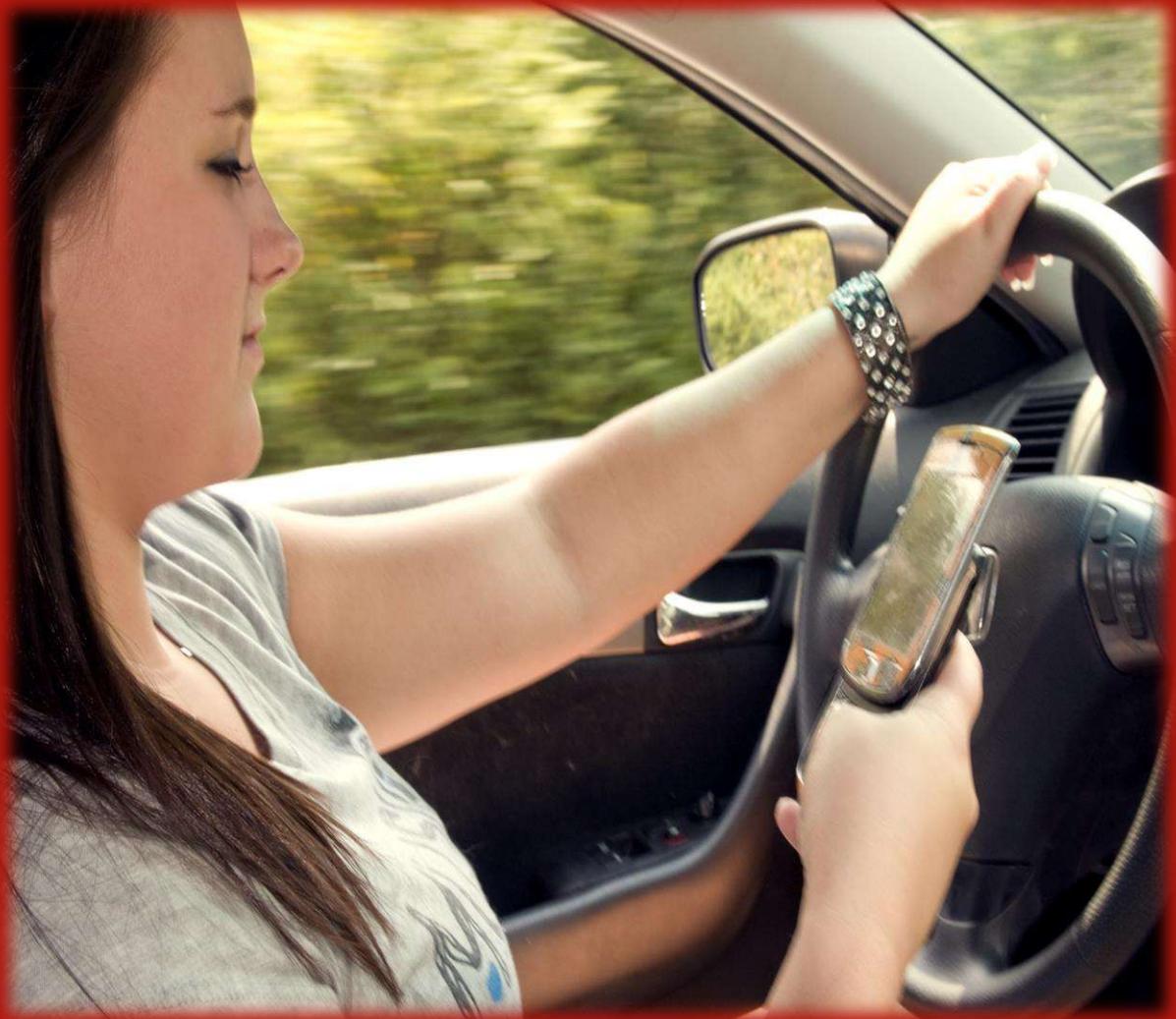


Anales de Medicina

PUCMM



Órgano oficial de expresión de la
Escuela de Medicina

Volumen 10, Número 2, Año 2020

epub ISSN 2074-7039

Anales de Medicina

PUCMM

Órgano oficial de expresión de la Escuela de Medicina

Director General

Nelson Martínez, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra

Editor

Patxis Taveras, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra

Comité Editorial

Isi Ortiz, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra

José Javier Sánchez, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra

Descargo de responsabilidad sobre los fármacos: La mención de las marcas, productos u organizaciones comerciales en la revista no implica aprobación por Anales de Medicina PUCMM, sus editores, la junta de editores, la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra o la organización a la que los autores se encuentren afiliados. Los editores han tomado todas las precauciones razonables para verificar los nombres de los fármacos y sus dosis, los resultados de trabajo experimental y hallazgos clínicos publicados en la revista. La última responsabilidad por el uso y las dosis de las drogas mencionadas en la revista, en base a la interpretación de la literatura actual, recae en el médico practicante y los editores no pueden aceptar responsabilidad por daños producidos por errores u omisiones en la revista. Por favor, informe a los editores cualquier error que encuentre.

Descargo de responsabilidad sobre contenido: Las opiniones expresadas en Anales de Medicina PUCMM son las de los autores y contribuyentes, no reflejan, por necesidad, la de los editores, la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra o la organización a la que los autores se encuentren afiliados.

Imagen de portada: Imagen de libre acceso de Public Health Image Library (PHIL).

Anales de Medicina PUCMM es el medio oficial de difusión que utiliza la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, para dar a conocer los trabajos de investigación realizados por sus estudiantes y/o personal docente, así como también las investigaciones llevadas a cabo en otras universidades o instituciones nacionales e internacionales. Esta revista es electrónica, publicada de forma bianual y se encuentra indexada en Latindex. Además, es arbitrada por el sistema de revisión por pares.

Escuela de Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra
Autopista Duarte Km. 1 ½, Santiago,
República Dominicana.
Tel: 809-580-1962. Ext. 4231

Los conceptos expresados en esta revista son de la exclusiva responsabilidad de los autores.

Para información de contacto con fines de preguntas, publicaciones o publicidad, favor escribir a:

analesdemedicina@pucmm.edu.do

Índice

Editorial

De las curvas y mesetas

Maureen Nicole Ventura4

Artículos Originales

1. Prevalencia de adicción al teléfono inteligente en adolescentes de 13-17 años que asisten a centros educativos del sector público

Pereyra KM, García G, Saint Hilaire C, Calderón K, Martínez N.....5

2. Impacto del consumo de alcohol sobre factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos en adolescentes y adultos jóvenes

Quezada Solano V, Estévez Jiménez R, Olivares L, Jiménez de Tavárez M, Capellán L.....19

3. Correlación entre el diagnóstico radiológico, mediante tomosíntesis mamaria y mamografía digital, y el diagnóstico histopatológico

Jerez Díaz DR, González Medina CJ, Malagón Hernández MA, Contreras Mejuto F.....34

Artículos de Revisión

1. Bases moleculares y fisiológicas del sistema endocannabinoide

Grullón Rodríguez HM, Céspedes Batista Y, Ramírez Osoria L, Moronta-Franco M, Vásquez J..... 46

2. Principios moleculares de la reprogramación celular

Ramírez LC, Céspedes Y, Moronta Franco M, Grullón H, López Zabala LA.....64

3. Cirrosis Hepática y sus Mecanismos Fibróticos

Moreta Gómez M, Sánchez Camejo M.....90

Guía para Autores

Editorial

De las curvas y mesetas

Maureen Nicole Ventura R, MD

“La historia no conoce de descansos ni mesetas” Henry Kissinger. Si bien Kissinger, ex secretario de estado norteamericano no se refería a esta pandemia actual, no podemos de ignorar la verdad en sus palabras. A propósito del mantenimiento de las medidas gubernamentales y de la falta de seguimiento de estas por la población general, sin mencionar el agotamiento del sistema de salud tanto en los recursos humanos como materiales; nos aseguraremos de recalcar la importancia de las medidas de seguridad hoy más que nunca.

No es de extrañar que ante el bombardeo de medios de información ante la pandemia por SARS-CoV-2, muchas más personas parezcan estar familiarizadas con varios de los términos propios de la epidemiología. De inicio, todos han escuchado “con tu ayuda aplanaremos la curva” entre otras frases referentes a la curva epidémica propia del ya mencionado SARS-CoV-2 y mientras las medidas han apuntado hacia ese punto, los resultados no han sido los esperados. Si recordamos el plano cartesiano, sabremos que tenemos dos ejes: un eje X (nos hablará de los periodos de exposición) y un eje Y (que especifica la cantidad de los casos). Siendo esos los puntos principales de creación de la curva epidémica debemos entender que, propio de su nombre como curva, puede o no tener una meseta o estabilidad en el tiempo de los casos. Entonces, la solución a detener o no una pandemia depende exclusivamente de controlar la aparición de casos nuevos.

A ti querido lector, en este momento te pido que cierres los ojos y te imagines una bañera llena de agua hasta el borde, justo por rebosarse y tú decides cerrar la llave, ¿fue simple? Así mismo sería de simple si pudiéramos evitar las visitas presenciales a nuestros amigos (por el momento), si utilizáramos las mascarillas al salir de nuestras

casas, si por un momento pensáramos que vivimos en un país con un índice de camas de 3.8 por cada 1000 habitantes (de acuerdo a Index mundi) las cuales están ocupadas y si cada persona que trabaja en algún centro hospitalario (médico, enfermera, personal asistencial, de limpieza, de seguridad...) es hijo, madre o padre, solo nos bastaría con cerrar la llave y de verdad luchar con la meseta.

Prevalencia de adicción al teléfono inteligente en adolescentes de 13-17 años que asisten a centros educativos del sector público

Pereyra KM¹, García G¹, Saint Hilaire C¹, Calderón K², Martínez N²

¹Egresado, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud,
Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Email: keirypereyra@gmail.com

²Profesor, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud,
Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.

RESUMEN

Introducción | La adicción al teléfono inteligente es una problemática que ha ido en aumento de manera exponencial en los últimos años, afectando está a la población sin distinción de edad, siendo esta problemática poco valorada hoy en día.

Objetivo | Determinar la prevalencia de la adicción a teléfono inteligente en adolescentes de 13-17 años, que asisten a centros educativos del sector público, en la ciudad Santiago de los Caballeros en el período enero-abril del 2019.

Métodos | Esta investigación utilizó una metodología de tipo descriptivo transversal de fuente primaria, en la cual la población a estudiar serán los adolescentes de 13-17 años inscritos en los centros educativos públicos desde tercero a sexto de secundaria pertenecientes a los distritos 03 a 06, para la selección de la muestra se utilizará un muestreo por conglomerados con un total de 640 estudiantes. Por otra parte, se utilizó el programa estadístico SPSS para el análisis de resultados.

Resultados | Se reportó una prevalencia de adicción al teléfono inteligente de 31.4% de los encuestados. Ser mujer y estar entre los rangos de 15-17 años se relacionó significativamente; al igual que aumentar el número de horas de uso al día, el consumir alcohol y fumar tabaco. En cuanto a las complicaciones de la adicción al teléfono inteligente se demostró que tienen una relación significativa con valor $p < 0.05$ y resultados de 46.1% para trastornos de sueño, 72.4% para síntomas de ansiedad y 56.5% para síntomas de depresión.

Conclusión | Existe una prevalencia sustancial de adicción al teléfono inteligentes en los adolescentes que asisten a centros del sector público. Utilizar por más horas al día y el sexo femenino se relacionan con esta prevalencia.

Palabras claves: Adicción, Teléfono inteligente, adolescentes.

ABSTRACT

Background | Smartphone addiction is a problem that has been increasing exponentially in recent years, affecting the population without distinction of age, being this problem, little valued today.

Objective | To determine the prevalence of smartphone addiction in adolescents aged 13-17 years, who attend public sector educational centers, in the city Santiago de los Caballeros in the period January-April of 2019.

Methods | This research will use a cross-sectional descriptive methodology of primary source, in which the population to be studied will be adolescents aged 13-17 years enrolled in public educational centers from third to sixth secondary schools belonging to districts 03 to 06, for the Sample selection will be used cluster sampling with a total of 640 students. On the other hand, the statistical program SPSS will be used for the analysis of results.

Results | A prevalence of smartphone addiction of 31.4% of respondents was reported. Being a woman and being between the ranges of 15-17 years was significantly related; as well as increase the number of hours of use per day, alcohol consumption and smoking tobacco. Regarding the complications of smartphone addiction, it was shown that they have a significant relationship with p value <0.05 and results of 46.1% for sleep disorders, 72.4% for anxiety symptoms and 56.5% for depression symptoms.

Conclusion | There is a specific prevalence of smartphone addiction in adolescents who attend public sector centers. Use for more hours a day and female sex are related to this prevalence.

Keywords: Addiction, Smartphone, teenagers.

INTRODUCCIÓN

La adicción al teléfono inteligente es una problemática del mundo actual, la cual está afectando a toda la población sin existir distinción de esta, en cuanto a la edad o al grupo etario, aunque se ha visto que esta se presenta más en adolescentes de 15-18 años (1).

En diferentes investigaciones anteriores se observó que en países como China existe una prevalencia de adicción de 21.3% (2). Pero, en este mismo país en otra investigación realizada en una población de universitarios el porcentaje fue de un 29.1%.

En el mismo orden, en un estudio realizado en Taiwán en estudiantes universitarios se obtuvo una prevalencia de adicción de un 22.5% (3). Por otro lado, en cuanto a lo concierne al sexo, en estudios realizados se ha visto como la prevalencia es mayor en las féminas (4). Sin embargo, en otros se ha visto un porcentaje de prevalencia mayor en el sexo masculino (5). En adición a esto, también se ha vinculado como influye el estado socioeconómico de la en la prevalencia de adicción al teléfono inteligente donde se encontró que un 29.8% de los estudiantes universitarios eran adictos al teléfono

inteligente, y que el 91.17% de los estudiantes adictos pertenecían a una clase económica alta (6).

Por otra parte, en cuanto a otros factores que influyen en esta enfermedad, se ha estudiado como la salud mental de individuo puede afectar el uso del teléfono inteligente, existiendo cifras de hasta un 15.3% donde los participantes refieren como la dependencia al teléfono inteligente disminuye la calidad del sueño. Así como también, en trastornos mentales como la ansiedad con un 23.9% y la depresión con un 23.3% (7,8). Asimismo, esta no solo se ve asociada a trastornos del sueño como los anteriormente mencionados, sino que también se ha asociado con el uso sustancias nocivas como el alcohol, cigarrillo y las drogas (9,10,1).

El uso del teléfono inteligente ha ido incremento en los últimos años, siendo este drástico aumento un factor influyente en la prevalencia de adicción a este, no siendo la Republica Dominicana una excepción a esto, obteniéndose cifras de hasta un 30% de adictos actualmente (11). Esta problemática actual, ha sido establecida como una enfermedad recientemente por lo que todavía no existe mucha literatura con avalando esta, por lo que ahí radica la importancia de la presente investigación, teniendo como objetivo determinar cuál es la prevalencia de la adicción a teléfono inteligente en adolescentes de 13-17 años, que asisten a centros educativos del sector público, en la ciudad Santiago de los Caballeros en el periodo enero-abril del 2019.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio utilizó una metodología de tipo descriptivo transversal de fuente primaria, en la cual la población a estudiar serán los adolescentes de 13-17 años inscritos en los centros educativos del sector público desde tercero a sexto de secundaria pertenecientes a los distritos 03 a 06, para la selección de la muestra se utilizó un muestreo probabilístico por conglomerados para su cálculo, a través de la calculadora en línea Sample Size Calculations for a Proportion for Cluster Surveys y, posteriormente, un generador de números aleatorios (stat terk) para la selección de los centros educativos, las aulas y los estudiantes que se intervendrían. Se asistió a un total de 8 centros educativos, 2 en cada distrito, 8 aulas en cada centro (dos aulas de cada grado escolar) y 10 estudiantes en cada aula. Los estudiantes se seleccionaron en base a la lista escolar, en caso de que uno/a no se encontrase en el momento de esta, se procedía con el siguiente estudiante de acuerdo con el generador de números aleatorios. Posterior a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo una muestra de 594 adolescentes.

Las variables sociodemográficas tomadas en cuenta para el análisis de los datos fueron: rango de edad, sexo y grado escolar. Todas estas fueron reportadas por los estudiantes a través de preguntas cerradas elaboradas por los investigadores. Las variables de adicción al teléfono inteligente fueron evaluadas por los autores en cuanto a la presencia o no de adicción al usar. Los resultados fueron evaluados por la

escala de adicción al teléfono inteligente la versión corta conocida como SAS-SV por sus siglas en inglés, la misma consta de 10 preguntas en base a una escala de Likert donde el estudiante escogía de 1-6 en base a la frecuencia que el mismo sentía que el teléfono inteligente le perturbaba en su vida diaria. En el cual la máxima de SAS-SV es 60, el punto de corte es más de 31 para los hombres y más de 33 para las mujeres se clasificaron como adictos.

En cuanto a las variables de sustancias nocivas las mismas se midieron con preguntas cerradas que constaron en 5 preguntas de la encuesta trastornos por consumo de alcohol (AUDIT) y 4 preguntas de la encuesta mundial de tabaquismo en jóvenes (EMTJ) y 6 preguntas del cuestionario del abuso de drogas para adolescentes ESTUDES, estas preguntas no tenían puntuación alguna que pudiera influir en la adicción al teléfono inteligente.

Ahora bien, las variables de insomnio se evaluaron de 6 preguntas cerradas del Insomnia Severity Index, la cual constó con 7 preguntas cerradas donde la puntuación máxima de 28 y un punto de cohorte de mayor a 9 es decir que todo estudiante con la puntuación mayor a está tenía alteración del sueño. Las variables depresión consto con 11 preguntas cerradas las mismas fueron seleccionadas de la escala de depresión de Kutcher para adolescentes (KADS) la cual consta con un punto de corte de 6 y una puntuación máxima de 33. Por último, las variables de ansiedad fueron evaluadas con 10 preguntas cerradas de la encuesta Severity Measure for

Generalized Anxiety Disorder—Child Age 11–17, la misma consta con una puntuación máxima de 40, para obtener los resultados si los estudiantes presentaban síntomas de ansiedad leve, moderada, severa o extrema se sumaron todas las preguntas y se dividieron entre 10, el punto de corte fue 5 para saber si los síntomas estaban presentes.

Tablas de frecuencia y porcentajes y distintas gráficas se utilizaron para la representación del análisis descriptivo realizado a todas las variables del estudio. En cuanto a la relación estadística entre la prevalencia de adicción al teléfono inteligente, en consumo de sustancias nocivas, síntomas de insomnio, depresión y ansiedad y cada variable sociodemográfica se utilizó la prueba Chi². Los investigadores utilizaron un valor p de 0.05 como significancia estadística. Todo análisis se realizó con el programa de análisis estadístico SPSS 25.0.

Se otorgó un consentimiento informado a los estudiantes seleccionados para el estudio y se les indicó que se les entregaran a sus tutores legales para su lectura y llenado en caso de acceder a la participación del estudiante en el estudio. Además, se le ofreció un asentimiento informado al estudiante que presentaba el primer formulario debidamente llenado por su tutor legal. El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias de la Salud (COBE-FACS) de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.

RESULTADOS

La población total estudiada fue de un total de 488 participantes, lo que equivale a un 100%. En lo que corresponde al sexo se obtuvo que un 63.0% fueron féminas y de estas un 32.4% fueron adictas al teléfono inteligente. Con relación al grupo de edad que predominó, hubo una marcada diferencia entre los 13-14 años con un total de 104 lo cual equivale a un 17.6%, en comparación con un 82.4% en los grupos de edad de 15-17 años y de estos un 32.6% fueron adictos al teléfono inteligente y un 26.4% eran de tercer grado para un 25.0% de adictos en ese mismo grado. (ver resultados tabla 1).

La prevalencia de adicción al teléfono inteligente fue de 31% (ver gráfico 1). Entre los motivos de uso más frecuentes se encontraron: al uso por placer, pasar el tiempo, usarlo en cualquier lugar y momento, todas estas con un valor de $P < 0.05$, siendo este último el más frecuente con un 41.9% (ver tabla 2). En adición a esto un 43.8% de los participantes utiliza el teléfono inteligente por más de 4 horas al día (ver tabla 3).

Por otra parte, un 35.7% de los participantes que consumió alcohol alguna vez en la vida son adictos al teléfono inteligente con un valor de $P < 0.05$. Asimismo, aquellos que consumieron alcohol en los últimos 12 meses fueron adictos en un 38.9% con un valor de $P < 0.05$, igualmente aquellos que han consumido tabaco en la vida obtuvieron un porcentaje de adicción de un 47.3% con resultados estadísticamente significativos (ver tabla 4).

Con relación a los trastornos, se obtuvo que un 46.1% de aquellos participantes que presentaron síntomas de insomnio eran adictos al teléfono inteligente, igualmente un 72.4% de aquellos que presentaban síntomas de depresivos eran adictos y un 56.5% de aquellos participantes presentaron síntomas de ansiedad generalizada, todos estos siendo valores significativos con un $p < 0.05$ (ver tabla 5).

DISCUSIÓN

El 31.4% de los adolescentes encuestados presentaron adicción al teléfono inteligente, cifra muy similar a la obtenida en otros estudios como en los de De-sola y colaboradores, la cual fue entre 20-31% (9). Dentro del 31.4% de los adictos, la mayoría eran mujeres, donde el 32.4% eran adictas. Del mismo modo, en una investigación en India realizada por Bhutia y colaboradores demostraron que un 35.6% de las mujeres eran adictas al teléfono inteligente. Esta elevada tasa de adicción en mujeres se puede deber a que la muestra estudiada el sexo femenino era mayor que el de los hombres con un 63%.

En cuanto al rango de edad en esta investigación se observó que los adolescentes de 15-17 años son más adictos que los de 13-14 años con un 32.6% y 26% respectivamente. Del mismo modo, en una investigación realizada en la India se observó que el rango de 15-18 era más adicto con un 36% (1). Sin embargo, un estudio que se realizó en Arabia Saudita se demostró que los jóvenes de 22-25 años son más adictos lo cual representó un 64.7% (6). Los datos

obtenidos en la investigación pueden diferir de estas investigaciones debido a que, al igual que el sexo femenino, el rango de edad de 15-17 años fue superior, en cuanto a la cantidad de participantes.

En cuanto al grado educativo de los estudiantes el grupo con más adicción fue 5to de secundaria con un 35.3%. Del mismo se observó en una investigación realizada en Taiwán se demostró que los estudiantes de 6to grado tenían mayor adicción al teléfono inteligente que los estudiantes de 5to grado con un 30% y 22%, respectivamente (12).

Ahora bien, el motivo de uso del teléfono inteligente, en esta investigación la utilización del dispositivo electrónico para pasar el tiempo, por placer y para mantenerse incluidos con sus amigos tienen resultados con una significancia estadística. Del mismo modo, en una investigación realizada por Lee y colaboradores se observó que los participantes utilizaban más el teléfono inteligente por placer y comunicarse (13). También, en una investigación realizada en estudiantes de 6to de secundaria (4to de bachiller anteriormente) en la República Dominicana, en la cual se demostró que el 41% de los estudiantes utilizaban el BlackBerry para navegar en el internet y un 36% lo utilizaba para Facebook (14). Los estudios mencionados anteriormente afirman que a mayor uso del dispositivo está dedicado a las redes sociales. En la presente investigación el mayor uso es para pasar el tiempo, el cual incluye el

tiempo dedicado al uso de redes sociales.

Se ha visto una relación en cuanto a la frecuencia de uso del teléfono inteligente con la adicción de la persona, del mismo modo que los adictos en esta investigación utilizan el dispositivo por más de 4 horas al día lo cual corresponde a un 40.4%. Se observó en una investigación realizada en Arabia Saudita donde el 34.7% de los participantes utilizan el teléfono inteligente por 4-5 horas al día (15). Como se puede observar anteriormente, las variables frecuencia de uso y la adicción al teléfono inteligente son directamente proporcionales.

Del mismo modo la relación del uso de sustancias nocivas y la adicción al teléfono inteligente, se encontró una relación entre el uso de tabaco, alcohol y la adicción al dispositivo inteligente. Sin embargo, no se encontró relación con el uso de drogas ilícitas. Distintos estudios, como los de Grant, Lust y Chamberlain, destacan que la adicción al teléfono inteligente está estrechamente relacionada con el uso del alcohol. En cambio, estos afirman que no hay una relación entre la adicción al teléfono inteligente y las drogas (16). Del mismo modo un estudio realizado por Yang y colaboradores, demostraron que hay una significancia estadística entre los adolescentes adictos al teléfono inteligente que fuman y toman alcohol con un valor $p < 0.05$ (17).

Fortalezas

1. El presente estudio fue realizado con una cantidad de participantes considerable por lo que es una muestra representativa de la población.
2. El tipo de estudio transversal permitió la recolección de los datos en un tiempo considerable.
3. Los centros a los que se acudió fueron elegidos al azar.

Limitantes

1. Tres preguntas de la sección de consumo de drogas no pudieron ser medidas.
2. Los estudiantes no entregaron el consentimiento informado el día programado.
3. Algunos centros educativos a la hora de la visita no tenían los grados requeridos por el estudio o la cantidad de estudiantes necesitada.

CONCLUSIONES

La prevalencia de adicción al teléfono inteligente, la cual fue el objetivo principal de la presente investigación, obtenido en el estudio fue de un 31.4%, la cual se correspondió a las literaturas revisadas de la actualidad, no siendo concluyentes los resultados de sexo ni nivel educativo al igual que artículos utilizados como base para la investigación. Sin embargo, encontrando relación significativa en las variables de horas de uso, consumo de alcohol y trastornos mentales como síntomas de insomnio, depresivos y ansiedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haug S, Castro R, Kwon M, Filler A, Kowatsch T, Schaub M. Smartphone use and Smartphone

addiction among young people in Switzerland. *Journal of Behavioral Addictions* [internet]2015 ;4(4):299-307.

2. Long J, Liu T, Liao Y, Qi C, He H, Chen S et al. Prevalence and correlates of problematic Smartphone use in a large random sample^[1]of Chinese undergraduates. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2016; 16:408

3. Liu C, Lin S, Pan Y, Lin Y. Smartphone gaming and frequent use pattern associated with Smartphone addiction. *Medicine* [Internet]. 2016;95(28):e4068.

4. Lee C, Lee S. Prevalence and predictors of Smartphone addiction proneness among Korean adolescents. *Children and Youth Services Review*. 2017;77:10-17.

5. Mazaheri M, Najarkolaei F. Cell Phone and Internet Addiction among Students in Isfahan University of Medical Sciences- Iran [Internet]. *Journals.bmsu.ac.ir*. 2014;1(5)101-105.

6. Vishwanath Gogi D, Reddy D, Suryaprakash Rayala D. Prevalence of smart phone addiction in medical undergraduates - a cross – sectional study. *Global Journal for Research Analysis*. [Internet] 2018; 7(2).

7. Gil F, Del valle G, Oberst U, Chamarro A. Nuevas tecnologías - ¿Nuevas patologías? El Smartphone y el fear of missing out. *Revista de psicología, Ciencies de l'Educació l de l' Esport*. 2015; 33(2):77-83.

8. Cha S, Seo B. Smartphone use and Smartphone addiction in middle school students in Korea: Prevalence, social networking service, and game use. *Health Psychology Open* [Internet]. 2018; p. 1-15.

9. de-Sola J, Talledo H, Rodriguez de Fonseca F, Rubio G. Prevalence of

- problematic cell phone use in an adult population in Spain as assessed by the Mobile Phone Problem Use Scale(MPPUS). PLoS ONE [Internet]. 2017; 12(8): e0181184.
10. Kwon M, Kim D, Cho H, Yang S. The Smartphone Addiction Scale: Development and Validation of a Short Version for Adolescents. PLoS ONE. 2013;8(12):e8355.
 11. Opina América Latina - La voz de la gente [Internet]. Opinaamericalatina.com. 2017.
 12. Chiang J, Chang F, Lee K, Hsu S. Transitions in smartphone addiction proneness among children: The effect of gender and use patterns. PLOS ONE [Internet]. 2019;14(5):e0217235.
 13. Lee H, Kim J, Choi T. Risk Factors for Smartphone Addiction in Korean Adolescents: Smartphone Use Patterns. Journal of Korean Medical Science.[Internet] 2017;32(10):1674.
 14. Abbott P, Medina R. Indicadores de adicción a algunas aplicaciones de BlackBerry en los estudiantes de cuarto de bachillerato de cuatro de instituciones privadas. PUCMM [Internet]. 2011; 138241. Disponible en: Biblioteca de PUCMM
 15. Alhazmi A, Alzahrani S, Baig M, Salawati E, Alkatheri A. Prevalence and factors associated with smartphone addiction among medical students at King Abdulaziz University, Jeddah. Pakistan Journal of Medical Sciences [Internet]. 2018;34(4).
 16. Grant J, Lust K, Chamberlain S. Problematic smartphone use associated with greater alcohol consumption, mental health issues, poorer academic performance, and impulsivity. Journal of Behavioral Addictions [Internet]. 2019;8(2):335-342.
 17. Lin P, Yang S, Chen K, Wang P. Relationships among health-related behaviors, smartphone dependence, and sleep duration in female junior college students. Social Health and Behavior [Internet]. 2019;2(1):26.

Tabla 1. Adicción al teléfono inteligente en relación con el sexo, rango de edad y grado educativo

	Sí	No	Valor p
	No. (%)	No. (%)	
Sexo			p>0.05
Mujer	121 (32.4%)	252 (67.6%)	
Hombre	65 (29.7%)	154 (70.3%)	
Rango de edad			p>0.05
13-14	27 (26.0%)	77 (74.0%)	
15-17	159 (32.6%)	329 (67.4%)	
Grado			p>0.05
3ro Secundaria	39 (25.0%)	117 (75.0%)	
4to Secundaria	46 (31.5%)	100 (68.5%)	
5to Secundaria	54 (35.3%)	99 (64.7%)	
6to Secundaria	47 (34.3%)	90 (65.7%)	

Gráfico 1. Prevalencia de adicción al teléfono inteligente en centros educativos del sector público



Tabla 2. Motivo de uso en relación con la adicción al teléfono inteligente

	Sí	No	
	No. (%)	No. (%)	
Aprender	155 (30.6)	351 (69.4)	P>0.05
Por placer	114 (36.4)	61 (25.2)	P<0.05
Para comunicarse	173 (31.3)	379 (68.7)	p>0.05
Aliviar el estrés	114 (35.3)	209 (64.7)	P>0.05
Para jugar	137 (31.4)	299 (68.6)	p>0.05
Para no ser excluido	50 (35.0)	93 (65.0)	P>0.05
Para pasar el tiempo	165 (33.2)	332 (66.8)	P<0.05
Para obtener varios tipos e	166 (31.6)	359 (68.4)	p>0.05
Información			
Para usarlo en cualquier	134 (41.9)	186 (58.1)	P<0.05
lugar y momento			
Para mantenerme en	170 (32.4)	354 (67.6)	p>0.05
contacto con mis amigos			
Para mantenerme incluido	117 (35.7)	211 (64.3)	p>0.05
con mis amigos			

Tabla 3. Frecuencia de uso del teléfono inteligente y adicción al teléfono inteligente

Frecuencia de uso	Sí No. (%)	No No. (%)	
Menos de 2 horas al día	11 (11.3)	86 (88.7)	P<0.05
2-4 horas al día	35 (19.7)	143 (80.3)	
Más de 4 horas al día	138 (43.8)	177(56.2)	

Tabla 4. Uso de sustancia nocivas como alcohol, drogas y el tabaco en relación con la adicción al teléfono inteligente

	Presente	Ausente	
	No. (%)	No. (%)	
Consumo de alcohol alguna vez en la vida.	157 (35.7)	283 (64.3)	P<0.05
Consumo en los últimos 12 meses.	140 (38.9)	220(61.1)	P<0.05
Consumo de drogas alguna vez en la vida.	6 (31.6)	13 (68.4)	p>0.05
Consumo de drogas en los últimos 12 meses.	5 (38.5)	8 (61.5)	p>0.05
Consumo de tabaco en la vida.	35 (47.3)	39 (52.7)	P<0.05
Consumo de tabaco en los últimos 12 meses.	22 (48.9)	23 (51.1)	p>0.05

Tabla 5. Trastornos mentales como Insomnio, ansiedad y depresión en relación con la adicción al teléfono inteligente.

	Sí	No	
	No. (%)	No. (%)	
Síntomas de insomnio			
Ausente	97 (53.9)	296 (74.7)	P<0.05
Presente	83 (46.1)	100 (25.3)	
Síntomas de depresión			
Ausente	50 (27.6)	229 (56.7)	P<0.05
Presente	131 (72.4)	175 (43.3)	
Síntomas de ansiedad generalizada			
Ninguno	58 (32.0)	227 (56.5)	
Leve	90 (49.7)	143 (35.6)	
Moderado	21 (11.6)	27 (6.7)	P<0.05
Severo	10 (5.5)	5 (1.2)	
Extremo	2 (1.1)	0 (0)	

Impacto del consumo de alcohol sobre factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos en adolescentes y adultos jóvenes

Quezada Solano V¹, Estévez Jiménez R¹, Olivares Almánzar L¹, Jiménez de Tavárez M²,
Capellán Céspedes L²

¹Egresado, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud,
Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Email: ivmq@hotmail.com

²Profesor, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud,
Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.

RESUMEN

Objetivos: Esta investigación evaluó el rol predictivo del consumo de alcohol sobre los factores de riesgo cardiometabólico en adolescentes y adultos jóvenes de 15-24 años, para dicho fin se relacionó el consumo de alcohol con la presión arterial sistólica y diastólica, el índice de masa corporal, circunferencia de cintura y glucemia de los moradores de las comunidades de la Zona Sur de Santiago.

Métodos y técnicas: se realizó un estudio observacional y descriptivo de corte transversal basado en los datos, utilizando una muestra de 147 individuos de 15-24 años. Para el procesamiento de estos datos se emplearon los programas estadísticos SPSS 23 y STATA 14.

Resultados: se obtuvo que el 100% de las personas que consumieron alcohol de forma episódica excesiva a diario o casi diario presentaron una tensión arterial elevada, los hombres tuvieron circunferencia de cintura muy elevada, al igual que las mujeres con consumo perjudicial de alcohol, y se encontraban dentro del rango de obesidad. La glicemia independientemente del consumo de alcohol, la tendencia fue a ser normal.

Conclusión: el consumo de alcohol está directamente asociado a la elevación del índice de masa corporal, circunferencia de cintura y presión arterial. Por el contrario, aparenta ser un factor protector para desarrollar niveles altos de glucemia.

Palabras claves: consumo de alcohol, factores de riesgo cardiometabólicos, adolescentes y adultos jóvenes.

ABSTRACT

Objectives: this research evaluated the predictive role of alcohol consumption on cardiometabolic risk factors in adolescents and young adults aged 15-24, for this purpose alcohol consumption was related to systolic and diastolic blood pressure, body mass index, girth of waist and glycemia of the residents of the communities of the South Zone of Santiago.

Methods and techniques: an observational and descriptive cross-sectional study of a data-based research was carried out, using a sample of 147 individuals aged 15-24 years. The statistical programs SPSS 23 and STATA 14 were used to process these data.

Results: it was obtained that the 100% of those who consumed alcohol in an excessive episodic way daily or almost every day presented an elevated blood pressure, the man had a very elevated waist circumference, like women with harmful use of alcohol, and they were found to be within the range of obesity. Blood sugar levels independently of the alcohol consumption, the tendency was to be normal.

Conclusion: alcohol consumption is directly associated with the rise of body mass index, waist circumference and blood pressure. Otherwise, it seems to be a protective factor to develop high blood glucose levels.

Keywords: alcohol consumption, cardiometabolic risk factors, adolescents and young adults.

INTRODUCCIÓN

Según la OMS las enfermedades cardiometabólicas son las causantes de 30% de muertes a nivel mundial, la ingesta de alcohol ha sido asociada a 3.3 millones de muertes y es considerada como factor de riesgo para el desarrollo de más de 200 enfermedades (1).

Las alteraciones a nivel cardiometabólico se visualizan cada vez más en las poblaciones jóvenes, por lo que estudiar el impacto de conductas de riesgo resulta relevante (2).

El objetivo de este estudio fue evaluar el rol predictivo del consumo de alcohol sobre los factores de riesgo cardiometabólico en adolescentes y adultos jóvenes de 15-24 años de las comunidades de la zona sur de Santiago, en el período de enero-febrero 2017.

Los factores cardiometabólicos incluyeron: tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD), circunferencia de cintura (CC), índice de masa corporal (IMC) y glucemia.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Se realizó un estudio observacional y descriptivo de corte transversal y de fuente secundaria. Este estudio estuvo fundamentado en los datos recolectados por la línea de investigación sobre consumo de alcohol en comunidades de la Zona Sur de Santiago de los Caballeros, República Dominicana (Estudio CALCOM). Mediante muestreo no probabilístico por conveniencia fueron seleccionados los centros de primer nivel y las unidades de atención primaria a las que iban a visitar los investigadores y por último se realizó un muestreo aleatorio sistemático para elegir los hogares a visitar (3).

Los individuos que deseaban participar debían de dar constancia por escrito mediante la firma de un asentimiento informado en caso de ser menores de 18 años o consentimiento informado en caso de ser mayor de 18 años (3). Una vez realizado esto se aplicó un instrumento de recolección de datos híbrido, que contaba con 10 páginas, 9 secciones y 35 preguntas, predominantemente cerradas. En el que fueron recolectados datos sociodemográficos, factores ambientales, psicosociales, consecuencias sociales, consumo de alcohol (AUDIT), historia de fumador y el riesgo de diabetes tipo 2 (FINDRICS).

En el caso de este estudio la población fue igual a la muestra, y estuvo conformada por 147 adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 24 años que firmaron consentimiento y asentimiento informado. No se aplicó ningún criterio de exclusión. Se analizaron las secciones de factores sociodemográficos, consumo de alcohol (AUDIT) y alteraciones metabólicas. Las primeras dos, fueron evaluadas mediante el instrumento, en cuanto al consumo de alcohol, se tomaron en cuenta 4 esferas: Tipo de consumo, frecuencia de consumo, consumo episódico excesivo y tipo de bebida.

En lo que respecta a las alteraciones metabólicas, las mismas fueron medidas de la siguiente forma: Tensión arterial: esfigmomanómetro y estetoscopio (expresada en mmHg), circunferencia de cintura: cinta métrica (expresada en cm), índice de masa corporal: balanza y tallímetro (expresado en kg/m²), glicemia: glucómetro (expresada en mg/dL).

Por otra parte, para el procesamiento de datos se utilizaron los paquetes estadísticos de SPSS 23 y STATA 14. En un primer tiempo se obtuvieron las estadísticas descriptivas correspondientes a los factores sociodemográficos y al consumo de alcohol. Posteriormente, se aplicaron las pruebas de chi², ANOVA, T-test y correlaciones, para determinar la

relación entre las distintas vertientes del consumo de alcohol y las variables cardiometabólicas. Finalmente, con STATA, se realizaron las regresiones lineales tomando en cuenta únicamente el tipo de consumo y el consumo episódico excesivo con relación a las variables cardiometabólicas.

Finalmente, esta investigación tuvo como población de estudio los adolescentes y adultos jóvenes de 15-24 años, de la zona Sur de Santiago de los Caballeros. Los datos de dicha población fueron tomados de la base de datos de CALCOM. Sin embargo, se utilizaron bajo los principios éticos aplicados en el estudio de la línea CALCOM, específicamente del grupo CARMET, los cuales se aplicarán por igual en el presente estudio.

Dentro de los principios éticos aplicados por el estudio anterior de la línea CALCOM, se encuentran los principios de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. En el principio de beneficencia se respetó la salud tanto física como mental y emocional de los participantes, al igual que se les brindó un trato respetuoso. El principio de no maleficencia se observó en la equidad del trato hacia los participantes. Los principios de autonomía y justicia se respetaron mediante la selección aleatorizada de los participantes y el uso de consentimiento y asentimiento

informado, estos se encuentran en el anexo 3.

En el presente estudio fue elaborado tomando en cuenta los lineamientos éticos. Estos fueron aplicados a la información y datos obtenidos por CALCOM y no a la población de estudio como tal. Por ello, se respetó la confidencialidad e integridad de los datos fundamentada en el principio de beneficencia.

RESULTADOS

Este estudio basado en los datos utilizó una población de 147 adolescentes y adultos jóvenes. Más de la mitad (58.5%) estuvo conformada por el sexo masculino.

Los valores promedio de TAS mostraron una tendencia a aumentar conforme lo hacía la gravedad o frecuencia de la ingesta de bebidas alcohólicas, las personas con consumo excesivo a diario o casi a diario tuvieron 125 ± 7.07 de TAS [Tabla 1]. Además, dicha tendencia se mantuvo en las regresiones para tipo de consumo, al ajustarlas se observó que la edad aumenta la TAS en 0.21mmHg ($p=0.571$), mientras que los hombres presentaron 3.48 mmHg por encima de las mujeres ($p=0.089$), sin embargo, el consumo episódico excesivo disminuye en 0.66mmHg la TAS y aumentó 2.53mmHg las cifras tensionales en los hombres, con relación a la de las mujeres [Tabla 2].

Las cifras de TAD fueron variables, sin embargo, los grupos con consumo perjudicial, frecuencia de ingesta de 4 o más veces a la semana y consumo excesivo a diario o casi a diario tuvieron mayores valores promedio: 77.0 ± 4.47 mmHg, 77.5 ± 5.00 mmHg, 85.0 ± 7.07 mmHg, respectivamente (ver Tabla 2). Las regresiones mostraron que la TAD aumentaba más en las personas con síntomas de dependencia de alcohol ($=4.31$) y en las personas con ingesta excesiva a diario o casi a diario ($=12.41$). Tanto para tipo de consumo y consumo episódico excesivo los hombres tuvieron mayores valores tensionales 2.82 y 3.12 , respectivamente [Tabla 3]. Ninguno de estos hallazgos fue significativo.

Las personas con síntomas de dependencia de alcohol, ingesta de éste 2 a 3 veces por semana y consumo episódico excesivo a diario o casi a diario, presentaron los niveles de CC más elevados: (91.7 ± 32.83 , 93.8 ± 18.19 , 121.5 ± 24.74), siendo las dos últimas cifras significativas ($p=0.010$, $p=0.001$) [Tabla 4]. Al aplicar las regresiones lineales el tipo de consumo no evidenció una relación concreta con la CC, la edad aumentó en 1.44 cm la CC. Por otra parte, se evidenció que el consumo episódico excesivo aumentaba la CC a medida que se hacía con mayor frecuencia, obteniéndose mayor incremento al hacerlo a diario o casi a diario ($\odot=44.02$,

$p=0.000$). La edad aumentó en 1.35 cm la CC.

El índice de masa corporal en su mayoría (51.9% $N=56$), estuvo dentro de los valores normales en aquellos que refirieron no consumir alcohol o realizar un consumo de bajo riesgo [Tabla 5]. Quienes sostuvieron consumir alcohol de riesgo obtuvieron sobrepeso en un 41.4% . Para los participantes que presentaron síntomas de dependencia de alcohol se obtuvo una distribución equitativa infrapeso (25%), normopeso (25%), sobrepeso (25%), obesidad (25%). En la frecuencia de consumo, de los que refirieron consumir alcohol 4 o más veces a la semana ($N=12$), todos poseían valores del IMC dentro de los rangos de normopeso (33% $N=4$), sobrepeso (33% $N=4$), y obesidad (33% $N=4$), excluyendo el de infrapeso. Respecto al consumo episódico excesivo estuvo relacionado en mayor medida al sobrepeso, sin embargo, quienes afirmaron consumir a diario o casi diario, los cuales se ubicaron en su totalidad (100% $N=2$) en la categoría de obesidad.

Las personas que no consumen o que tienen un consumo de bajo riesgo de alcohol tuvieron valores de glucemia normal ($P \leq 0.001$). Esta tendencia fue predominante independientemente de la frecuencia de consumo y el consumo episódico excesivo. Por otro lado, se pudo evidenciar que no hay una

relación evidente entre el consumo de alcohol y los niveles de glicemia. Los dos grupos que arrojaron las medias más altas son aquellas que tienen un consumo de alcohol de riesgo ($X=98.7$) seguida por las personas con consumo perjudicial de alcohol ($X=94.2$). Sin embargo, la relación no es del todo significativa ya que quienes ocupan la tercera cifra más alta en orden de mayor a menor son las personas que no consumen alcohol o que tienen un consumo de bajo riesgo ($X=91.4$).

A pesar de que, en la mayoría de los casos anteriormente mencionados, se encontró un patrón predominante de disminución de la glicemia conforme el consumo episódico excesivo se hacía más frecuente, en las regresiones lineales se obtuvo que a medida que aumentaba la frecuencia del consumo de alcohol, los valores de glicemia aumentaban con relación a quienes no consumían alcohol. Cabe destacar que el mayor incremento se observó en quienes refirieron consumir alcohol de forma episódica excesiva a diario o casi diario, siendo este de 0.29 mg/dl, en comparación con quienes nunca consumen de manera episódica excesiva. Al ajustar el coeficiente β , se observó por igual que los que consumieron a diario o casi diario tuvieron mayor aumento en los valores de glucemia (0.35 mg/dl). Además, a medida que aumentaba la edad estos valores incrementaron en 0.02mg/dl. Los participantes del sexo

masculino obtuvieron valores menores (-0.14mg/dl) que las del sexo femenino. Los resultados anteriores no fueron estadísticamente representativos [Tabla 6].

DISCUSIÓN

Los principales factores modificables son el consumo de alcohol, tabaquismo, dislipidemias, hipertensión arterial, entre otros (1). Algunos artículos plantean que los factores cardiometabólicos si están asociados al consumo de alcohol (4), (5), (6), (7), (9), (10), (11), (14), pero otros afirman que no (6), (12), (13), lo que generó curiosidad ya que no hay una evidencia clara acerca del consumo de alcohol asociado a riesgo cardiometabólico.

En este estudio, no se encontró asociación significativa entre las cifras tensionales y las diferentes vertientes del consumo de alcohol. Bermudez (13) y colaboradores, tampoco establecieron relaciones significativas entre estas 2 variables. En base a los niveles de circunferencia de cintura, se hizo evidente que a medida que incrementó el consumo de alcohol mayor era la circunferencia de cintura. En esta ocasión, al igual que en las anteriores, se analizó el tipo, frecuencia y consumo episódico excesivo de alcohol. En este estudio se mostró una relación directamente proporcional entre ambas variables

tanto en hombres como en mujeres, siendo más alarmante en hombres debido a que este sexo es mayor consumidor de alcohol, así mismo se observó en estudios previos (7), (10), como también estudios previos difieren con lo evidenciado en este estudio y estudios anteriores, como lo hizo Appelhans et al. en una investigación similar (8).

En lo que confiere al índice de masa corporal, a medida que aumentó la frecuencia de consumo y la ingesta diaria o casi diaria de forma episódica excesiva, este incrementó sus valores, en donde los que consumieron 4 o más veces a la semana se ubicaron predominantemente dentro de los rangos de >25 kg/m², es decir, sobrepeso y obesidad. Estos resultados asemejan a los obtenidos por otros autores. Tal es el caso de Hirakawa et al. (6), en donde se observó que aquellos que tenían una ingesta excesiva de alcohol poseían un IMC dentro del rango de obesidad tipo I.

En este estudio se evidenció que el nivel de glicemia incrementa su valor dependiendo del tipo, frecuencia y consumo episódico excesivo de alcohol. Estudios previos coinciden con los resultados obtenidos en esta investigación (15), (16), (17), (18). Por otro lado, al igual que en la presente investigación, se observó un incremento en los niveles de glicemia a medida se incrementó la cantidad de

consumo de alcohol (10), (19). En este estudio se obtuvo que el tipo de bebida con mayor incremento en los niveles de glicemia fue el vino con un 30.6% de personas con glucemia elevada tras consumirlo. Aquellas personas con consumos episódicos excesivos de alcohol se obtuvo una relación inversamente proporcional, es decir, que, a mayor frecuencia de consumo de alcohol, menor eran los niveles de glicemia, de esta manera, aquellas personas con un consumo de alcohol a diario o casi diario, arrojaron cifras de 50.0% de glucemia elevada.

Finalmente, las limitaciones de este estudio fueron no haber participado en el procedimiento de recolección de datos ni verificación de los mismos, tener que confiar en una información recolectada por alguien más y adquirir la capacidad para comprenderla no fue tarea fácil, sin embargo, las fortalezas del mismo fue contar con la experimentada Dra. Michelle Jiménez, quien ha estado en todo el proceso de nuestra tesis como en la de CALCOM, CAPSICO y CARMET, por lo que sirvió de mucha orientación en el proceso. Por último, la plena disposición de los autores de dar su mejor esfuerzo para tener el mejor desempeño posible en el transcurso de todo el proceso.

CONCLUSIÓN

El consumo de alcohol no constituye un factor predictor de niveles de tensión arterial, circunferencia de cintura, índice de masa corporal ni niveles de glucemia en adolescentes y adultos jóvenes de 15-24 años. Sin embargo, hubo tendencia al incremento de la tensión arterial sistólica a medida que el consumo de alcohol era más riesgoso y frecuente, la ingesta de ron y vodka estuvo asociada a mayores niveles de tensión arterial. Además, el sexo masculino mostró mayores cifras tensionales, al igual que las edades más avanzadas.

Por otro lado, se encontró que la circunferencia de cintura en hombres es indiferente a sus hábitos de consumo de alcohol. Por su parte las mujeres revelaron que independientemente de cuales sean sus hábitos de consumo de alcohol, su diámetro de cintura presenta una mayor tendencia a ser elevado. De igual manera, se obtuvo que el consumo de alcohol no es un predictor significativo para tener alteraciones del índice de masa corporal; sin embargo, se puede afirmar la existencia de una relación creciente o directamente proporcional entre el aumento de edad aunado al consumo episódico excesivo diario o casi diario, y el incremento de los niveles del índice de masa corporal.

Finalmente, el consumo de alcohol mantuvo los niveles de glucemia dentro de los valores normales, sin embargo, éstos mostraron tendencia a disminuir conforme el consumo de alcohol se hacía más riesgoso y a mostrar menor incremento a medida que el consumo episódico excesivo era más frecuente. El nivel de glucemia fue menor para el sexo masculino, con relación al femenino.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maldonado A, Carranza Cervantes A, Ortiz M, Gómez C, Cortés-Gallegos N. Prevalencia de factores de riesgo cardiometabólico en estudiantes universitarios de la región centro-occidente, en la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, México [En línea]. 2013.
2. Cordero R, Rodríguez A, Hernández C, Méndez E, Pifano C, Infante B. Biomarcadores cardiometabólicos e indicadores antropométricos de adiposidad en adolescentes escolares [En línea]. 2015.
3. Pérez K, Bello A, Martínez A. Consumo de alcohol como factor predictor de riesgo cardiometabólico en adultos 2017. Tesis. Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.
4. Garoufi A, Grammatikos E, Kollias A, Grammatikos E, Stergiou G, Soldatou A. Associations between obesity, adverse behavioral patterns and cardiovascular risk factor among adolescent inhabitants of a Greek

- island. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [En línea]. 2017.
5. Kumar P, Kumar D, Ranjan A, Mani C, Pandey S, Argawal N. et al. prevalence of hypertension and its risk factors among school going adolescents of Patna, India [En línea]. 2017.
6. Hirakawa M, Arase Y, Amakawa K, Ohmoto-Sekine Y, Ishihara M, Shiba M et al. Relationship between Alcohol Intake and Risk Factors for Metabolic Syndrome in Men. *Internal Medicine* [En línea]. 2015; 54(17):2139-2145.
7. Shin M, Kweon S, Choi J, Rhee J, Nam H, Jeong S et al. Average Volume of Alcohol Consumed, Drinking Patterns, and Metabolic Syndrome in Older Korean Adults. *Journal of Epidemiology* [En línea]. 2013;122-131.
8. Appelhans B, Baylin A, Huang M, Li H, Janssen I, Kazlauskaitė R et al. Beverage Intake and Metabolic Syndrome Risk Over 14 Years: The Study of Women's Health Across the Nation. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* [En línea]. 2017;117(4):554-562.
9. Wakabayashi I. Inverse Association Between Triglycerides-to-HDL-Cholesterol Ratio and Alcohol Drinking in Middle-Aged Japanese Men. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* [En línea]; 73(6):998-1004.
10. Hong J, Noh J, Kim D. Association between Alcohol Intake and Hemoglobin A1c in the Korean Adults: The 2011-2013 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLOS ONE* [En línea]. 2016; 11(11):e0167210.
11. Hao G, Wang Z, Zhang L, Chen Z, Wang X, Guo M et al. Relationship Between Alcohol Consumption and Serum Lipid Profiles Among Middle-Aged Population in China. *Angiology* [En línea];66(8):753-758.
12. T V, Ramadurg U, Dorle A, Ghattargi C, Banada J. A Cross-Sectional Study on Pattern of Alcohol Consumption and Body Mass Index Among Health Institution Students in Bagalkot. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH* [En línea]. 2015.
13. Bermúdez V, Martínez M, Chávez-Castillo M, Olivar L, Morillo J, Mejías J et al. Relationship between Alcohol Consumption and Components of the Metabolic Syndrome in Adult Population from Maracaibo City, Venezuela. *Advances in Preventive Medicine* [En línea]. 2015; 2015:1-13.
14. Moreira G, Cipullo J, Ciorlia L, Cesarino C, Vilela-Martin J. Prevalence of Metabolic Syndrome: Association with Risk Factors and Cardiovascular Complications in an Urban Population. *PLoS ONE* [En línea]. 2014;9(9):e105056.
15. About the Framingham Heart Study [En línea]. Framingham Heart Study. 2017.
16. Meigs J, Nathan D, D'Agostino R, Wilson P. Fasting and Postchallenge Glycemia and Cardiovascular Disease Risk: The Framingham Offspring

Study. *Diabetes Care* [En línea]. 2002; 25(10):1845-1850.

17. Crandall J, Shamon H, Cohen H, Reid M, et al. Post-Challenge Hyperglycemia in Older Adults Is Associated with Increased Cardiovascular Risk Profile. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [En línea]; 94(5):1595-1601.

18. Vicente-Herrero T, López González Á, Ramírez-Iñiguez de la Torre, Capdevila-García L, Terradillos-García J, Aguilar-Jiménez E. Parámetros de riesgo cardiovascular, síndrome metabólico y consumo de alcohol en población laboral. *Endocrinología y Nutrición* [En línea]. 2015; 62(4).

19. Churilla J, Johnson T, Curls R, Richardson M, Boyer W, Devore S et al. Association between alcohol consumption patterns and metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [En línea]. 2014;8(2):119-123.

TABLA 1. Relación cuantitativa entre el consumo de alcohol y la tensión arterial sistólica y diastólica en adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 24 años de la zona sur de Santiago en el periodo Febrero-Marzo 2017										
Consumo de alcohol	TAS					TAD				
	N	X	DE	F	p	N	X	DE	F	p
Tipo de consumo										
No consumo o consumo de bajo riesgo	108	110.5	12.22			108	73.2	9.62		
Consumo de alcohol de riesgo	29	115.3	11.94	1.770	0.560	29	75.9	9.91	0.986	0.993
Síntomas de dependencia del alcohol	4	116.3	4.78			4	77.5	2.88		
Consumo perjudicial de alcohol	5	117.0	4.47			5	77.0	4.47		
Frecuencia de consumo										
Nunca	24	114.6	9.64			24	75.0	9.05		
Una o menos veces al mes	66	110.0	12.02	1.176	0.324	66	73.0	10.30	0.324	0.708
De 2 a 4 meses al mes	41	111.4	14.04			41	73.8	8.49		
De 2 a 3 veces a la semana	12	115.1	8.27			12	76.1	10.33		
4 o más veces a la semana	4	117.5	5.00			4	77.5	5.00		
Consumo episódico excesivo										
Nunca	66	109.3	11.79			66	72.6	9.71		
Menos de una vez al mes	31	110.7	10.68	2.230	0.069	31	74.4	9.20	1.180	0.323
Mensualmente	14	115.6	13.27			14	75.9	6.06		
Semanalmente	19	115.6	13.22			19	73.8	10.77		
A diario o casi diario	2	125.0	7.07			2	85.0	7.07		

Fuente: instrumento de recolección de datos del estudio CALCOM. *Rol predictivo del consumo de alcohol sobre los factores de riesgo cardiometabólicos en adolescentes y adultos jóvenes de las comunidades de la zona sur de Santiago* (2018). Olivares L, Quezada V, Estévez R, Jiménez M, Capellán L.

Para los cruces solamente se utilizaron los tipos de bebida con las mayores frecuencias.

TABLA 2. Regresiones lineales de consumo de alcohol y tensión arterial sistólica en adolescentes y adultos jóvenes de la zona sur de Santiago en el periodo Febrero-Marzo 2017

TAS										
Consumo de alcohol	β	EE	IC (95%)		P	aβ	EE	IC (95%)		P
			Mín	Máx				Mín	Máx	
Tipo de consumo										
No consumo o consumo de bajo riesgo										
Consumo de alcohol de riesgo	4.79	2.49	-0.13	9.72	0.056	4.00	2.55	-1.03	9.04	0.118
Síntomas de dependencia del alcohol	5.76	6.06	-6.21	17.75	0.343	4.66	6.15	-7.50	16.82	0.450
Consumo perjudicial de alcohol	6.52	5.44	-4.25	17.28	0.233	4.67	5.52	-6.25	15.61	0.399
Edad						0.21	0.38	-0.53	0.95	0.571
Sexo (masculino)						3.48	2.03	-0.53	-7.48	0.089
Consumo episódico excesivo										
Nunca										
Menos de una vez al mes	1.04	2.59	-3.72	6.53	0.588	1.20	2.62	-3.98	6.38	0.648
Mensualmente	6.29	3.50	-0.62	13.21	0.074	5.49	3.64	-1.72	12.71	0.134
Semanalmente	6.30	3.09	0.18	12.43	0.044	5.73	3.33	-0.86	12.33	0.088
A diario o casi diario	15.72	8.53	1.15	32.61	0.068	14.02	8.72	-3.24	31.29	0.111
Edad						-0.66	0.41	-0.87	0.73	0.871
Sexo (masculino)						2.53	2.22	-1.86	6.94	0.256

Fuente: instrumento de recolección de datos del estudio CALCOM. Rol predictivo del consumo de alcohol sobre los factores de riesgo cardiometabólicos en adolescentes y adultos jóvenes de las comunidades de la zona sur de Santiago (2018). Olivares L, Quezada V, Estévez R, Jiménez M, Capellán L.

β=coeficiente beta; EE= Error estándar; aβ=coeficiente beta ajustado

TABLA 3. Regresiones lineales de consumo de alcohol y tensión arterial diastólica en adolescentes y adultos jóvenes de la zona sur de Santiago en el periodo Febrero-Marzo 2017

TAD										
Consumo de alcohol	β	EE	IC (95%)		P	aβ	EE	IC (95%)		P
			Mín	Máx				Mín	Máx	
Tipo de consumo										
No consumo										
Consumo de alcohol de riesgo	2.67	1.98	-1.24	6.60	0.179	1.97	2.03	-2.03	5.97	0.333
Síntomas de dependencia del alcohol	4.31	4.83	-5.23	13.86	0.373	3.26	4.89	-6.41	12.94	0.507
Consumo perjudicial de alcohol	3.81	4.33	-4.76	12.39	0.381	2.24	4.40	-6.45	10.93	0.612
Edad						0.22	0.30	-0.37	0.82	0.454
Sexo (masculino)						2.82	1.61	-0.37	6.01	1.75
Consumo episódico excesivo										
Nunca										
Menos de una vez al mes	1.76	2.05	-2.30	5.83	0.392	1.31	2.06	-2.77	5.39	0.527
Mensualmente	3.34	2.77	-2.15	8.83	0.231	1.92	2.87	-3.74	7.60	0.503
Semanalmente	1.25	2.46	-3.60	6.11	0.611	-0.18	2.62	-5.37	5.01	0.946
A diario o casi diario	12.41	6.77	0.98	25.80	0.069	9.86	6.86	-3.71	23.45	0.153
Edad						0.21	0.31	-0.42	0.84	0.517
Sexo (masculino)						3.12	1.75	-0.34	6.58	0.077

Fuente: instrumento de recolección de datos del estudio CALCOM. Rol predictivo del consumo de alcohol sobre los factores de riesgo cardiometabólicos en adolescentes y adultos jóvenes de las comunidades de la zona sur de Santiago (2018). Olivares L, Quezada V, Estévez R, Jiménez M, Capellán L.

β=coeficiente beta; EE= Error estándar; aβ=coeficiente beta ajustado

TABLA 4. Relación cuantitativa entre el consumo de alcohol y la circunferencia de cintura en adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 24 años de la zona sur de Santiago en el periodo Febrero-Marzo 2017					
Consumo de alcohol	Circunferencia de cintura				
	N	X	DE	F	p
Tipo de consumo					
No consumo o consumo de bajo riesgo	108	78.4	13.62	2.542	0.590
Consumo de alcohol de riesgo	29	84.9	13.20		
Síntomas de dependencia del alcohol	4	91.7	32.83		
Consumo perjudicial de alcohol	5	79.6	15.66		
Frecuencia de consumo					
Nunca*	24	77.2	8.04	3.452	*0.010
Una o menos veces al mes**	66	78.5	14.72		0.010
De 2 a 4 meses al mes*	41	80.6	14.55		0.007
De 2 a 3 veces a la semana*	12	93.8	18.19		0.049
4 o más veces a la semana	4	75.3	7.13		
Consumo episódico excesivo					
Nunca*	66	77.5	15.21	5.340	0.001
Menos de una vez al mes*	31	81.2	10.70		*0.000
Mensualmente*	14	83.1	13.29		*0.002
Semanalmente*	19	83.7	14.88		*0.005
A diario o casi diario****	2	121.5	24.74		*0.005

Fuente: instrumento de recolección de datos del estudio CALCOM. *Rol predictivo del consumo de alcohol sobre los factores de riesgo cardiometabólicos en adolescentes y adultos jóvenes de las comunidades de la zona sur de Santiago* (2018). Olivares L, Quezada V, Estévez R, Jiménez M, Capellán L.

Para los cruces solamente se utilizaron los tipos de bebida con las mayores frecuencias.

Las categorías marcadas con asterisco () destacan la significancia estadística durante la comparación de medias del Bonferroni. En el caso de varios pares de media significativos se colocaron varios asteriscos a la categoría que marcaba la mayoría de las diferencias.

TABLA 5. Relación cualitativa entre el consumo de alcohol e índice de masa corporal en adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 24 años de la zona sur de Santiago en el periodo Febrero-Marzo 2017									
Consumo de alcohol	Índice de Masa corporal								
	Infrapeso		Normopeso		Sobrepeso		Obesidad		Totales
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Tipo de consumo	Chi² 9.08 P 0.430								
No consumo o consumo de bajo riesgo	17	15.7	56	51.9	25	23.1	10	9.3	108
Consumo de alcohol de riesgo	3	10.3	9	31.0	12	41.4	5	17.2	29
Síntomas de dependencia del alcohol	1	25.0	1	25.0	1	25.0	1	25.0	4
Consumo perjudicial de alcohol	1	20.0	2	40.0	2	40.0	0	0.0	5
Frecuencia de consumo	Chi² 13.37 P 0.345								
Nunca	6	25.0	13	52.2	4	16.7	1	4.2	24
Mensual o menos	8	12.1	32	48.5	19	28.8	7	10.6	66
2-4 veces al mes	7	17.1	18	43.9	12	29.3	4	9.8	41
2-3 veces a la semana	0	0.0	4	33.3	4	33.3	4	33.3	12
4 o más veces a la semana	1	25.0	2	50.0	1	25.0	0	0.0	4
Consumo episódico excesivo	Chi² 26.46 P 0.009								
Nunca	10	15.2	35	53.0	14	21.2	7	10.5	66
Menos de una vez al mes	3	9.7	16	51.6	8	25.8	4	12.9	31
Mensualmente	1	7.1	3	21.4	9	64.3	1	7.1	14
Semanalmente	3	15.8	8	42.1	6	31.6	2	10.5	19
A diario o casi diario	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	100.0	2

Fuente: instrumento de recolección de datos del estudio CALCOM. *Rol predictivo del consumo de alcohol sobre los factores de riesgo cardiometabólicos en adolescentes y adultos jóvenes de las comunidades de la zona sur de Santiago* (2018). Olivares L, Quezada V, Estévez R, Jiménez M, Capellán L.

Para los cruces solamente se utilizaron los tipos de bebida con las mayores frecuencias.

TABLA 6. Regresiones lineales de consumo de alcohol y glicemia en adolescentes y adultos jóvenes de la zona sur de Santiago en el periodo Febrero-Marzo 2017										
Glicemia										
Consumo de alcohol	β	EE	IC (95%)		P	aβ	EE	IC (95%)		P
			Mín	Máx				Mín	Máx	
Tipo de consumo										
No consumo										
Consumo de alcohol de riesgo	0.12	0.09	-0.05	0.30	0.173	0.11	0.09	-0.07	0.29	0.233
Síntomas de dependencia del alcohol	-0.22	0.22	-0.65	0.21	0.310	-0.28	0.22	-0.71	0.15	0.207
Consumo perjudicial de alcohol	-0.02	0.20	-0.41	0.36	0.910	-0.02	0.20	-0.40	0.38	0.952
Edad						0.02	0.01	< -0.01	0.05	0.091
Sexo (masculino)						-0.11	0.07	-0.25	0.03	0.130
Consumo episódico excesivo										
Nunca										
Menos de una vez al mes	0.08	0.10	-0.11	0.27	0.415	0.08	0.10	-0.11	0.27	0.423
Mensualmente	0.07	0.13	-0.18	0.33	0.570	0.09	0.13	-0.17	0.35	0.495
Semanalmente	0.05	0.11	-0.18	0.28	0.656	0.04	0.12	-0.20	0.28	0.758
A diario o casi diario	0.29	0.31	-0.33	0.91	0.362	0.35	0.32	-0.28	0.98	0.269
Edad						0.02	0.01	-0.01	0.05	0.154
Sexo (masculino)						-0.14	0.08	-0.30	0.02	0.096

Fuente: instrumento de recolección de datos del estudio CALCOM. Rol predictivo del consumo de alcohol sobre los factores de riesgo cardiometabólicos en adolescentes y adultos jóvenes de las comunidades de la zona sur de Santiago (2018). Olivares L, Quezada V, Estévez R, Jiménez M, Capellán L.

β=coeficiente beta; EE= Error estándar; aβ=coeficiente beta ajustado

Correlación entre el diagnóstico radiológico, mediante tomosíntesis mamaria y mamografía digital, y el diagnóstico histopatológico

Jerez Díaz DR¹, González Medina CJ¹, Malagón Hernández, MA¹, Contreras Mejuto F^{2,3}

¹Egresado, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana. Contacto: drjd1994@gmail.com

²Docente, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana.

³Director del Laboratorio de Patología "Contreras Robledo", Clínica Unión Médica del Norte, Santiago, República Dominicana.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la correlación existente entre el diagnóstico radiológico, mediante mamografía digital y tomosíntesis mamaria, y el diagnóstico histopatológico (Gold Standard), para posterior comparación del desempeño de ambas técnicas de imagen.

Métodos: Se realizó un estudio transversal correlacional en el período comprendido entre agosto de 2016 y agosto de 2017 en la ciudad de Santiago de los Caballeros, República Dominicana. La investigación utilizó reportes de histopatología, emitidos por el Laboratorio de *Patología Contreras Robledo*, de pacientes con indicación de biopsia que provenían de *Diagnosis: Centro de Imágenes Médicas y Laboratorio Clínico* con lesiones clasificadas radiológicamente como BI-RADS 3, 4 o 5 en sus informes de mamografía o tomosíntesis mamaria. El estudio no se limitó a una cantidad determinada de participantes, sino que se realizó con todos los pacientes de la población que atravesaron los criterios de inclusión y exclusión satisfactoriamente durante el período establecido.

Resultados: Se incluyó un total de 193 pacientes divididos en dos subpoblaciones según el método utilizado en el reporte radiológico (tomosíntesis, 65 casos; mamografía, 128 casos). En ambos grupos se encontró significancia estadística ($p < 0.001$), pero concordancia débil, $k=0.193$ y $k=0.160$, respectivamente. La sensibilidad de la tomosíntesis mamaria fue 100% y la especificidad, 33%. La sensibilidad de la mamografía digital fue 85% y la especificidad, 43%.

Conclusión: Se encontró concordancia débil entre el diagnóstico radiológico y el diagnóstico histopatológico, tanto mediante el uso de tomosíntesis mamaria como a través de mamografía digital, lo que demuestra gran variabilidad interobservador a la hora de clasificar lesiones mamarias como benignas o malignas. La tomosíntesis fue superior a la mamografía en términos de sensibilidad, aunque obtuvo menor especificidad. Existe sobrediagnóstico al utilizar ambas modalidades de imagen.

Palabras clave: Tomosíntesis, mamografía, cáncer de mama, BI-RADS, biopsia, correlación, sensibilidad y especificidad.

ABSTRACT

Objective: To determine the correlation between the radiological diagnosis, through digital mammography and breast tomosynthesis, and the histopathological diagnosis (Gold Standard), for later comparison of the performance of both imaging techniques.

Methods: A cross-sectional correlational study was conducted in the period August 2016- August 2017 in the city of Santiago de los Caballeros, Dominican Republic. The research used histopathology reports, issued by *Laboratorio de Patología Contreras Robledo*, of patients with a biopsy indication that came from *Diagnosis: Centro de Imágenes Médicas y Laboratorio Clínico* with lesions radiologically classified as BI-RADS 3, 4 or 5 in their mammography or breast tomosynthesis reports. The study was not limited to a specific number of participants but was conducted with all patients in the population who passed the inclusion and exclusion criteria successfully during the established period.

Results: A total of 193 patients were included and divided into two subpopulations according to the method used in the radiological report (tomosynthesis, 65 cases; mammography, 128 cases). Statistical significance was found in both groups ($p < 0.001$), but weak concordance, $k = 0.193$ and $k = 0.160$, respectively. The sensitivity of mammary tomosynthesis was 100% and the specificity 33%. The sensitivity of digital mammography was 85% and the specificity 43%.

Conclusion: Weak concordance was found between the radiological diagnosis and the histopathological diagnosis, using both mammary tomosynthesis and digital mammography separately, which suggests great interobserver variability when classifying breast lesions as benign or malignant. Tomosynthesis was superior to mammography in terms of sensitivity, although it obtained lower specificity. There is overdiagnosis when using both imaging techniques.

Key Words: Tomosynthesis, mammography, breast cancer, BI-RADS, biopsy, correlation, sensibility y specificity.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una de las principales causas de morbimortalidad en la actualidad a nivel mundial.^{1,2} De todos los tipos de cáncer, es el segundo más común en la población general, tras el de pulmón, y el de mayor incidencia

en la población femenina.^{3,4} En base al análisis del crecimiento poblacional, se estima que para el año 2030 el número de pacientes diagnosticadas con cáncer mamario en el continente americano aumentará en un 34%.⁵

La tomosíntesis digital mamaria es un método radiológico que consiste en crear imágenes tridimensionales de la mama utilizando rayos x.⁶ Esta técnica fue evaluada y aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en el año 2011⁷ y se está empleando en grandes centros del extranjero, así como en la República Dominicana.

El sistema BI-RADS (Sistema de Informe y Registro de Datos de la Imagen de Mama) fue desarrollado en el año 1992 por el Colegio Americano de Radiología⁸ y es ampliamente aceptado para estandarizar el lenguaje y los informes mamográficos. Este sistema categoriza las lesiones mamarias en función del grado de sospecha de malignidad e incluye recomendaciones para la actitud terapéutica.

En la vida cotidiana, ya sea por recomendación de su médico o simplemente por motivos del screening anual en mujeres luego de los 40 años, los pacientes acuden a un centro de

imágenes médicas para realizarse una mamografía, una tomosíntesis, o ambos estudios. De todos estos casos, solo llegan al laboratorio de patología aquéllos con BI-RADS 3, 4 o 5 en su reporte radiológico, debido a que son los únicos casos en los que se realiza biopsia. Los BI-RADS 4 y 5 son siempre indicaciones de biopsia^{9,10}; en cambio, los BI-RADS 3 son hallazgos “probablemente benignos”, que en la mayoría de los casos no suelen biopsiarse.¹¹ Sin embargo, a pesar de que no se determine ninguna lesión sugestivamente escandalosa en las imágenes por mamografía y/o tomosíntesis, el médico tratante (ginecólogo, cirujano) puede valerse de sus conocimientos y decidir recomendar la biopsia si sospecha una lesión más grave por criterios clínicos.¹²

En el laboratorio, el patólogo analiza las muestras obtenidas y formula un informe histopatológico (Gold Standard) que se le entrega al paciente con la caracterización de su lesión,

explicando los cambios microscópicos en la arquitectura estromal y a nivel celular.

Hasta la fecha, a nivel internacional existen múltiples estudios que demuestran la correlación entre cada categoría BI-RADS de la mamografía digital y el estudio histopatológico. Sin embargo, dada la relativamente reciente introducción de la tomosíntesis mamaria en la República Dominicana la experiencia con esta técnica es limitada y aún no hay suficientes datos de correlación con los resultados de las biopsias que avalen su verdadero potencial.

Debido estas razones, es de gran interés determinar la correlación existente entre las categorías BI-RADS de lesiones mamarias en pacientes estudiadas mediante tomosíntesis y sus diagnósticos histopatológicos, para posterior comparación con la

información equivalente obtenida a través de mamografía digital.

MÉTODOS

Se desarrolló un estudio transversal correlacional que incluyó todos los pacientes que tuvieran lesiones clasificadas radiológicamente como BI-RADS 3, 4 o 5 en sus informes de mamografía o tomosíntesis mamaria realizados en *Diagnosis: Centro de Imágenes Médicas y Laboratorio Clínico*, que además contaran con un reporte de histopatología emitido por el *Laboratorio de Patología Contreras Robledo* en la ciudad de Santiago de la República Dominicana entre agosto de 2016 y agosto de 2017. Solamente fueron excluidos los pacientes cuyos reportes de biopsia refirieran material inadecuado o insuficiente para un diagnóstico histopatológico.

Previamente, cada reporte fue totalmente anonimizado y codificado por el personal de ambas instituciones con una numeración común para

proteger la identidad de los pacientes y así evitar que se viera expuesta. Los datos recabados fueron solo los pertinentes para los objetivos del estudio y, de ninguna manera, los investigadores ni terceros tuvieron acceso a información personal de los pacientes, de manera que no se pudo conocer la identidad de ninguno de ellos.

En los casos que se detectó malignidad, los pacientes tomaron sus decisiones en conjunto con sus médicos sin conocimiento ni intervención de los investigadores, como habría sucedido naturalmente, aunque el estudio no se hubiese realizado, pues la terapéutica y el seguimiento de los pacientes no fueron objeto del presente trabajo.

Para el análisis de datos, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado con un nivel de significancia estadística <0.05 para determinar la asociación estadística entre las variables estudiadas. Se realizó

la prueba Kappa de Cohen para determinar el grado de concordancia existente entre las categorías BI-RADS, tanto por tomosíntesis como por mamografía digital, y el tipo de lesión encontrado en el diagnóstico histopatológico. A partir de las tablas de contingencia resultantes de las correlaciones anteriores, se determinó la sensibilidad y la especificidad de cada prueba diagnóstica al compararlas con el Gold Standard.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 193 pacientes, de las cuales 65 contaron con un reporte de tomosíntesis mamaria, mientras que 128 tuvieron un informe de mamografía digital (Tabla 1). Estas dos subpoblaciones fueron estudiadas por separado para su posterior comparación.

Del total de 65 lesiones evaluadas por tomosíntesis mamaria, solo 16 casos fueron clasificados radiológicamente como BI-RADS 3. De este grupo, el

75.0% fue demostrado por biopsia como completamente benigno, mientras que el 25.0% restante fue calificado como de "potencial maligno incierto" (es decir, que, a pesar de ser benignos en el momento de la toma de biopsia, requieren vigilancia en el tiempo). No se identificó ninguna lesión maligna en esta categoría; y, por lo tanto, tampoco falsos negativos.

Por otra parte, 25 lesiones fueron catalogadas radiológicamente como BI-RADS 4A y, de ellas, el 76.0% resultó ser realmente benigno. De las lesiones restantes para esta categoría, el 16.0% fue de potencial maligno incierto y solo el 8.0% fue maligno. En la categoría BI-RADS 4B fueron ubicadas 8 lesiones, de las cuales 62.5% resultaron ser benignas y 37.5%, malignas. Para la categoría BI-RADS 4C, de las 9 lesiones ubicadas en ella, 44.4% fueron benignas, 11.1% fueron de potencial maligno incierto y 44.4% fueron malignas. Ninguna de las lesiones con BI-RADS 5 fueron identificadas como benignas. Los

resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0.001$), aunque el valor de Kappa (0.193) identificó una concordancia débil (Tabla 2). La sensibilidad de la tomosíntesis fue 100%, mientras que la especificidad obtenida fue tan solo 33% (Tabla 3).

Dentro de la subpoblación de 128 pacientes con reportes de mamografía digital, 47 lesiones fueron clasificadas como BI-RADS 3. Se demostró mediante biopsia que el 83.0% de dichos casos fue verdaderamente benigno, mientras que el 8.5% fue identificado como de potencial maligno incierto y el 8.5% resultó ser maligno. Similarmente, la categoría BI-RADS 4A contó con 50 lesiones, de las cuales, 84.0% resultaron ser realmente benignas. Las lesiones de potencial maligno incierto conformaron el 10.0% y las malignas, el 6.0%. Entre las 17 lesiones clasificadas como BI-RADS 4B, 52.9% resultaron ser benignas, 5.9% de potencial maligno incierto y 41.2%, malignas. Solo 11 lesiones fueron ubicadas en la categoría BI-RADS 4C y,

el 9.0% de éstas fueron benignas, mientras que 91.0% resultaron ser malignas. El valor de p (<0.001) identificó significancia estadística, pero el valor de Kappa (0.160) reveló escasa concordancia (Tabla 4). La sensibilidad de la mamografía digital fue 85%, y la especificidad fue 43% (Tabla 5).

DISCUSIÓN

La tomosíntesis mamaria disminuye el impacto de la superposición de tejidos¹³, que limita la visualización en la mamografía, y facilita la identificación de hallazgos mamográficos, incluyendo la distorsión de la arquitectura.^{14,15,16} Según los datos obtenidos en el presente estudio, la tomosíntesis ha demostrado ser superior a la mamografía en términos de sensibilidad (100% vs 85%). No obstante, la mamografía presentó una especificidad ligeramente mayor (43%) en comparación con la de la tomosíntesis (33%).

En Brasil, Nascimento et al. correlacionaron las categorías BI-RADS

de la mamografía con los hallazgos histopatológicos en dos estudios distintos, encontrando una sensibilidad con unos valores entre 68% y 87%, y una especificidad ente 44% y 76%.¹⁷ Por otro lado, en Pakistán, Arsalan et al. obtuvieron resultados diferentes, presentando en su trabajo una sensibilidad general para las categorías BI-RADS mamográficas de 87.2% y una especificidad del 100%.¹⁸

En Suecia, en el Hospital Universitario de Skane, se identificó que la sensibilidad de la tomosíntesis (90%) fue mayor que la de la mamografía digital (79%).¹⁹ De igual modo, en el Centro de Imágenes del Instituto Oncológico Vojvodina, Serbia, varios investigadores llevaron a cabo otro trabajo que determinó la sensibilidad de la tomosíntesis, con un valor incluso mayor, de 100%, y su especificidad, de 75%.¹⁴

Es apreciable que la sensibilidad obtenida en la presente investigación para ambas técnicas de imágenes no varía mucho a la de los resultados de otros estudios alrededor del mundo; sin embargo, la especificidad resulta seriamente disminuida o cercana a los valores mínimos obtenidos en los mismos. Esto alude a que, tanto con la mamografía como con la tomosíntesis, existe un sobrediagnóstico, al clasificar como malignas lesiones que realmente no lo son.

Aunque existe cierta concordancia entre las categorías BI-RADS de tomosíntesis mamaria y el diagnóstico histopatológico, ésta es débil ($k=0.193$). El grado de correlación es incluso menor en el caso de la mamografía ($k=0.160$), lo que demuestra la gran variabilidad existente entre la clasificación de ambas modalidades de imágenes y el diagnóstico definitivo mediante el estudio de la biopsia. Si bien es cierto que la prueba Kappa de Cohen es una medida muy conservadora que tiende a

subestimar la concordancia, ha sido propuesta como la prueba ideal para investigaciones de correlación entre estudios diagnósticos por su rigurosidad.²⁰

Es recomendable que se amplíe la colaboración entre centros de diagnóstico radiológicos e histopatológicos, y se promueva una retroalimentación mutua para graduar los diagnósticos y disminuir la variabilidad interobservador. Por último, es importante que se impulse el registro de datos epidemiológicos en todos los centros de diagnóstico para que se fomente la realización de futuras investigaciones en este ámbito.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO Y CONFLICTO DE INTERESES

El presente estudio no ha recibido ayuda económica proveniente de ninguna entidad externa, sino que fue costado únicamente por los miembros del equipo investigador.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cancer Research UK. Worldwide cancer incidence statistics. [Internet]. 2018.
2. Yaffe, M. J., Jong, R. A., & Pritchard, K. I. Breast Cancer Screening: Beyond Mortality. *Journal of Breast Imaging*. [Internet]. 2019; 1 (3): 161-165.
3. Online International Agency for Research on Cancer, Globocan. World Health Organization [Internet]. 2018.
4. Siegel, R., Miller, K. and Jemal, A. Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. [Internet]. 2016.
5. Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Epidemiología del Cáncer de mama en las Américas* [Internet]. 2018.
6. Cai S, Yan J, Chen Q, Huang M, Cai D. Analysis of Parenchymal Texture of Digital Breast Tomosynthesis for the BI-RADS Classification of Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* [Internet]. 2015.
7. Kalaf J. Mamografía: uma história de sucesso e de entusiasmo científico. *Radiologia Brasileira* [Internet]. 2014.
8. Torres Tabanera M. Novedades de la 5.a edición del sistema breast imaging reporting and data system (BI-RADS®) del Colegio Americano de Radiología. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2012;29(1):32-39.
9. The American College of Radiology. ACR practice parameter for the performance of screening and diagnostic mammography [Internet]. 2018.
10. Mercado C. BI-RADS Update. *Radiologic Clinics of North America*. [Internet]. 2014.
11. American Cancer Society. Breast cancer detailed guide: Non-cancerous Breast Conditions. [Internet]. 2015.
12. Ricci A, P., Cruz C, A., Rodríguez P, M., Sepúlveda M, H., Galleguillos F. Microcalcificaciones BI-RADS 4: experiencia de 12 años. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [Internet]. 2006.
13. Seo N, Kim H, Shin H, Cha J, Kim H, Moon J et al. Digital breast

- tomosynthesis versus full-field digital mammography: comparison of the accuracy of lesion measurement and characterization using specimens. *Acta Radiologica* [Internet]. 2013.
14. Roganovic D, Djilas D, Vujnovic S, Pavic D, Stojanov D. Breast MRI, digital mammography and breast tomosynthesis: comparison of three methods for early detection of breast cancer. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* [Internet]. 2015.
15. Partyka L, Lourenco A, Mainiero M. Detection of Mammographically Occult Architectural Distortion on Digital Breast Tomosynthesis Screening: Initial Clinical Experience. *American Journal of Roentgenology*. 2014;203(1):216-222.
16. Park J, Franken E, Garg M, Fajardo L, Niklason L. Breast Tomosynthesis: Present Considerations and Future Applications. *Radio Graphics* [Internet]. 2007.
17. Nascimento, J., Silva V., Maciel, C. Accuracy of mammographic findings in breast cancer: correlation between BI-RADS classification and histological findings. *Radiol Bras*. 2010.
18. Arsalan, F., Subhan, A., Rasul, S., Jalali, U., Yousuf, M., Mehmood, Z., Khan, A. Sensitivity and Specificity of BI-RADS Scoring System in Carcinoma of Breast. *Journal of Surgery Pakistan*. 2010.
19. Svahn T, Chakraborty D, Ikeda D, Zackrisson S, Do Y, Mattsson S et al. Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of diagnostic accuracy. *The British Journal of Radiology* [Internet]. 2012.
20. Cortés E, Rubio J, Gaitán H. Métodos estadísticos de evaluación de la concordancia y la reproducibilidad de pruebas diagnósticas. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2010; 61:247-255.

Tabla 1. Distribución de frecuencias según cada variable estudiada

Variable	Categorías	Total n (%)
Método de imágenes	Tomosíntesis	65 (33.7)
	Mamografía	128 (66.3)
Diagnóstico radiológico	BI-RADS 3	63 (32.6)
	BI-RADS 4A	75 (38.9)
	BI-RADS 4B	25 (13.0)
	BI-RADS 4C	20 (10.4)
	BI-RADS 5	10 (5.2)
Diagnóstico histopatológico	Lesión benigna	131 (67.9)
	Lesión de potencial maligno incierto	19 (9.8)
	Lesión maligna	43 (22.3)

Fuente: Contreras, F., Jerez, D., Malagón, M., González, C. (2018). Correlación entre las Categorías BI-RADS de Tomosíntesis Mamaria y el Diagnóstico Histopatológico.

Tabla 2. Tabla de contingencia diagnóstico radiológico por tomosíntesis vs. diagnóstico histopatológico

Tomosíntesis	Diagnóstico histopatológico				X²	Kappa
	Lesión benigna No. (%)	Lesión de potencial maligno incierto No. (%)	Lesión maligna No. (%)	Total No. (%)		
BI-RADS 3	12 (75.0)	4 (25.0)	0 (0.0)	16 (100)	p<0.001	k=0.193
BI-RADS 4A	19 (76.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	25 (100)		
BI-RADS 4B	5 (62.5)	0 (0.0)	3 (37.5)	8 (100)		
BI-RADS 4C	4 (44.4)	1 (11.1)	4 (44.4)	9 (100)		
BI-RADS 5	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100)	7 (100)		
Total	40 (61.5)	9 (13.8)	16 (24.6)	65 (100)		

Fuente: Contreras, F., Jerez, D., Malagón, M., González, C. (2018). Correlación entre las Categorías BI-RADS de Tomosíntesis Mamaria y el Diagnóstico Histopatológico.

Tabla 3. Tabla de contingencia simplificada
Diagnóstico radiológico por tomosíntesis vs. diagnóstico histopatológico

Tomosíntesis	Diagnóstico histopatológico		
	Lesión maligna	Lesión benigna	Total
BI-RADS 4 y 5	16 (VP)	33 (FP)	49
BI-RADS 3	0 (FN)	16 (VN)	16
Total	16	49	65

Fuente: Contreras, F., Jerez, D., Malagón, M., González, C. (2018). Correlación entre las Categorías BI-RADS de Tomosíntesis Mamaria y el Diagnóstico Histopatológico.

Tabla 4. Tabla de contingencia diagnóstico radiológico por mamografía vs. diagnóstico histopatológico

Mamografías	Diagnóstico histopatológico				X ²	Kappa
	Lesión benigna No. (%)	Lesión de potencial maligno incierto No. (%)	Lesión maligna No. (%)	Total No. (%)		
BI-RADS 3	39 (83.0)	4 (8.5)	4 (8.5)	47 (100)	p<0.001	k=0.160
BI-RADS 4A	42 (84.0)	5 (10.0)	3 (6.0)	50 (100)		
BI-RADS 4B	9 (52.9)	1 (5.9)	7 (41.2)	17 (100)		
BI-RADS 4C	1 (9.0)	0 (0.0)	10 (91.0)	11 (100)		
BI-RADS 5	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100)	3 (100)		
Total	91 (71.1)	10 (7.8)	27 (21.1)	128 (100)		

Fuente: Contreras, F., Jerez, D., Malagón, M., González, C. (2018). Correlación entre las Categorías BI-RADS de Tomosíntesis Mamaria y el Diagnóstico Histopatológico.

Tabla 5. Tabla de contingencia simplificada
Diagnóstico radiológico por mamografía vs. diagnóstico histopatológico

Mamografías	Diagnóstico histopatológico		
	Lesión maligna	Lesión benigna	Total
BI-RADS 4 y 5	23 (VP)	58 (FP)	81
BI-RADS 3	4 (FN)	43 (VN)	47
Total	27	101	128

Fuente: Contreras, F., Jerez, D., Malagón, M., González, C. (2018). Correlación entre las Categorías BI-RADS de Tomosíntesis Mamaria y el Diagnóstico Histopatológico.

Artículo de Revisión

Bases moleculares y fisiológicas del sistema endocannabinoide

Grullón Rodríguez HM¹, Céspedes Batista Y¹, Ramírez Osoria L¹, Moronta-Franco M¹,
Vásquez J¹

*¹Docente, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud,
Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Email: judith.vasquez.11@gmail.com*

RESUMEN

El gran uso recreativo de Cannabinoides en el siglo XX llevo al descubrimiento del delta9-tetrahidrocannabinol. A partir de este punto comienza una búsqueda exhaustiva que se dirige hacia el descubrimiento del sistema endocannabinoide. Este sistema se compone de cannabinoides endógenos, sus receptores y diferentes enzimas encargadas de la síntesis y degradación. Los endocannabinoides que más funciones se le atribuyen en el organismo son la AEA y el 2-AG. Estos son capaces de mediar múltiples funciones al unirse a los receptores CB1 y CB2, que son sus sitios principales de acción. Los receptores CB1 se pueden encontrar en todo el cuerpo, pero estos se expresan densamente en el sistema nervioso central, donde juegan un papel importante en la plasticidad y en la consciencia. El receptor CB2 es también llamado el receptor cannabinoide periférico encontrándose principalmente en las células inmunes donde causan efectos antiinflamatorios. Existen otros receptores donde los ECB pueden mediar efectos, como son el TRPV1, el PPAR y el GPR55. Debido a su amplia distribución por todo el cuerpo, se está estudiando el posible uso de los Endocannabinoides como tratamientos farmacológicos para diferentes tipos de patologías, donde se busca aplicar agonistas CB1 y CB2, así como antagonistas CB1.

Abreviaciones utilizadas:

SE (Sistema endocannabinoide) AEA (anandamide), NAT (n-acyltransferase), NAPE-PLD (n-acilfosfatidiletanolamine), FAAH-1 (fatty acid amide hydrolase 1), NAAA (N-acetylethanolamine acid hydrolase amidase), Ntn (nucleophilic n-terminal), PLA (phospholipase A), PI3k (phosphatidylinositol 3 kinase), PIP3(Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate), PDK1(phosphatidylinositol 1), Akt/PKB (protein kinase B) mTorc1 (mammalian target of rapamycin complex 1), P70S6K (protein S6 kinase beta-1), 4EBP (Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1), eIF4B (Eukaryotic translation initiation factor 4B), PDCD4 (Programmed cell death protein 4), CREB (cAMP response element-binding protein), CRE (cAMP response element), SREBP-1 (Sterol regulatory element-binding protein 1), SRE (Sterol response element), ACC1 (Acetyl-CoA carboxylase), FAS (Fatty acid synthase), GEF (guanine nucleotide exchange factors), RAC (Rac Family Small GTPase), ROS (Reactive oxygen species), PAK (p21-activated kinase), WASP (Actin-related protein 2/3 complex), ARP2/3 complex (Actin-related protein 2/3 complex), PCT (Proximal convoluted tubule), PLC (Phospholipase C), GLUT2 (Glucose transporter), JNK (c-Jun N-terminal kinases), TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1), GPR55 (G protein-coupled receptor 55), PTSD (Post-traumatic stress disorder), ECL1-3(Extracellular loops), ICL1-3 (intracellular), CB1 (cannabinoid receptor 1), PTPN22(Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22), SHIP1(Src homology 2 (SH2) domain containing inositol polyphosphate 5-phosphatase 1), DAG (diacylglycerol), MAGL (monoacylglycerol lipase), 2-AG (2-Arachidonoylglycerol), SNC (Central Nervous System), Phe (Phenylalanine), Gly (Glycine), Ser (Serine), Met (methionine), Ile (Isoleucine), THC (Tetrahydrocannabinol), GPCR (G-protein-coupled receptors), cAMP (Cyclic adenosine monophosphate), GIRK (G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channels), VDCC (Voltage-gated calcium channels), AMPA (glutamate receptor), NMDA (N-Methyl-D-aspartic acid, ECB (Endocannabinoides), GABA (gamma-Aminobutyric acid), P70S6K (Ribosomal protein S6 kinase beta-1), 4EBP (Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1), eIF4B (Eukaryotic translation initiation factor 4B), PDCD4 (Programmed cell death protein 4), TAK1(Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7), MEK3 (Mitogen-extracellular kinase), eNos (endothelial nitric oxide synthase), PKA (Protein kinase A), AMPK (adenosine 5' monophosphate-activated protein kinase), GEF (guanine nucleotide exchange factors), OEA (Oleoylethanolamine), PEA (Palmitoylethanolamide).

INTRODUCCIÓN

El sistema endocannabinoide (SE) es un sistema comprendido por moléculas cannabinoides endógenas, por sus receptores y por las enzimas que se encargan de la síntesis y degradación de estas moléculas (1). Sus inicios se remontan en Asia en el año 2727 a. C, donde las plantas cannabinoides eran comúnmente usadas en ceremonias, debido a que se le atribuían capacidades religiosas. Su uso recreativo siempre estuvo presente y este pasó a extenderse por todo el mundo.

Sin embargo, no fue hasta el siglo XX cuando se comenzaron a realizar investigaciones que se descubrieron sus principales componentes, el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) (2) (3). En esta época el conocimiento sobre receptores celulares estaba en estudio exhaustivo, especialmente la familia de los receptores acoplados a proteína G. En los años 1970-1980 el conocimiento sobre esta familia se amplió de manera considerable. La necesidad de entender cómo los cannabinoides ejercían sus efectos llevó a que se hicieran pruebas en las que se comprobó que estos tenían la capacidad de inhibir a la enzima adenilato ciclasa, indicando que actúan en un GPCR. A raíz de esto, en el 1988 se descubrió el receptor CB1 en

tejidos cerebrales de ratas y algunos años después en tejidos periféricos de un canino se aisló el CB2. Luego de esto se identificaron sus ligandos endógenos, la anandamida (AEA) fue el primer endocannabinoide descubierto y tiempo después el 2-araquidonilglicerol (2-AG) (3) (4).

La AEA y el 2-AG son moléculas de origen lipídico y normalmente no se producen constitutivamente, solo en 'demanda' (5). Ambas ejercen grandes efectos a nivel sistémico en ambos receptores (CB1 y CB2), presentando cada una diferente afinidad por estos. La AEA tiene una mayor afinidad por los receptores CB1, aunque se considera un agonista parcial de ambos receptores. El 2-AG muestra una mayor potencia que la AEA en CB1 y CB2 (4). No obstante, aparte de estos existen más endocannabinoides endógenos como la OEA (oleoylethanolamide), la virodamine, el noladin eter, el NADA (N-arachidonoyldopamine), la HEA (homo-linolenylethanolamide, la PEA (palmitoylethanolamide) (5).

SÍNTESIS Y DEGRADACIÓN

AEA

El precursor de la AEA es la fosfatidiletanolamina, a la cual se le transfiere un aminoácido (AA) desde la fosfatidilcolina, por acción de la

NAT (n-acyltransferase) formando el N-arachidonoilphosphatidiletanolamin, luego actúa la fosfolipasa D dependiente de NAPE-PLD (n-acylfosfatidiletanolamine), que cataliza la generación de la AEA. La NAPE-PLD es codificada por el gen Nape-pld ubicado en el cromosoma 5 (6). No obstante, existen otras rutas alternativas para generar AEA, mediante fosfatasa no caracterizadas como la PTPN22 y SHIP1 o también mediante diferentes fosfolipasas como la liso-fosfolipasa D, que utiliza como sustrato al N-araquidonoil-liso-fosfatidiletanolamina, y la Fosfolipasa A2 (sPLA2) secretada que es la enzima final en la vía que utiliza como sustrato al n-acil-plasmeniletanolamina para formar AEA (6)(7).

La anandamida es degradada por la FAAH-1 (fatty acid amide hydrolase 1), enzima que presenta una alta selectividad por las cadenas acil poliinsaturadas como las del AEA. La FAAH-2 es una isoforma de la FAAH-1 que puede mediar la degradación del AEA, pero con menor selectividad por las cadenas del AEA. Adicional a la familia de las FAAH, existen otras amidasas que pueden hidrolizar el AEA como la NAAA (N-acylethanolamine acid hydrolase amidase), esta enzima pertenece a la gran familia de Ntn (nucleophilic n-terminal). Todas las enzimas que degradan la AEA liberan ácido

araquidónico como producto. Finalmente, una posterior degradación puede ocurrir por medio de las enzimas COX-2, LOX y P450 (6)(8).

2-AG

El 2-AG se sintetiza a partir del fosfatidilinositol, este se convierte en DAG (diacylglycerol) por la acción de una fosfolipasa C, luego actúa la sn-1-DAG lipasa que cataliza la reacción que forma el 2-AG. Por otro lado, existen otras rutas para la síntesis del 2-AG, como la ruta de PLA (phospholipase A) y liso-fosfolipasa C (6). El 2-AG al igual que la AEA es degradado a ácido araquidónico. La enzima MAGL (monoacylglycerol lipase) que es codificada por el gen Mgl en el cromosoma 6 forma parte de la familia de enzimas de serina hidrolasas y esta se encarga de hidrolizar el 85% del 2-AG. El 15% restante es catalizado por las hidrolasas de dominio alfa/beta, específicamente las tipo 6 (ABHD6) y 12 (ABHD12). En ambos casos el producto final es la producción de ácido araquidónico que puede entrar a otras vías dependientes de COX, LOX y P450 (6)(8).

RECEPTORES CB1

Los endocannabinoides ejercen su acción al actuar sobre los receptores cannabinoides, estos incluyen al tipo 1 (CB1) y al tipo 2 (CB2). Dichos

receptores forman parte de la familia de los receptores acoplados a proteína G de clase A, también llamados de rodopsina (5). Los CB1 se encuentran ampliamente distribuidos por todo el cuerpo, pero en el sistema nervioso central se distribuyen de forma especial. En la retina se encuentran en la capa plexiforme interna, en las células con capacidad fotorreceptora como los bastones y conos, así como también en las células amachinas y horizontales. En la corteza se pueden encontrar una gran proporción de CB1, específicamente en la corteza prefrontal y giro del cíngulo. Las interneuronas en cesta CCK+ y las neuronas piramidales son las células de la corteza que tienen mayor expresión de CB1. En el bulbo olfatorio, la capa granular interna y la capa plexiforme interna. En el hipocampo, los CB1 se expresan en todas las capas y en el giro dentado, las interneuronas gabaérgicas son las células con mayor población de estos receptores en el hipocampo. En el cerebelo, los CB1 están presentes en las células en cesta, en las fibras trepadores y en las fibras musgosas. En el diencefalo, a nivel del tálamo, los sitios de expresión densa de CB1 son el núcleo dorsal anterior y el núcleo talámico reticular. Ahora a nivel de hipotálamo se encuentran en los núcleos arqueados, paraventricular, ventromedial, dorsal medial y en eminencia media, en su parte más superficial. En el mesencéfalo, en la

sustancia nigra, en el área tegmental ventral y la materia gris periacueductal. Por último, también están presentes en núcleos subcorticales de los ganglios basales, en el área postrema, núcleo coclear, núcleo del tracto solitario y en la médula espinal (10). A nivel periférico, los CB1 se expresan densamente en el hígado, vasos sanguíneos, tejido adiposo, riñón, sistema reproductor, tejido óseo, leucocitos, tracto gastrointestinal, corazón y músculo esquelético (11).

Estructura

La estructura del receptor CB1 es similar a la del receptor beta adrenérgico, compuesto por 7 segmentos transmembrana, unidos por 3 segmentos extracelulares (ECL 1-3) y 3 segmentos intracelulares (ICL 1-3). Estos segmentos se unen al segmento VIII que está formado por una hélice alfa. El segmento transmembrana I comienza con un asa en el N-terminal en forma de V que se encarga de bloquear el acoplamiento del ligando. EL ECL2 contiene 4 aminoácidos (268-271) que se proyectan hacia el sitio de unión al ligando para interactuar con el mismo y facilitar la unión ligando-receptor. Los estudios del receptor CB1 se realizan acoplados a un ligando cannabinoide el cual posee un anillo de pirazole y 3 grupos funcionales, que se denominaran brazo 1, brazo 2 y brazo 3. El anillo de

pirazole forma interacciones entre las hélices II y VII con los residuos de Phe170 y Phe389, el brazo 1 forma interacciones pi-pi con los residuos de la Phe170 y con esqueleto que se forma entre la unión de la Gly166 y la Ser167. El brazo 3 interacciona con las hélices I, II y VII, ubicándose en un pequeño espacio que forman éstas, el cual es tapado por el asa del N-terminal., interaccionando con sus residuos Met103 e Ile150. Las interacciones con los ligandos pueden variar dependiendo del agonista, pero se describe que el THC, la AEA y el 2-AG forman interacciones constitutivas con el ECL2, asa N-terminal y las hélices III, VI y VII (12).

El receptor CB1 se acopla principalmente a proteína Gi/o, esta forma interacciones con la ICL2, los segmentos transmembrana 5 y 6. La falta de un aminoácido conservado de prolina hace que el segmento transmembrana 5 sea más rígido, impidiendo interacciones con la hélice alfa-5 que se aprecian en otros GPCR de clase A. De igual forma, el acoplamiento a Gi/o no es pura casualidad, los CB1 presentan un segmento transmembrana 6 menos extendido, este solo se cambia 12 Å, cuando el C-terminal de la hélice alfa-5 de la proteína G se acopla, los receptores beta adrenérgicos unidos Gs necesitan una extensión del segmento transmembrana 6 de 14 Å (13).

Cambios conformacionales

En los estudios que se identificaron los cambios conformacionales del receptor CB1, se utilizó el agonista AM841. La unión del ligando produce movimientos conformacionales en los segmentos I y II, específicamente el segmento II rota 6.8 Å. Del lado intracelular ocurre uno de los movimientos más clásicos en los receptores acoplados a proteína G de clase, el mismo se da por el movimiento del segmento VI hacia fuera 8 Å. Estos cambios conformacionales son importantes para mantener la interacción con el ligando, al reducir el volumen en la bolsa de unión se hace posibles interacciones con ligandos de diferentes tamaños.

Igualmente, en este receptor se dan otros cambios conformacionales importantes, entre estos está el movimiento del “interruptor de palanca” que está formado por los residuos de aminoácidos Phe200y W356; Estos forman una unión aromática que estabiliza al receptor, con la unión del agonista y las rotaciones de los segmentos III y VI esta unión se rompe haciendo que la F200 se proyecte a la bolsa de unión. El grupo fenilo de la Phe200 interacciona con el ligando, mientras que el TRP356 se aleja de este. Todos estos cambios son los que activan al receptor para iniciar la señalización aguas abajo (13)

(14) (15).

EFFECTOS CB1

Los CB1 median sus efectos en la mayoría de los casos utilizando la señalización vía proteína Gi/o. Con la unión del ligando y la posterior activación del receptor, la subunidad alfa se disocia y esta inhibe a la adenilato ciclasa tipo 1, 3, 5, 6 y 8, causando una disminución de los niveles de cAMP. Esto a nivel celular tiene grandes repercusiones, y para tratarlas todas se debería tomar no un artículo, sino una enciclopedia de vías celulares. Adicionalmente se debe tomar en cuenta la señalización de la subunidad betagamma, que en este caso juega un gran papel en los efectos producidos por los receptores CB. Algunas de las vías y efectos más importantes que se dan a consecuencia de la activación del receptor CB1 (16) (5) (9).

Vía GIRK-VDCC

La disociación de la subunidad alfa activa a la subunidad betagamma, que se encarga de activar a los canales de potasio de rectificación interna acoplados a GIRK (G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channels), aumentando la conducción de K⁺ hacia el medio extracelular; junto con esto, la betagamma inhibe al VDCC (Voltage-gated calcium channels) lo que disminuye la conducción de Ca²⁺ hacia el medio intracelular. La activación de los GIRK

y la inhibición de los VDCC lleva a disminuir las cargas positivas en el citosol, lo que lleva a un estado de hiperpolarización. Esta vía tiene una gran repercusión en la plasticidad neuronal, mediando la depresión a corto y a largo plazo. Ambos tipos se dan a nivel neuronal por un mecanismo llamado señalización retrograda. Para explicar este proceso se tomará de ejemplo una hendidura sináptica glutamatérgica, cuando glutamato se libera desde la membrana presináptica este se dirige a la membrana postsináptica y estimula los receptores AMPA y NMDA, aumentando los niveles de Na⁺ y Ca²⁺ a nivel intracelular, los altos niveles de Ca²⁺, estimulan la síntesis de 2-AG y de AEA. Estos son liberados y se dirigen hacia el receptor CB1 en la membrana presináptica, donde estimulan la señalización vía GIRK/VDCC, causando una hiperpolarización e inhibiendo la liberación de neurotransmisores (17) (18) (19) (20).

Efecto en la consciencia y tejidos periféricos

Las neuronas piramidales del hipocampo se encargan de generar potenciales de acción sincrónicos, estos son llamados oscilaciones neuronales, las cuales se encargan de procesar la información perceptual a lo largo de la corteza con el fin de unificar toda la información en una sola (21). El tipo de oscilación al que se

le atribuye el estado consciente perceptivo es el tipo gamma, su generación es controlada por los endocannabinoides. Alrededor de las neuronas piramidales y en contacto con esta misma, están presentes interneuronas gabaérgicas, las cuales presentan múltiples axones que entran en contacto con los somas de las neuronas piramidales con el fin de modular su frecuencia de disparo. Las interneuronas gabaérgicas expresan receptores CB1, mediante estos mismos los ECB pueden regular la liberación de GABA de las interneuronas potenciando así el estado consciente (22) (23) (24).

Por otro lado, en los tejidos periféricos la señalización retrograda puede mediar diferentes efectos a nivel óseo y gastrointestinal. En el tejido óseo este puede disminuir la liberación de noradrenalina lo que se traduce en un aumento de la osteogénesis y en el tracto gastrointestinal se da el proceso llamado como metaplasticidad donde también modulan la actividad sináptica, este disminuye la liberación de acetilcolina que tiene como consecuencia una disminución de la motilidad y de la secreción de ácidos gástricos (25).

Vía PI3K/Akt

Esta vía es activada por la subunidad betagamma (Figura 1), esta activa a la PI3k (phosphatidylinositol 3 kinase), (20) que forma PIP3, este se une a la

PDK1(phosphatidylinositol 1), que fosforila a la Akt/PKB (protein kinase B), el Akt activa al mTorc1 (mammalian target of rapamycin complex 1) (19) este fosforilará a dos proteínas, a la P70S6K (protein S6 kinase beta-1) y a la 4EBP (Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1). La primera activará mediante fosforilación al eIF4B (Eukaryotic translation initiation factor 4B) y a inhibirá al inhibidor directo, el PDCD4 (Programmed cell death protein 4). La segunda fosforilación se encarga de inhibir al 4EBP, esto permite el ensamblaje de complejo eIF4F, que se traduce como un aumento de la síntesis proteica (4) (26) (27).

Vía p38-Nfkb

Esta vía inicia con la activación de la TAK1 por la subunidad betagamma, esta activa a la MEK3 que se encargara de fosforilar y activar a la p38 (28) (29). Ahora, la p38 disminuye la expresión de eNos (endothelial nitric oxide synthase) (30). La TAK1 remueve la inhibición del factor nuclear kappa para que este se pueda translocar al núcleo. En el núcleo el Nf-kb debe activar la transcripción genética de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-1B y TNF-alfa (20) (29). Por último, la fosforilación del MEFC2 (Myocyte Enhancer Factor 2C), induce su transcripción; (20) (31) siendo este uno de los factores claves para estimular el estado de condrocito

hipertrófico. Este estimula la producción de colágeno tipo X que es el punto de referencia para denominar que el condrocito está en hipertrofia. Una mayor producción de condrocitos hipertrófico es sinónimo de un mayor crecimiento longitudinal de hueso (32).

Vía Gai

La PKA se encarga de fosforilar múltiples proteínas y receptores a nivel citoplasmático, con el fin de controlar la actividad y transcripción genética de la misma, esto dependiendo de las necesidades celulares en el momento. Un ejemplo de esas múltiples funciones es la capacidad que tiene la PKA de fosforilar al CREB (cAMP response element-binding protein), este factor fosforilado se une al CRE (cAMP response element) y estimula la transcripción de los genes PGC-1 α , NRF1 y NRF2. Estos 3 genes están involucrados en la biogénesis mitocondrial (25) (30). Los ECB se unen a su receptor CB1 y vía la subunidad α , disminuyen el cAMP y la PKA, por lo tanto, disminuye la expresión de los genes de la biogénesis mitocondrial. Esto ocurre a nivel del citosol y del núcleo, pero también existe una regulación intramitocondrial. Normalmente la PKA se encarga de fosforilar a la subunidad NDUF54 del complejo 1 de la cadena de transporte de electrones en su residuo de Ser173 aumentando

su actividad. En la membrana mitocondrial existen receptores CB1, que también vía la subunidad α inhibe la adenilato ciclasa, en este caso la tipo soluble y así disminuye las concentraciones de PKA intramitocondriales y la actividad del complejo 1 de la cadena de transporte de electrones. Esto tiene una gran función a nivel de los espermatozoides, ya que, mientras estos estén almacenados su actividad mitocondrial debe ser mínima. Incluso se habla de la posible relación de la infertilidad idiopática y una deficiencia de ECB (33) (34).

De igual forma, no solo la PKA juega un papel importante, sino que las concentraciones de cAMP pueden estimular o inhibir procesos celulares independientemente de la PKA. Los altos niveles de cAMP activan a la AMPK, una de sus funciones cuando esta activada es inhibir al SREBP-1 (Sterol regulatory element-binding protein 1). Los receptores CB1, al disminuir los niveles de cAMP, inhiben a la AMPK, por lo tanto, la SREBP-1 pierde su inhibición, se activa y se une al SRE (Sterol response element), con esto se estimula la transcripción génica de las enzimas ACC1 (Acetyl-CoA carboxylase) y FAS (Fatty acid synthase). A nivel del hígado y tejido adiposo esto se traduce en un aumento de la lipogénesis (20) (30) (35) (36).

Vía RAC-NOX

La subunidad betagamma tiene la capacidad de estimular a varios GEF (guanine nucleotide exchange factors), como la Tiam, Vav y SoS. Estos intercambian el GDP del RAC (Rac Family Small GTPase), por un GTP que activa al RAC. Esta proteína puede mediar múltiples funciones (19): 1) Estimular la NOX: la Rac es capaz de fosforilar a la subunidad p67phox del complejo NOX (NADPH oxidasa) estimulando su ensamblaje. Las NADPH específicas que se estimulan por la RAC, son las tipo 2 que se encuentran presente en leucocitos y la tipo 3 presentes en las células endoteliales del pulmón, riñón y oído interno. Un aumento en el ensamblaje de la NADPH oxidasa se manifiesta como un aumento en la producción de ROS (Reactive oxygen species) (37) (38) (39). 2) Activa al complejo ARP2/3: la RAC fosforila y activa a las proteínas PAK (p21-activated kinase) y a la WASP (Wiskot-aldrich syndrome protein). LA PAK inhibe a la cofilina y la WASP fosforila al ARP2/3 complex (Actin-related protein 2/3 complex). El efecto final es un aumento en la polimerización en los filamentos de actina y una mayor migración celular (19) (40).

Vía Gq-PCT

Anteriormente se habló de que los receptores CB1 se unen mayormente a proteína Gi/o, pero a continuación se

describe una excepción a esta regla. En el PCT (Proximal convoluted tubule) el CB1 está unido a una proteína Gq, esta proteína Gq, en presencia de un ECB se disocia y estimula a la PLC (Phospholipase C), formando IP3 y DAG, el DAG activa a la PKC, la cual estimula la translocación de las Vesículas de GLUT2 (Glucose transporter) hacia la membrana basolateral, aumentando así la recaptación de glucosa (41).

RECEPTORES CB2

El receptor cannabinoide tipo 2 comparte 44% de similitud con el receptor tipo 1 (9). Su estructura general es de un GPCR de clase A igual a la estructura básica del CB1. El anillo de pirazol del cannabinoide estudiado forma interacciones diferentes que las presentes en el receptor CB1; este interacciona con los segmentos II, III, V, VI y el ECL2. El brazo 1 forma interacciones pi-pi con los segmentos 3 y VI, específicamente con los residuos Phe117 y el Trp256, respectivamente. El brazo 2 interactúa con el segmento III residuo Thr114 y con el ECL2 en los residuos Phe183 y Ile186. El brazo 3 y último se acerca a los segmentos II y III, interaccionando con los residuos de Phe87, Phe91 e His95 del segmento II (42).

Cambios conformacionales

El arreglo estructural del receptor forma una bolsa de unión en una

hendidura del segmento IV. El cannabinoide sintético CP55940 forma puentes de hidrógeno específicamente con las ECL y también interacciones hidrófobas con los segmentos transmembranas. Los primeros cambios conformacionales se dan en los segmentos transmembranales III y IV, estos siguen hasta los segmentos V y VI. Uno de los resultados de estos cambios es la alteración en las interacciones ligando-receptor donde se aprecia un cambio de distancia de 3 Å a 6.5 Å, entre la Phe197 del segmento transmembrana 5 y el agonista CP55940 (43).

Efectos CB2-VÍA JNK-NOX

En los receptores CB2 la RAC estimula la vía de la JNK (c-Jun N-terminal kinases) (19). La RAC fosforila el motivo de aminoácidos Thr-Pro-Tyr de la JNK para activarla. La JNK fosforila a los factores de transcripción de la familia AP-1, el ATF2, c-jun, c-fos y elk-1. Estos se unen al CRE y estimulan la transcripción de los genes de EGFR, KGF, Ciclina D1 y de la IL-10 (44) (45). Aumento la proliferación y estimulando un estado antiinflamatorio. Asimismo, la Gi/o inhibe a la Rap1-GAP, haciendo que la Rap1 se mantenga activada y unida al GTP. La Rap1 causa un desensamblaje del complejo NOX, suprimiendo la producción de las ROX en las células inmunes y el riñón (39).

RECEPTORES NO CANNABINOIDES

TRPV1

El TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1) es un canal iónico de cationes no selectivo compuesto por 839 aminoácidos, que tiene como ligando endógeno los endocannabinoide. Su gen el Trpv1 está localizado en el cromosoma 17 y este puede expresar al menos dos isoformas por el empalme alternativo. Estos receptores se distribuyen en neuronas sensoriales somáticas y viscerales, en los ganglios de la raíz dorsal, del trigémino, del nervio vago, en las proyecciones del asta dorsal de la médula espinal y en el núcleo del tracto solitario, entre otros (46). Su expresión en estas células es regulada por los factores de crecimiento como el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) y el factor de crecimiento nervioso.

Estructura

Su estructura es similar a la de un canal iónico, conformado por tetrámeros de seis segmentos transmembranales de hélices alfa (TM1-6). El poro que permite el paso de iones se localiza entre los TM5-6, específicamente en el asa que forma entre ambos segmentos. Este poro contiene residuos de aminoácidos que le dan su afinidad por los iones Na⁺, K⁺, Ca²⁺ y Mg²⁺ y se describe un tamaño que puede llegar a 12.3 Å en

su punto más dilatado. Su N-terminal y C-terminal contienen múltiples repeticiones de anquirina y sitios de modulación mediante fosforilación. Los residuos S116, T144 y T370 del N-terminal son fosforilados por la PKA y los residuos del C-terminal T704 y S800 pueden ser fosforilados por la PKA y la PKC. Asimismo, la enzima Calcio-calmodulina quinasa puede unirse a regiones del C-terminal, en los residuos del 767 al 801, con el fin de modular la actividad del canal dependiendo de las concentraciones de Ca^{2+} (46) (47).

Cambios conformacionales y efectos en la nocicepción

En los canales iónicos dependientes de voltaje, el movimiento del segmento S4 es el responsable de la apertura del canal y en los TRP este también juega un papel importante. Existe una interacción por enlace de hidrógeno entre el D576 del asa que une a los TM4-5 y el M862 del TM6, la cual se pueden mover 2 Å y producir una rotación del TM6 y del residuo I679 fuera del eje central. Estos movimientos inducen a una ampliación de la compuerta inferior del poro y a un inicio de la conducción de iones (48). Los TRPV1 están implicados en la vía del dolor. Estos se expresan en neuronas liberadores de sustancia P a nivel del ganglio de la raíz dorsal. La apertura de la compuerta inferior causa una despolarización y liberación de

sustancia P que estimula el tracto espinotalámico lateral implicado en la vía del dolor (49) (50) (51).

PPAR

El receptor de peroxisoma-proliferador- activado es una familia de receptores nuclear de factores de transcripción. Los PPAR se clasifican de la siguiente en PPAR α , PPAR β / δ y PPAR γ . Estos receptores tienen la capacidad de regular la expresión génica de las proteínas y enzimas que modulan el almacén energético, la diferenciación celular y la inflamación al unirse a su elemento de respuesta en el ADN. Los endocannabinoides principales que se unen a los PPAR son el OEA y la PEA, los cuales exhiben alta afinidad principalmente por el PPAR α . Igualmente, el PPAR γ puede ser activado por la AEA, el 2-AG, el NADA y la PEA. Por último, el PPAR δ tiene como ligandos endocannabinoides, la OEA y el PEA (52).

GPR55

El GPR55 (G protein-coupled receptor 55), es un GPCR huérfano que comparte un 14% de similitud con los receptores CB. Su expresión es hasta 10 veces menor que el CB1 y su localización en el SNC es específica en sitios como en núcleo caudado, putamen, en el diencefalo, en la región del tallo cerebral y en la corteza frontal. En tejidos periféricos este se expresa en las glándulas

suprarrenales, riñón, tracto gastrointestinal y páncreas. Este receptor tiene la capacidad de acoplarse a la proteína G12/13 y a la Gq (52). La AEA, el PEA, la virodamina y el OEA, son capaces de unirse al GPR55 y modular su actividad (53). Entre las diferentes funciones que se le atribuye al GPR55 está la capacidad de regular el metabolismo energético específicamente modulando los niveles de glucosa, esto se comprobó mediante la aplicación de agonistas del GPR55. Los animales que se utilizaron mostraron un incremento en la liberación de insulina. De igual forma, debido a su amplia expresión en el SNC, este receptor se ve involucrado en la actividad motora y la sensación del dolor (54) (55).

CONCLUSIÓN

Los endocannabinoides tienen la capacidad de actuar a nivel de múltiples receptores en el cuerpo humano, generando diversos efectos a nivel central y en los tejidos periféricos. Debido a esto, cada día más los cannabinoides exógenos son usados como alternativas terapéuticas. Actualmente, estos están siendo estudiados para evaluar si pudieran ser efectivos en el tratamiento del PTSD (Post-traumatic stress disorder). El uso terapéutico radica en la gran cantidad de receptores CB1 en las áreas involucradas con las emociones,

especialmente el complejo basolateral de la amígdala, propiciando un efecto ansiolítico. Así, esto se corrobora en diferentes estudios que indican la relación entre los estados anxiogénicos y estrés crónico con deficiencia de endocannabinoides. (56) (57).

Igualmente, el uso de agonistas CB2 puede tener un gran efecto en las patologías isquémicas, ya que tiene la capacidad de disminuir la adherencia y movilización de células inmunes, además de que disminuye la producción de ROS. Aparte del uso de agonistas, también se estudia la aplicabilidad de antagonistas para estos receptores, anteriormente existía un fármaco aprobado para uso comercial, el rimonabant un antagonista CB1 fue sacado de circulación debido a sus múltiples efectos adversos. De igual forma, estos antagonistas pueden ser usados para disminuir la obesidad, para tratar enfermedades neurodegenerativas y algunos tipos de adicciones (5) (8) (9). Debido a su amplia distribución en el cuerpo y la gran cantidad de procesos en los que estos receptores se ven involucrados, los endocannabinoides y sus receptores pondrían ser una nueva vía terapéutica con múltiples aplicaciones en los ámbitos clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mackie K. Cannabinoid Receptors: Where They are and What They do.

- Journal of Neuroendocrinology. 2008;(20):10-14.
2. Serra, S. Cannabinoides: utilidad actual en la práctica clínica. ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES. Volumen 13, No. 4, octubre-diciembre 2015.
 3. Barutta F, Bruno G, Mastrocola R, Bellini S, Gruden G. The role of cannabinoid signaling in acute and chronic kidney diseases. *Kidney International*. 2018;94(2):252-258.
 4. Mechoulam R, Hanuš L, Pertwee R, Howlett A. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. *Nature Reviews Neuroscience*. 2014;15(11):757-764.
 5. Battista N, Di Tommaso M, Bari M, Maccarrone M. The endocannabinoid system: an overview. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2012;6.
 6. Battista N, Maccarrone M. Basic Mechanisms of Synthesis and Hydrolysis of Major Endocannabinoids. *The Endocannabinoid System*. 2017;:1-23.)
 7. N, Straiker A, Mackie K. Parsing the players: 2-arachidonoylglycerol synthesis and degradation in the CNS. *British Journal of Pharmacology*. 2014;171(6):1379-1391.
 8. Janero D, Kiran Vemuri V, Makriyannis A. The Molecular Basis of Cannabinoid Activity: Application to Therapeutics Design and Discovery for Cannabis Use Disorders. *Cannabis Use Disorders*. 2018;:43-54.
 9. Howlett AC, Abood ME. CB 1 and CB 2 Receptor Pharmacology. *Cannabinoid Pharmacology Advances in Pharmacology*. 2017;:169–206.
 10. Hu S, Mackie K. Distribution of the Endocannabinoid System in the Central Nervous System. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2015;:59-93.)
 11. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(3):833.
 12. (Hua T, Vemuri K, Pu M, Qu L, Han G, Wu Y et al. Crystal Structure of the Human Cannabinoid Receptor CB 1. *Cell*. 2016;167(3):750-762.e14.)
 13. Kumar KK, Shalev-Benami M, Robertson MJ, Hu H, Banister SD, Hollingsworth SA, et al. Structure of a Signaling Cannabinoid Receptor 1-G Protein Complex. *Cell*. 2019;176(3).
 14. Hua T, Vemuri K, Nikas S, Laprairie R, Wu Y, Qu L et al. Crystal structures of agonist-bound human cannabinoid receptor CB1. *Nature*. 2017;547(7664):468-471)
 15. Fay J, Farrens D. Purification of Functional CB1 and Analysis by Site-Directed Fluorescence Labeling Methods. *Methods in Enzymology*. 2017;:343-370.
 16. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(3):833.

17. Lu D, Potter D. Cannabinoids and the Cannabinoid Receptors: An Overview. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. 2017;:553-563.
18. Berridge M. Module 10: Neuronal Signalling. *Cell Signalling Biology*. 2014;6:csb0001010.
19. Berridge M. Module 2: Cell Signalling Pathways. *Cell Signalling Biology*. 2014;6:csb0001002
20. Smith T, Sim-Selley L, Selley D. Cannabinoid CB1 receptor-interacting proteins: novel targets for central nervous system drug discovery?. *British Journal of Pharmacology*. 2010;160(3):454-466.
21. Skosnik P, Cortes-Briones J, Hajós M. It's All in the Rhythm: The Role of Cannabinoids in Neural Oscillations and Psychosis. *Biological Psychiatry*. 2016;79(7):568-577.
22. Lupica C, Hu Y, Devinsky O, Hoffman A. Cannabinoids as hippocampal network administrators. *Neuropharmacology*. 2017;124:25-37.
23. Buzsáki G, Wang X. Mechanisms of Gamma Oscillations. *Annual Review of Neuroscience*. 2012;35(1):203-225.
24. Cortes-Briones J, Skosnik P, Mathalon D, Cahill J, Pittman B, Williams A et al. Δ 9-THC Disrupts Gamma (γ)-Band Neural Oscillations in Humans. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(9):2124-2134.
25. Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral G, Dey S, Di Marzo V et al. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015;36(5):277-296.
26. Saxton R, Sabatini D. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. 2017;168(6):960-976.
27. Guindon J, Hohmann A. The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication. *British Journal of Pharmacology*. 2011;163(7):1447-1463.
28. Nogueras-Ortiz C, Yudowski G. The Multiple Waves of Cannabinoid 1 Receptor Signaling. *Molecular Pharmacology*. 2016;90(5):620-626.
29. Sui X, Kong N, Ye L, Han W, Zhou J, Zhang Q et al. p38 and JNK MAPK pathways control the balance of apoptosis and autophagy in response to chemotherapeutic agents. 2019.
30. The Fat Side of the Endocannabinoid System: Role of Endocannabinoids in the Adipocyte
31. Pon J, Marra M. MEF2 transcription factors: developmental regulators and emerging cancer genes. *Oncotarget*. 2015;7(3).
32. Arnold M, Kim Y, Czubryt M, Phan D, McAnally J, Qi X et al. MEF2C Transcription Factor Controls Chondrocyte Hypertrophy and Bone Development. *Developmental Cell*. 2007;12(3):377-389.
33. Papa S, Rasmø D, Technikova-Dobrova Z, Panelli D, Signorile A, Scacco S et al. Respiratory chain complex I, a main regulatory target of the cAMP/PKA pathway is defective

- in different human diseases. *FEBS Letters*. 2011;586(5):568-577.
34. Busquets-Garcia A, Bains J, Marsicano G. CB1 Receptor Signaling in the Brain: Extracting Specificity from Ubiquity. *Neuropsychopharmacology*. 2017;43(1):4-20.
35. Marcinko K, Steinberg G. The role of AMPK in controlling metabolism and mitochondrial biogenesis during exercise. *Experimental Physiology*. 2014;99(12):1581-1585.
36. Hardie D. AMPK—Sensing Energy while Talking to Other Signaling Pathways. 2019.
37. Nox family NADPH oxidases: Molecular mechanisms of activation (NADPH Oxidase Biology and the Regulation of Tyrosine Kinase Receptor Signaling and Cancer Drug Cytotoxicity)
38. Brandes R, Weissmann N, Schröder K. Nox family NADPH oxidases: Molecular mechanisms of activation. *Free Radical Biology and Medicine*. 2014;76:208-226.
39. Matthews A, Ross M. Oxyradical Stress, Endocannabinoids, and Atherosclerosis. *Toxics*. 2015;3(4):481-498.
40. Rotty J, Wu C, Bear J. New insights into the regulation and cellular functions of the ARP2/3 complex. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2012;14(1):7-12.
41. Hinden L, Udi S, Drori A, Gammal A, Nemirovski A, Hadar R et al. Modulation of Renal GLUT2 by the Cannabinoid-1 Receptor: Implications for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;29(2):434-448.
42. Li X, Hua T, Vemuri K, Ho J-H, Wu Y, Wu L, et al. Crystal Structure of the Human Cannabinoid Receptor CB2. *Cell*. 2019;176(3).
43. Feng Z, Alqarni MH, Yang P, Tong Q, Chowdhury A, Wang L, et al. Modeling, Molecular Dynamics Simulation, and Mutation Validation for Structure of Cannabinoid Receptor 2 Based on Known Crystal Structures of GPCRs. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2014;54(9):2483-99.
44. Kappelmann M, Bosserhoff A, Kuphal S. AP-1/c-Jun transcription factors: Regulation and function in malignant melanoma. *European Journal of Cell Biology*. 2014;93(1-2):76-81.
45. araiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(3):170-181.
46. Bevan S, Quallo T, Andersson D. TRPV1. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014;222.
47. Hellmich U, Gaudet R. Structural Biology of TRP Channels. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2014;:963-990.
48. Cao E, Liao M, Cheng Y, Julius D. TRPV1 structures in distinct conformations reveal activation

- mechanisms. *Nature*. 2013;504(7478):113-118
49. Choi S, Lim J, Yoo S, Kim H, Hwang S. Emerging Role of Spinal Cord TRPV1 in Pain Exacerbation. *Neural Plasticity*. 2016;2016:1-10.
50. Ho K, Ward N, Calkins D. TRPV1: a stress response protein in the central nervous system. *Am J Neurodegener Dis*. 2012.
51. Starowicz K, Finn D. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. *Cannabinoid Pharmacology*. 2017; 437-475.
52. Tudurí E, Imbernon M, Hernández-Bautista R, Tojo M, Fernø J, Diéguez C et al. GPR55: a new promising target for metabolism?. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2017;58(3):R191-R202.
53. Sharir H, Abood M. Pharmacological characterization of GPR55, a putative cannabinoid receptor. *Pharmacology & Therapeutics*. 2010;126(3):301-313.
54. Liu B, Song S, Jones P, Persaud S. GPR55: From orphan to metabolic regulator?. *Pharmacology & Therapeutics*. 2015;145:35-42.
55. Shore D, Reggio P. The therapeutic potential of orphan GPCRs, GPR35 and GPR55. *Frontiers in Pharmacology*. 2015;6.
56. Neumeister A, Seidel J, Ragen B, Pietrzak R. Translational evidence for a role of endocannabinoids in the etiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:577-584.
57. Skosnik P, Cortes-Briones J, Hajós M. It's All in the Rhythm: The Role of Cannabinoids in Neural Oscillations and Psychosis. *Biological Psychiatry*. 2016;79(7):568-577.
58. Musa J, Orth M, Dallmayer M, Baldauf M, Pardo C, Rotblat B et al. Eukaryotic initiation factor 4E-binding protein 1 (4E-BP1): a master regulator of mRNA translation involved in tumorigenesis. *Oncogene*. 2016;35(36):4675-4688.

Figura 1: Mecanismo de señalización retrograda en terminales excitatorias e inhibitorias. Imagen modificada de: 18.Berridge M. Module 10: Neuronal Signalling. Cell Signalling Biology. 2014;6:csb0001010.

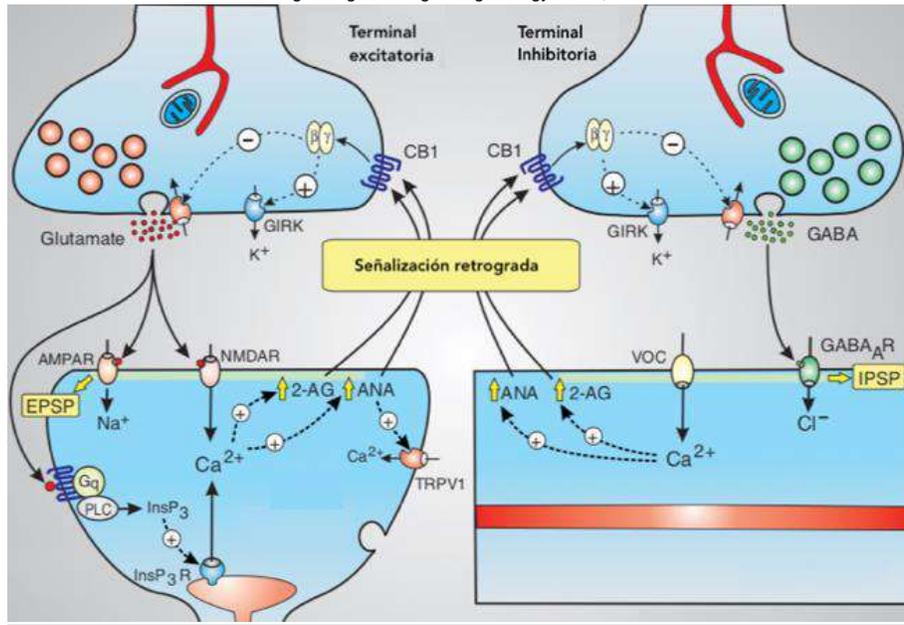
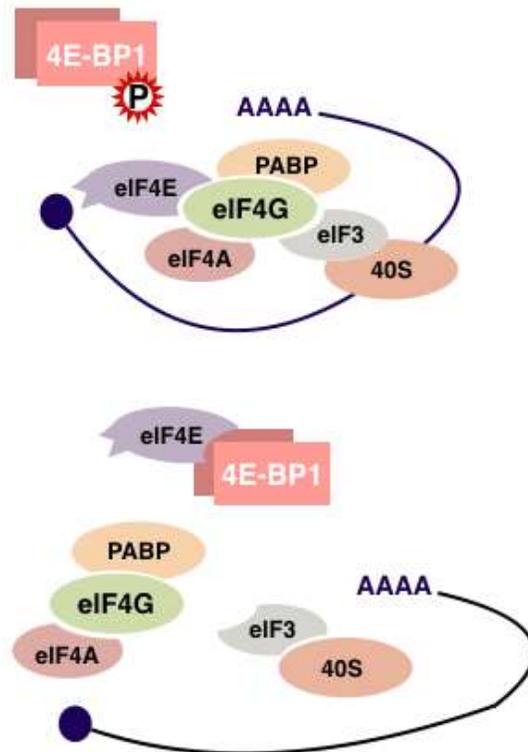


Figura 2

Parte superior: la fosforilación del 4E-BP1 permite que el eIF4E pueda inducir a la formación del complejo de iniciación de traducción. Parte inferior: el 4E-BP1 cuando no está fosforilado inhibe al eIF4E. Imagen modificada de: Musa J, Orth M, Dallmayer M, Baldauf M, Pardo C, Rotblat B et al. Eukaryotic initiation factor 4E-binding protein 1 (4E-BP1): a master regulator of mRNA translation involved in tumorigenesis. *Oncogene*. 2016;35(36):4675-4688.



Artículo de Revisión

Principios moleculares de la reprogramación celular

Ramírez LC¹, Céspedes Y¹, Moronta Franco M¹, Grullón H¹, López Zabala LA¹

¹Docente, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud,

Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Email: lisnaldiramirez@hotmail.com

RESUMEN

El estado de diferenciación de una célula típicamente se percibe como un proceso unidireccional irreversible, en el cual las células parecen estar arrestadas permanentemente; sin poder volver al estado de células madre pluripotentes. En cambio, la reprogramación celular es el proceso de revertir células somáticas diferenciadas en células madre pluripotentes inducidas (iPSCs). Esta herramienta genética rejuvenece las células somáticas mediante el uso de cuatro factores de pluripotencia (Oct4, Sox2, Klf4 and cMyc). Los mecanismos moleculares principales por lo que se efectúa la reprogramación se dividen en 3 etapas: iniciación, maduración y estabilización. Este artículo presenta dichas etapas, las principales vías de señalización y factores de transcripción que operan a nivel genético, epigenético y/o metabólico para transformar una célula diferenciada a una célula pluripotente indiferenciada. Esta tecnología tiene potenciales aplicaciones en la clínica, síntesis de órganos bioartificiales, la industria farmacéutica y los laboratorios.

Palabras clave: Reprogramación celular, pluripotencia, célula madre, factores de transcripción.

Abreviaciones: ADN (ácido desoxirribonucleico), ARNm (ácido ribonucleico mensajero), ARNt (ácido ribonucleico de transferencia), DNMT (metiltransferasas de ADN), HAT (histonas acetiltransferasas), HDAC (histonas deacetilasas), HMT (metiltransferasas de histonas), HDM (demetilasas de histonas), miRNAs (microRNAs), nt (nucleótidos), lncRNAs (RNA largos no codificantes), iPSC (células madres pluripotentes inducidas), Oct4 (octamer-binding transcription factor 4), Sox2 (Sex determining Region Y-box 2), Klf4 (*Kruppel-like factor 4*), *Myc* (*myelocytomatosis oncogene*), Miz-1 (Msx-interacting-zinc finger), SRR1(SRR2 Oct-Sox enhancer), MLL (componente de leucemia de linaje mixto), *UTX* (Ubiquitously Transcribed Tetratricopeptide Repeat on chromosome X), NuRD (complejo represor de la remodelación y desacetilasa del nucleosoma), PcG (Polycomb group), LDH (lactato deshidrogenasa), ACL (ATP-citrato liasa), PI3k (phosphatidylinositol 3 kinase), PIP3(Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate), PDK1(phosphatidylinositol 1), Akt/PKB (protein kinase B), mTorc1 (mammalian target of rapamycin complex 1), PFK (fosfofructoquinasa), MET (Transición Mesenquimatosa-Epitelial), TEM (Transición Epitelio Mesénquima).

INTRODUCCIÓN

Las células madre son estructuras especiales del cuerpo que conservan dos propiedades distintivas: la capacidad de renovarse por sí mismas y diferenciarse en un tipo de célula en específico.¹ En base a su potencia de diferenciación pueden clasificar como: células totipotentes, pluripotentes, multipotentes, oligopotentes y unipotentes.¹ El compromiso celular aumenta a medida que las células progresan de células multipotentes a células oligopotentes y unipotentes. La diferenciación y el desarrollo celular se describieron como un proceso unidireccional, similar a una bola que rueda de manera irreversible hacia diferentes valles ramificados con destinos celulares específicos.²

En cambio, la plasticidad de las células ha sido demostrada por estudios *in vitro* al borrar las barreras epigenéticas; siendo los factores de transcripción y el medio de cultivo los dos determinantes más importantes del destino celular.² En 2012, el Premio Nobel de Fisiología o Medicina se le

otorgó a Shinya Yamanaka y Sir John Gurdon “por el descubrimiento de que las células maduras pueden reprogramarse para volverse pluripotentes”.³ Estos presentaron en sus estudios que las células pueden volver a adquirir su pluripotencia a través de un proceso conocido como “reprogramación”, al activar los llamados genes de pluripotencia (Oct4, Sox2, Klf4 y cMyc) o factores de Yamanaka se restablece el estado pluripotente y se elimina las barreras epigenéticas dando lugar a células madre pluripotentes inducidas (iPS).³

Por tanto, el objetivo de este artículo de revisión es presentar las etapas propuestas por las que se lleva a cabo el proceso de reprogramación en conjunto con las principales vías de señalización y factores de transcripción que operan a nivel genético, epigenético o metabólico para transformar una célula diferenciada a una célula pluripotente indiferenciada.

PRINCIPIOS MOLECULARES

PRINCIPIOS DE GENÉTICA

La genética es el área de la biología que estudia la transmisión de la herencia genética, es decir, la transferencia de rasgos de generación en generación.⁴ Las unidades básicas de la genética son los genes, elementos funcionales del ácido desoxirribonucleico (ADN).⁴ El ADN es un polímero de doble hélice que contiene toda la información genética, compuesto de unidades denominadas nucleótidos.⁴ Estos últimos están formados por una desoxirribosa, un grupo fosfato y una base nitrogenada.⁴ Los procesos fundamentales que permiten la transmisión y expresión de los genes son: la replicación, la transcripción y la traducción, también denominados “dogma central” de la biología.⁴

En la replicación, complejos proteicos separan las hebras del ADN y reclutan la enzima ADN polimerasa que utiliza una de las cadenas como molde para sintetizar una nueva hebra de ADN.⁵ La secuencia de bases de esta hebra de

ADN se copia en un ácido ribonucleico mensajero (ARNm) complementario mediante el proceso de transcripción.⁵ El control transcripcional está dado por unión proteínas activadoras o represoras a las regiones promotoras, que son sitios en el ADN inmediatamente adyacente al gen en cuestión.^{5,6}

Otras secuencias de ADN, llamadas potenciadores, aunque no se encuentren próximos a los genes aumentan la tasa de transcripción.^{5,6} A ambas regiones se unen factores de transcripción, proteínas con dominios de unión al ADN, cruciales en la regulación génica, la unión de un activador transcripcional apropiado da como resultado apertura parcial de la plantilla de ADN al comienzo del gen y la unión de la enzima ARN polimerasa.^{5,6} La polimerasa lee la secuencia de la plantilla del ADN, copiando una molécula de ARN complementaria que crece en dirección 5' a 3'; el ARNm resultante es una copia exacta de la secuencia ADN, excepto que la uridina toma el

lugar de la timidina en el ARN.^{5,6} El ARNm maduro se exporta al citoplasma para la traducción en tripletas de la secuencia de ADN, llamadas codones, cada codón se corresponde con un anticodón complementario de un ARN de transferencia (ARNt)^{5,6} Las moléculas se unen a aminoácidos específicos son determinado por la secuencia del anticodón. Por tanto, La metilación del ADN puede impedir físicamente la unión de los reguladores transcripcionales al gen.^{5,6}

El ADN metilado participa en la formación de cromatina a través de interacciones con otras modificaciones epigenéticas como el código de histonas, los complejos de Polycomb, el posicionamiento del nucleosoma, ARN no codificante y proteínas de remodelación de la cromatina dependientes de adenosín trifosfato (ATP).⁶

El ADN de una célula humana tiene aproximadamente 2 metros de

longitud, contenida en el núcleo que tiene 6 micrómetros de diámetro.⁷ Esto es posible gracias a proteínas, histonas, que permiten empaquetamiento del ADN en 23 cromosomas dentro del microscópico núcleo. Las histonas son una familia de pequeñas proteínas familia de proteínas pequeñas con carga positiva denominadas H1, H2A, H2B, H3 y H4.⁸ Cuando las histonas se unen al ADN se denomina cromatina, cuya unidad estructural es el nucleosoma formado por un octámero de histonas: dos moléculas de cada histona. Cada octámero está rodeado por 1.7 vueltas de ADN bicatenario.⁸

Otra histona (H1), enlazadora, está fuera de la parte central del nucleosoma para enlazar los nucleosomas.⁸ Un empaquetamiento de 250 nanómetros produce la cromatina de los cromosomas, dependiendo del grado de enrollamiento, la cromatina se divide en eucromatina y heterocromatina.⁸ La eucromatina se encuentra ligeramente es la forma laxa, menos enrollada que

facilita la expresión génica.⁸ En cambio, otro tipo de cromatina, la heterocromatina, está muy compactada y no permite la expresión génica.⁸ Por tanto, la expresión de los genes depende del estado estructural de la cromatina, representando este un punto importante de control genético.

PRINCIPIOS DE EPIGENÉTICA

Las células dentro de un organismo tienen el mismo ADN, pero cada tipo celular tiene características propias muy marcadas. La epigenética es una de las explicaciones de cómo las células y los organismos con ADN idéntico pueden tener diferencias fenotípicas tan manifiestas. La epigenética se define como los cambios hereditarios en la expresión génica que, a diferencia de las mutaciones, no son atribuibles a alteraciones en la secuencia del ADN.¹⁰ La dieta y los factores ambientales modulan el establecimiento y el mantenimiento de las modificaciones epigenéticas, por tanto, pueden influir en la expresión génica y el fenotipo.¹⁰ Los principales mecanismos de

modificaciones epigenéticas son la metilación del ADN, las modificaciones de histonas, y mediante el ARN no codificante.¹¹

La metilación del ADN es la adición covalente de un grupo metilo controlado por las DNMT.¹² La metilación tiene un papel fundamental en la diferenciación celular, inactivación del cromosoma X e impronta genética. En vertebrados, la adición de un grupo metilo sólo se produce en una citosina que precede a una guanina en las islas CpG, estas son regiones del genoma ricas en secuencias de una citosina que preceden a una guanina, y es donde sucede el 98% de la metilación del ADN en las células somáticas.¹² La metilación de la región promotora de un gen en las islas CpG del ADN dan como resultado el silenciamiento transcripcional del gen y la subsiguiente pérdida de la expresión de proteínas.¹² Este hecho se debe a que los grupos metilos impiden físicamente la unión de los reguladores transcripcionales al gen, y

lo que es aún más relevante, el ADN metilado participa en la formación de interacciones inhibitorias con otros modificadores de cromatina, como el complejo del Polycomb, ARN no codificante y proteínas de remodelación de la cromatina dependientes de ATP.¹⁰

Además de la metilación del ADN, la cromatina no es una estructura inerte, sino que puede responder a señales externas y regular muchos de las funciones del ADN.^{13,14} La modificación de las histonas, uno de los componentes de la cromatina, es otro de los mecanismos de regulación epigenética, esta consiste en la adición de grupos químicos en las colas N-terminales de las histonas que sobresalen del propio nucleosoma y hacen contacto con los nucleosomas adyacentes.^{13,14} Tales modificaciones incluyen acetilación, ubiquitinación en residuos de lisina (K), metilación en residuos de lisina o arginina (R), fosforilación en residuos de serina (S) o treonina (T) y ADP-ribosilación en el residuo de glutamato (E).^{13,14}

Las acetilaciones están reguladas por la acción opuesta de dos familias de enzimas, las histonas acetiltransferasas (HAT) y las histonas deacetilasas (HDAC).¹⁴ Las HAT catalizan la transferencia de un grupo acetilo de Acetil-CoA a un residuo de lisina, esto conduce a la eliminación de una carga positiva en las histonas, debilitando la interacción entre las histonas y ADN.¹⁴ Lo que, a su vez, hace que la cromatina sea menos compacta y más accesible para la maquinaria transcripcional. En cambio, las HDAC eliminan los grupos acetilo de los residuos de la cola de histonas, funcionando como represores de la expresión génica.¹⁴

Las metilaciones de histonas, otra reacción modificante de histonas, están mediadas por las metiltransferasas de histonas (HMT) y demetilinas de histonas (HDM).¹⁵ esta reacción se da en los aminoácidos lisina y arginina, los residuos de lisina pueden recibir hasta tres grupos metilos mientras que los de arginina pueden recibir uno dos residuos de

metilo en base a su estructura molecular.¹⁶ A diferencia de las acetilaciones, las metilaciones no alteran la carga de la proteína de la histona, sino que influyen indirectamente en el reclutamiento y la unión de diferentes proteínas reguladoras a la cromatina dependiendo de la cantidad de metilaciones y del tipo de residuo metilado.¹⁷ En comparación con la acetilación y metilación de histonas, la fosforilación de histonas es una modificación transitoria de la histona que se induce por señales extracelulares, daño en el ADN o entrada en la mitosis que da como resultado una compleja regulación del estado cromático.¹⁶

En cambio, la ubiquitación de histonas lleva a la translocación de proteínas, la señalización de daños en el ADN y la regulación transcripcional.¹⁵ La monoubiquitinación de histona 2A se asocia al silenciamiento génico y si es en la histona 2B se correlaciona con la activación de la transcripción.¹⁶ De este modo, las modificaciones de

histonas representan el núcleo del control epigenético.

El último tipo de mecanismo de regulación a tratar son los ARN no codificante, un grupo de ARN que no codifican proteínas, sino que desempeñan funciones reguladoras cruciales en la función celular. Los microRNAs (miRNAs), ARNs asociados a Piwi (piRNAs), ARNs de interferencia (siRNA) endógenos y RNAs largos no codificantes (lncRNAs) son los RNA reguladores más comunes, estos juegan un papel importante en el control epigenético.^{18,19} Estos regulan la expresión de diferentes formas: la primera es el silenciamiento de genes directo al reclutar complejos inhibitorios como el grupo Polycomb (PcG).¹⁸

Otra forma es gracias a la modificación de cromatina, por ejemplo, lncRNAs reclutan complejos modificadores de la cromatina a loci específicos.¹⁹ Otra forma de control génico es mediante la regulación del promotor de genes diana como es el caso de los miRNAs

que estos se unen a regiones promotoras inhibiendo su transcripción.¹⁹ Sus efectos pueden inhibir o estimular la expresión de ciertos genes dependiendo del tipo de ARN no codificante que sea, dada su versatilidad biológica, quedan muchas cuestiones importantes relacionadas su complejidad que resolver.

Finalmente, las marcas epigenéticas regulan la expresión de genes actuando como guardianes que bloquean o permiten el acceso al interruptor de "encendido" de un gen. Estas marcas son hereditarias pero reversibles. Y es gracias a la reversibilidad de esta, que permite utilizarla método de edición epigenómica. Asimismo, la ingeniería epigenómica intenta comprender los diferentes sucesos de la remodelación de la cromatina que permiten la regulación de la expresión génica.¹⁹ Los enfoques innovadores en este campo ofrecen nuevos conocimientos sobre la función de las marcas de cromatina individuales en el contexto de mantener el fenotipo celular y

regular los cambios transitorios de la expresión génica.¹⁹

PAISAJE EPIGENÉTICO DE WADDINGTON

El paisaje epigenético es una metáfora gráfica propuesta por Conrad H. Waddington, considerado padre de la epigenética, para explicar el desarrollo biológico de los organismos (figura 1).²⁰ En este modelo visual se representan vías estables del desarrollo y los procesos de "toma de decisiones". La configuración del paisaje se representa como una superficie ondulada con cumbres y valles descendentes; el paisaje tiene en la parte más alta una esfera simbolizando una célula o un embrión que debe recorrer el camino del paisaje hasta que complete su desarrollo.²⁰ Cuando la esfera llega a una bifurcación es un instante de toma de decisiones, en el cual hay dos posibilidades, pero debido a que hay un valle más profundo, la esfera tiene la tendencia a rodar por él; se puede decir entonces que la esfera está "canalizada", la decisión tomada

depende de la interacción de la célula, los genes y el ambiente.²⁰ La canalización de la esfera simboliza la diferenciación celular, que se dirige desde un estadio inmaduro a uno diferenciado.²⁰ En otras, el desarrollo celular de los mamíferos es un proceso unidireccional durante el cual hay una pérdida progresiva de potencial de desarrollo.

La diferenciación comienza con la formación de un cigoto unicelular y termina con el establecimiento aproximadamente 220 tipos de células especializadas.²¹ Conforme a su potencial de diferenciación decreciente, términos específicos han sido asignados a las poblaciones celulares incluyendo totipotencia, pluripotencia, multipotencia y unipotencia.²¹ La totipotencia es la capacidad de dirigir el desarrollo de todas las células de un organismo, incluyendo tejidos embrionarios y extraembrionarios.²¹ La pluripotencia es la facultad celular de dar lugar a todas las células de las distintas capas germinativas, pero no pueden formar

un organismo completo.²¹ Las células multipotentes generan todas las células del mismo linaje y las unipotente tiene la capacidad de diferenciarse en un sólo tipo célula.²¹

La esfera en este modelo una vez canalizada puede dirigirse a otra porción del paisaje, es decir, una célula diferenciada puede cambiar a otro tipo de célula. Este proceso se denomina transdiferenciación o reprogramación de linaje consiste en la conversión de un tipo celular presente en un tejido u órgano en un tipo celular de otro tejido u órgano sin pasar por un estado celular pluripotente.²² Existen numerosos ejemplos de transdiferenciación como es el caso de la medusa invertebrada (*Anthomedusae*) que puede modificar su músculo estriado y generar órganos funcionales (por ejemplo, tentáculos y el órgano de alimentación in vitro). Otros ejemplos de transdiferenciación incluyen la aparición de focos hepáticos en el páncreas y el desarrollo de tejido intestinal en el extremo inferior del esófago (metaplasia).²² La

transdiferenciación se debe a cambios discretos en los programas de expresión génica, modificación en la expresión de un gen de cambio maestro (selector o gen homeótico), cuya función normal es distinguir los dos tipos de células en el desarrollo normal.²²

En el contexto del paisaje epigenético, una célula diferenciada (canalizada) o transdiferenciada se encuentran en la porción más distante e inferior del paisaje debido a que su programación celular es correspondiente de una célula desarrollada o en vías de diferenciación. En cambio, una visión novedosa se ofrece con el último proceso celular: la reprogramación celular. Este consiste en restaurar la pluripotencia en un estado celular completamente diferenciado.²⁰ La reprogramación celular es el cambio de forma artificial del destino celular. Por lo que no incluye cambios en las características de una célula inducida por fenómenos naturales, como la diferenciación y la senescencia.²⁰ Este consiste en el borrado de marcas

epigenéticas de diferenciación y restablecimiento de marcas epigenéticas características del desarrollo de células germinales, dando lugar a células madre pluripotentes inducidas (iPSC).²⁰ Para esto los científicos usan diversos vectores para insertar factores de factores de pluripotencia en células somáticas.²³ La tecnología de iPSC es fundamental para avanzar en los campos del modelado de enfermedades y el trasplante de células.

MECANISMO DE LA REPROGRAMACIÓN CELULAR

Múltiples investigaciones en los últimos años han tratado de definir los procesos de reprogramación de las células somáticas a iPSC, dado que el entendimiento de los mecanismos moleculares subyacentes es fundamental para la creación de células pluripotentes de alta calidad y puede ser útil para aplicaciones terapéuticas. Para esto se han aceptado dos modelos conjugables.^{24,25} El primer modelo es en base a la probabilidad de

eventos, dividiéndose en dos fases: fase estocástica y fase determinística.²⁴ La fase estocástica establece que los eventos para la reprogramación pueden o no lograrse, por tanto, no es posible predecir en esta fase si la progenie de células somáticas se convertirá en una iPSC.^{24,25} Esta se da entre los días 0 y 3, y tan sólo un 1.0% de las células pasan a la siguiente fase.²⁵ La fase determinística se da después del día 9 hasta el final del proceso (día 12), en esta debe suceder en un tiempo fijo y predecible donde las células que entran en esta fase están comprometidas a diferenciarse.²⁶

El segundo modelo es de aceptación general y se basa en los procesos moleculares necesario para la reprogramación celular. Fue propuesto por Samavarchi-Tehrani et al. y divide los eventos en tres fases: iniciación, maduración y estabilización.²⁴ La fase de iniciación se caracteriza por la activación de los genes responsables de la proliferación, cambios en el metabolismo, cambios morfológicos y la regulación negativa

de los genes asociados al desarrollo.^{27,28} Esta fase representa el mecanismo estocástico del modelo anterior. En otras palabras, los procesos celulares previamente mencionados de la fase de iniciación son sucesos estocásticos, que los mismos se efectúen no asegura que la célula se reprogramme.²⁷ La fase de maduración se considera una etapa de transición, donde la célula se hace independiente de los factores de pluripotencia exógenos y activan genes endógenos de pluripotencia.²⁷

La última fase es la de estabilización esta se destaca por la expresión de genes responsables del desarrollo embrionario y el mantenimiento de las células madre.²⁴ Los genes de este paso facilitan la activación de la red principal de pluripotencia y marcan la adquisición de un estado pluripotente estable.²⁴ La fase de maduración y estabilización representan a la fase determinística del modelo anterior, es decir, que las células que alcance esta etapa deben cambiar su configuración y convertirse en iPSC. En las siguientes

secciones se discuten los eventos moleculares descritos de que componen las tres fases: iniciación, maduración y estabilización.

INICIACIÓN

La primera fase de la reprogramación se caracteriza por la acción de los factores de pluripotencia, estos son: Oct4, Sox2, Klf4 y cMyc en conjunto denominados factores de Yamanaka, median el silenciamiento de genes somáticos, los cambios en el metabolismo y cambios morfológicos.²⁹ A continuación, se describen cada uno: Oct-4, un factor de transcripción también conocido como NF-A3, está codificado por el gen Pou5f1, pertenece a la familia POU de proteínas de unión al ADN.³⁰ Estas proteínas regulan la expresión de genes diana mediante la unión al motivo del octámero ATGCAAAT dentro de sus regiones promotoras o potenciadoras.³⁰

La expresión de Oct4 está asociada a las propiedades de pluripotencia de las células madre, es un factor esencial

que controla las etapas tempranas de la embriogénesis de los mamíferos; su expresión se ha encontrado en células del epiblasto sin éste la masa celular interna de los embriones carece de características pluripotentes.³¹ Sox2, es otro factor de pluripotencia que actúa en conjunto con Oct4.³¹ El gen Sox2 tiene potenciadores en los lados 5' y 3'.³¹ El potenciador 5', SRR1, tiene dos sitios de unión de octámeros y está regulado por Oct4.³² El potenciador 3, denominado SRR2, es un potenciador típico de Oct-Sox; Oct3 / 4 y Sox2 forman complejos diméricos que activan para activan regiones potenciadoras Oct-Sox induciendo la proliferación y la pluripotencia.³²

Los KLF son factores de transcripción que contienen dedos de zinc con diversas funciones biológicas. Se sabe que el KLF4 desempeña funciones importantes en innumerables procesos fisiológicos, como el control del ciclo celular, la regulación transcripcional, la reparación del ADN y la determinación del destino celular.³³ El *último* factor es el c-Myc, factor de

transcripción codificador por una familia de protooncogenes y genes reguladores denominada Myc.³³

La familia está constituida de tres genes en humanos: c-myc, l-myc y n-myc, estos factores activan la expresión de muchos genes pro-proliferativos a través de cajas E potenciadoras y el reclutamiento HAT. Actúa como un represor transcripcional, al unir el factor de transcripción Miz-1 y desplazar el coactivador p300, inhibe la expresión de los genes diana Miz-1.³³ Además, tiene efectos mitógenos, regula el crecimiento celular (al regular las proteínas y el ARN ribosomal, la apoptosis (Bcl-2), la diferenciación, y auto-renovación de células madre.³³

Los factores de Yamanaka deben acceder al ADN de la célula somática para activar sus respectivos genes. Los factores Oct4, Sox2, Klf4 se unen a regiones potenciadoras distales activando los promotores de sus genes de pluripotencia en las islas de CpG.³⁴

Normalmente, los promotores de estos genes inhibidos epigenéticamente por la trimetilación de la lisina 27 de la histona 3 (H3K27me3) y la monoubiquitilación de la lisina 11 de la histona 2A (H2AK119ub).³⁴ Por tanto, estas histonas deben sufrir modificaciones activadoras para permitir la transcripción de los genes OSK. La unión inicial de OSK aumenta la metilación de la lisina 4 de la histona 3 (H3K4), una modificación activadora, mediante la MLL.³⁴ La MLL contiene la proteína 5 (WDR5) y actúa como una metiltransferasa potenciando la activación de los genes de pluripotencia. Además, las modificaciones inhibitorias se eliminan al reclutar a la UTX, una desmetilasa que escinde las H3K27me3.³⁴

Durante esta etapa, aún no se observa la inducción transcripcional de los genes diana, en parte porque los factores OSK interactúan con NuRD, un complejo que suprime la reprogramación eficiente en ausencia de suficientes estímulos de activación

al evitar la estabilidad acetilación.³⁴ Una vez los factores OSK proveen los estímulos necesarios, factores adicionales como BAF cooperan con OSK para desestabilizar los nucleosomas mediante remodelaciones de cromatina dependiente de ATP.³⁴ En este punto, los estímulos de activación son suficientes y anulan las entradas represivas, lo que libera la cromatina del complejo NuRD. A su vez, se establece el sello potenciador canónico, que incluye la acetilación H3K4me2 y H3K27 (H3K27ac), reclutando complejos transcritores del Mediador, Cohesina y la ARN polimerasa II.³⁴

Una vez que los potenciadores seleccionados están suficientemente activados dirigen la transcripción y expresión de sus genes dianas.³⁴ Los factores de pluripotencia además de activar sus genes dianas se encargan de silenciar los genes somáticos al reclutar complejos inhibitorios del PcG. El PcG reprime la expresión somática por depósitos de H3K27me3

en las islas CpG de los genes de diferenciación, asimismo, los complejos PcG contienen chromobox (CBX) para desencadenar la monoubiquitilación H2AK119 (H2AK119ub) y compactación de la cromatina silenciando los genes de expresión somática.³⁴

La fase de inicio también se caracteriza por un cambio metabolismo, de una fosforilación oxidativa a la glucólisis aeróbica, eso ocurre alrededor de los 7 días después de la inducción de la reprogramación. La mayoría de las células utilizan la glucosa como fuente de combustible.³⁵ Esa glucosa se metaboliza por la glucólisis en un conjunto de reacciones que dan como resultado la creación de piruvato. En las células típicas con niveles normales de oxígeno, gran parte de este piruvato ingresa en las mitocondrias donde se oxida con el ciclo de Krebs para generar ATP para satisfacer las demandas de energía de la célula. Sin embargo, en iPSC, gran parte del piruvato de la glucólisis no se dirige a las mitocondrias, sino que se

utiliza para crear lactato a través de la acción de la LDH (figura 2).³⁵ Las iPSC necesitan lípidos, nucleótidos y aminoácidos para la creación de nueva biomasa, por lo que la glucosa también se desvía a la vía de pentosa fosfato dando lugar a la biosíntesis de serina / glicina.³⁵ Los ácidos grasos son críticos para la nueva producción de membrana y se sintetizan a partir de citrato en el citosol por ACL.³⁵

La estimulación del factor de crecimiento da como resultado la señalización de PI3K / Akt y Ras.³⁶ Akt promueve la actividad del transportador de glucosa y estimula la glucólisis mediante la activación de varias enzimas glucolíticas, incluidas la hexocinasa y la fosfofructoquinasa (PFK).³⁶ La fosforilación de Akt de proteínas apoptóticas como Bax hace que las iPSC sean relativamente resistentes a la apoptosis y ayuda a estabilizar la membrana mitocondrial externa (OMM). La señalización PI3K / Akt activa a c-Myc y da como resultado la activación transcripcional de numerosos genes involucrados en

la glucólisis y la producción de lactato (figura 2).³⁶ Al cambiar su metabolismo de la fosforilación de fosforación oxidativa a la glucólisis anaeróbica, las células pre-iPS asumen que un fenotipo similar a una célula embrionaria. Este cambio probablemente es debido a la aceleración de este cambio metabólico.

En esta fase también se da la transición mesenquimatosa-epitelial (MET) un proceso biológico reversible que implica la transición de células mesenquimales móviles, multipolares o en forma de huso a matrices planares de células polarizadas llamadas epitelios. este evento representa el cambio morfológico, y el proceso inverso es transición epitelio mesénquima (TEM).³⁷ El factor de transcripción SNAIL controla la TEM mediante la represión de la expresión de E-cadherina durante el desarrollo embrionario (figura 3). Además, SNAIL, induce la adquisición de propiedades tumorales e invasoras.³⁷ La activación de la E-cadherina es el elemento clave de la MET, por tanto,

las vías que que inhiban a SNAIL e activan a E-cadherina serán la que induzcan la MET. En conjunto, Sox2 suprime la expresión de Snail y Klf4 induciendo la expresión de E-cadherina promoviendo así MET, mediante la activación del receptor de BMP4.³⁷

MADURACIÓN

La segunda fase de la reprogramación es la maduración de las células inducidas a pluripotencia; en esta fase se da la independencia transgénica. A diferencia de OCT4 y Sox2, cuya sobreexpresión conduce a una diferenciación espontánea de células, otros factores de pluripotencia parecen ser prescindibles individualmente para la maduración de dicho estado.²⁴ La sobreexpresión de Nanog, Klf2, Klf4, Esrrb y Tbx3 conduce a una mayor autorrenovación de las células madre embrionarias, lo que ilustra un efecto positivo en la red pluripotente. Entre esos factores de transcripción, solo Nanog es un objetivo aguas abajo de las rutas leukemia inhibitory factor (LIF) y bFGF; en consecuencia, se cree que

Nanog es un importante regulador de la pluripotencia. Nanog es una proteína homeodominio expresada en células pluripotentes de mamíferos y células germinales en desarrollo.

En las células de ratón, una sobreexpresión la pluripotencia inducida de las células madre del epiblasto de ratón (mEpiSC) en estas se ha descrito que necesitan de un KLF4, un regulador aguas arriba. De igual forma, es capaz de reprogramar células somáticas en medio sin suplementos con (2i/LIF). La división celular de las células inducida es esencial para asegurar que la célula inicial se divida en dos células hijas; el ciclo celular se ha visto relacionado con Nanog. El silenciamiento de Nanog reduce la expresión de moléculas implicadas en el del ciclo celular (ciclina D1, D2, D3 y E1, así como la quinasa dependiente de ciclina (Cdk) 1 y Cdk6) y la vía de señalización del p53. Dado lugar a la premisa que Nanog permite tanto la división de las iPSC como el

mantenimiento de la pluripotencia en dichas células.

ESTABILIZACIÓN

Análisis temporal de la expresión de los genes en modelo in vitro durante la reprogramación ha evidenciado que para el mantenimiento del estado pluripotente es necesario una ola de genes como Dnmt3l, Lin28, Utf1, Pecam, Stella y Dppa4.^{24,25} Aunque los mecanismos de interrelación de estos genes permanecen inciertos su perfil de expresión la adquisición estable de pluripotencia.²⁴

PERSPECTIVA FUTURA

El desarrollo de las iPSC brinda nuevas vías de investigación sobre tratamiento de enfermedades, descubrimiento de fármacos e incluso síntesis de órganos artificiales para trasplante. En cuanto al tratamiento de enfermedades, las iPSC se ha propuesto como posible terapia en pacientes con diabetes tipo 1. Esta una enfermedad caracterizada por una destrucción de las células β pancreáticas

encargadas de producir insulina. Una posible alternativa para el tratamiento en estos pacientes consiste en reprogramar células somáticas autólogas del intestino, estómago, hígado, páncreas o vesícula biliar en células que producen insulina.³⁹ Esto es posible al inducir células somáticas diferencias a células iPS, y posteriormente inducir la sobreexpresión de factores esenciales para las células insulina + como son: Pdx1, MafA, and Ngn3 (PMN).³⁹

Es importante destacar que en las personas con diabetes tipo, la mayoría de sus células secretoras de insulina han sido destruidas por el sistema inmunológico; en cambio, se han detectado en ratones y en células humanas subpoblaciones de células β resistentes a la destrucción por células inmunes. Esto provee una posibilidad de que las células secretoras de insulina derivadas del intestino puedan evadir una respuesta inmunitaria.⁴⁰

Asimismo, en el ámbito de trasplante de órganos las iPSC proveen una perspectiva novedosa. Al momento, el trasplante es la única opción de tratamiento curativo disponible para los pacientes con insuficiencia orgánica terminal, esto mejora su calidad de vida y supervivencia a largo plazo. Sin embargo, debido a la escasez de órganos, solo una pequeña cantidad de estos pacientes se benefician realmente del trasplante⁴¹.

Estudios recientes han demostrado que la generación de órganos a partir de iPSC es una posibilidad futura. Se ha logrado desarrollar estructuras orgánicas de tipo embrionario mediante bioingeniería de iPSC entre estos están: estructura cerebral temprana, hueso, estructuras similares a vesículas ópticas (ojo), tejido de músculo cardíaco (corazón), células de islotes de páncreas primitivos, estructura similar a un diente (dientes) y yemas hepáticas funcionales (hígado)⁴¹.

Finalmente, las células reprogramadas también tienen una aplicación de investigación prometedora para el descubrimiento de fármacos. Desarrollando nuevos fármacos es excesivamente caro y muchos candidatos a fármacos son rechazados en la etapa final del ensayo en humanos debido a la toxicología preocupaciones. Si los medicamentos pudieran haber sido evaluados por toxicología antes en el ciclo de desarrollo y eliminado antes, lo que permite un mayor financiamiento para medicamentos más prometedores.

CONCLUSIÓN

La reprogramación celular se basa en factores de transcripción específicos y moléculas de señalización que en conjunto operan para revertir el estado de diferenciación de una célula, resultando en una célula pluripotente inducida (iPSC) capaz de ser transforma a distintos tipos celulares. Existe una brecha profunda entre la cantidad de destinos celulares y la comprensión precisa del mecanismo molecular cómo las reglas del

desarrollo se traducen en reprogramación. Este es un extenso campo que tiene distintas aplicaciones en diversas ramas de la salud, para su utilización efectiva en un futuro es necesario continuar comprendiendo las redes reguladoras por las que esta técnica.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a las personas que apoyaron el proceso de redacción de este artículo y que han colaborado en la creación de las figuras. En especial, a la Pontificia Universidad Católica Madre y a Área Ciencias Fisiológicas por forjarnos en este camino.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hawkins K. Cell signalling pathways underlying induced pluripotent stem cell reprogramming. *World Journal of Stem Cells*. 2014;6(5):620
2. Takahashi, K. (2012). Cellular reprogramming - lowering gravity on Waddington's epigenetic landscape. *Journal Of Cell Science* 125, 2553-2560.
3. Takahashi K, Yamanaka S. A decade of transcription factor-mediated reprogramming to pluripotency. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2016;17(3):183-193.
4. Chong J, Buckingham K, Jhangiani S, Boehm C, Sobreira N, Smith J et al. The Genetic Basis of Mendelian Phenotypes: Discoveries, Challenges, and Opportunities. *The American Journal of Human Genetics*. 2015;97(2):199-215.
5. Travers A, Muskhelishvili G. DNA structure and function. *FEBS Journal*. 2015;282(12):2279-2295.
6. Stillman B. DNA Polymerases at the Replication Fork in Eukaryotes. *Molecular Cell*. 2010;30(3):259-260.
7. Pennacchio L, Bickmore W, Dean A, Nobrega M, Bejerano G. Enhancers: five essential

- questions. *Nature Reviews Genetics*. 2013;14(4):288-295.
8. Riethoven J. Regulatory Regions in DNA: Promoters, Enhancers, Silencers, and Insulators. *Methods in Molecular Biology*. 2010;33-42.
9. Gonzalez D. Introduction to Transcription Factor Structure and Function. *Plant Transcription Factors*. 2016; 3-11.
10. Sharakhov, I., and Sharakhova, M. (2015). Heterochromatin, histone modifications, and nuclear architecture in disease vectors. *Current Opinion In Insect Science* 10, 110-117.
11. Hamilton, J. (2011). Epigenetics: Principles and Practice. *Digestive Diseases* 29, 130-135.
12. Feil, R., and Fraga, M. (2012). Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nature Reviews Genetics* 13, 97-109.
13. Jin, B., Li, Y., and Robertson, K. (2011). DNA Methylation: Superior or Subordinate in the Epigenetic Hierarchy?. *Genes & Cancer* 2, 607-617
14. Bannister, A., and Kouzarides, T. (2011). Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Research* 21, 381-395.
15. Jin, B., Li, Y., and Robertson, K. (2011). DNA Methylation: Superior or Subordinate in the Epigenetic Hierarchy?. *Genes & Cancer* 2, 607-617.
16. Bannister, A., and Kouzarides, T. (2011). Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Research* 21, 381-395.
17. Greer, E., and Shi, Y. (2012). Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nature Reviews Genetics* 13, 343-357.
18. Wei, J., Huang, K., Yang, C., and Kang, C. (2016). Non-coding RNAs as regulators in epigenetics. *Oncology Reports* 37, 3-9.
19. Hanly, D., Esteller, M., and Berdasco, M. (2018). Interplay between long non-coding RNAs

- and epigenetic machinery: emerging targets in cancer? *Philosophical Transactions Of The Royal Society B: Biological Sciences* 373, 20170074.
20. Takahashi, K. (2012). Cellular reprogramming - lowering gravity on Waddington's epigenetic landscape. *Journal Of Cell Science* 125, 2553-2560.
21. Meissner, A. (2015). Epigenetic Mechanisms in Cellular Reprogramming. *Epigenetics And Human Health*.
22. SHEN, C., Burke, Z., and Tosh, D. (2004). Transdifferentiation, Metaplasia and Tissue Regeneration. *Organogenesis* 1, 36-44.
23. Takahashi, K. (2014). Cellular Reprogramming. *Cold Spring Harbor Perspectives In Biology* 6, a018606-a018606.
24. Samavarchi-Tehrani, P., Golipour, A., David, L., Sung, H., Beyer, T., Datti, A., Woltjen, K., Nagy, A., and Wrana, J. (2010). Functional Genomics Reveals a BMP-Driven Mesenchymal-to-Epithelial Transition in the Initiation of Somatic Cell Reprogramming. *Cell Stem Cell* 7, 64-77.
25. Polo JM, et al. A Molecular Roadmap of Reprogramming Somatic Cells into iPS Cells. *Cell*. 2012; 151:1617-32.
26. Buganim Y, Faddah D, Jaenisch R. Mechanisms and models of somatic cell reprogramming. *Nature Reviews Genetics*. 2013;14(6):427-439.
27. Nashun B, Hill P, Hajkova P. Reprogramming of cell fate: epigenetic memory and the erasure of memories past. *The EMBO Journal*. 2015;34(10):1296-1308.
28. Hochedlinger K, Plath K. Epigenetic reprogramming and induced pluripotency. *Development*. 2009;136(4):509-523.
29. Smith Z, Sindhu C, Meissner A. Molecular features of cellular reprogramming and development. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2016;17(3):139-154. DOI: 10.1038/nrm.2016.

30. Shi, G., and Jin, Y. (2010). Role of Oct4 in maintaining and regaining stem cell pluripotency. *Stem Cell Research & Therapy* 1, 39.
31. Shi, G., and Jin, Y. (2010). Role of Oct4 in maintaining and regaining stem cell pluripotency. *Stem Cell Research & Therapy* 1,
32. Hochedlinger K, Plath K. Epigenetic reprogramming and induced pluripotency. *Development*. 2009;136(4):509-523. DOI: 10.1242/dev.020867
33. Nandan M, Yang V. The role of Krüppel-like factors in the reprogramming of somatic cells to induced pluripotent stem cells. *Histology & Histopathology*. 2009;24(10):1343-1355.
34. Smith Z, Sindhu C, Meissner A. Molecular features of cellular reprogramming and development. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2016;17(3):139-154.
35. Sun L, Suo C, Li S, Zhang H, Gao P. Metabolic reprogramming for cancer cells and their microenvironment: Beyond the Warburg Effect. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2018;1870(1):51-66.
36. Li C, Zhang G, Zhao L, Ma Z, Chen H. Metabolic reprogramming in cancer cells: glycolysis, glutaminolysis, and Bcl-2 proteins as novel therapeutic targets for cancer. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015;14(1).
37. Gonzalez D, Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition. *Science Signaling*. 2014;7(344):re8-re8
38. McKimpson W, Accili D. Reprogramming Cells to Make Insulin. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3(6):1214-1226.
39. Hickey RD, Galivo F, Schug J, Brehm MA, Haft A, Wang Y, Benedetti E, Gu G, Magnuson MA, Shultz LD, Lagasse E, Greiner DL, Kaestner KH, Grompe M. Generation of islet-like cells from mouse gall

- bladder by direct ex vivo reprogramming. *Stem Cell Res (Amst)*. 2013;11(1):503–515.
40. Rui J, Deng S, Arazi A, Perdigoto AL, Liu Z, Herold KC. β Cells that resist immunological attack develop during progression of autoimmune diabetes in NOD mice. *Cell Metab*. 2017;25(3):727–738.
41. Palomo AB, Lucas M, Dilley RJ, McLenachan S, Chen FK, Requena J, Sal MF, Lucas A, Alvarez I, Jaraquemada D, Edel MJ. The Power and the Promise of Cell Reprogramming: Personalized Autologous Body Organ and Cell Transplantation. *J Clin Med*. 2014 Apr 4;3(2):373–87.
42. Nsair A, MacLellan WR. Induced pluripotent stem cells for regenerative cardiovascular therapies and biomedical discovery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011 Apr 30;63(4-5):324–30.

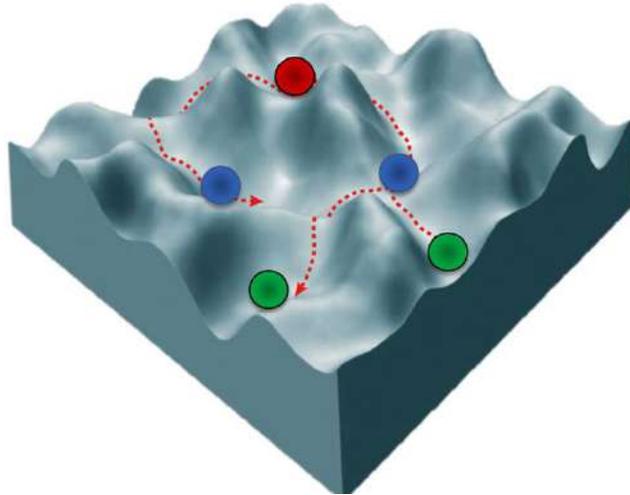
FIGURAS

Figura 1. Paisaje epigenético de Waddington. La bola roja y las bolas azules ilustran a la célula totipotente y a las células pluripotentes, respectivamente, ambas con capacidad de diferenciarse en diferentes tipos celulares; las bolas verdes representan células multipotentes comprometidas a un linaje. Adaptada de: Karagiannis, P, y Yamanaka, S. (2014). *The fate of cell reprogramming. Nature.*

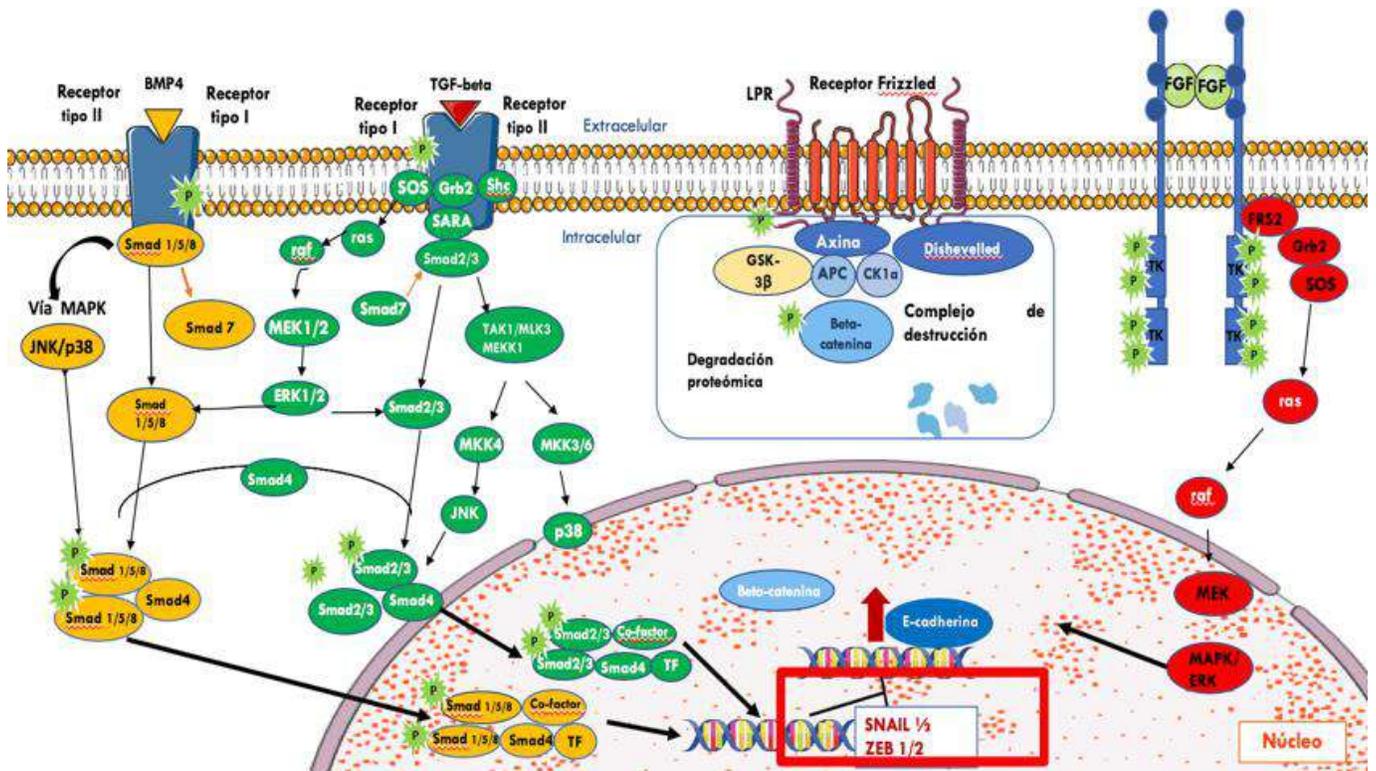


Figura 2. Cambio en metabolismo oxidativo durante la reprogramación. Adaptado de: Zhang J, Nuebel E, Daley G, Koehler C, Teitell M. Metabolic Regulation in Pluripotent Stem Cells during Reprogramming and Self-Renewal. 2019

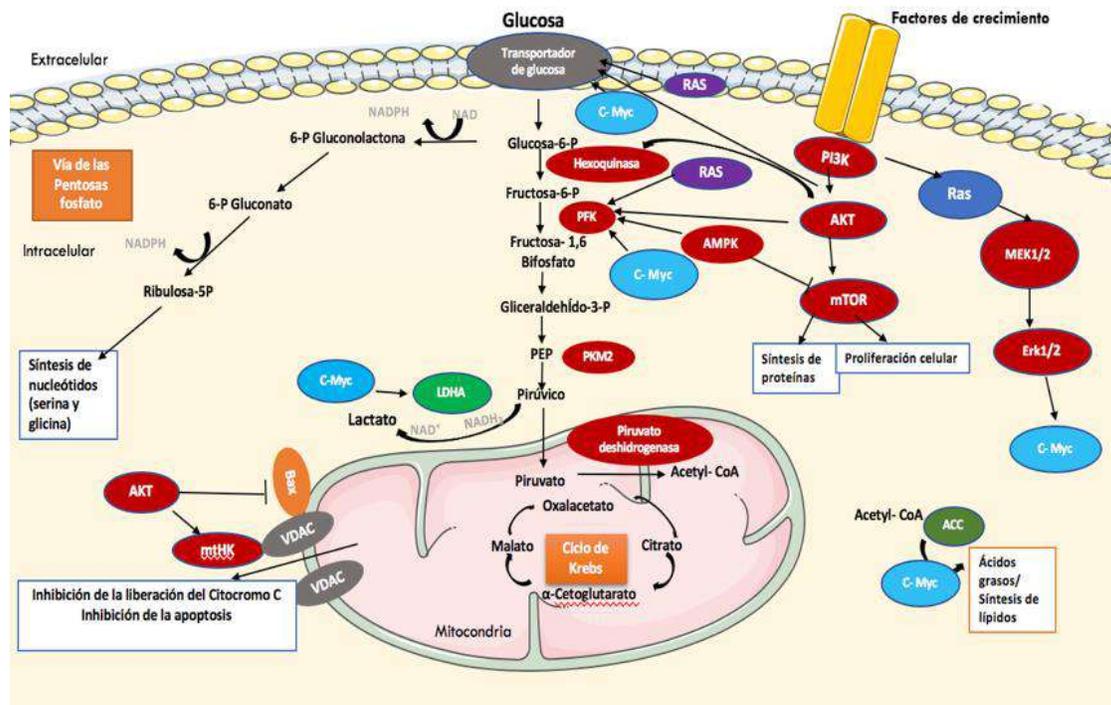


Figura 3. Mecanismo molecular propuesto para la progresión de iniciación. Dirigirse al texto para más detalles. *Imagen creada por la autora.*

Artículo de Revisión

Cirrosis Hepática y sus Mecanismos Fibróticos

Moreta Gómez M¹, Sánchez Camejo M¹

¹Estudiante, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud,
Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Email: moreta1623@hotmail.com

RESUMEN

La cirrosis hepática es la complicación terminal de muchas patologías hepáticas crónicas. El daño constante en el parénquima hepático, las células de Ito y las células endoteliales, provoca una producción en exceso de la matriz extracelular adyacente, debido a la desregulación homeostática entre la acción de las diversas metaloproteinasas de matriz e inhibidores de la metaloproteinasas, las cuales están a cargo del catabolismo y anabolismo de los componentes de la matriz extracelular, respectivamente, así como de la señalización de citoquinas, interleucinas y factores de crecimiento, lo cual arraiga serías complicaciones en el sistema venoso hepático. El drenaje venoso inadecuado provoca el estancamiento de la sangre, y en conjunto con el daño parenquimatoso, se manifiestan sistémicamente por la presencia de ascitis peritoneal, várices esofágicas, trastornos de la hemostasia, ictericia y esplenomegalia. La cirrosis hepática es considerada el factor de riesgo más importante para carcinoma hepatocelular. Entre los mejores métodos diagnósticos destacan el Fibroscan y la biopsia hepática, este último catalogado como el gold standard. Previamente se creía que la fibrosis era un proceso irreversible, pero diversos estudios han demostrado regresión de la fibrosis hepática. Actualmente se han empleado tratamientos farmacológicos antivirales, como la lamivudina, para revertir la fibrosis abrasiva en los pacientes, pero la terapia definitiva para la cirrosis hepática sigue siendo el trasplante hepático.

Palabras clave: Cirrosis, fibrosis, metaloproteinasa, hepatocito, trasplante.

ABSTRACT

Hepatic cirrhosis is the end-stage in diverse chronic liver pathologies. The constant damage to the liver parenchyma, stellate cells and endothelial cells causes an excessive production of adjacent extracellular matrix, thanks to homeostatic dysregulation between diverse matrix metalloproteinases and metalloproteinase inhibitors, which are in charge of the catabolism and anabolism of the extracellular matrix components, and also cytokine, interleukin and growth factors signalization, which carry serious complications on the hepatic venous system. Venous drainage blockage causes blood pooling, and thanks to the parenchymatous damage, it manifests systemically into the presence of peritoneal ascites, esophageal varices, haemostasia irregularities, jaundice, and splenomegaly. It is considered the biggest risk factor for hepatocellular carcinoma. Fibroscan and hepatic biopsy are the best diagnostic methods, the latter one considered the gold standard. Previously, it was believed that fibrosis was a non-reversible process, but nowadays it has been shown by diverse studies that hepatic fibrosis can be reversed. At present, diverse antiviral drugs, like lamivudine, have been used to revert the abrasive fibrosis on patients, yet the ultimate treatment is still liver transplant.

Key words: Cirrhosis, fibrosis, metalloproteinase, hepatocyte, transplantation.

1. Introducción

La cirrosis hepática es la ruta patológica más común de las enfermedades hepáticas de carácter crónico, la cual puede ser derivada de una gran variedad de etiologías que mantienen en común la damnificación persistente del órgano. Es definida como el desarrollo histológico de nódulos regenerativos rodeados por bandas fibrosas como consecuencia de daño hepático constante, que conlleva a la hipertensión portal, y a la subsiguiente etapa terminal de la enfermedad hepática subyacente (1).

Como característica distintiva, se consideraba hasta hace no mucho tiempo que la aparición de esta condición indicaba un punto de no reversibilidad para el paciente, pero se ha demostrado que estos pacientes pueden presentar cierto grado de reversibilidad fibrótica (2).

Sus orígenes varían geográficamente, con patologías como la infección por virus de la Hepatitis C, el alcoholismo y el hígado graso no alcohólico (NAFLD) siendo las causas predominantes en el mundo occidental (3), mientras que el virus de la Hepatitis B predomina significativamente en países orientales y del área del Pacífico (4). Así mismo, puede surgir a partir de enfermedades hereditarias como la degeneración hepatolenticular (enfermedad de Wilson) (5), la deficiencia de alfa-1 antitripsina (A1AD), la fibrosis quística y la hemocromatosis (6), entre otras.

Con los avances y descubrimientos de las últimas décadas, se ha implorado un tratamiento idóneo para dicha patología, con tal de mejorar la calidad de vida de los pacientes, pero en la actualidad el tratamiento más efectivo

sigue siendo el trasplante de hígado. En esta revisión se estará abarcando de manera más profunda las generalidades sobre la cirrosis hepática, las células envueltas en el proceso, sus mecanismos fisiopatológicos en diferentes niveles, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento, elementos que ayudan a estudiar eficientemente la prognosis de la enfermedad.

2. Matriz extracelular en la fibrosis hepática

Debido al daño hepático crónico, se incrementa la cantidad de fibrilina formadora de colágeno, reemplazando la matriz intersticial de baja densidad (7). Así mismo, se acumulan otras proteínas de matriz como los proteoglicanos, las elastinas y la fibronectina. Esta matriz nueva es capaz de activar las células de Ito quiescentes, provocando cambios arquitectónicos como la pérdida de las microvellosidades hepáticas y la pérdida de fenestraciones (8). Este cambio provoca un transporte iónico de solutos disparejo entre los sinusoides hepáticos, contribuyendo a la edematización celular, daño de los microtúbulos del citoesqueleto celular en las subunidades de las tubulinas y la disfunción subyacente de las células hepáticas (9).

El mantenimiento de la remodelación de la matriz extracelular (MEC) es producto del equilibrio entre las metaloproteinasas de la matriz (MMP) y los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) (siendo MMP-1, MMP-2 y MMP-13 y TIMP-1 respectivamente). Se ha demostrado que en la fibrosis que precede a la

cirrosis hay un aumento marcado del TIMP-1, la cual posee efectos antiapoptóticos sobre las células estrelladas, otorgando un mayor nivel de supervivencia a las células envueltas (10).

Otro mecanismo de respuesta es la angiogénesis en respuesta de la lesión crónica. Muchos mediadores angiogénicos se ven envueltos no solo en la construcción de nuevos vasos sanguíneos, sino también en el proceso de sanación exagerado del hígado, influenciado también por la respuesta inmunológica ante la causa subyacente. Diversas citoquinas son liberadas por la MEC alterada, como el factor transformante de crecimiento β (TGF- β), el cual influye significativamente en el remodelado, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) (11).

3. Múltiples células contribuyen a la patogénesis de la cirrosis hepática.

El hígado está formado por células parenquimatosas (hepatocitos) y no parenquimatosas. Ambos tipos de células están envueltas en el desarrollo de la fibrosis y cirrosis. Existen tres tipos de células no parenquimatosas en las paredes de los sinusoides hepáticos: Células estrelladas (o de Ito), células endoteliales sinusoidales hepáticas, y células de Kupffer.

3.1 Células de Ito

Las células de Ito, también llamadas lipocitos o células ricas en vitamina A, descansan en el espacio de Disse y su

principal propósito es el del almacenamiento de retinoides (12). Cuando las células de Ito sufren una exposición constante de citoquinas inflamatorias como TNF- α e IL-1, éstas cambian su estado de quiescencia a un estado activo, lo cual es clave para desarrollo de la fibrosis, pues son los mayores contribuidores de colágeno de MEC nueva (13). Estas células se multiplican, migran y pueden adquirir la habilidad de contraerse al transformarse en miofibroblastos por la acción del PDGF y TGF- β , sirviendo de apoyo al mecanismo de retroalimentación positiva fibrótica (14).

3.2 Células endoteliales sinusoidales hepáticas

Constituyen las células del revestimiento endotelial. Tienen superficie fenestrada y actúan como filtros dinámicos de fluidos y solutos para las células parenquimatosas (15). El abuso de sustancias nocivas y sobreuso de medicamentos, como el alcohol y el ácido acetilsalicílico respectivamente, puede irrumpir la fenestración (16). Se cree que la defenestración es un mecanismo importante para el comienzo de la fibrosis perisinusoidal, ya que altera el metabolismo del retinol, así como un intercambio de solutos disparejo; sin embargo, si estas se diferencian son capaces de promover la reversión de las células de Ito previamente activadas al estimular la producción de óxido nítrico (17).

3.3 Células de Kupffer

Llamados también macrófagos estrellados, forman parte del sistema reticuloendotelial y son macrófagos

especializados localizados en los sinusoides hepáticos (18). Pueden activarse por factores intrínsecos y extrínsecos, como son las infecciones virales, consumo crónico de alcohol, depósitos de grasa y hierro, entre otros. Estos agravantes inducen daño parenquimatoso, por ende, iniciando un proceso inflamatorio que induce la fibrosis (19). Diversos estudios *in vitro* han demostrado que un ambiente celular en el cual predomina la activación de células de Kupffer promueve la activación y deposición de las células de Ito, predominando la expresión de los receptores de PDGF en las células estrelladas quiescentes (20) gracias a la producción de TGF- β 1 por parte de estos macrófagos (21). En la hemocromatosis primaria, el exceso de hierro induce la expresión de moléculas de adhesión intercelular (ICAM)-1 en las células parenquimatosas, facilitando la activación de las células de Ito y la deposición de colágeno en la MEC (22).

3.4 Células Parenquimatosas (Hepatocitos)

Los hepatocitos son las células funcionales del hígado, y son las que más sufren al momento de enfrentarse a agentes nocivos. El daño hepático crónico puede promover la apoptosis y bien la regeneración hepática gracias a diversos factores de crecimiento, aunque esta última se ve inhibida por los mecanismos mencionados a continuación. Los hepatocitos dañados liberan diversas especies reactivas de oxígeno y mediadores de la fibrosis que inducen la activación de las células de Ito y la subsiguiente fibrogenesis (23). En las infecciones

víricas y consumo crónico de etanol se ha encontrado una regulación a la baja de las vías de señalización Bcl-2 (24), y en patologías como la esteatohepatitis se ha visto un aumento de la apoptosis hepática mediada por receptores Fas-ligando, mostrando la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B) como vía de señalización de peligro celular (25). Los hepatocitos son los principales productores de metaloproteinasas de matriz (MMP-2 y MMP-3) y de los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de matriz (TIMP-1 y TIMP-2), moléculas envueltas en el proceso fibrótico (26). Recientemente se ha evidenciado el papel de los telómeros y la telomerasa en la fibrosis hepática, gracias al acortamiento de estos y la senescencia de las células parenquimatosas durante la etapa terminal (27). En la etapa final de la fibrosis, los hepatocitos hipóxicos producen cantidades exorbitantes de TGF- β 1, aumentando la fibrogénesis (28).

4. Señalización citoquinica

La cirrosis hepática es regulada por una serie de citoquinas caracterizadas por mediar la señalización, fibrogénesis y actividad de las células de Ito.

4.1 Interferones

Los interferones (IFN) son una familia de señalizadores extracelulares solubles. En respuesta a infecciones virales, los diversos leucocitos sintetizan interferón α (IFN- α) e interferón β (IFN- β), mientras que los linfocitos T secretan interferón γ (IFN- γ) para estimular y activar macrófagos circundantes (29). Estas moléculas son bien conocidas por su potente

actividad antivírica y potencial contra los antígenos. Se ha demostrado que los pacientes que han sido expuestos a IFNs presentan regresión de la fibrosis hepática, al parecer estimulando la apoptosis de las células de Ito (30). Por su parte, el IFN- γ induce reducción de la MEC *in vivo* al inhibir la actividad de las células de Ito por la vía de señalización TGF β 1/Smad3, puesto a que se reduce la producción de importantes componentes de esta como el colágeno, la laminina y el procolágeno tipo 1 (31). Sin embargo, la actividad exacta de cada IFN no es consistente, pues se han encontrado estudios con evidencia de efectos contrarios (32).

4.2 TNF- α

Es una citoquina con efectos proinflamatorios y actividad citotóxicas, en conjunto con la IL-1 e IL-6. En el cuerpo, es liberada en gran cantidad por macrófagos, monocitos, células de Kupffer y células estrelladas, y su rol es el de participar activamente en la síntesis de MEC, activando también las células de Ito. La TNF- α ha mostrado efectos antifibrogénicos en las células de Ito al reducir sus reservas de glutatión y provocar la inhibición de la expresión de los receptores de procolágeno α -1 en ratas (33). Sin embargo, los efectos de esta citoquina no se han clarificado del todo e inclusive presentan efectos paradójicos, ya que se ha demostrado que también pueden inducir apoptosis de las células de Ito (34). Así mismo, se ha demostrado que el TNF- α puede reducir la apoptosis espontánea de las células de Ito gracias a la regulación a la baja del factor p53 y regulando a la

alta factores antiapoptóticos como el Bcl-XL y el NF- κ B (35).

4.3 TGF- β

Sintetizado principalmente por distintos tipos de fibroblastos, incluyendo las células estrelladas, también puede ser secretada por las células parenquimatosas del hígado. La principal es TGF- β 1, la cual está en niveles pico en la cirrosis, y cuya función radica en la activación de las células de Ito (36), inhibir la degradación de la MEC (37) e inducir la apoptosis de las células parenquimatosas, haciéndola responsable de la reducción de tamaño presente en pacientes con daño hepático en etapa terminal (38).

4.4 PDGF

Es un factor de crecimiento polipeptídico, que al unirse a los receptores de membrana correspondientes de las células de Ito, activa moléculas y factores de transcripción que resultan en la activación de éstas (39), productos del daño de diversos factores químicos, así como la activación a la alza de moléculas que aumentan la densidad de la MEC (MMP-2 y MMP-9) y la inhibición de enzimas degradadoras de estas, como la colagenasa (40).

5. Interleucinas

Interleucinas antifibrogénicas:

Destaca la IL-10 al regular a la baja los efectos proinflamatorios y fibróticos del daño hepático (41), la IL -6 al promover la regeneración de hepatocitos gracias a la señalización Sistema de Activación Reticular-Proteína Activada por Mitógenos

(Ras-MAPL) y NF- κ B (42), promoviendo un ambiente óptimo para la supervivencia, y la IL-22 al inducir senescencia de las células de Ito (43).

Interleucinas profibrogénicas:

Producidas principalmente por las células de Kupffer, destaca la IL-1, capaz de estimular la producción de MMP-9 y MMP-13 por las células de Ito (44), y la IL-17, al regular a la alza factores anteriores como el TNF- α y el TGF- β 1, responsables de transductores de señal y activadores de transcripción (STAT)3, que induce la transformación de las células de Ito en miofibroblastos (45).

6. Fisiopatología de la cirrosis hepática

Las etiologías base para el desarrollo de la cirrosis hepática tienen en común el desarrollo del daño tisular crónico parenquimatoso y no parenquimatoso del hígado. A esto le sigue cierto nivel de reemplazo por tejido de soporte tipo colágeno, que brinde protección y soporte al órgano. En el caso de la cirrosis hepática, prevalece la sanación anormal del tejido dañado, y, por consiguiente, una deposición anómala de tejido fibroso (46). El empaquetamiento de tejido fibroso en el parénquima hepático es responsable del cambio arquitectónico del órgano, con la presencia de nódulos fibrosos visibles en la cápsula hepática, pérdida de matidez, irregularidad superficial y cambio de coloración, así como el encogimiento de este (47). Uno de los cambios más importante es a nivel vascular, en el cual, el acoplamiento y solapamiento del tejido fibroso superpuesto desvía el flujo sanguíneo

al hacer presión constante con el tejido vascular. Este “*shunt*” de la circulación portal y arterial hacia las venas centrales hepáticas compromete la capacidad de intercambio de solutos y demás macromoléculas y micromoléculas con el parénquima adyacente a través de los sinusoides. Los sinusoides hepáticos presentan endotelio fenestrado, el cual descansa en el tejido conectivo permeable (el espacio de Disse) donde residen las células estrelladas. En el otro lado del espacio de Disse residen células parenquimatosas. Cuando la cirrosis ocurre, el espacio de Disse se llena de tejido de cicatrización y se pierden las fenestraciones sinusoidales, lo que conlleva tanto a la pérdida por hipoxia de las células parenquimatosas como a la obstrucción del flujo sanguíneo hepático por la presión adyacente periférica a los lúmenes desde el exterior de los vasos sanguíneos presentes (48).

Desde el punto de vista histológico, este fenómeno presenta septas fibróticas vascularizadas que vinculan unos tractos portales con otros y las venas centrales, teniendo entonces islotes pancreáticos rodeados de tejido fibrótico. Esto tiene como consecuencia la disfunción hepática producto de la pobre perfusión sanguínea, así como el daño hepático subyacente por la etiopatogenia de base, un incremento en la presión intrahepática debido a la presión adyacente nodular ante la vasculatura hepática (dando como consecuencia la hipertensión portal, ya que hay un aumento significativo de la presión intraluminal necesaria para movilizar el flujo de sangre propio de la zona,

por consiguiente, se estanca la sangre y se manifiesta un efecto dominó con las vías que drenan previa a esta), y el posible desarrollo de carcinoma hepatocelular.

7. Presentaciones clínicas

La sintomatología principal de este fenómeno se ve vinculada a su manifestación principal, la hipertensión portal. Así mismo, resaltan mecanismos fisiopatológicos alusivos a la pérdida de parénquima. Los principales síntomas presentes en los pacientes cirróticos son:

Vasodilatación esplénica (esplenomegalia): Es producto del estancamiento de sangre hepático, lo que implica la necesidad de desviar la sangre a la circulación adyacente a esta, que viene siendo la propia del bazo a través de la vena esplénica, provocando esplenomegalia (hepatoesplenomegalia en la etapa inicial). Las várices esofágicas son producto de un mecanismo similar de estancación del drenaje venoso, esta vez afectando al esófago.

Vasoconstricción e hipoperfusión renal: Existen diversas etiologías: La disfunción circulatoria por infecciones bacterianas, hipovolemia secundaria a sangrado gastrointestinal y el uso excesivo de diuréticos, todas teniendo como consecuencia principal el síndrome hepatorenal. En este último, la hipoperfusión renal producto del fallo circulatorio y la disfunción cardíaca provocan la disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo, provocando la activación de mecanismos vasoconstrictores como el sistema

renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático, con el fin de aumentar la resistencia vascular periférica y mejorar la tasa de filtración glomerular.

Disfunción de la hemostasia: El daño parenquimatoso es constante, por ende, la pérdida de función celular hepática confiere la distintiva reducción de la síntesis de los factores de coagulación sintetizados en el hígado (fibrinógeno, protrombina, factores V, VII, IX, XI, XII) así como de los factores antitrombóticos (como la proteína C, proteína S y la antitrombina) (49). Las células endoteliales sinusoidales hepáticas sintetizan factor VIII y factor de von Willebrand. El desequilibrio entre ambos grupos es parejo inicialmente, pero en etapas terminales se inclina profundamente a la ausencia de los factores iniciales.

Hipoalbuminemia: El hígado es el principal productor de albúmina en el organismo, así como de las principales proteínas plasmáticas. Se notará una reducción llamativa de la presión coloidosmótica, facilitando la aparición de edema.

Ascitis, con posible evolución a anasarca: El estancamiento del flujo sanguíneo provoca el aumento de la presión hidrostática capilar, así como una disminución de la presión osmótica por la hipoalbuminemia, siendo ambos factores que favorecen el flujo de plasma en un gradiente positivo hacia el intersticio. La cantidad de líquido en las cavidades intersticiales satura la capacidad drenaje de los vasos linfáticos

adyacentes, por ende, estancándose también. La ascitis puede empeorar y convertirse en una edematización generalizada del organismo en algunos casos.

Cabeza de medusa (“Caput medusae”): Se origina de la formación portosistémica colateral cutánea de venas periumbilicales distendidas y engrosadas que irradian desde la región umbilical hacia el abdomen con tal de unirse a las venas sistémicas. La sangre de la circulación portal venosa se desvía a través de las venas umbilicales a las venas de la pared abdominal. (50). Es una manifestación cardinal de la cirrosis hepática.

Ictericia: Los pacientes desarrollan una acumulación significativa de la bilirrubina en las mucosas del organismo, principalmente la piel y la esclera, debido a la incapacidad de almacenamiento de dicha sustancia por el daño parenquimatoso o bien por su incapacidad de glucuronconjugación vía UDP-glucuronil transferasa del ácido glucurónico a moléculas hidrofóbicas pequeñas.

Carcinoma Hepatocelular: La cirrosis hepática es conocida como el principal factor de riesgo para el desarrollo de este cáncer, y es uno de los tumores de órganos sólidos más comunes a nivel mundial. La patogenia se origina en el desarrollo de nódulos regenerativos, con displasia celular, para luego tornarse en el carcinoma invasivo.

8. Diagnóstico

Las pruebas por imagen empleadas para el diagnóstico de cirrosis hepática son de poca sensibilidad, por lo que el diagnóstico final depende más que nada de la histología (biopsia hepática), a pesar de los avances en ultrasonografía, tomografía computarizada e imágenes por resonancia magnética. Sin embargo, su especificidad es superior cuando se conoce de una causa obvia que le da forma no homogénea a la textura hepática usualmente lisa, lóbulos agrandados, aparición de venas colaterales o esplenomegalia (51). Sin embargo, es necesaria la exclusión de otras patologías que presenten signos y síntomas similares. Así mismo, la obtención de imágenes normales no descarta la presencia de cirrosis hepática. Realmente, el papel de la imagenología radica en el seguimiento, cuantificación y estudio de la evolución de los signos viscerales del paciente.

Las tomografías computarizadas y las imágenes de resonancia magnética no son útiles para determinar la severidad de la cirrosis hepática (52), pero si se emplean con contraste y en modalidad helicoidal podrían brindar información subjetiva al momento de analizar lesiones vasculares (53). El uso de imágenes por resonancia magnética es objetivo al momento de examinar etiologías que también pueden complicarse en cirrosis hepática, como la hemocromatosis, ya que es efectiva para la determinación del contenido férrico a nivel hepático (54).

El *Fibroscan* es una técnica innovadora en la que se mide la capacidad elástica del tejido, gracias a la implementación de ondas elásticas de alta velocidad por vía intercostal. La velocidad de las ondas cortantes es determinada por ultrasonido de pulso y se correlaciona directamente con la rigidez hepática característica de la fibrosis, y, por consiguiente, de la cirrosis hepática (55). Es un elemento diagnóstico no invasivo de alta especificidad para el diagnóstico o exclusión de la cirrosis hepática.

La ultrasonografía es de gran utilidad ya que brinda información precisa sobre la arquitectura hepática, la cual se ve significativamente deteriorada en pacientes cirróticos, y es socioeconómicamente factible para los pacientes. Características como la modularidad y ecogenicidad aumentada son encontradas en la mayoría de los pacientes (56). El empleo de ultrasonografía convencional y ultrasonografía tipo Doppler en el diámetro de las venas portal y central son muy específicos para la detección de la hipertensión portal. A pesar de ser el primer estudio imagenológico empleado para el "screening" de la cirrosis hepática, posee una sensibilidad y especificidad menor que la de las imágenes por resonancia magnética y tomografías computarizadas (57).

El "gold standard" para el diagnóstico de la cirrosis hepática es la biopsia hepática, así como la evaluación gradual histológica de la fibrosis, pues permiten determinar la etapa en la que se encuentra el proceso fibrótico. La biopsia se caracteriza por bandas

gruesas de colágeno que dividen periféricamente los nódulos cirróticos redondeados. Es de saber que el muestreo de la biopsia presenta gran variabilidad entre las enfermedades hepáticas, usualmente empleado en una escala de 4 etapas (siendo la etapa número 4 la etapa cirrótica) (58). La biopsia hepática es guiada por vía percutánea, transyugular o laparoscópica radiográficamente guiada. Se deben de evitar las agujas de gran diámetro, puesto a que se ha demostrado que exponen a los pacientes a un mayor riesgo de sangrado. Un porcentaje muy bajo de pacientes (2-3%) requieren de administración hospitalaria por complicaciones del procedimiento, usualmente por hipotensión o dolor predominante, lo que asevera el poco riesgo presente en esta técnica diagnóstica. Estas complicaciones suelen ocurrir pasados los primeros 2 días de la toma de biopsia. La mortalidad por hemorragia es de 1 por cada 10,000-12,000 pacientes, pero es un poco más alta en pacientes cirróticos (59). Antiagregantes plaquetarios como las aspirinas y el clopidogrel deben parar de suministrarse al menos siete días antes de la toma de muestra por biopsia.

9. Tratamiento

La eliminación de los principales desencadenantes de la cirrosis ayuda a retardar la progresión de la fibrosis hepática, y en algunos casos, frenando su desarrollo hasta el punto en el que se evite la etapa terminal de cirrosis hepática. Se ha indicado en algunos casos que es posible revertir la cirrosis hepática de algunos pacientes, pero estos estudios presentan un alto grado

de variabilidad. El tratamiento tiene un enfoque muy personalizado en la sintomatología y la etiología de base, pero el tratamiento definitivo de la cirrosis hepática es el trasplante de hígado.

En el caso de la cirrosis alcohólica, los pacientes que logran la abstinencia logran ralentizar en cierta medida el avance de la hepatitis, desfavoreciendo la fibrogénesis y la descompensación (60). A pesar de ello, un par de semanas después de la abstinencia alcohólica la función hepática puede deteriorarse en cierto punto debido al efecto inmunosupresor del alcohol (61).

En el tratamiento de la cirrosis con base en el virus de la Hepatitis B, se ha demostrado que el empleo de inhibidores de nucleósidos y nucleótidos orales de la polimerasa del virus, a largo plazo, previenen las complicaciones de la etapa final de la cirrosis e inclusive hasta cierto punto prevenir o retardarla. Un estudio focalizado en el tratamiento con lamivudina durante 3 años en pacientes con el virus, demostró que el 73% (62) de los pacientes (8 de 11) presentaban reversión de la cirrosis, y que 436 de los 651 pacientes tratados por cirrosis con virus de la Hepatitis B como etiología de base tenían una reducción de más del 50% de la sintomatología clínica terminal (63).

Pacientes con cirrosis producto del virus de la Hepatitis C poseen un tratamiento basado en antivirales e interferones. El uso de este tipo de medicamentos reduce significativamente la

descompensación parenquimatosa, manteniendo hasta cierto punto una función hepática estable, y reduciendo la posibilidad del desarrollo del carcinoma hepatocelular entre un 40 y un 70% (64). En un metaanálisis reciente, 75 de las 153 cirrosis detectadas en base a biopsia demostraron cierto nivel de reversión de la fibrosis tras la realización de nuevas biopsias, gracias al empleo exitoso del tratamiento (65).

Como la cirrosis es considerada como la etapa avanzada de la hepatopatía fibrótica, y bien el tejido fibrótico se encuentra en un gran porcentaje recubriendo la superficie del hígado, es necesaria la intervención por vía quirúrgica para tratar muchas de las complicaciones adyacentes a la misma. El procedimiento de la derivación portosistémica intrahepática yugular (TIPS) es el más común, principalmente para tratar la inestabilidad hemodinámica ocasionada por la destrucción parenquimatosa. El hígado es un órgano altamente vascularizado y cuando el tejido parenquimatoso empieza a ser reemplazado por tejido fibrótico se crea presión en los vasos que se encuentran atravesando o desembocando en el hígado. La vena porta es el vaso más importante envuelto en este proceso, y el aumento de la presión sobre la periferia de la misma gracias a la nodularidad y aumento del tejido fibrótico es la hipertensión portal descrita previamente. La hipertensión portal es responsable de inducir las varices esofágicas e inducir hemorragias, principalmente de origen gastrointestinal, ya que la sangre

venosa no es capaz de fluir libremente por el hígado debido al aumento en el gradiente presión originado por la fibrosis (66). Gracias al TIPS, se logra establecer un "shunt" entre la vena porta y la vena hepática, esencialmente llevando sangre venosa no filtrada hacia la circulación sistémica, intentando disminuir el riesgo de hemorragia o formación de trombos. Sin embargo, este procedimiento incrementa el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática (67).

En el tratamiento de la ascitis, usualmente se espera que esta llegue al grado 3 para practicar la paracentesis (peritoneal) en combinación con la administración de albúmina intravenosa, y así poder drenar el exceso de plasma retenido en la cavidad abdominal y tratar la hipoalbuminemia, respectivamente. Por otra parte, el paciente debe ser instruido a una dieta hiposódica y prescribir un diurético para evitar el relapso (68). La paracentesis peritoneal permite la extracción de líquido de la región peritoneal, disminuyendo la presión ejercida sobre los órganos adyacentes a la vez que disminuye el riesgo de desarrollar peritonitis bacteriana espontánea (PBE). La PBE es una infección bacteriana, usualmente ocasionada por un bacilo aeróbico Gram negativo que deriva de la flora intestinal (68).

La encefalopatía hepática que se produce a raíz de la incapacidad del hígado de filtrar la sangre venosa puede ser tratada con la diálisis con albúmina. La diálisis con albúmina se realiza mediante el sistema de recirculación absorbente molecular

(MARS), el cual consiste en un sistema de tres circuitos. El primero es el circuito de sangre, el segundo es de la albúmina (en donde se encuentra una solución de albúmina) y el último abarca tanto una función de hemodiálisis como de hemofiltración. El MARS tiene la peculiaridad de cumplir la función de reestablecer la hemodinamia, y, en esencia, la purificación de la circulación de la toxina amoníaco mientras no se disturban los procesos metabólicos que están ocurriendo (69).

A pesar de los datos obtenidos sobre la reversibilidad del trastorno, no se ha podido definir correctamente la misma. La variabilidad de las diversas patologías de base, como la hepatitis autoinmune, la hemocromatosis y la esteatosis hepática han desarrollado cierto nivel de regresión después del tratamiento a largo plazo (70).

El tratamiento definitivo para la cirrosis hepática en estado terminal es el trasplante de hígado. Según la United Network of Organ Sharing, los trasplantes hepáticos indican buenas expectativas, pues la tasa de supervivencia en los pacientes receptores es de 5 años de supervivencia en el 70% de los casos y 8 años en el 61% (71). De la mano con el trasplante, se han desarrollado mejoras en los regímenes inmunosupresión para reducir la tasa de rechazo (72). Entre las problemáticas recurrentes tras trasplante hepático destacan como enfermedad renal y la hiperlipidemia, así como problemáticas tras el tratamiento inmunosupresor.

10. Conclusión

La cirrosis hepática es una patología de terminal que, a pesar de tener diversas etiologías, culmina en el mismo mecanismo fibrogénico. La sobreproducción de matriz extracelular en el parénquima hepático, el cual ha sufrido daño crónicamente, es el origen principal de las diversas manifestaciones clínicas presentes en los pacientes afectados.

En la actualidad, existen diferentes métodos diagnósticos para la detección y seguimiento de la cirrosis, y gracias a la experimentación científica, se ha llegado a terapias farmacológicas innovadoras que permitan la regresión de la fibrosis del paciente, y así evitar el trasplante hepático como medida única y terminal, y las complicaciones inmunosupresoras que éste puede traer. Esta es un área de posibles innovaciones en el futuro, así como el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos que permitan la identificación de la patología antes del daño fibrótico extenso.

Referencias bibliográficas

- 1- Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(6):85-91. doi:10.3238/arztebl.2013.0085
- 2- Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. *Korean J Intern Med.* 2017;32(2):213-228. doi:10.3904/kjim.2016.268
- 3- Naveau S, Perlemuter G, Balian A. Epidémiologie et histoire naturelle de la cirrhose [Epidemiology and natural

- history of cirrhosis]. *Rev Prat.* 2005;55(14):1527-1532.
- 4- Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update [published correction appears in *Hepatol Int.* 2008 Sep;2(3):395-6]. *Hepatol Int.* 2008;2(3):263-283. doi:10.1007/s12072-008-9080-3
- 5- Kumar A, Riely CA. Inherited liver diseases in adults. *West J Med.* 1995;163(4):382-386.
- 6- Scorza M, Elce A, Zarrilli F, Liguori R, Amato F, Castaldo G. Genetic diseases that predispose to early liver cirrhosis. *Int J Hepatol.* 2014; 2014:713754. doi:10.1155/2014/713754
- 7- Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:425-456. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130246
- 8- McGuire RF, Bissell DM, Boyles J, Roll FJ. Role of extracellular matrix in regulating fenestrations of sinusoidal endothelial cells isolated from normal rat liver. *Hepatology.* 1992;15(6):989-997. doi:10.1002/hep.1840150603
- 9- Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis.* 2001;21(3):351-372. doi:10.1055/s-2001-17556
- 10- Guo J, Friedman SL. Hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis.* 2007;27(4):413-426. doi:10.1055/s-2007-991517
- 11- Wight TN, Potter-Perigo S. The extracellular matrix: an active or passive player in fibrosis?. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;301(6):G950-G955. doi:10.1152/ajpgi.00132.2011
- 12- Elsharkawy AM, Oakley F, Mann DA. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. *Apoptosis.* 2005;10(5):927-939. doi:10.1007/s10495-005-1055-4
- 13- Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, et al. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology.* 2012;56(1):300-310. doi:10.1002/hep.25613/
- 14- Safadi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis--role of hepatic stellate cell activation. *MedGenMed.* 2002;4(3):27.
- 15- Mori T, Okanoue T, Sawa Y, Hori N, Ohta M, Kagawa K. Defenestration of the sinusoidal endothelial cell in a rat model of cirrhosis. *Hepatology.* 1993;17(5):891-897.
- 16- Deaciuc IV IV, D'Souza NB, Fortunato F, Hill DB, Sarphie TG, McClain CJ. Alcohol-induced sinusoidal endothelial cell dysfunction in the mouse is associated with exacerbated liver apoptosis and can be reversed by caspase inhibition. *Hepatol Res.* 2001;19(1):85-97. doi:10.1016/s1386-6346(00)00087-5
- 17- Xie G, Wang X, Wang L, et al. Role of differentiation of liver sinusoidal endothelial cells in progression and regression of hepatic fibrosis in rats. *Gastroenterology.* 2012;142(4):918-927.e6. doi:10.1053/j.gastro.2011.12.017
- 18- Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2001;161:III-151. doi:10.1007/978-3-642-56553-3
- 19- Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(46):7413-7420. doi:10.3748/wjg.v12.i46.7413

- 20- Friedman SL, Arthur MJ. Activation of cultured rat hepatic lipocytes by Kupffer cell conditioned medium. Direct enhancement of matrix synthesis and stimulation of cell proliferation via induction of platelet-derived growth factor receptors. *J Clin Invest.* 1989;84(6):1780-1785. doi:10.1172/JCI114362
- 21- Matsuoka M, Tsukamoto H. Stimulation of hepatic lipocyte collagen production by Kupffer cell-derived transforming growth factor beta: implication for a pathogenetic role in alcoholic liver fibrogenesis. *Hepatology.* 1990;11(4):599-605. doi:10.1002/hep.1840110412
- 22- Stål P, Broomé U, Scheynius A, Befrits R, Hultcrantz R. Kupffer cell iron overload induces intercellular adhesion molecule-1 expression on hepatocytes in genetic hemochromatosis. *Hepatology.* 1995 May;21(5):1308-16. doi:10.1002/hep.1840210514. PMID: 7737636.
- 23- Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis [published correction appears in *J Clin Invest.* 2005 Apr;115(4):1100]. *J Clin Invest.* 2005;115(2):209-218. doi:10.1172/JCI2428224-
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10937688/>
- 25- Ribeiro PS, Cortez-Pinto H, Solá S, et al. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(9):1708-1717. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.40009.x
- 26- García de León Mdel C, Montfort I, Tello Montes E, et al. Hepatocyte production of modulators of extracellular liver matrix in normal and cirrhotic rat liver. *Exp Mol Pathol.* 2006;80(1):97-108. doi:10.1016/j.yexmp.2005.03.008
- 27- Nault JC, Ningarhari M, Rebouissou S, Zucman-Rossi J. The role of telomeres and telomerase in cirrhosis and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(9):544-558. doi:10.1038/s41575-019-0165-3
- 28- Wiemann SU, Satyanarayana A, Tsahuridu M, et al. Hepatocyte telomere shortening and senescence are general markers of human liver cirrhosis. *FASEB J.* 2002;16(9):935-942. doi:10.1096/fj.01-0977com
- 29- Poynard T, Massard J, Rudler M, et al. Impact of interferon-alpha treatment on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: an overview of published trials. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33(10-11):916-922. doi:10.1016/j.gcb.2009.06.006
- 30- Poynard T, Massard J, Rudler M, et al. Impact of interferon-alpha treatment on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: an overview of published trials. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33(10-11):916-922. doi:10.1016/j.gcb.2009.06.006
- 31- Du S, Li H, Cui Y, et al. *Houttuynia cordata* inhibits lipopolysaccharide-induced rapid pulmonary fibrosis by up-regulating IFN- γ and inhibiting the TGF- β 1/Smad pathway. *Int Immunopharmacol.* 2012;13(3):331-340. doi:10.1016/j.intimp.2012.03.011
- 32- Saile B, Eisenbach C, Dudas J, El-Armouche H, Ramadori G. Interferon-gamma acts proapoptotic on hepatic stellate cells (HSC) and abrogates the antiapoptotic effect of interferon-alpha by an HSP70-dependant pathway. *Eur J Cell Biol.* 2004 Sep;83(9):469-76. doi:

- 10.1078/0171-9335-00409. PMID: 15540463.
- 33- Varela-Rey M, Fontán-Gabás L, Blanco P, López-Zabalza MJ, Iraburu MJ. Glutathione depletion is involved in the inhibition of procollagen alpha1(I) mRNA levels caused by TNF-alpha on hepatic stellate cells. *Cytokine*. 2007;37(3):212-217. doi:10.1016/j.cyto.2007.03.013
- 34- Taimr P, Higuchi H, Kocova E, Rippe RA, Friedman S, Gores GJ. Activated stellate cells express the TRAIL receptor-2/death receptor-5 and undergo TRAIL-mediated apoptosis. *Hepatology*. 2003;37(1):87-95. doi:10.1053/jhep.2003.50002
- 35- Saile B, Eisenbach C, Dudas J, El-Armouche H, Ramadori G. Interferon-gamma acts proapoptotic on hepatic stellate cells (HSC) and abrogates the antiapoptotic effect of interferon-alpha by an HSP70-dependant pathway. *Eur J Cell Biol*. 2004;83(9):469-476. doi:10.1078/0171-9335-00409
- 36- Wells RG, Kruglov E, Dranoff JA. Autocrine release of TGF-beta by portal fibroblasts regulates cell growth. *FEBS Lett*. 2004;559(1-3):107-110. doi:10.1016/S0014-5793(04)00037-7
- 37- Liu X, Hu H, Yin JQ. Therapeutic strategies against TGF-beta signaling pathway in hepatic fibrosis. *Liver Int*. 2006;26(1):8-22. doi:10.1111/j.1478-3231.2005.01192.x
- 38- Kirmaz C, Terzioglu E, Topalak O, et al. Serum transforming growth factor-beta1(TGF-beta1) in patients with cirrhosis, chronic hepatitis B and chronic hepatitis C [corrected] [published correction appears in *Eur Cytokine Netw*. 2004 Jul-Sep;15(3):272]. *Eur Cytokine Netw*. 2004;15(2):112-116.
- 39- Thieringer F, Maass T, Czochra P, et al. Spontaneous hepatic fibrosis in transgenic mice overexpressing PDGF-A. *Gene*. 2008;423(1):23-28. doi:10.1016/j.gene.2008.05.022
- 40- Martin IV, Borkham-Kamphorst E, Zok S, et al. Platelet-derived growth factor (PDGF)-C neutralization reveals differential roles of PDGF receptors in liver and kidney fibrosis. *Am J Pathol*. 2013;182(1):107-117. doi:10.1016/j.ajpath.2012.09.006
- 41- Chou WY, Lu CN, Lee TH, et al. Electroporative interleukin-10 gene transfer ameliorates carbon tetrachloride-induced murine liver fibrosis by MMP and TIMP modulation. *Acta Pharmacol Sin*. 2006;27(4):469-476. doi:10.1111/j.1745-7254.2006.00304.x
- 42- Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol*. 2010;22(5):347-352. doi:10.1093/intimm/dxq030
- 43- Kong X, Feng D, Wang H, et al. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology*. 2012;56(3):1150-1159. doi:10.1002/hep.25744
- 44- Gieling RG, Wallace K, Han YP. Interleukin-1 participates in the progression from liver injury to fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(6):G1324-G1331. doi:10.1152/ajpgi.90564.2008
- 45- Hara M, Kono H, Furuya S, Hirayama K, Tsuchiya M, Fujii H. Interleukin-17A plays a pivotal role in cholestatic liver fibrosis in mice. *J Surg Res*. 2013;183(2):574-582. doi:10.1016/j.jss.2013.03.025
- 46- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-

851. doi:10.1016/S0140-6736(08)60383-9
- 47- Heinz S, Braspenning J. Measurement of Blood Coagulation Factor Synthesis in Cultures of Human Hepatocytes. *Methods Mol Biol.* 2015;1250:309-316. doi:10.1007/978-1-4939-2074-7_23
- 48- Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol.* 2004;40(5):860-867. doi:10.1016/j.jhep.2004.03.007
- 49- Heinz S, Braspenning J. Measurement of Blood Coagulation Factor Synthesis in Cultures of Human Hepatocytes. *Methods Mol Biol.* 2015;1250:309-316. doi:10.1007/978-1-4939-2074-7_23
- 50- Sharma B, Raina S. Caput medusae. *Indian J Med Res.* 2015;141(4):494. doi:10.4103/0971-5916.159322
- 51- Martínez-Noguera A, Montserrat E, Torrubia S, Villalba J. Doppler in hepatic cirrhosis and chronic hepatitis. *Semin Ultrasound CT MR.* 2002;23(1):19-36. doi:10.1016/s0887-2171(02)90027-2
- 52- Ito K, Mitchell DG, Hann HW, Kim Y, Fujita T, Okazaki H, Honjo K, Matsunaga N. Viral-induced cirrhosis: grading of severity using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1999 Sep;173(3):591-6. doi:10.2214/ajr.173.3.10470885.
- 53- Choi D, Kim SH, Lim JH, et al. Detection of hepatocellular carcinoma: combined T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MRI versus combined CT during arterial portography and CT hepatic arteriography. *J Comput Assist Tomogr.* 2001;25(5):777-785. doi:10.1097/00004728-200109000-00018
- 54- Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, Davidoff A, Rijcken TH, Stark DD. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology.* 1999;212(1):227-234. doi:10.1148/radiology.212.1.r99j135227
- 55- Afdhal NH. Fibroscan (transient elastography) for the measurement of liver fibrosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2012;8(9):605-607.
- 56- Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology.* 1989;172(2):389-392. doi:10.1148/radiology.172.2.2526349
- 57- Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med.* 2001;20(2):99-104. doi:10.7863/jum.2001.20.2.99
- 58- Abdi W, Millan JC, Mezey E. Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med.* 1979;139(6):667-669.
- 59- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001;344(7):495-500. doi:10.1056/NEJM200102153440706
- 60- Runyon BA. Historical aspects of treatment of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis.* 1997;17(3):163-173. doi:10.1055/s-2007-1007195
- 61- Stickel F, Schuppan D, Hahn EG, Seitz HK. Cocarcinogenic effects of alcohol in hepatocarcinogenesis. *Gut.* 2002;51(1):132-139. doi:10.1136/gut.51.1.132
- 62- Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy.

- Gastroenterology. 2003;124(1):105-117. doi:10.1053/gast.2003.50013
- 63- Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1521-1531. doi:10.1056/NEJMoa033364
- 64- Everson GT. Management of cirrhosis due to chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2005;42 Suppl(1):S65-S74. doi:10.1016/j.jhep.2005.01.009
- 65- Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;122(5):1303-1313. doi:10.1053/gast.2002.33023
- 66- Narváez-Rivera RM, Cortez-Hernández CA, González-González JA, et al. Consenso Mexicano de Hipertensión Portal. *Rev Gastroenterol Mex.* 2013;78(2):92-113.
- 67- Patidar KR, Sydnor M, Sanyal AJ. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clin Liver Dis.* 2014;18(4):853-876. doi:10.1016/j.cld.2014.07.006
- 68- Román Vargas R. Ascitis. *Acta médica Perú.* 2007;24(1):34-39.
- 69- Tsipotis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin dialysis for liver failure: A systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22(5):382-390.
- 70- Fracanzani AL, Fargion S, Romano R, et al. Portal hypertension and iron depletion in patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology.* 1995;22(4 Pt 1):1127-1131. doi:10.1002/hep.1840220417
- 71- Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transpl.* 2004;10(7):886-897. doi:10.1002/lt.20137
- 72- Fung J, Kelly D, Kadry Z, Patel-Tom K, Eghtesad B. Immunosuppression in liver transplantation: beyond calcineurin inhibitors. *Liver Transpl.* 2005;11(3):267-280. doi:10.1002/lt.20373



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA MADRE Y MAESTRA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA

ANALES DE MEDICINA PUCMM

Guía para la Elaboración del Manuscrito de Publicación

El propósito de esta guía es ofrecer los requerimientos para la publicación de artículos de investigación en la revista de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.

Normas Generales

Los manuscritos que se someten a la revista pueden ser **reportes de caso, artículos originales o artículos de revisión.**

Los manuscritos que se someten no pueden haber sido publicados ni encontrarse actualmente en un proceso de evaluación en otra revista.

Los manuscritos deben remitirse de la siguiente manera:

- El manuscrito debe enviarse al correo analesdemedicina@pucmm.edu.do como un documento de Microsoft Word y debe escribirse a doble espacio en todas las secciones.
- El texto del manuscrito debe estar escrito en español o en inglés.
- Las tablas, figuras y gráficas deberán presentarse individualmente en hojas al final del manuscrito, con sus respectivos títulos y leyendas, enumeradas y a espacio doble. En el caso de las figuras, deberán obtenerse los permisos correspondientes para su uso, en caso de que no sean de la propia autoría de los autores. Se recomienda un máximo de 6 tablas/figuras/gráficas por artículo.
- Se espera que el manuscrito no contenga más de 2,500 palabras (reporte de caso), 4,000 palabras (artículo original) o 5,000 palabras (artículo de revisión), sin incluir el resumen analítico/abstract, referencias, tablas, figuras y gráficas.
- Las citas bibliográficas en el manuscrito deberán estar entre paréntesis y no como superíndices.

Se recomienda que los autores tomen en cuenta las listas de comprobación de artículos, disponibles en la Red EQUATOR (<https://www.equator-network.org/>).

A continuación, se presentan los requerimientos específicos para cada tipo de manuscrito.

Reporte de Caso

El contenido del reporte de caso es como se muestra a continuación:

- **Página de presentación.** La página de presentación contendrá la información básica del reporte de caso que aparecerá en la página inicial del documento. Debe de presentar:
 1. **Título:** preferiblemente conciso e informativo. Se recomienda entre 8 a 12 palabras, como máximo. No debe ser un título resumido o abreviado, sino el título completo del reporte de caso.
 2. **Autores:** se debe incluir sus nombres y afiliaciones. Todas las afiliaciones deben estar indicadas con letra superíndice minúscula después del nombre de cada autor.
 3. **Autor por correspondencia:** indicar claramente el autor determinado a manejar la correspondencia en todas las etapas de evaluación durante la publicación, así como después de ser publicado. Se debe asegurar de proporcionar la dirección de correo electrónico y de agregar datos de contacto actualizados.
 4. **Conteo de palabras.** No se incluyen en este conteo: resumen analítico (abstract), agradecimientos, leyendas y referencias.
- **Resumen** (tanto en español como en inglés) con sus palabras claves incluidas (3-5).
- **Introducción.** Breve revisión de la literatura sobre los antecedentes del reporte de caso.
- **Descripción del caso** (información del paciente, hallazgos clínicos, estudios diagnósticos, tratamiento, seguimiento y resultados).
- **Discusión.** Comparación/contraste con otros autores, implicaciones de los hallazgos.
- **Referencias bibliográficas** (10-15). Utilice las Recomendaciones ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors).

Artículo Original

El artículo original que se somete para publicación, tanto de estudios observacionales como experimentales, debe estar organizado en las siguientes secciones: introducción, métodos, resultados y discusión.

El contenido del manuscrito es como se muestra a continuación:

- **Página de presentación.**
 1. **Título:** preferiblemente conciso e informativo. Se recomienda entre 8 a 12 palabras, como máximo. No debe ser un título resumido o abreviado, sino el título completo del artículo.
 2. **Autores:** se debe incluir sus nombres y afiliaciones. Todas las afiliaciones deben estar indicadas con letra superíndice minúscula después del nombre de cada autor.
 3. **Autor por correspondencia:** indicar claramente el autor determinado a manejar la correspondencia en todas las etapas de evaluación durante la publicación, así como después de ser publicado. Se debe asegurar de proporcionar la dirección de correo electrónico y de agregar datos de contacto actualizados.
 4. **Fuente de financiamiento.**
 5. **Conteo de palabras.** No se incluyen en este conteo: resumen analítico (abstract), agradecimientos, leyendas y referencias.
 6. **Cantidad de figuras y tablas.**

- **Declaración de conflicto de intereses**
Puede descargar el modelo del ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors), disponible en el siguiente sitio de internet: <http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/conflict-of-interest-disclosure-forms/>. También puede redactar una comunicación tomando esta información de base.
- **Resumen analítico/Abstract.** Es una parte muy importante del manuscrito. Debe estar escrito de forma clara, con suficiente detalle, tanto en español como en inglés. Para algunos, éste es la carta de presentación del artículo, ya que muchos lectores se refieren a él para buscar más información sobre el estudio; en otros casos, este es la única información a la que tienen acceso algunos lectores. De esta manera, es imprescindible que esta sección refleje el contenido del artículo con la mayor precisión posible. Se recomiendan 200-250 palabras para los estudios descriptivos y los estudios observacionales; en el caso de ensayos clínicos o estudios experimentales se recomiendan 250-300 palabras. Deberá incluir: introducción, métodos, resultados, conclusión y palabras claves (3-5), estas últimas basadas en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) o Medical Subject Headings (MeSH).
- **Introducción.** Debe proveer de forma clara y precisa el contexto o los antecedentes del problema estudiado. Debe expresar el propósito o el objetivo del estudio o la hipótesis que se evalúa en el mismo. Utilice solo referencias que sean pertinentes y no incluya datos o conclusiones del trabajo que se está presentando en este artículo.
- **Métodos.** Debe incluir la información que estaba disponible cuando se escribió el protocolo del estudio. Si apareciera algún dato durante o después del estudio, deberá referirse en la sección de resultados. Su contenido incluye:
 1. **Diseño del estudio y participantes.** Describa el tipo de estudio, población y muestreo (si aplica), así como también los criterios de inclusión y de exclusión. Es importante explicar cómo se midieron estos criterios y su relevancia para el estudio.
 2. **Variabes.** Especifique las variables de la investigación, así como también los cuestionarios, equipos y métodos utilizados para su medición. Si alguno de los métodos ha sido tomado de otros estudios, ofrezca las referencias adecuadas.
 3. **Procedimientos de recolección.** Describa los procedimientos realizados para encontrar, seleccionar, extraer y resumir los datos obtenidos, con suficiente detalle como para que se puedan reproducir los resultados.
 4. **Análisis estadístico.** Debe detallarse lo suficiente como para que cualquier lector pueda tomar la información original y verificar los resultados que se reportan. Mencione el paquete estadístico utilizado, el tipo de análisis realizado (univariado, bivariado, multivariado, etc.), y los métodos utilizados (medidas de resumen, pruebas de hipótesis, intervalos de confianza, etc.)
 5. **Consideraciones éticas.** Especifique si la investigación fue aprobada por un comité de bioética, así como también la forma en que se respetaron los principios bioéticos.
- **Resultados.** Los resultados deben presentarse en un orden lógico. Utilice tablas y/o gráficas. Presente los resultados más importantes al inicio. No describa todos los resultados de las tablas o de las gráficas en el texto, refiérase solo a los más relevantes. Es

importante presentar los datos relativos y las cifras absolutas relacionadas. No presente los mismos datos en tablas y en gráficas.

- **Discusión.** Debe presentar los aspectos novedosos y más relevantes del estudio y las conclusiones que se derivan de esta investigación a la luz del contexto en el que se realizó. No debe detallar ninguna información que ha sido presentada en la introducción ni en la sección de resultados. Puede ser beneficioso iniciar con un breve resumen de los datos y luego tratar de explicar estos hallazgos, comparar/contrastar con la literatura existente, declarar las limitantes del estudio y las fortalezas. Es importante que se describan las implicaciones de estos hallazgos para futuras investigaciones, para la práctica clínica o para la salud pública.
- **Agradecimientos (opcional).** Se pueden indicar los nombres completos de las personas o instituciones, así como sus contribuciones específicas al proyecto (si aplica).
- **Referencias.** Debe incluir al menos 15 referencias. Utilice las Recomendaciones ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors).

Artículo de Revisión

El contenido del artículo de revisión es como se muestra a continuación:

- **Página de presentación**

La página de presentación contendrá la información básica del artículo que aparecerá en la página inicial del documento. Debe de presentar:

1. **Título:** preferiblemente conciso e informativo. Se recomienda entre 8 a 12 palabras, como máximo. No debe ser un título resumido o abreviado, sino el título completo del artículo.
2. **Autores:** se debe incluir sus nombres y afiliaciones. Todas las afiliaciones deben estar indicadas con letra superíndice minúscula después del nombre de cada autor.
3. **Autor por correspondencia:** indicar claramente el autor determinado a manejar la correspondencia en todas las etapas de evaluación durante la publicación, así como después de ser publicado. Se debe asegurar de proporcionar la dirección de correo electrónico y de agregar datos de contacto actualizados.
4. **Conteo de palabras.** No se incluyen en este conteo: resumen analítico (abstract), agradecimientos, leyendas y referencias.

- **Resumen**

Incluye una descripción de los temas cubiertos y/o una idea general del artículo. Esta es la información inicial que el lector revisará. Debe de ser preciso e informativo, tanto en español como en inglés. Se recomienda que este incluya entre 200-250 palabras. Inmediatamente después del resumen, proporcione 3-5 palabras clave, evitando términos plurales y conceptos múltiples (evite, por ejemplo, "y", "de"). Estas palabras clave se utilizarán para fines de indexación basados en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) o Medical Subject Headings (MeSH).

- **Abreviaturas (opcional)**

Puede definir las abreviaturas que no son estándar en este campo en una nota al pie que se colocará en la primera página del artículo. Tales abreviaturas que son inevitables en el resumen deben definirse en su primera mención allí, así como en la nota al pie. Asegure la consistencia de las abreviaturas a lo largo del artículo.

- **Tabla de contenido (opcional)**

Puede incluir una tabla (o índice) de contenido que facilite al lector la organización del texto y debe indicar la página por sección o título del artículo.

- **Cuerpo del artículo**

Debe señalar y diferenciar cada acápite del cuerpo del artículo: los títulos o secciones en negrita, y subtítulos o subsecciones en letra cursiva. Además, se recomienda dividir el artículo en secciones claramente definidas y numeradas en orden secuencial (1.1, 1.2, etc.), sin incluir el resumen. Se sugiere seguir el siguiente esquema general:

1. **Introducción:** Incluye una descripción del tema y antecedentes relevantes de la revisión del tema.
2. **Desarrollo:** Representa 70-90% de todo el texto.
3. **Conclusión:** Establece las implicaciones de los hallazgos e identificar posibles nuevos campos de investigación.

- **Agradecimientos (opcional)**

Se pueden indicar los nombres completos de las personas o instituciones, así como sus contribuciones específicas al manuscrito (si aplica).

- **Referencias**

Debe incluir por lo menos 25 referencias. Utilice las Recomendaciones ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors).

Referencias bibliográficas

- Nature. Formatting guide.
- Mayer P. Guidelines for writing a Review Article. Plant Science Center. 2009.
- Axinthe D. International Journal of Machine Tools and Manufacture. Elsevier. 2017.
- Villatoro Villar M. Importancia de los reportes de caso. Guía para su diseño y elaboración. Revista de Sanidad Militar. 2017.
- Organización Panamericana de la Salud. Instrucciones para los autores y pautas para la presentación de manuscritos. Revista Panamericana de Salud Pública.

