de combatir diversos tipos de cáncer. Este virus ha mostrado ser seguro, pues los pacientes tratados, sólo tienen manifestaciones de síntomas similares a un cuadro clínico de gripa.

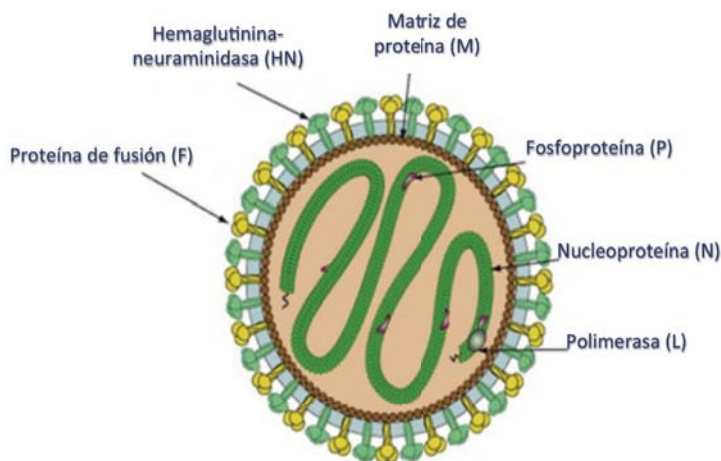
La aprobación de T-VEC para viroterapia, aunado a los diversos estudios recientes de virus en ensayos clínicos contra cáncer, pone en manifiesto la relevancia científica que proyectan al ser útiles en la resolución de un problema de salud importante y a través de una perspectiva tecnológica diferente y con bajos efectos secundarios.

Virus de la enfermedad de Newcastle para tratar el CaP

El virus de la enfermedad de Newcastle (NDV) afecta a las aves produciendo la enfermedad de Newcastle, no obstante, a diferencia de los efectos adversos que tiene en el sector avícola, NDV posee tres propiedades que lo hacen factible para ser usado como tratamiento contra el cáncer en humanos: 1. Su selectividad natural por células tumorales, 2. La citotoxicidad antitumoral y, 3. Induce la inmunoestimulación.²⁶

El virus de la enfermedad de Newcastle es un virus de ARN de cadena sencilla en sentido negativo, es conocido por sus propiedades oncolíticas naturales sin ser patógeno para el ser humano, ha sido usado en la clínica desde 1950. El genoma típico de este virus consta de seis genes esenciales que codifican para las proteínas de la nucleocápside (N), la proteína de matriz (M), la fosfoproteína (P), la proteína de fusión (F), la proteína hemaglutinina-neuraminidasa (NH) y la proteína de la polimerasa (L).²⁶ (Fig. 5).²⁷

Figura 5.
Estructura de la partícula viral de NDV



Fuente: Tomada de <http://viralzone.expasy.org>

Se considera que la proteína F desempeña un papel importante en la virulencia de las cepas de NDV, puesto que ayuda en la entrada del virus a la célula huésped por la medio de la fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática.²⁶ Este evento de fusión de membrana permite la entrada del genoma viral en el citoplasma de la célula huésped, con lo cual, inicia la infección viral, a partir del genoma viral se generan los ARN mensajeros virales que codifican para las diferentes proteínas del virus. La replicación viral se da cuando se genera más ARN genómico, estos eventos dan como resultado más partículas virales que eventualmente pueden infectar a otras células.²⁶

Un NDV recombinante para CaP

Se han realizado modificaciones genéticas al NDV con la finalidad de potenciar su actividad antitumoral, sus propiedades citolíticas, fusogénicas y de inducir apoptosis en las células tumorales.²⁸

Actualmente tres cepas de NVD (MTH-68/H, NDV-HUJ y la PV701) están siendo utilizadas en ya fases clínicas I y II para terapia oncolítica en tumores.²⁹ Estos ensayos clínicos han mostrado que NDV es un agente seguro para viroterapia oncolítica en humanos, pues el efecto adverso más severo mostró síntomas de gripa moderada y conjuntivitis.³⁰

Conclusión

La diversidad y la heterogeneidad genética de las células de cáncer continuará siendo el reto más importante para el desarrollo de terapias eficaces contra el cáncer. La terapia ideal para tratar estas células tumorales se basaría en ser específica y eficiente, eliminando al tumor dejando intacto los tejidos sanos. Desafortunadamente, los tratamientos tradicionales utilizados en nuestro país son terapias incapaces de actuar específicamente en las células

tumorales, lo que provoca bajos efectos terapéuticos aunados a toxicidad para los tejidos sanos circundantes. La terapia dirigida hacia las células tumorales es un enfoque de tratamiento en evolución con una gran promesa en la mejora de la eficacia de las terapias contra el cáncer a través de agentes terapéuticos como los virus oncolíticos.

Durante las últimas décadas, la viroterapia ha sido evaluada ampliamente en ensayos clínicos y preclínicos contra el cáncer, esto gracias a las propiedades de los virus oncolíticos que les permiten replicarse, difundirse y destruir a las células tumorales sin dañar el tejido sano. Estos virus pueden matar a las células cancerosas a través de diversos mecanismos que incluyen la apoptosis, la autofagia, lisis directa, necrosis y la estimulación de la respuesta inmune. Ejemplo de estos virus oncolíticos es el NDV el cual ha sido utilizado como agente oncolítico el cual ha revelado resultados positivos como tratamiento contra el cáncer. Krishnamurthy y colaboradores demostraron que NDV se replicaba eficientemente en 4 diferentes tumores (adenocarcinoma de próstata, carcinoma cervical, adenocarcinoma colorrectal y carcinoma adenoescamoso de pulmón) induciendo la lisis y muerte celular. Por otra parte, Elankumaran y colaboradores evaluaron y comprobaron que un virus recombinante maximizaba los efectos oncolíticos contra las células tumorales de fibrosarcoma. Por lo tanto, la modificación genética de NDV da la oportunidad de mejorar e incrementar las propiedades líticas y selectivas, así como también, suprimir moléculas carcinogénicas que incidan en las células tumorales.

Los avances en la manipulación genética han permitido desarrollar virus recombinantes dirigidos selectivamente con el fin de destruir células tumorales, por ende, se han generado mejores expectativas para aquellos pacientes que se encuentran en situaciones en las que el cáncer resulta incurable.

Referencias bibliográficas

1. Blattman J N, Greenberg P D. Cancer Immunotherapy : 305, 200–205 (2004).
2. Rezaei N, Aalaei-Andabili SH, Kaufman HL. in *Cancer Immunology* 1–8 (Springer Berlin Heidelberg, 2015). doi:10.1007/978-3-662-44006-3_1
3. Langston DTK. Inherited predisposition to multiple myeloma. *Ther. Adv. Hematol.* 4, 291–297 (2013).
4. White MC, et al. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. *Am. J. Prev. Med.* 46, S7–15 (2014).
5. Dorak MT, Karpuzoglu E. Gender differences in cancer susceptibility: an inadequately addressed issue. *Front. Genet.* 3, 268 (2012).
6. Baquet CR, Mishra SI, Commiskey P, Ellison GL, DeShields M. Breast cancer epidemiology in blacks and whites: disparities in incidence, mortality, survival rates and histology. *J. Natl. Med. Assoc.* 100, 480–8 (2008).

7. Anand P, et al. Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharm. Res.* 25, 2097–2116 (2008).
8. Yuwanati M, Bhatnagar N, Mhaske S. Oncoviruses: An overview of oncogenic and oncolytic viruses. *Oncobiology and Targets* 2, 4 (2015).
9. Becker WB, KL, HJ. *El mundo de la célula*. (2006).
10. Owen JA, P J, SS. *Kuby Inmunología*. (2014).
11. Vogelstein B, et al. Cancer Genome Landscapes. *Science* (80-.). 339, (2013).
12. ¿Qué es el cáncer? - National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>. (Accessed: 13th February 2017)
13. Packer JR, Maitland NJ. The molecular and cellular origin of human prostate cancer. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* 1863, 1238–1260 (2016).
14. GLOBOCAN 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/old/bar_site.asp?selection=24191&title=Prostate&sex=1&statistic=2&populations=6&window=1&grid=1&orientation=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=Execute. (Accessed: 13th February 2017)
15. GLOBOCAN 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/old/bar_pop.asp?selection=126484&title=Mexico&sex=1&statistic=0&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&orientation=1&submit=Execute. (Accessed: 13th February 2017)
16. Cáncer de próstata. Available at: <http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/cancer-prostata>. (Accessed: 13th February 2017)
17. Hassanipour-Azgomi S, et al. Incidence and mortality of prostate cancer and their relationship with the Human Development Index worldwide. *Prostate Int.* 4, 118–124 (2016).
18. Shukla KK, et al. Recent scenario of microRNA as diagnostic and prognostic biomarkers of prostate cancer. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 1–10 (2016). doi:10.1016/j.urolonc.2016.10.019
19. Mendhiratta N, Lee T, Prabhu V, Llukani E, Lepor H. 10-Year Mortality after Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer in the Prostate-specific Antigen Screening Era. *Urology* 86, 783–788 (2015).
20. Eager RM, Nemunaitis J. Clinical development directions in oncolytic viral therapy. *Cancer Gene Ther.* 18, 305–317 (2011).
21. Engels FK, Verweij J. Docetaxel administration schedule: From fever to tears? A review of randomised studies. *Eur. J. Cancer* 41, 1117–1126 (2005).
22. Aldrich JF, et al. Vaccines and immunotherapeutics for the treatment of malignant disease. *Clin. Dev. Immunol.* 2010, (2010).
23. Wong HH, Lemoine NR, Wang Y. Oncolytic viruses for cancer therapy: Overcoming the obstacles. *Viruses* 2, 78–106 (2010).
24. Mahoney DJ, Stojdl DF, Laird G. Virus Therapy for Cancer. *Sci. Am.* 311, 54–59 (2014).
25. Ledford H. Cancer-fighting viruses win approval. *Nature* 526, 622–623 (2015).
26. Fournier P, Schirmacher V. Oncolytic Newcastle Disease Virus as Cutting Edge between Tumor and Host. *Biology (Basel)*. 2, 936–75 (2013).
27. ViralZone: Avulavirus. Available at: http://viralzone.expasy.org/viralzone/all_by_species/84.html. (Accessed: 13th February 2017)
28. Zhao L, Liu H. Newcastle disease virus: A promising agent for tumour immunotherapy. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 39, 725–730 (2012).
29. Laurie SA, et al. A Phase 1 Clinical Study of Intravenous Administration of PV701, an Oncolytic Virus, Using Two-Step Desensitization. *Clin. Cancer Res.* 12, 2555–2562 (2006).
30. Fournier P, Bian H, Szeberényi J, Schirmacher V. Oncolytic Viruses. 797, 177–204 (2012).

Caso clínico

Acroqueratodermia Acuagénica Sirígena

Chuck-Sepúlveda J.A. (1), Cerda-Contreras K.L. (2)

(1) Médico Pediatra Hospital Ramón Garibay, Universidad Autónoma de Guadalajara, (2) Médico Interno de Pregrado Hospital Ramón Garibay, Universidad Autónoma de Guadalajara.

Resumen

La acroqueratodermia acuagénica sirígena es un padecimiento poco frecuente que suele afectar predominantemente al sexo femenino sobre el masculino. Se presenta en manos y algunas veces en pies, y se desencadena al contacto con el agua por más de dos minutos. Se caracteriza por maceración de la piel en palmas, generalmente es transitoria ya que desaparece después del secado. Se desconoce su etiopatogenia, sin embargo, el diagnóstico es clínico. Presentamos el caso de una niña de 9 años, teniendo en consideración que esta patología es poco frecuente en pediatría.

Palabras clave: Queratodermia, arrugamiento acuagénico, efectos adversos del agua, lesiones palmares, hiperhidrosis.

Summary

Aquagenic syringeal acrokeratoderma is a rare condition that usually affects predominantly females. It comes in hands and sometimes in feet also, is triggered by contact with water for more than two minutes. It is characterized by maceration of the skin on the palms and these lesions vanish in a short time after they dry. Its pathogenesis is unknown but the diagnosis is clinical. We report the case of a 9 year old girl considering that this disease is rare in pediatrics.

Key words: Keratoderma, aquagenic wrinkling, adverse effects of water, palmar lesions, hyperhidrosis.

Introducción

La acroqueratodermia acuagénica sirígena (AAS) fue descrita hace 20 años por English JC 3rd y McCollough ML en 1996¹ en dos pacientes y desde

entonces en la literatura anglosajona y en la de habla hispana ha recibido diferentes nombres, inicialmente se le denominó, Transient reactive papulotranslucent acrokeratoderma, después; Aquagenic palmoplantar keratoderma, Aquagenic syringeal acrokeratoderma, Aquagenic wrinkling of the palms y Aquagenic keratoderma.² Se trata de una patología rara que se caracteriza por la aparición de pápulas confluentes de aspecto translúcido en las palmas después de colocar las manos en agua durante 2 a 10 minutos, con afectación simétrica bilateral, involucionando de manera espontánea y gradual entre 2 a 20 minutos siendo raro que persista por más de una hora.^{3, 4}

Caso Clínico

Femenino de 9 años de edad que cuando se encontraba nadando en una alberca, súbitamente presenta la sensación de ardor en ambas manos, así como eritema palmar bilateral, edema discreto y arrugamiento en algunas partes de las palmas. En el dorso de las manos refiere eritema, particularmente de la parte media de los dedos hacia el lecho ungueal. Se refiere que es la primera vez que presenta esta sintomatología. No hay antecedentes patológicos de importancia, ni de alergia. No está recibiendo ningún tratamiento medicamentoso. A la exploración física se observa discreto edema en ambas manos, así como arrugamiento particularmente en dedos por la parte palmar, así como unos puntos blanquecinos pequeños en palmas, y coloración blanquecina de la piel con acentuación de las líneas de los pliegues en la superficie cutánea (Figura 1). En la parte dorsal de las manos, eritema en dedos, siendo de mayor intensidad hacia la parte distal, y placas queratodermicas blanquecinas en dedos pulgar, índice, medio y meñique de mano derecha, y en el pulgar e índice de mano izquierda (Figura 2).

Figura 1.
Aspecto palmar de las manos de la paciente
tras la inmersión en agua



Figura 2.
Detalle de las lesiones en el área dorsal
de las manos de la paciente



Discusión

La AAS es una enfermedad rara que se presenta de forma simétrica en manos y en algunas ocasiones también se presenta en región plantar. Es una dermatosis adquirida y suele presentarse frecuentemente en mujeres, sin embargo se han descrito casos en el sexo masculino también. En la edad pediátrica es poco frecuente.⁵ Aunque la mayoría de los casos son adquiridos, se han descrito casos en donde existe un patrón familiar, como entre hermanos o de padre a hijo, planteando una posible relación de herencia autosómico dominante.⁶ Las lesiones suelen presentarse a los pocos minutos de la exposición al agua, sin distinción entre agua fría o caliente, agua corriente, de alberca o de mar. El signo de “mano en el balde” se considera patognomónico y se presenta al provocar las lesiones introduciendo las manos en un recipiente lleno de agua,⁴ las lesiones pueden aparecer a los pocos minutos

de la exposición al agua, aunque en algunos casos se ha descrito la presencia de edema en unos cuantos segundos.⁷ El cuadro clínico suele ser característico y consiste en la aparición de pápulas translúcidas o blanquecinas sobre la superficie palmar y en ocasiones plantar, que le confieren un aspecto macerado, en las pápulas más grandes se puede apreciar con facilidad una depresión puntiforme central, correspondiente a la salida del acrosiringio.^{2,8}

Aunque se desconoce la etiología de este padecimiento, se han sugerido diferentes hipótesis, como las siguientes: un incremento en la capacidad de absorción de agua, secundario a un defecto en la función barrera del estrato córneo;⁹ una alteración transitoria, estructural o funcional, de los elementos de la capa córnea (proteínas, lípidos, sustancias humectantes);¹⁰ un defecto en el conducto sudoríparo, secundario a fricción u oclusión,¹¹ o un aumento en la capacidad de ligar agua por la queratina debido a los incrementos en el contenido de sal en la piel, asociados a fibrosis quística o inhibidores de la COX-2.¹²

Entre los diagnósticos diferenciales deben considerarse, entre otros: xerosis, urticaria acuagénica, prurito acuagénico así como acroqueratodermia papulotraslúcida hereditaria.¹³

La AAS se le ha relacionado con: Atopia Familiar,³ Enfermedad de Behcet,⁵ Marasmo, Hiperhidrosis Palmar, Fenómeno de Raynaud, Melanoma Maligno, Psoriasis de Uñas; y se estima que más de la mitad de los pacientes con queratodermia acuagénica (56.7%) se les ha documentado Fibrosis Quística.^{14,15}

El tratamiento que se ha propuesto, especialmente cuando el paciente sufre de hiperhidrosis palmar, es a base de cloruro de aluminio al 20% en alcohol etílico [3], así mismo se ha demostrado beneficio con la administración de toxina botulínica A.^{16,17} En el caso inducido por la administración de inhibidores COX-2 (rofecoxib, celecoxib), generalmente se muestra mejoría una vez que se suspende el tratamiento indicado, y se nota mejoría añadiendo sulfato de zinc y eritromicina.⁵

Conclusiones

La acroqueratodermia acuagénica sirígena es un padecimiento raro, poco frecuente en la edad pediátrica que suele afectar palma de las manos y rara vez la parte dorsal de las manos. Es un trastorno benigno, siendo en la mayoría de las veces transitorio y el diagnóstico suele ser clínico. El tratamiento que se administra generalmente es empírico, aunque la mayoría de las veces cede de forma espontánea.

Conflicto de intereses: Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Correspondencia:

Dr. Jorge Adrián Chuck Sepúlveda

Enrique Díaz de León No. 238, Colonia Americana

CP: 44100 Guadalajara, Jalisco, Cel: 33 3401 6914

jorgeadrianchuck@hotmail.com

Referencias bibliográficas

- English JC 3rd, McCollough ML. *Transient reactive papulotranslucent acrokeratoderma*. J Am Acad Dermatol. 1996;34:686-7.
- Soria GX, Bielsa MI, Ribera PM, Ferrándiz FC. *Acroqueratodermia acuagénica sirígena*. Med Cutan Iber Lat Am. 2008;36(5):248-51.
- Conde SL, Angulo J, González-Guerra E, Requena L, Casado I, Blancas R. *Acroqueratodermia sirígena acuagénica. Presentación de dos casos*. Actas Dermosifiliogr. 2006;97(4):275-7.
- Tchernev G, Semkova K, Cardoso JC, Ananiev JJ, Wollina U. *Aquagenic keratoderma. Two new case reports and a new hypothesis*. Indian Dermatology Online Journal. 2014;5(1):30-2.
- Pastor MA, González L, Kilmurray L, Bautista P, López A, Puig AM. *Queratodermia acuagénica: tres nuevos casos y revisión de la literatura*. Actas Dermosifiliogr. 2008;99:399-406.
- Saray Y, Seckin D. *Familial aquagenic acrokeratoderma: case reports and review of the literature*. Int J Dermatol. 2005;44:906-9.
- Davies LS, Woody CM. *Idiopathic aquagenic wrinkling of the palms*. Pediatr Dermatol. 2004;21:180.
- Pardo J, Sánchez-Motilla JM, Latasa JM. *Queratodermia acuagénica de características atípicas*. Actas Dermosifiliogr. 2005;96(8):540-2.
- Itin PH, Lautenschlager S. *Aquagenic syringeal acrokeratoderma (transient reactive papulotranslucent acrokeratoderma)*. Dermatol. 2002;204:8-11.
- Betlloch I, Vergara G, Albares MP, Pascual JC, Silvestre JF, Botella R. *Aquagenic keratoderma*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003;17:306-7.
- Mc Cormack MA, Wiss K, Malhotra R. *Aquagenic syringeal acrokeratoderma: report of two teenage cases*. J Am Acad Dermatol. 2001;45:124-6.
- Carder KR, Weston WL. *Rofecoxib-induced instant aquagenic wrinkling of the palms*. Pediatr Dermatol. 2002;19:353-5.
- Luo DQ, Li Y, Huang YB, Wu LC, He DY. *Aquagenic syringeal acrokeratoderma in an adult man: case report and review of the literature*. Clin Exp Dermatol. 2009;34(8):e907-9.
- Coelho-Macias V, Fernandes S, Lamarão P, Assis-Pacheco F, Cardoso J. *Aquagenic keratoderma associated with a mutation of the cystic fibrosis gene*. Rev Port Pneumol. 2013;19(3):125-8.
- Alonso Pacheco ML, Martín Díaz MA, Rubio Flores C, De Diego Polo V, de Lucas Laguna R, Casado Jiménez M. *Arrugamiento acuagénico palmar en un niño con fibrosis quística*. Med Cutan Iber Lat Am. 2009;37(1):139-143.
- Houle MC, Al Dhaybi R, Benohanian A. *Unilateral aquagenic keratoderma treated with botulinum toxin A*. J Dermatol Case Rep. 2010;1:1-5.
- Leung AKC, Barankin B. *Recurrent lesions on palms of a 12 year-old-girl*. Pediatrics in Review. 2017;38:48-51.

Caso clínico

Uso de linagliptina y una probable asociación con un cuadro de coledocolitiasis

Montero-Sánchez P. (1), Islas-Rodríguez J.P.(2), García-Guerrero E.M. (3), Romero-Rosa S, (3) Cortez-Resendez A. (3)

(1) Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), (2) Universidad del Valle de México (UVM), campus Zapopan, Jalisco, (3) Universidad Autónoma de Guadalajara (UAG).

Resumen

Introducción: la diabetes mellitus es una enfermedad en la cual el páncreas no produce la insulina adecuada o los tejidos periféricos no la utilizan. La linagliptina, un inhibidor de DPP4 novedoso para el tratamiento de la diabetes, ha presentado un buen perfil de seguridad y pocos efectos adversos, además de funcionar adecuadamente en el control de la glucemia y frenando la progresión a la falla de las células B pancreáticas, siendo útil en pacientes con insuficiencia renal. **Caso clínico:** masculino de 74 años que inicia su padecimiento el día 25 de junio (20 días antes de presentarse a consulta) con astenia, adinamia, anorexia, fiebre, acolia, coluria, dolor abdominal e ictericia, los datos se iniciaron al consumo de linagliptina, la cual se prescribió por ser paciente con DM II y al no haber sitagliptina que era junto con metformina sus hipoglucemiantes de costumbre. Tras los estudios diagnósticos se llega a la conclusión de que se trata de coledocolitiasis y que probablemente solo fue coincidencia con el consumo de linagliptina y no una toxicidad del fármaco. **Comentarios:** siempre en la práctica médica diaria estar al pendiente de nuevas reacciones o interacciones medicamentosas y más con fármacos novedosos. **Discusión:** aunque se pensaba que el cuadro clínico podía haber sido desencadenado por el uso de linagliptina, la evaluación diagnóstica concluyó en coledocolitiasis, pero aun así cabría la duda de si la linagliptina actuó como factor para que se desencadenara el cuadro. **Conclusión:** es difícil dada la poca experiencia con el uso de los DPP4 y la poca bibliografía de reacciones adversas mencionar una asociación firme en este caso clínico.

Palabras clave: DM, Inhibidores DPP4, Perfil de seguridad, Insuficiencia renal, control de glucemia

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus type 2 is an illness in which the pancreas does not produce sufficient insulin for the body, or the receptors of the peripheral tissues are down regulated. Linagliptin is a DPP4 inhibitor used for the treatment of diabetes, and it has shown to have a safety profile with few side effects. Patients with renal insufficiency may also benefit from Linagliptin; it controls hypoglycemic states and reduces the progression of pancreatic beta cell failure. **Clinical case:** On June 25th 2016, a 74-year-old male reported having symptoms of asthenia, adynamia, anorexia, fever, acholia, choluria, abdominal pain, and jaundice for the past 20 days. The patient was on a daily regimen of Sitagliptin and Metformin combination; however, he was prescribed Linagliptin due to non-availability of Sitagliptin. Shortly after taking this new medication, his symptomatology began. After several medical exams, doctors came to the conclusion that his symptomatology was due to choledocholithiasis, rather than a side effect of the new medication, Linagliptin. Doctors deemed it a coincidence. **Commentary:** In daily medical practice, the entire medical team should always be aware and vigilant of any new reactions or interactions between drugs, especially with new drugs. **Discussion:** Although the clinical presentation of the patient was originally thought to be a linagliptin side effect, further evaluation of the patient concluded a diagnosis of choledocholithiasis. However, there is still doubt on linagliptin possible involvement as a triggering factor for this patient's clinical presentation. **Conclusion:** It is difficult to conclude an association due to the lack of experience with DPP4 and few documented side effects, therefore it is difficult to firmly state a direct association of Linagliptin consumption with this patient's clinical case.

Keywords: DM, I DPP4, Security profile, Kidney disease, glycemia's control

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce, ya sea por resistencia o alteraciones en ésta. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia, que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos.¹

A medida que la diabetes mellitus 2 (DM 2) evoluciona, la pérdida progresiva en la función de la célula B es la clave que hace indispensable la intensificación del tratamiento. Debido a la cronicidad de la DM 2 los fármacos convencionales acusan crecientes limitaciones, entre ellas: incremento en el riesgo de hipoglucemia (sulfonilureas, insulina), ganancia de peso corporal (sulfonilureas, tiazolidinedionas, insulina), efectos gastrointestinales (metformina) o edema e insuficiencia cardíaca, así como disminución de la densidad mineral ósea (tiazolidinedionas). A diferencia del tratamiento con tales agentes convencionales, los inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) parecen ser eficaces para evitar la progresiva declinación en la función de la célula B, preservar la capacidad secretora de insulina y no afectar el peso corporal. Estas características los convierten en agentes idóneos para el tratamiento a largo plazo de los pacientes con DM 2.²

La linagliptina un inhibidor de la DPP-4, aprobado en Alemania el 23 de junio del 2011 por la agencia europea de medicamentos, para su uso en pacientes con DM 2, se recomendó en monoterapia para quienes no tienen un adecuado control pese a la dieta y el ejercicio; además, en quienes la metformina no es tolerada o en quienes tienen insuficiencia renal.³ También en doble terapia con metformina o con insulina, y en triple terapia con metformina-sulfonilureas o con metformina-insulina. No está autorizada en doble terapia con sulfonilureas, ni con pioglitazona, o como terapia combinada de inicio, y está contraindicada en DM 1 o cetoacidosis diabética. En general, la administración en monoterapia de los distintos iDPP-4 induce reducciones promedio en la glucosa plasmática de ayuno de 18 mg/ dL (10 a 35 mg/dL), en la glucosa posprandial de 25 mg/dL (20 a 60 mg/dL) y en la HbA1c de 0.7% (0.4 a 1%)⁸. Hasta el momento, no se ha evaluado su efecto sobre la morbilidad. En la mayoría de los estudios el comparador es placebo. En un ensayo, la combinación linagliptina + metformina fue estadísticamente inferior a glimepirida + metformina, aunque cumplía el criterio

de no inferioridad cuestionado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Linagliptina no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, mientras que sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina sí. Aun así, no existe evidencia de que linagliptina ofrezca ventajas significativas respecto a otras gliptinas en cuanto a eficacia y seguridad. Se debe establecer su seguridad a largo plazo, en relación con los efectos derivados de la inhibición de la enzima DPP-4 relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, reacciones de hipersensibilidad, lesiones cutáneas, etc.) y la posibilidad de desarrollar pancreatitis, así como su seguridad cardiovascular.⁴

Mecanismo de acción

Es un derivado de xantina que inhibe la forma reversible y competitiva de la enzima DPP-4 (dipeptidil-peptidasa 4) implicada en la degradación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa). Tal inactivación reduce la vida media (t1/2) de GLP-1 a uno o dos minutos, y la de GIP a cinco a siete minutos. Estas hormonas incretinas aumentan la secreción de insulina y disminuyen la secreción de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente, asimismo regulan la proliferación y la citoprotección de las células B.^{5,2}

Dosis recomendada: 5-10 mg día. Si se añade a metformina, mantener la dosis de ésta; en combinación con sulfonilurea o con insulina, considerar una dosis menor de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. Puede tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día.

Efectos Adversos

Uno de los principales es la hipoglucemia y le siguen efectos gastrointestinales como: diarrea, náuseas, estreñimiento, este último visto más en el uso con insulina. Otras Reacciones como nasofaringitis, dolor de espalda y extremidades, hipertensión, pancreatitis, alteraciones cardíacas como IAM, miocarditis y reacciones de hipersensibilidad.⁵

En la bibliografía solo se ha reportado un caso de toxicidad hepática en un paciente de 75 años con infección asintomática por virus de hepatitis C, que apareció primero con linagliptina y posteriormente con sitagliptina. El primer evento sucedió a las 5 semanas de comenzar el tratamiento con linagliptina, tras unos exámenes de rutina para una cirugía de catarata se observó alteraciones

significativas en el perfil hepático el cual, a los 3 meses de retirado el fármaco, se normalizo y en la segunda ocasión se le indicó metformina/sitagliptina 850/50 mg, 2 veces al día y dado el antecedente, se solicitó perfil hepático, el cual mostraba citolisis que cedió tras dos meses de suspendido el fármaco. Cabe destacar que la edad del paciente, la infección por VHC y los medicamentos concomitantes que ya consumía (atorvastatina, venlafaxina y ácido alendronico) pudieron hacer más vulnerable la presencia de este efecto secundario.⁶

Aunque a lo largo de la historia el uso de los iDPP-4 se ha hablado de que predisponen a pancreatitis, un metanálisis publicado en marzo del 2015 menciona que no se encontró diferencia significativa para la presentación de pancreatitis aguda en el uso de DPP-4 con Odds ratio de 1.09: 95% CI (0.84-1.40), por lo cual, pacientes con DM2 y uso de estos medicamentos no tienen mayor riesgo de presentar pancreatitis.⁷

Ventajas Farmacológicas

No se dispone de evidencia de que la linagliptina ofrezca ventajas clínicamente significativas respecto al resto de los antidiabéticos orales en cuanto a su eficacia y seguridad a largo plazo aun es desconocida por lo que no supone un avance frente a las alternativas terapéuticas disponibles.⁸ Pero estudios en ratas con el uso de linagliptina más una dieta normal, y otro solo con dieta por 60 días, aportó resultados impresionantes de que aquellos animales tratados con este medicamento la masa de islotes y células B fue mayor.⁹ Lo cual es indicativo de que evita el deterioro celular, fisiopatogenia propia que se va presentando en la DM 2.

En cuanto a la seguridad, las principales ventajas de los iDPP-4 estriban en que su administración se relaciona con una incidencia muy baja de episodios de hipoglucemia, son muy bien tolerados y su efecto en el peso corporal es neutro. Además, en general, tienen una vida media (t1/2) prolongada, lo que permite la dosificación única diaria.

La excreción de los iDPP-4 es por vía renal, con excepción de la de linagliptina, que es por vía enterohepática; al tener una excreción no renal, la administración de linagliptina no requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal disminuida.⁹ Por lo tanto en monoterapia y en tratamiento combinado con metformina, linagliptina satisface los criterios de eficacia terapéutica planteados en el metanálisis de referencia y por lo cual es de los más usados.¹⁰ Además, la linagliptina en particular ha demostrado efectos antioxidantes y antiinflamatorios

que atenúan las complicaciones cardiovasculares de la diabetes y mayor potencia vasodilatadora directa.

La absorción por vía oral es excelente para linagliptina > 70%.

Distribución:

- Se distribuyen ampliamente en el organismo.
- No cruzan la barrera hematoencefálica en gran medida.
- Son capaces de cruzar la placenta libremente.
- La unión a proteínas es muy baja; sólo linagliptina se encuentra unida.

Interacciones con otros Medicamentos

La linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 por un mecanismo de inhibición competitivo débil y de débil a moderado; además, es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) e inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína-P de forma leve. Con los medicamentos que se ha visto interacción es: rifampicina y ritonavir al alterar las concentraciones de los fármacos.¹¹

Caso Clínico

Se trata de paciente masculino de 74 años que inicia su padecimiento el día 25 de junio (hace 20 días a la consulta) con ataque al estado general, astenia adinamia anorexia, fiebre (no cuantificada), acolia, coluria, dolor abdominal e ictericia, el paciente asocia los datos al inicio de consumo de linagliptina, la cual se prescribió por ser paciente con DM II y al no haber sitagliptina, que era junto con metformina sus hipoglucemiantes de costumbre, y refiere mejora del cuadro al suspender la linagliptina.

El paciente además de presentar DM II tiene antecedentes de dislipidemia, por lo cual consume sinvastatina y ezetimibe; e Hipertensión arterial sistémica en tratamiento con enalapril, alcoholismo crónico de 35 años de evolución, una o dos veces por semana, hasta llegar a la embriaguez.

El paciente se presenta al servicio de gerontología donde se decide envía a tomar exámenes de laboratorio reportando BT de 30.5, BD de 25.6, BI de 4.89, AST 70, ALT 54, gamaglutamil trasnpeptidas de 119, FA de 323.5, Na de 129 y cloro de 88, glucosa de 140 y triglicéridos de 524 resto de los estudios normales, por lo que no se mencionan.

También se solicitó antígeno contra hepatitis B y C, los cuales fueron negativos; acudiendo también al servicio de epidemiología quien sugiere probable efecto adverso por el cambio a linagliptina.

El USG de hígado y vías biliares reporta vesícula biliar con presencia de lodo biliar y lito cuyo diámetro mayor son de 20 x 11 mm, en relación a litiasis vesicular crónica, colédoco de 7 mm. Resto de valoración de hígado y vías biliares de características ecográficas normales y se sugiere valoración por el servicio de cirugía general, por lo cual se canaliza al HRVGF, al servicio de cirugía general por no tener la certeza de si el cuadro clínico era ocasionado por el consumo de linagliptina o se tratase de otro problema de la vía biliar y/o de patología hepática.

A su llegada al hospital el servicio de cirugía canaliza a urgencias al paciente donde se toman laboratorios en los cuales evidencia un síndrome colestásico a expensas de BT de 7.44, BD 5.79, BI 1.65, ALT 109, AST 93, DHL 442, amilasa 95, lipasa 76, por lo cual se toma USG de hígado y vías biliares donde se reporta colelitiasis con dilatación de vías biliares con colédoco que mide 11 mm.

El paciente pasa a CEPRE donde se muestra un colédoco dilatado con imágenes sugestivas de litos, los cuales se extraen previa esfinterectomía y mediante el balón con arrastre se observa adecuado vaciamiento del medio.

El paciente evolucionó adecuadamente presentándose asintomático con disminución de las bilirrubinas en BT de 5.84, BD 4.72, BI 1.12, ALT 85.9, AST 76, DHL 347. Con adecuada tolerancia de la vía oral a dieta blanda y evacuaciones presentes con los siguientes signos T. 36.2, FC89, FR19 y TA 103/60. Por lo que se da de alta.

Comentario

En la práctica médica diaria siempre se debe de prestar especial atención a las posibles reacciones farmacológicas y reportarse para que la sociedad médica establezca datos que ayuden a la adecuada prescripción de medicamentos y siendo los DPP4 fármacos novedosos seguir al tanto de probables nuevos efectos indeseados.

Discusión

Dada la correlación del paciente con la sintomatología se pensó en que probablemente podía haber sido desencadenada por el consumo del linagliptina, y más por los laboratorios de inicio que no sugerían un colédoco con dilatación importante (aunque según

las guías se considera los límites de dilatación de 6-10 mm¹²⁾ y elevación mixta de las bilirrubinas, aunque no muy importante de la bilirrubina indirecta y no el clásico patrón obstructivo.

Además de los efectos comunes y las recientes publicaciones de daño hepático y pancreatitis asociadas al fármaco. Se envió a clínica de 3er nivel donde se correlacionaron exámenes de laboratorio llegando al diagnóstico de coledocolitiasis y explicando que no fue más que coincidencia la toma de linagliptina con el inicio del cuadro de coledocolitiasis. O que probablemente se trate de un efecto de agudización del problema de litiasis ya crónico que presentaba el paciente por el uso de linagliptina, ya que se empiezan a ver efectos adversos de estos medicamentos faltaría más estudios de correlación. Además de individualizar en el caso de que nuestro paciente consume otros medicamentos. Se desconoce si el paciente alguna vez presentó pancreatitis agregada ya que cuando se tomaron enzimas pancreáticas estas estaban ligeramente elevadas y tiene varios factores aún más que la coledocolitiasis para presentarla como el alcoholismo y la hipertrigliceridemia.

Conclusión

Dada la reciente salida al mercado de estos nuevos hipoglucemiantes orales y a la poca bibliografía de efectos adversos reportados a la fecha, es difícil sopesar si en verdad se acompaña la linagliptina de efectos perjudiciales a nivel hepático-biliar como se pensaba en este caso, con la mayor utilización y experiencia que se dará del uso de estos DPP4 se comenzará a ver efectos a largo plazo y se tendrá que reportar más casos para encontrar una asociación firme, porque los estudios a la fecha afirma un perfil de seguridad muy bueno. De igual manera, señalar la importancia de la correlación clínica con los resultados de laboratorio, ya que como en el caso hasta en una segunda instancia se confirmó la dilatación de la vía biliar.

Recomendaciones

Es vital al encontrar pacientes con cuadros clínicos con varios diagnósticos probables y siempre evaluando la gravedad del cuadro, el envío a hospitales de tercer nivel donde las herramientas diagnósticas con las que se cuentan puede aclarar el ejercicio clínico diagnóstico.

Referencias bibliográficas

1. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
2. Sergio Zúñiga-Guajardo. René Rodríguez-Gutiérrez. Jorge Yamamoto-Cuevas. Sonia Citlali Juárez-Comboni. *Comparación de la eficacia de los iDPP-4 actualmente disponibles y ventajas antihiperglucemiantes de linagliptina en pacientes con diabetes mellitus 2*. Med Int Méx 2015;31:441-453.
3. Linagliptina recomendada para su aprobación en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en Europa. Boehringer Ingelheim México y Eli Lilly and Company.23/junio/2016 índice de noticias.
4. Osakidetza. N. *Linagliptina cuarto inhibidor de la DPP-4 en el tratamiento de la DM2 y aun con dudas de seguridad a largo plazo*. Informe de evaluación completo. 202-2013.
5. Amoros-Paredes A, Martínez-Sesmero JM. *Linagliptina. hoja de evaluación de medicamentos de la Castilla-la Mancha*. Vol. XIV, No 4. 2013.
6. *Linagliptina*. Centro Andaluz de documentación e información de medicamentos FEM 2013(1).ISSN:22555773.
7. Patier-Peña JL, González-García A, López-Castellanos G, Sobrino-Grande C. *Hepatotoxicidad inducida por linagliptina y sitagliptina: ¿es un efecto de clase?*
8. Giordina CB, Sacerdote C, Nada E, Marafetti L, Baldi L. Incretin-based therapies and a cut pancreatitis risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Endocrine* 2015marz, 48 (2) 461-71.PubMed.
9. *Linagliptina*. Centro Andaluz de documentación e información de medicamentos FEM 2013(1).ISSN:22555773.
10. Zúñiga-Guajardo S, Rodríguez-Gutiérrez R, Yamamoto-Cuevas J, Juárez-Comboni SC. *Comparación de la eficacia de los iDPP-4 actualmente disponibles y ventajas antihiperglucemiantes de linagliptina en pacientes con diabetes mellitus 2*. Med Int Méx 2015;31:441-453.
11. Messori A, Fadda V, Maratea D, et al. *Testing the therapeutic equivalence of alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin or vildagliptin as monotherapy or in combination with metformin in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Therapy* 2014; 5: 341-344.
12. Anexo i ficha técnica o resumen de las características del producto: linagliptina. Se puede encontrar: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf.
13. Irineo-Cabrales AB, Zambada-Senties C, Garduño-Espinosa J, Mejía-Arreguin H, Vadillo-Ortega F, Osuna-Ramírez I. *Construcción de una escala clínica-ultrasonográfica para el diagnóstico de coledocolitiasis*. *Rev. Gastroenterología Mex.*, Vol. 71, Núm. 3, 2006.

Índice General

Volumen 4, 2017

Número 10 enero-abril 2017

Editorial	4
 Artículo Especial	
Retos y perspectivas de la enfermedad renal crónica en México: a propósito del día mundial del riñón, 2017...	6
Cortés-Sanabria L., Ayala-Cortés R. A., Calderón-García C. E., Silva-Ocueda A.	
 Artículos Originales	
Estrategia multidisciplinaria para la reducción de daños a la salud por influenza, temporada invernal en Jalisco 2015-2016.	10
Nuño-Bonales A.I., Plascencia-Mendoza V. M., Carrillo-Santoscoy J.P., Sánchez-González J.M., Cruces-Mada A.	
Trabajadores de la industria petrolera (Ecuador) y síntomas en el sistema nervioso por exposición a diferentes niveles de solventes	26
Sánchez-Pinto B. J., Prado-León L., León-Cortés S., González-Baltazar R., Preciado-Serrano M. de L.	
Prevalencia del consumo cultural, del tiempo libre y de medios de comunicación, en estudiantes de ciencias de la salud en dos universidades latinoamericanas: Guadalajara y Guatemala.	32
Cabrera-Pivaral C. E., Haro-Jiménez L. P., Orozco-Valerio M., Tornero-González C. L., Báez-Báez L., Zavala-González M.	
Impacto en la calidad de vida en pacientes pediátricos con asma tratados con inmunoterapia en Tlajomulco de Zúñiga Jalisco México.	38
Garza-Cruz M. A., Berber-Mendoza L.R., Ibarra-Sánchez R. I., Barba-Padilla M., Ojeda-García E. A., Barragán-Medina J. A., Topete-Reyes J. F.	
Transición del adulto mayor productivo al envejecimiento activo	48
Flores-Villavicencio M. E., Decena-Hernández K., Vega-López M. G., Cervantes-Cardona G. A., Meza-Flores I. J., Valle-Barbosa M. A.	
 Artículo de revisión	
Influenza estacional y la baja efectividad de las vacunas contra estos virus.	57
Vega-Sánchez J.C., Bravo-Madrigal J.	

Número 11 mayo-agosto de 2017

Editorial	76
Editorial/SaludArte y Campus Saludable. Dos experiencias de política pública sanitaria desde el ámbito de la educación	78
Dr. Mara Nadiezhda Robles Villaseñor	
Artículos Originales	
Factores de riesgo para Hipertensión Arterial Sistémica y Diabetes Mellitus Tipo 2 en el personal docente de uno de los Departamentos del Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara, febrero-mayo 2016	81
Macías-Hernández J.C., Alcantar-Carrillo O.E., Castro Alcantar M.G., Kasten-Monges M. de J., Cambero-González E.G.	
Inflamación celular y dislipidemia en escolares del programa PROSPERA en Zapopan, urgencia epidemiológica en prevención de enfermedades crónicas	91
López-Martínez L. M., Loreto-Garibay O., González-Romero E., López-Domínguez P., Rodríguez-Palafox S.G.	
Pluralismo terapéutico entre biomédicos de la Ciudad de Querétaro, México	104
Mastache-Villalobos P., García de Alba-García J.E., Salcedo-Rocha A.L.	
Perfil epidemiológico del carcinoma basocelular en adultos jóvenes del Estado de Jalisco	111
Sánchez-Tadeo M.T., Chávez-Luna J. A., Jáuregui-Aguirre E., Suárez-González A., Barba-Gómez J. M.	
Uso de herramientas de alto desempeño para buscar biomarcadores que mejoren la detección de tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus asintomáticos para la infección	123
Aceves-Sánchez M. de J., González-Salazar F., González-Sánchez D., Bravo-Madrigal J., Flores-Valdez M. A.	
Caso clínico	
Sensibilidad antimicrobiana de cepas de Streptococcus pneumoniae, período 2012-2015 en niños menores de 6 años que cursaron con neumonía	128
de la Osa-Busto M., Reyes-Hernández K.L., Reyes-Gómez U., Perea-Martínez A., Luévanos-Velázquez A., Hernández-Lira I., Sandoval-García M.S., Zempoalteca-Sánchez E., Saavedra-Cabrera S.L., Avila-Correa A.	
Bioética	
La naturaleza y la dignidad de los pacientes	135
Rivera-Montero, R.	
Personaje ilustre de la salud	
Dr. Roberto Mendiola Orta (1899-1988)	138
Ruíz-Durán M. del R.	

Número 12 septiembre-diciembre de 2017

Editorial	152
Artículos Originales	
Déficit de Odontólogos Investigadores con reconocimiento en México	154
Grajeda-Cruz J.A., López-Verdín S.	
Sensibilidad antimicrobiana de cepas de Streptococcus pneumoniae. Período 2012-2015, en niños menores de 6 años que cursaron con neumonía	161
De la Osa-Busto M., Reyes-Hernández K.L., Reyes-Gómez U., Perea-Martínez A., Luévanos-Velázquez A., Hernández-Lira I., Sandoval-García M.S., Zempoalteca-Sánchez E., Saavedra-Cabrera S.L., Avila-Correa A.	
Artículos de revisión	
Células madre de la pulpa dental (DPSC): prospectivas terapéuticas en enfermedades crónico degenerativas	168
Villa García-Torres L.S., Flores-Hernández F.Y., Santibáñez-Escobar L.P.	
Deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa	178
Alatorre-Salas M.A., González-Bizarro J.I., López-Venegas I.F., Rojo-Contreras W.	
La pediculosis en México: una historia que no concluye	185
Valle-Barbosa. M. A., Muñoz-de la Torre A., Vega-López M.G., González-Pérez G. J., Flores-Villavicencio M.E.	
El cáncer de próstata y un virus oncolítico como alternativa de tratamiento	192
Gutiérrez-Ortega R.C., Sánchez-Soto J.E., Gaona-Bernal J., Absalón-Constantino A.E., Herrera-Rodríguez S.E.	
Caso clínico	
Acroqueratodermia Acuagénica Sirígena	201
Chuck-Sepúlveda J.A., Cerda-Contreras K.L.	
Uso de linagliptina y una probable asociación con un cuadro de coledocolitiasis	204
Montero-Sánchez P., Islas-Rodríguez J.P., García-Guerrero E.M., Romero-Rosa S., Cortez-Resendez A.	
Índices	
Índice General	209
Índice por Autores	212

Índice por Autores

Volumen 4, 2017

A

	página
Absalón Constantino Ángel Eduardo	6
Aceves Sánchez Michel de Jesús	192
Alatorre Salas Miguel Ángel	123
Alcantar Carrillo Oscar Eduardo	178
Ávila Correa Aranda	81
Ayala Cortés Rafael Adalid	128, 161
	6

B

Báez Báez Laura	32
Barba Gómez Julio Manuel	111
Barba Padilla Mayte	38
Barragán Medina José Arturo	38
Berber Mendoza Laura Renata	38
Bravo Madrigal Jorge	57, 123

C

Cabrera Pivaral Carlos Enrique	32
Calderón García Clementina Elizabeth	6
Camero González Enriqueta Guadalupe	81
Carrillo Santoscoy Juan Pablo	10
Castro Alcantar María Guadalupe	81
Cerda Contreras Karen Lizette	201
Cervantes Cardona Guillermo Alonso	48
Chávez Luna José Alfredo	111
Chuck Sepúlveda Jorge Adrián	201
Cortés Sanabria Laura	6
Cortez Resendez Alonso	204
Cruces Mada Antonio	10

D

de la Osa Busto Maite	128, 161
Decena Hernández Karen	48

F

Flores Hernández Flor Yohana	168
Flores Valdez Mario Alberto	123
Flores Villavicencio María Elena	48, 185

G

Gaona Bernal Jorge	192
García de Alba García Javier Eduardo	104
García Guerrero Érica Mirella	204
Garza Cruz Mario Adrián	38
González Baltazar Raquel	26
González Bizarro Jessica Isabel	178
González Romero Eduardo	91
González Salazar Francisco	123
González Sánchez Daniel	123
González Pérez Guillermo J	185
Grajeda Cruz Jonathan Alexis	154
Gutiérrez Ortega Ricardo Christopher	192

H

Haro Jiménez Laura Patricia	32
Hernández Lira Idalia	128, 161
Herrera Rodríguez Sara Elisa	192

I

Ibarra Sánchez Roberto Iván	38
Islas Rodríguez Juan Paulo	204

J

Jáuregui Aguirre Elva	111
-----------------------	-----

K

Kasten Monges Marina de Jesús	81
-------------------------------	----

	página		página
L			
León Cortés Silvia Graciela	26	Rivera Montero Rafael	135
López Domínguez Pablo	91	Robles Villaseñor Mara Nadiezhda	78
López Martínez Luz Marcela	91	Rodríguez Palafox Sandra Gabriela	91
López Venegas Ilse Fabiola	178	Rojo Contreras Wendoline	178
López Verdín Sandra	154	Romero Rosa Stephanie	204
Loreto Garibay Oscar	91	Ruíz Durán María del Rosario	138
Luévanos Velázquez Antonio	128, 161		
M		S	
Macías Hernández Juan Carlos	81	Saavedra Cabrera Sheila Lucella	128, 161
Mastache Villalobos Patricia	104	Salcedo Rocha Ana Leticia	104
Meza Flores Ivis Jennifer	48	Sánchez González Jorge Manuel	10
Montero Sánchez Patricia	204	Sánchez Pinto Boris	26
Muñoz de la Torre Armando	185	Sánchez Soto José Eduardo	192
		Sánchez Tadeo María Trinidad	111
N		Sandoval García María Sarahi	128, 161
Nuño Bonales Angel Israel	10	Santibáñez Escobar Luz Patricia	168
		Silva Ocegueda Alejandra	6
O		Suárez González Alejandra	111
Ojeda García Ernesto Alonso	38		
Orozco Valerio María	32	T	
		Topete Reyes Jorge Fernando	38
P		Tornero González Carmen Lizzette	32
Perea Martínez Arturo	128, 161		
Plascencia Mendoza Víctor Manuel	10	V	
Prado León Lilia	26	Valle Barbosa María Ana	48, 185
Preciado Serrano María de Lurdes	26	Vega López María Guadalupe	48, 185
		Vega Sánchez José Carlos	57
R		Villa García Torres Laura Susana	168
Reyes Gómez Ulises	128, 161		
Reyes Hernández Katy Lizeth	128, 161	Z	
		Zavala González Marco	32
		Zempoalteca Sánchez Evelin	128, 161

Agradecimiento especial

a todos aquellos que en los anteriores números,
correspondientes al Volumen 4, contribuyeron como revisores y/o traductores.

1. Dr. Rafael Rivera Montero
2. Lic. en Enfra. Lucia Gabriela Barajas Sánchez
3. Dra. Ludivina González Herrera
4. Dra. Edtna Jáuregui Ulloa
5. L.N. Jesús Bañuelos
6. Mtra. Ivonne Miriam Sánchez Rentería
7. Dr. José Gilberto Rodríguez Rodríguez
8. Dr. Alberto Bañuelos Franco
9. Dr. Guadalupe Panduro Barón
10. Lic. Enfra. Rosa Aurelia Reyes Sánchez
11. Lic. Enfra. Edith Ochoa Chávez
12. Dr. Alfredo de Jesús Celis de la Rosa
13. Dr. Antonio Luevanos Velázquez
14. Enfra. Ma de los Ángeles Gómez Fonseca
15. Dr. Manuel W. Centeno Flores
16. Dr. Miguel Ángel Van Dick Puga
17. Dr. Álvaro Santoscoy García
18. Dra. Esthela Calderón Estrada
19. Lic. Nut. Diana Vega Gallegos
20. Dra. Patricia Isabel Campos López
21. Dra. Susana Cuellar Espinoza
22. Dr. Víctor Manuel Tarango Martínez
23. Dr. Jesús Arreola Silva
24. Dra. María Trinidad Sánchez Tadeo
25. Dr. Noé Alfaro Alfaro
26. Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo
27. Dra. María Teresa Guadalupe Martínez González
28. M.S.P. Arturo Cruz Salgado
29. Lic. Eduardo Escutia Ramos
30. Dr. Víctor Manuel Ramírez Anguiano
31. Mtra. Verónica Adriana Barrios Villalobos
32. Dr. Alberto Briceño Fuentes
33. Dr. Manuel Sandoval Díaz
34. Dr. Dionisio Esparza Rubio
35. Profa. Silvia Yumiko Zenteno flores
36. Dr. José Z. Parra Carrillo
37. Mtro. Jorge Laureano Eugenio
38. Dr. Misael Caballero Sandoval
39. Dr. Juan Miguel Torre Marín
40. Dr. Alfredo Ramos Ramos
41. Dr. Héctor Raúl Maldonado Herrera
42. Dr. Adalberto Vázquez García

Instrucciones para los autores en la revista SALUDJALISCO

La revista SALUDJALISCO es una publicación oficial cuatrimestral de la Secretaría de Salud Jalisco que publica artículos en idiomas español e inglés. La revista tiene como objetivo el difundir resultados de investigación, información acerca de eventos y programas de promoción de la salud, al igual que brindar un reconocimiento a personajes destacados en el ejercicio de la salud pública, convirtiéndose en un vehículo para fortalecer el quehacer de la medicina, la enfermería, la odontología y profesiones afines, en los tres niveles de atención en salud.

A continuación se describen las instrucciones para los investigadores que decidan someter trabajos para su publicación en la revista SALUDJALISCO:

a) Tipos de trabajos que se reciben

- **Artículos de comunicación científica** (de 15 a 20 páginas): estos documentos presentan de manera detallada resultados originales e inéditos de investigación, teniéndose que estructurar de la siguiente manera: introducción, metodología, resultados y discusión. Dentro de las páginas deberán de considerarse el resumen en español e inglés, cuadros, imágenes y bibliografía.
- **Artículos de revisión de tema** (de 10 a 15 páginas): en este tipo de documentos, se analizan, sistematizan e integran los resultados de investigaciones publicadas o no publicadas, así como de la revisión crítica de la literatura sobre un campo en ciencia o tecnología, con el fin de dar cuenta de los avances y las tendencias de desarrollo.
- **Cartas al editor** (de 1 a 2 páginas): descripción crítica y analítica de la posición del autor sobre los documentos publicados en la revista SALUDJALISCO, lo cual constituye una aporte importante para generar la reflexión y discusión del tema por parte de la comunidad científica de referencia. Las cartas deberán enviarse preferentemente en un lapso no mayor de dos meses posteriores a la publicación de un artículo. Se dará oportunidad a los autores para responder.
- **Casos clínicos** (de 5 a 10 páginas): descripción de situaciones clínicas reales y de relevancia para la práctica médica del personal de salud en los tres niveles de atención.
- **Cultura Médica** (2 a 5 páginas) Documentos que buscan rescatar y valorar las manifestaciones culturales ligadas con aspectos de la salud.

Cuando se reciba un documento en cualquiera de sus modalidades, esto no implica que de manera obligada el Comité Editorial lo publique, pues el Comité se reserva el derecho de aceptar o rechazar los artículos o de hacer las modificaciones editoriales pertinentes.

b) Instrucciones para envío y sometimiento del artículo

Envío de documentos:

Enviar en archivo electrónico el documento original en Word, letra *Arial* o *Times New Roman*, tamaño 12 puntos, con una extensión máxima de 20 páginas (sin tener en cuenta tablas, gráficos y referencias bibliográficas) a 1.5 cm de espacio, tamaño carta con márgenes de 2.5 cm en cada lateral. Se admiten por artículo 35 referencias como máximo y mínimo 10, con excepción de los artículos de revisión que se caracterizan por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica.

Los documentos se deberán de enviar en electrónico al correo **revista.saludjalisco@jalisco.gob.mx** o **zenteno_gmo@yahoo.es** o bien de manera personal al Departamento de Investigación en Oficina Central, de la Secretaría de Salud Jalisco, con domicilio en Calle Dr. Baeza Alzaga 107, zona centro, Guadalajara, Jalisco. CP. 44100, tel. 3030 5000 ext. 35084.

Junto con el documento a someter para posible publicación, se debe anexar una **carta de sometimiento del artículo** con la declaración de responsabilidad donde señale que el(los) autor(es) están aceptando que el artículo es original, que no ha sido enviado ni se someterá para su publicación a otra revista.

De igual manera, hacen constar los permisos para reproducir material sujeto a derechos de autor dentro del artículo, las fuentes de financiación de la investigación o publicación y cualquier otro conflicto de intereses que pueda existir por parte del autor o autores, especificando la transferencia de los derechos de autor a la Revista SALUDJALISCO en caso de aceptarse su publicación.

Tomando en cuenta el número elevado de co-autores que se inscriben dentro de una publicación científica, se tendrá suficiente rigor en la evaluación de la contribución real de cada autor, señalando dentro de la carta de sometimiento del artículo, las contribuciones de cada uno de los autores, tal como fue aprobado por el *International Committee of Medical Journal Editors*, que reconoce la autoría basada en la contribución sustancial en relación con:

- El diseño y/o análisis e interpretación de datos
- La redacción del artículo o la revisión crítica de su contenido intelectual importante
- La aprobación final de la versión para ser publicada

Evaluación de documentos

Todos los documentos que se reciban, serán revisados de forma anónima por dos o tres personas expertas en el objeto de estudio y/o la metodología empleada. Se dará un promedio de dos semanas para la revisión por sus pares, pero de igual manera los tiempos de revisión dependen de su disponibilidad. El Comité Editorial revisará las evaluaciones de los pares expertos y se tomará la decisión de aceptar el artículo, de reenviarlo al autor con modificaciones o rechazarlo.

Si el documento se acepta pero con modificaciones, una vez que los autores envían la versión revisada de su artículo, el Comité Editorial procederá a revisar la nueva versión junto con la carta que deben enviar los autores, explicando los ajustes y modificaciones realizada a partir de las recomendaciones de los expertos.

Las recomendaciones en que no se este de acuerdo, deben explicar los motivos detalladamente los autores. Se reservará el derecho de no publicar un documento si los autores no contestan a satisfacción los requerimientos planteados.

Una vez que haya sido aceptado el documento para su publicación, el Comité Editorial enviará un documento donde se manifieste la decisión

editorial y se indicará el número en el que se publicará. La versión se enviará en formato PDF a los autores, con el fin de realizar una revisión general al artículo y devolver el mismo ya sea con ajustes pequeños o aprobado, dando como plazo 24 horas después del envío.

Presentación de los trabajos

Los artículos, deberán de contener los siguientes apartados, debidamente diferenciados y presentados en el siguiente orden:

Primera hoja:

Título: lo más corto posible, sin interrogaciones ni exclamaciones y con carácter afirmativo, escribiéndolo en un máximo de 18 palabras.

Autores: nombre completo de todos los autores en el orden de aparición en la publicación, su fecha de nacimiento, títulos académicos, dirección electrónica e información laboral institucional. Deberá de señalarse el autor a quien se dirija la correspondencia y se va a enviar los ejemplares correspondientes a cada autor, con indicación de su dirección, teléfono, dirección electrónica o apartado postal.

Segunda hoja:

Resumen: redactar un resumen estructurado con los siguientes subtítulos: objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones. El resumen deberá de ser no mayor a 250 palabras, incluyendo la síntesis de cada uno de los elementos del artículo.

Se deberá de agregar de 3 a 5 palabras claves, que describan el contenido del documento, recomendándose normalizar las palabras claves que son aceptadas por bases de datos internacionales.

El resumen se deberá de presentar en idioma español y en inglés, al igual que las palabras clave.

Tercera hoja en adelante:

Introducción: describir el desarrollo antecedentes del problema u objeto de estudio y de una manera puntual, permita centrar el tema de estudio, indicando claramente las bases en que fundamenta el estudio, las razones que justifican su realización y el objetivo del estudio. La introducción debe redactarse enfatizando la necesidad del estudio, generando curiosidad en el lector.

Metodología: esta sección detalla la forma de cómo se ha realizado el estudio. Debe de proporcionarse toda la información necesaria para que otros investigadores puedan replicar la investigación. Se debe de incluir la definición del tipo de estudio realizado, el objeto del trabajo, definición de la población, el tamaño y tipo de la muestra y forma de cálculo, el análisis estadístico utilizado, los procedimientos empleados, las marcas, modelos de equipos e insumos empleados.

Es importante agregar al final de este apartado, si la investigación fue aprobada por alguna comisión de investigación y ética, así como mencionar si se obtuvo consentimiento informado por escrito por parte de las personas que participaron en la investigación.

Resultados: El objetivo de este apartado es presentar los resultados del análisis de los datos, mostrando si los datos obtenidos apoyan o no la hipótesis de la investigación, deben presentarse en una secuencia lógica, en textos apoyados en tablas y figuras que expresen claramente los resultados del estudio. No repetir en el texto todos los datos de las tablas y figuras, sólo los más importantes.

Algunas consideraciones importantes para la redacción de resultados son: los resultados se presentan pero no se interpretan, la presentación debe de ser concisa y han de presentarse de una sucesión lógica.

Discusión y conclusiones: en este apartado debe de destacarse los aspectos nuevos e importantes de las observaciones hechas, argumentando las conclusiones que de ellas se derivan. No deben repetirse en detalle los resultados que ha presentado en la sección anterior ni en la introducción, relacionando los obtenidos, con otros estudios relevantes sobre el tema, indicando las implicaciones de sus hallazgos y sus limitaciones. Deben de relacionarse las conclusiones con los objetivos del estudio, no haciendo suposiciones si no se ven apoyadas por los datos.

Agradecimientos: en este apartado se mencionan las personas o instituciones que han ayudado personal o materialmente en la elaboración del estudio, las personas que han atribuido al desarrollo del trabajo pero cuya colaboración no justifica la autoría. Es necesario que se señale el tipo de colaboración.

Referencias bibliográficas

Las referencias se deben numerar, en secuencia, según su orden de aparición en el texto, por medio de números arábigos entre corchetes [], en texto plano, es decir, sin utilizar hipervínculos de notas al final. Cada referencia debe comenzar con el apellido y luego las iniciales de todos los autores —sin signos de puntuación entre estos elementos— hasta un máximo de seis autores. Si son siete o más, deben citarse los seis primeros y luego la abreviatura et al. Si son varios autores, deben separarse con comas.

Se recomienda seguir de manera estricta, la guía esquemática de presentación de la *Norma Internacional Vancouver*.

Material gráfico: El material gráfico está constituido básicamente por tablas, cuadros y figuras. Todos deben estar anunciados o llamados en el texto, lo más cerca posible del punto en que deban insertarse. Los llamados en el texto se indican mediante la expresión tabla, mapa o figura, según el caso, seguida de su número correspondiente en arábigos. Las tablas y gráficos estarán contenidos dentro del archivo.

Las tablas deben llevar un título breve en la parte superior, a continuación del término tabla y escrito en minúsculas. Las notas explicativas y la fuente se digitan en la parte inferior. Se admiten como máximo seis tablas.

Las figuras pueden ser material ilustrativo diverso, como fotos, mapas, diagramas y esquemas. Deberán llevar un título lo más breve posible en la parte inferior, a continuación del término figura y escrito en minúsculas. Las notas explicativas y la fuente se digitan en la parte inferior, después del título.

Este material deberá enviarse tanto en el archivo electrónico fuente, como en Word o Power Point y en PDF, para que el diseñador tenga la oportunidad de adecuarlos a los espacios disponibles.

Los trabajos deberán enviarse a:

Revista SALUDJALISCO

Calle Dr. Baeza Alzaga 107

Zona Centro, Guadalajara, Jalisco.

Código postal 44100.

Teléfono: 3030 5000 extensión 35084.

Correo electrónico:

revista.saludjalisco@jalisco.gob.mx

o al editor: zenteno_gmo@yahoo.es

CADA AÑO MUEREN MÁS DE

98000

MEXICANOS
A CAUSA DE LA DIABETES

LOS MISMOS QUE CABEN EN EL ESTADIO MÁS GRANDE
DEL PAÍS A SU MÁXIMA CAPACIDAD.



UVM

**Universidad
del Valle de México**

LAUREATE INTERNATIONAL UNIVERSITIES*

Agradecemos a la Universidad del Valle de México su apoyo en la impresión de este número