

Contribuciones del IMSS a la medicina mundial. Pasado, presente y futuro

Instituto Mexicano del Seguro Social



**Contribuciones del IMSS
a la medicina mundial.
Pasado, presente y futuro**

FOTO DE LA PORTADA

Detalle del Mural “Evolución y futuro de la Medicina en México” de José Chávez Morado (1958), ubicado en la fachada del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, narra la historia de la medicina en México, desde la época prehispánica hasta la era espacial.

Chávez Morado es uno de los máximos exponentes del muralismo mexicano. Esta obra es en especial importante pues utiliza cantera de tres colores para crear un alto relieve y combina técnicas de arquitectura y muralismo.

El fragmento que ilustra la portada de este libro, narra el nacimiento de la medicina institucional a la luz del escudo nacional. Se muestra a un médico en plena acción diagnóstica, al personal de salud en la administración de vacunas orales y al pueblo que acude dubitativo a recibir atención. Lo anterior enmarcado por una serpiente que representa por igual el conocimiento, la sabiduría y al mismo Quetzalcóatl.

Comentario del Dr. Rodolfo Rivas Ruiz

Contribuciones del IMSS a la medicina mundial. Pasado, presente y futuro

Instituto Mexicano del Seguro Social

Instituto Politécnico Nacional
— México —

Contribuciones del IMSS a la medicina mundial.

Pasado, presente y futuro

Instituto Mexicano del Seguro Social

Primera edición, 2018

D.R. © 2017

Instituto Politécnico Nacional

Luis Enrique Erro s/n

Unidad Profesional “Adolfo López Mateos”

Zacatenco, Deleg. Gustavo A. Madero

CP 07738, México, DF

Dirección de Publicaciones

Revillagigedo 83, Centro

Deleg. Cuauhtémoc

CP 06070, México, DF

ISBN 978-607-414-611-0

Impreso en México / *Printed in Mexico*

<http://www.publicaciones.ipn.mx>

COLABORADORES EDITORIALES

Mtro. Tuffic Miguel Ortega
DIRECTOR GENERAL

Dr. José de Jesús Arriaga Dávila
DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola
TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN,
INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD

Dr. Fabio Abdel Salamanca Gómez
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Mtra. Carla Martínez Castuera Gómez
COORDINACIÓN GENERAL DE LA PUBLICACIÓN

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

APOYO EDITORIAL

Dr. Mario Alberto Rodríguez Casas

DIRECTOR GENERAL

Dr. Luis Alfonso Villa Vargas

SECRETARIO DE EXTENSIÓN E INTEGRACIÓN SOCIAL

Dr. Juan Silvestre Aranda Barradas

SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

Dr. Eleazar Lara Padilla

SECRETARIO EJECUTIVO COFAA

Mtro. Adán Cruz Bencomo

DIRECTOR DE PUBLICACIONES

Agradecimiento

Al CONACYT por el apoyo otorgado al IMSS para la publicación de este libro y la celebración del Seminario *Contribuciones del IMSS a la medicina mundial. Presente, pasado y futuro.*

Autores

Adán Valladares Salgado

Investigador de la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica,
Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda,
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Alejandro Reyes Fuentes

Investigador jubilado del IMSS

Alfonso Martín Cueto Manzano

Jefe de la Unidad de Investigación Biomédica 02,
UMAE Hospital de Especialidades,
Centro Médico Nacional de Occidente

Alfredo Gallegos Cigarroa

Investigador jubilado del IMSS

Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Titular de la Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud

Ana Gabriela Gallardo Hernández

Investigadora de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades
Metabólicas

Ana Leticia Salcedo Rocha

Investigadora de la Unidad de Investigación Social Epidemiológica
y de Servicios de Salud, Guadalajara

Ana María Salinas Martínez

Jefa de la Unidad de Investigación Epidemiológica
y en Servicios de Salud, Monterrey

Ángel Guerra Márquez

Director del Banco Central de Sangre,
Centro Médico Nacional La Raza

Arturo Fajardo Gutiérrez

Jefe de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de
Pediatria, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Beatriz González Yebra

Investigadora de la Unidad de Investigación,
Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, Guanajuato

Carolina Elizabeth Medina Escobedo

Directora de Educación e Investigación en Salud, UMAE Hospital de
Especialidades, Centro Médico Nacional Ignacio García Téllez, Mérida,
Yucatán

Christian Guerra Araiza

Investigador de la Unidad de Investigación Médica en Farmacología

Cleto Álvarez Aguilar

Coordinador Auxiliar Médico de Investigación en Salud,
Delegación Michoacán

Constantino III Roberto López Macías

Investigador de la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica

Dulce María Hernández Hernández

Jefa de Área, División de Mejora a la Gestión de los Servicios de Salud,
Coordinación de Políticas en Salud

Elsa de la Chesnaye Caraveo

Investigadora de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades
Metabólicas

Emma Rosa Vargas Daza

Investigadora de la Unidad de Investigación Epidemiológica
y en Servicios de Salud, Querétaro

Enrique Villarreal Ríos

Jefe de la Unidad de Investigación Epidemiológica
y en Servicios de Salud, Querétaro

Evangelina González Figueroa

Investigadora de la Unidad de Investigación en Epidemiología
Clínica, Hospital Regional No. 1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro

Fabio Abdel Salamanca Gómez

Coordinador de Investigación en Salud

Fernando Calzada Bermejo

Investigador de la Unidad de Investigación Médica en Farmacología

Fernando Guerrero Romero

Jefe de la Unidad de Investigación Biomédica, Durango

Francisco Antonio Blanco Favela

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Inmunología

Gabriel Guízar Sahagún

Investigador de la Unidad de Investigación Médica
en Enfermedades Neurológicas

Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Investigador de la Unidad de Investigación Médica
en Enfermedades Neurológicas

Gabriela Morali de la Brena

Jefa de la Unidad de Investigación Médica
en Farmacología

Gerardo Martínez Aguilar

Investigador de la Unidad de Investigación Biomédica, Durango

Gloria María Molina Salinas

Jefa de la Unidad de Investigación Biomédica, Yucatán

Haydeé Rosas Vargas

Jefa de la Unidad de Investigación Médica
en Genética Humana

Héctor Mayani Viveros

Jefe de la Unidad de Investigación Médica
en Enfermedades Oncológicas

Hermelinda Salgado Ceballos

Investigadora de la Unidad de Investigación Médica
en Enfermedades Neurológicas

Hortensia Reyes Morales

Directora del Centro de Información para Decisiones
en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud Pública

Ignacio Madrazo Navarro

Investigador jubilado del IMSS

Irene Montalvo Velarde

Química jubilada del IMSS

Iris Angélica Feria Romero

Investigadora de la Unidad de Investigación Médica
en Enfermedades Neurológicas

Itzel Onofre Escutia

Administradora del Centro de Investigación Biomédica de Michoacán (CIBIMI)

Javier Eduardo García de Alba

Jefe de la Unidad de Investigación Social, Epidemiológica
y de Servicios de Salud, Guadalajara

Javier Vargas Villarreal

Director del Centro de Investigación Biomédica del Noreste (CIBIN)

Jefferson Voltaire Proaño Narváez

Investigador de la Unidad de Investigación Médica
en Enfermedades Neurológicas

Jorge Escobedo de la Peña

Jefe de la Unidad de Investigación en Epidemiología
Clínica, Hospital Regional No. 1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro

Jorge Salmerón Castro

Investigador jubilado del IMSS
Jefe de Unidad Académica en Investigación Epidemiológica,
Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud,
Facultad de Medicina, UNAM

José de Jesús Arriaga Dávila

Director de Prestaciones Médicas

José Domingo Méndez Francisco

Investigador de la Unidad de Investigación Médica
en Enfermedades Metabólicas

José Efrén Israel Grijalva Otero

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas

José Ramón Paniagua Sierra

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas

José Sánchez Corona

Director del Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO)

Juan Antonio Giménez Scherer

Investigador de la Unidad de Investigación Médica en Inmunología

Julio Roberto Reyes Leyva

Director del Centro de Investigación Biomédica de Oriente (CIBIOR)

Karla Moreno Tamayo

Investigadora de la Unidad de Investigación en Epidemiología
y Servicios de Salud, Área Envejecimiento

Kathrine Jauregui Renaud

Jefa de la Unidad de Investigación Médica en Otoneurología

Katia Gallegos Carrillo

Investigadora de la Unidad de Investigación Epidemiológica
y en Servicios de Salud, Morelos

Laura Cortés Sanabria

Investigadora de la Unidad de Investigación Biomédica 02,
UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente

Lidia Martínez González

Investigadora de la Unidad de Investigación Epidemiológica
y en Servicios de Salud, Querétaro

Liliana Galicia Rodríguez

Investigadora de la Unidad de Investigación Epidemiológica
y en Servicios de Salud, Querétaro

Marcelino Hernández Valencia

Encargado de la Unidad de Investigación Médica
en Enfermedades Endocrinas

Mardia Guadalupe López Alarcón

Jefa de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición

Margarita Díaz Flores

Investigadora de la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica,
Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda,
Centro Médico Nacional Siglo XXI

María Adelina Jiménez Arellanes

Investigadora de la Unidad de Investigación Médica en Farmacología

María Cristina Revilla Monsalve

Jefa de la Unidad de Investigación Médica
en Enfermedades Metabólicas

María del Carmen García Peña

Investigadora jubilada del IMSS
Directora de Investigación, Instituto Nacional de Geriátrica

María Guadalupe Campos Lara

Investigadora jubilada del IMSS

María Elena Medrano Ortiz de Zárate

Investigadora jubilada del IMSS Sociedad Mexicana de Endocrinología

María Eugenia Chavarría Olarte

Encargada de la Unidad de Investigación Médica
en Medicina Reproductiva

María Victoria Goycochea Robles

Investigadora de la Unidad de Investigación
en Epidemiología Clínica, Hospital Regional
No. 1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro

Mariela Bernabé García

Investigadora de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición

Mario Alberto Rodríguez Casas

Director General del Instituto Politécnico Nacional

Martha Rodríguez Morán

Investigadora de la Unidad de Investigación Biomédica, Durango

Mauricio Salcedo Vargas

Investigador de la Unidad de Investigación Médica
en Enfermedades Oncológicas

Miguel Cervantes Alfaro

Investigador jubilado del IMSS

Miguel Cruz López

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica,
Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda,
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Moisés Mercado Atri

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Endocrinología Experimental

Myriam Altamirano Bustamante

Investigadora de la Unidad de Investigación Médica
en Enfermedades Metabólicas

Onofre Muñoz Hernández

Comisionado Nacional de Arbitraje Médico,
Secretaría de Salud

Paola García de la Torre

Investigadora de la Unidad de Investigación Médica
en Enfermedades Neurológicas

Patricia Campos Bedolla

Investigadora de la Unidad de Investigación Médica
en Enfermedades Neurológicas

Paula Ramírez Palacios

Investigadora de la Unidad de Investigación Epidemiológica
y en Servicios de Salud, Morelos

Rafael Medina Navarro

Director del Centro de Investigación Biomédica de Michoacán

Renata Saucedo García

Investigadora de la Unidad de Investigación Médica
en Enfermedades Endocrinas

Ricardo Pérez Cuevas

Director del Centro de Investigación en Sistemas de Salud,
Instituto Nacional de Salud Pública

Roberto López Macías

Investigador de la Unidad de Investigación Médica
en Inmunoquímica

Roberto Manuel Cedillo Rivera

Investigador jubilado del IMSS

Rodolfo Rivas Ruiz

Coordinador de Programa Médico, Centro de Adiestramiento
e Investigación Clínica, Coordinación de Investigación en Salud

Rosalinda Sánchez Arenas

Investigadora de la Unidad de Investigación en Epidemiología
y Servicios de Salud, Área Envejecimiento

Rosana Pelayo Camacho

Investigadora del Centro de Investigación
Biomédica de Oriente (CIBIOR)

Salvador Villalpando Hernández

Investigador jubilado del IMSS
Director del Área de Vigilancia de la Nutrición,
Instituto Nacional de Salud Pública

Sandra Orozco Suárez

Investigadora de la Unidad de Investigación Médica
en Enfermedades Neurológicas

Sergio Sánchez García

Jefe de la Unidad de Investigación Epidemiológica
y en Servicios de Salud, Área Envejecimiento

Svetlana Doubova

Jefa de la Unidad de Investigación Epidemiológica
y en Servicios de Salud, CMN Siglo XXI

Teresa Apresa García

Investigadora de la Unidad de Investigación Médica
en Enfermedades Oncológicas

Teresa Juárez Cedillo

Investigadora de la Unidad de Investigación en Epidemiología
Clínica, Hospital Regional No. 1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro

Tuffic Miguel Ortega

Director General del Instituto Mexicano del Seguro Social

Víctor Granados García

Investigador de la Unidad de Investigación en Epidemiología
y Servicios de Salud, Área Envejecimiento

Vilma Carolina Bekker Méndez

Jefa de la Unidad de Investigación Biomédica
en Inmunología e Infectología, Hospital de Infectología, CMN La Raza

Verónica Vallejo Ruiz

Investigadora del Laboratorio de Biología Molecular y Virología,
Centro de Investigación Biomédica de Oriente (CIBIOR)

Yvonne Nicole Flores Leonard

Jefa de la Unidad de Investigación Epidemiológica
y en Servicios de Salud, Morelos

Contenido

PRÓLOGO	23
PRESENTACIÓN.....	27
INTRODUCCIÓN	
LA INVESTIGACIÓN INSTITUCIONAL A TRAVÉS DE LA HISTORIA.....	29
<i>José de Jesús Arriaga Dávila</i>	
<i>Ana Carolina Sepúlveda Vildósola</i>	
EL SEMINARIO	37
La investigación en genética y genómica.....	39
<i>Haydeé Rosas Vargas</i>	
<i>Fabio A. Salamanca Gómez</i>	
Células troncales en el IMSS: de la investigación biomédica a la aplicación clínica	45
<i>Héctor Mayani Viveros</i>	
<i>Rosana Pelayo Camacho</i>	
<i>Ángel Guerra Márquez</i>	
Publicaciones del IMSS y su impacto en la ciencia nacional.....	61
<i>Onofre Muñoz Hernández</i>	
<i>Ana Carolina Sepúlveda Vildósola</i>	
La investigación del IMSS en el desarrollo de vacunas.....	69
<i>Constantino III Roberto López-Macías</i>	

La investigación en nutrición en la mejoría de la salud poblacional	81
<i>Mardía G. López Alarcón</i>	
<i>Salvador Villalpando Hernández</i>	
<i>Mariela Bernabé García</i>	
<i>Irene Montalvo Velarde</i>	
Diagnóstico molecular del cáncer.....	91
<i>Mauricio Salcedo Vargas</i>	
<i>Dulce María Hernández Hernández</i>	
<i>María Elena Medrano Ortiz de Zárate</i>	
<i>Teresa Apresa García</i>	
<i>Beatriz González Yebra</i>	
Estudios de intervención en Nefrología.....	111
<i>Laura Cortés Sanabria</i>	
<i>Alfonso M. Cueto Manzano</i>	
<i>José Ramón Paniagua Sierra</i>	
La investigación en la evaluación y mejoras en la calidad de la atención médica.....	129
<i>Svetlana V. Doubova</i>	
<i>Hortensia Reyes Morales</i>	
<i>Ricardo Pérez Cuevas</i>	
<i>Onofre Muñoz Hernández</i>	
LOGROS Y CONTRIBUCIONES EN EL ÁREA BIOMÉDICA.....	143
Centro de Investigación Biomédica de Michoacán (CIBIMI).....	145
<i>Rafael Medina Navarro</i>	
<i>Cleto Álvarez Aguilar</i>	
Centro de Investigación Biomédica del Noreste (CIBIN)	155
<i>Javier Vargas Villarreal</i>	
Centro de Investigación Biomédica de Oriente (CIBIOR).....	163
<i>Julio Roberto Reyes Leyva</i>	
<i>Verónica Vallejo Ruiz</i>	
Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO)	169
<i>José Sánchez Corona</i>	

Unidad de Investigación Biomédica en Durango	179
<i>Fernando Guerrero Romero</i>	
<i>Gerardo Martínez Aguilar</i>	
<i>Martha Rodríguez Morán</i>	
Unidad de Investigación Médica en Inmunología	189
<i>Francisco A. Blanco Favela</i>	
<i>Juan Antonio Giménez Scherer</i>	
Unidad de Investigación Biomédica en Inmunología e Infectología La Raza	195
<i>Vilma Carolina Bekker Méndez</i>	
Unidad de Investigación Médica en Farmacología	203
<i>Gabriela Morali de la Brena</i>	
<i>María Guadalupe Campos Lara</i>	
<i>Fernando Calzada Bermejo</i>	
<i>Miguel Cervantes Alfaro</i>	
<i>Christian Guerra Araiza</i>	
<i>María Adelina Jiménez Arellanes</i>	
Unidad de Investigación Médica en Yucatán.....	213
<i>Gloria María Molina Salinas</i>	
<i>Carolina Elizabeth Medina Escobedo</i>	
<i>Roberto Manuel Cedillo Rivera</i>	
LOGROS Y CONTRIBUCIONES EN EL ÁREA EPIDEMIOLÓGICA: TEMAS CLÍNICOS Y DE SERVICIOS DE SALUD	221
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica HGR No. 1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro	223
<i>Jorge Escobedo de la Peña</i>	
<i>María Victoria Goycochea Robles</i>	
<i>Lubia Velázquez López</i>	
<i>Evangelina González Figueroa</i>	
<i>Teresa Juárez Cedillo</i>	
<i>Oswaldo Sinoé Medina Gómez</i>	
<i>Ignacio Pineda del Águila</i>	

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI	241
<i>Arturo Fajardo Gutiérrez</i>	
Unidad de Investigación Epidemiológica y de Servicios de Salud, Área Envejecimiento	253
<i>Sergio Sánchez García</i>	
<i>María del Carmen García Peña</i>	
<i>Víctor Granados García</i>	
<i>Rosalinda Sánchez-Arenas</i>	
<i>Karla Moreno Tamayo</i>	
Unidad de Investigación Social Epidemiológica y de Servicios de Salud en Guadalajara.....	261
<i>Javier E. García de Alba</i>	
<i>Ana Leticia Salcedo Rocha</i>	
Unidad de Investigación Epidemiológica y de Servicios de Salud en Monterrey.....	267
<i>Ana María Salinas Martínez</i>	
Unidad de Investigación Epidemiológica y de Servicios de Salud en Morelos.....	275
<i>Yvonne N. Flores Leonard</i>	
<i>Katia Gallegos Carrillo</i>	
<i>Paula Ramírez Palacios</i>	
<i>Jorge Salmerón Castro</i>	
Unidad de Investigación Epidemiológica y de Servicios de Salud en Querétaro	285
<i>Enrique Villarreal Ríos</i>	
<i>Liliana Galicia Rodríguez</i>	
<i>Emma Rosa Vargas Daza</i>	
<i>Lidia Martínez González</i>	
LOGROS Y CONTRIBUCIONES EN EL ÁREA MÉDICA.....	293
Unidad de Investigación Médica en Bioquímica.....	295
<i>Margarita Díaz Flores</i>	
<i>Adán Valladares Salgado</i>	
<i>Miguel Cruz López</i>	

Unidad de Investigación Médica en Endocrinología Experimental.....	301
<i>Moisés Mercado Atri</i>	
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas.....	313
<i>Marcelino Hernández Valencia</i>	
<i>Renata Saucedo García</i>	
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas.....	323
<i>María Cristina Revilla Monsalve</i>	
<i>José Domingo Méndez Francisco</i>	
<i>Myriam Altamirano Bustamante</i>	
<i>Elsa de la Chesnaye Caraveo</i>	
<i>Ana Gabriela Gallardo Hernández</i>	
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas.....	331
<i>Israel Grijalva Otero</i>	
<i>Ignacio Madrazo Navarro</i>	
<i>Sandra Orozco Suárez</i>	
<i>Gabriel Guízar Sabagún</i>	
<i>Gabriel Manjarrez Gutiérrez</i>	
<i>Hermelinda Salgado Ceballos</i>	
<i>Iris A. Feria Romero</i>	
<i>Jefferson V. Proaño Narváez</i>	
<i>Paola García de la Torre</i>	
<i>Patricia Campos Bedolla</i>	
Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva.....	341
<i>María Eugenia Chavarría Olarte</i>	
<i>Alfredo Gallegos Cigarroa</i>	
<i>Alejandro Reyes Fuentes</i>	
Unidad de Investigación Médica en Otoneurología	
<i>Kathrine Jáuregui Renaud.....</i>	351
REFLEXIONES FINALES.....	359
La importancia de la colaboración y la formación en investigación clínica: el IMSS y el IPN	361
<i>Rodolfo Rivas Ruiz</i>	
Visión hacia el futuro de la investigación en el IMSS.....	371
<i>Ana Carolina Sepúlveda Vildósola</i>	
<i>Fabio Abdel Salamanca Gómez</i>	

Prólogo

*La idea de que uno puede empezar algo de la nada,
libre del pasado o sin deuda alguna a otros,
no podría estar más equivocada.*

Karl Popper

La historia, al igual que la investigación, es resultado de un proceso de construcción colectiva que implica trabajo, reflexión y humildad. Por lo tanto, hacer un recuento histórico de la investigación científica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), no puede sino ser un homenaje a los valores y personas que por 75 años han participado en dichos procesos, dando vida y sentido a esta Institución.

En las siguientes páginas encontraremos razones, anécdotas y hechos narrados por distintas voces que honran los fundamentos de objetividad y neutralidad de la ciencia. Las voces, inclusivas y diversas, por momentos se tornan femeninas, jóvenes o polémicas, pero en conjunto nos van llevando de la sorpresa a la duda y de la admiración al orgullo. A lo largo de todos los capítulos que conforman este libro, podremos conocer importantes contribuciones que los trabajadores del IMSS han hecho en el área de la investigación en salud. Por ejemplo, sabremos de la participación que nuestros investigadores han tenido para desarrollar y validar vacunas para hacer frente al rotavirus, la salmonela o la influenza.

Para efectos de ordenamiento y consistencia, este libro se dividió en dos partes. La primera incluye ocho capítulos elaborados para el seminario de investigación conmemorativo de los 75 años del IMSS, y la segunda despliega un recuento más amplio sobre otros temas de investigación que no fueron incluidos en el seminario y que refieren los logros y las contribuciones desde las áreas biomédica, epidemiológica, tanto clínica como en servicios de salud, y médica.

Además del trabajo sobre vacunas, entre los temas que se abordan en la primera parte están el reporte de resultados de estudios genéticos para entender la epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda en niños; la investigación sobre células troncales y el establecimiento de un banco certificado de cordón umbilical, que opera bajo estándares internacionales para hacer trasplantes; los resultados

de la investigación para conocer la composición de la leche materna, la selección ideal de suplementos nutricios para niños en situación de salud comprometida y el desarrollo de fortificadores para la nutrición, así como la realización de estudios para mejorar la calidad de atención a través de intervenciones educativas, por mencionar algunos ejemplos.

La segunda parte del libro tiene la intención de presentar un mapa sobre la manera como está organizada la investigación en el IMSS: en centros y unidades de investigación distribuidos en toda la geografía nacional que realizan investigación en salud con diferentes enfoques y contribuyen a la formación de recursos humanos.

Así, nueve capítulos presentan destacadas contribuciones que algunos Centros y Unidades de Investigación han hecho desde el área biomédica. Por ejemplo, el Centro de Investigación Biomédica del Noreste (CIBIN) destaca el papel que tuvo aportando la evidencia científica que el gobierno federal utilizó para normar la disminución de plomo en las gasolinas y establecer una vigilancia más estrecha en las fábricas que usan este metal. Por otra parte, el Centro de Investigación Biomédica de Oriente (CIBIOR) informa de la investigación que se realiza para buscar biomarcadores de diagnóstico temprano, desarrollar anticancerígenos y modelos de terapia personalizada con equipo de alta tecnología. Desde otra perspectiva, en la Unidad de Investigación Médica de Yucatán se han identificado nuevos compuestos de origen natural con efectos antiparasitarios, hepatoprotectores, antituberculosos y semisintéticos activos sobre cepas resistentes. Algunos de estos compuestos han sido objeto de revisión de novedad para evaluar su potencial de protección intelectual y patentamiento. Es de destacar que en varios de estos capítulos, los Centros y Unidades de Investigación hacen referencia de su papel como nicho regional para la formación de nuevos científicos. De manera permanente, los Centros y Unidades de Investigación del IMSS, tienen estudiantes de licenciatura y posgrado desarrollando sus tesis en las líneas de investigación institucional. Nada más el Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO) ha permitido la formación y titulación de 442 estudiantes de maestría y doctorado en los últimos 30 años.

Seguidos de esos nueve capítulos, se presentan otros siete que incluyen las contribuciones de la investigación del IMSS desde la perspectiva epidemiológica. En este campo, la investigación en el área de envejecimiento ha sido novedosa y muy relevante por el enfoque multidisciplinario que se emplea y por el grado de vulnerabilidad que esta creciente población tiene. Por ejemplo, en torno a la línea

de investigación que se tiene sobre depresión, se han logrado hacer correlaciones con una serie de factores sociales, demográficos, clínicos, de estilos de vida, de uso de servicios y genéticos, entre otros. Otro ejemplo destacable es el Estudio de cohorte de trabajadores de la salud (ECTS) que se realiza en la Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud Morelos. Éste es un estudio de investigación longitudinal hecho con trabajadores del sector salud y sus familiares para evaluar prospectivamente una serie de hipótesis sobre la relación entre ciertos estilos de vida y la incidencia de algunas patologías de gran relevancia en el panorama epidemiológico de las enfermedades crónicas en México: obesidad, enfermedad hepática, diabetes, osteoporosis, daño renal y desórdenes mentales, entre otras. En la última etapa de reclutamiento que se hizo para este estudio, participaron 10 729 personas, aportando información que, al analizarla, continuará enriqueciendo la investigación epidemiológica del IMSS.

Los cinco capítulos que continúan, esbozan algunos de los logros en materia de investigación médica. En este campo, el IMSS goza de amplio prestigio internacional en temas que vale la pena destacar. Por ejemplo, fue pionero a nivel mundial, el trabajo que se hizo en trasplante de células y tejidos neurales al cerebro para la regeneración del sistema nervioso central para tratar la enfermedad de Parkinson. También fue muy trascendental el desarrollo de una propuesta farmacológica en reemplazo de una terapia quirúrgica para el tratamiento de la neurocisticercosis, así como la generación de evidencia científica sobre la capacidad del sistema nervioso central para remielinizar sus axones de forma espontánea después de una lesión traumática de médula espinal.

Hacia el final se incluyen dos capítulos que ofrecen la reflexión y visión sobre el rumbo de la investigación en el IMSS. El primero aborda el tema de la formación en investigación clínica, y menciona los distintos esfuerzos que, por casi 30 años, se han hecho buscando que los médicos se formen en investigación clínica; además, subraya el éxito que el último proyecto ha tenido: la maestría en Investigación Clínica, que se impulsó hace siete años en el Centro de Adiestramiento e Investigación Clínica del IMSS, en alianza con el Instituto Politécnico Nacional (IPN). Debido a la modalidad de enseñanza *in situ* en los hospitales y a la formación simultánea de varios médicos de un mismo servicio clínico, esta maestría ha tenido mayor impacto en la generación de un ambiente propicio para desarrollar investigación clínica en los hospitales del IMSS, aun después de que los médicos terminan su formación. El capítulo finaliza al trazar una clara trayectoria para el desarrollo y la formación de nuevas generaciones de investigadores del IMSS.

El capítulo final versa sobre la visión hacia el futuro y presenta, de manera sintética, los avances que ha tenido la investigación institucional. Además, plantea los retos, tareas pendientes y las alianzas estratégicas que el IMSS tiene de frente a este tiempo de cambios.

No es difícil imaginar que detrás de cada capítulo y contribución que se reporta en este libro, hay muchas personas, ideas, intentos y errores involucrados, por lo que no me resta más que invitar a la revisión completa o por partes de esta publicación para... dejarse sorprender por el inagotable conocimiento que hay detrás de la investigación en salud que se realiza en el IMSS.

Por último, hago patente mi reconocimiento a todas las personas que día con día hacen equipo en nuestros centros de trabajo para generar investigación, a quienes impulsan la investigación desde las áreas administrativas y a nuestro instituto hermano, el Politécnico Nacional, por facilitar la asociación para hacer realidad esta publicación.

Mtro. Tuffic Miguel Ortega
Director General del IMSS
Agosto, 2018

Presentación

El potencial de desarrollo de las personas y las sociedades está, en buena medida, determinado por la interacción entre la educación y la salud. En el plano personal, esa relación se traduce en bienestar si se orienta a la consecución de una mente educada y un cuerpo sano. En referencia a la sociedad, dicha correlación puede tener alcances masivos cuando se establece entre instituciones públicas enfocadas en los temas de educación y salud.

En este contexto, para el Instituto Politécnico Nacional (IPN) ha sido un honor recibir la invitación del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) para emprender este proyecto de colaboración editorial y participar, así, en la celebración de los 75 años del IMSS, haciendo un recuento de las contribuciones científicas que el Instituto ha hecho a la medicina.

La edición de este libro significó una doble oportunidad: por un lado, sirvió como ejercicio de reconocimiento mutuo, y por otro, como incentivo para afianzar la vinculación que ha existido entre el IMSS y el IPN. El reconocimiento nos ha hecho identificar retos y compromisos comunes por la condición de instituciones fundacionales que tenemos, por nuestra orientación de servicio público y porque la educación y la salud son esenciales para el bienestar individual y colectivo. La unión entre nuestras instituciones no es tan evidente para quien no las conoce en su interior; sin embargo, tiene un buen historial y abundantes resultados.

Parte de este historial tiene que ver con que una importante porción de nuestros estudiantes de medicina, enfermería, nutrición y trabajo social, entre otros, terminan su formación profesional en el IMSS al obtener allí sus primeras experiencias prácticas. En los últimos cinco años, 1231 pasantes politécnicos estuvieron en el IMSS, y 3401 médicos hicieron su internado en ese Instituto. A nivel de posgrado, es de resaltar que entre el 2014 y el presente año, 373 médicos egre-

saron de los cursos de especialización en urgencias médicas, y 570 médicos del programa de especialidades para los servicios rurales, todos ellos avalados por el IPN. Este último programa merece especial mención, pues es único en su tipo y resultó de un acuerdo que el IMSS y el IPN alcanzaron tras identificar necesidades muy particulares de formación médica en zonas rurales de nuestro país.

Además de los alumnos del área de la salud, en el IMSS terminan también su formación numerosos estudiantes politécnicos del área de Ciencias, a través de la investigación y proyectos de tesis que se llevan a cabo en los Centros y Unidades de Investigación del IMSS. En los últimos cinco años, 334 de estos alumnos recibieron apoyo económico complementario para sus estudios por parte del IMSS.

Especial mención merece también la relación que existe por la maestría en Ciencias de la Salud con orientación en Investigación Clínica, pues en los últimos cinco años ha logrado graduar a 60 médicos especialistas que tienen su base laboral en áreas de atención médica de los hospitales del IMSS. Así, el impulso que el IMSS le ha dado a este programa, le ha colocado como la sede externa de esta maestría más consolidada y productiva del IPN. Finalmente, también es muy destacable la vinculación que se estableció por medio del convenio suscrito en el año 2016, que permite a los estudiantes politécnicos darse de alta como derechohabientes del IMSS.

Estos ejemplos son contundentes para mostrar la trascendencia del vínculo que existe entre el Instituto Mexicano del Seguro Social y el Instituto Politécnico Nacional, por lo que, al agradecer la oportunidad de participar en la celebración de esta querida y notable Institución de nuestro país, ratificamos nuestra misión. Acciones de colaboración como ésta, hacen honor a nuestro lema y nos permiten seguir poniendo siempre: “La técnica al servicio de la Patria”.

¡Enhorabuena al Instituto Mexicano del Seguro Social!

Dr. Mario Alberto Rodríguez Casas
Director General del IPN
Agosto, 2018

Introducción

La investigación Institucional a través de la historia

José de Jesús Arriaga Dávila y Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

La investigación en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) comenzó en 1943, cuando los directivos del Instituto tuvieron la visión de que ésta era el complemento necesario para la asistencia médica de calidad. Los doctores Ignacio Morones Prieto y Bernardo Sepúlveda fueron los pioneros de esta idea, y a partir de ellos, un gran número de médicos y personal del equipo de salud del IMSS han contribuido al desarrollo de la investigación.

En sus inicios, la investigación se realizaba de manera aislada en diferentes departamentos, pero con la fundación del Centro Médico Nacional en 1961 y, de manera simultánea, en el Hospital de Ginec Obstetricia No. 1 con el doctor Luis Castelazo Ayala, se empezó a propiciar un ambiente académico y de investigación científica integrada para dar origen a las primeras líneas de investigación del Instituto. La primera línea de investigación constituida fue la de Biología de la Reproducción. En esta línea se tuvieron logros tan importantes como la invención de la “minipíldora”, que era una pequeña dosis de un progestágeno; este hallazgo se publicó en 1966.

Con estos antecedentes, el doctor Jorge Martínez Manatou le propuso al entonces director general, doctor Morones Prieto, formalizar la investigación en el IMSS, y en 1966 se creó el Departamento de Investigación Científica (DIC) en el Centro Médico Nacional bajo la dirección del mismo doctor Martínez Manatou.

El almacén anexo al antiguo Hospital de Oncología fue el espacio que se acondicionó como centro de investigación. Con recursos del IMSS y con el apoyo de la Fundación Ford (al 50%) se equipó el DIC; la primera compra fue un microscopio electrónico. El compromiso de trabajo en el Centro era la vinculación de la investigación biomédica con la atención a la salud.

El DIC estaba entonces conformado por ginecólogos, endocrinólogos, patólogos y bioquímicos principalmente, y poco a poco se fueron incorporando otras especialidades médicas, como Inmunología, Farmacología y Genética, esta última localizada en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, donde se impartió el primer curso de especialización de Genética Médica en América Latina, y se fueron delimitando las diferentes áreas de investigación.

Los trabajos del doctor Silvestre Frenk frente al Departamento de Endocrinología del Hospital de Pediatría del CMN, propiciaron la vinculación entre la investigación biomédica y la clínica, con los estudios sobre las malformaciones congénitas. Esta vinculación constituye lo que ahora se conoce como medicina traslacional, en la cual la investigación biomédica y médica repercute en la mejora de la atención del paciente.

La evolución de la investigación en el IMSS ha continuado desde entonces con altas y bajas, pero siempre con la tendencia a superarse. En 1970 se fundó la revista *Archivos de Investigación Médica* con la intención de difundir la investigación del IMSS, siendo el primer editor el propio doctor Martínez Manatou. En esa década de los setenta del siglo pasado, el doctor José Luis Mateos Gómez fortaleció la relación del DIC con las áreas de atención médica e inició la descentralización de la investigación al crear Centros de Investigación Biomédica en Monterrey y Guadalajara.

Luego, a principios de los años ochenta del siglo xx, el doctor Arturo Zárate Treviño estableció vínculos con otras instituciones de investigación del país, fortaleciendo la investigación colaborativa nacional. A finales de esa década, siendo director de Investigación el doctor Ignacio Madrazo, su colega Luis Benítez Bibriesca, editor de *Archives of Medical Research*, órgano de difusión de la investigación en el IMSS, propició la internacionalización de la revista al transformarla en una revista en inglés. En la década de 1990, con la creación del Centro Médico Nacional Siglo XXI, el doctor Onofre Muñoz estableció la creación de las Unidades de Investigación en Epidemiología, situadas en los Hospitales de los Centros Médicos.

La investigación científica en el IMSS creció a tal grado, que actualmente cuenta con cinco Centros y 41 Unidades de Investigación Médica, Biomédica, Epidemiológica y de Servicios de Salud en todo el país. En 1992, la DIC se transformó en la actual Coordinación de Investigación en Salud, dirigida desde el año 2009 por el doctor Fabio Salamanca Gómez. A partir del año 2001, la Coordinación de Investigación en Salud depende de la Unidad de Educación, Investigación en Políticas de Salud, que actualmente dirige la doctora Ana Carolina Sepúlveda Vildósola.

A partir del año 2005, las principales áreas del conocimiento en que el Instituto ha contribuido a la investigación científica mundial son, en primer lugar, la medicina interna general, seguida de la medicina experimental, la inmunología, la genética, la cirugía, la salud medioambiental y ocupacional, la oncología, la endocrinología, la reumatología, la farmacología y la hematología (figura 1).



Figura 1. Veinticinco principales áreas del conocimiento en que el IMSS ha contribuido (2005-2017).

En los últimos seis años, el Instituto ha tenido avances importantes, siendo reconocido en el año 2017 por SCIMAGO como la tercera institución mexicana que realiza investigación científica, y la novena en América Latina. La productividad científica se incrementó en 25% en los últimos seis años con respecto al número total de publicaciones, 27% en las que se publican en revistas indizadas y 32% en las que lo hacen en revistas con factor de impacto, y durante el primer semestre del año 2018, este incremento se elevó a 40% (figura 2).

El número de investigadores de tiempo completo se mantuvo estable: 253, pero en junio del año 2018 pasaron a 260. En contraste, la plantilla de investigadores clínicos (personal médico y de enfermería que adicionalmente realiza actividades de investigación) se incrementó en 46.3%, pasando de 173 en 2012, a 224 en 2018 (figura 3). La pertenencia al Sistema Nacional de Investigadores de CONACYT es de 81% para investigadores de tiempo completo, y de 68% para investigadores clínicos.

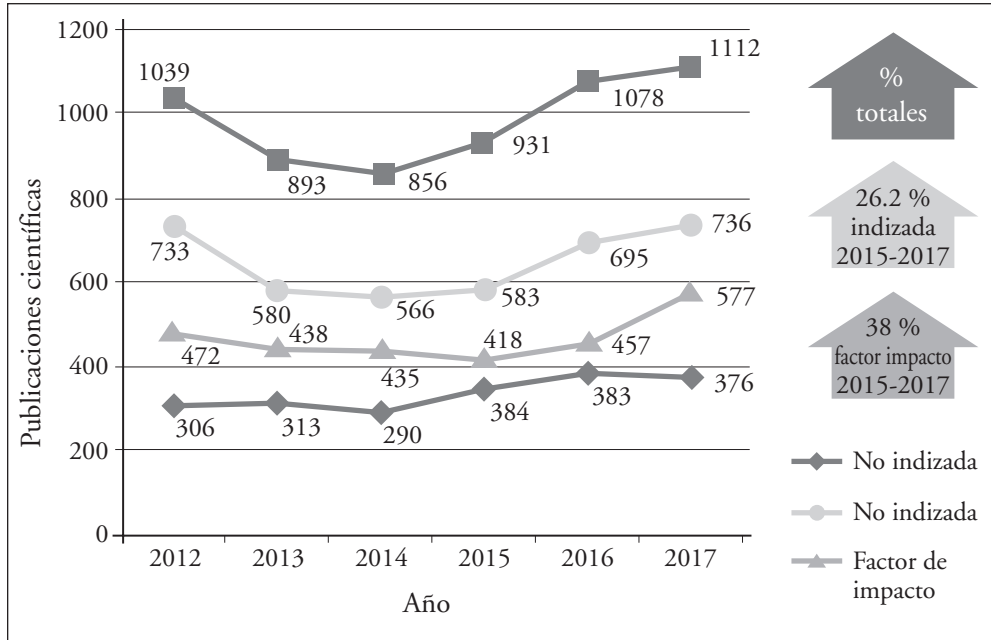


Figura 2. Publicaciones científicas con adscripción institucional (2012-2017).

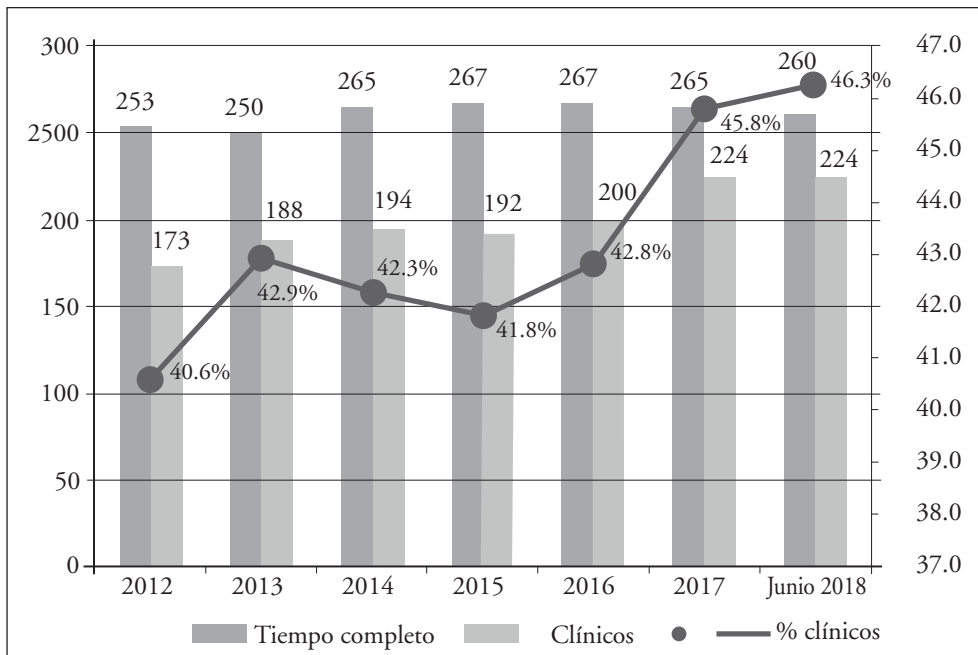


Figura 3. Número de investigadores con adscripción institucional (2012-2018).

En el último sexenio se han realizado cambios importantes que permitirán a la Institución mantenerse a la vanguardia y cumplir su misión institucional: coadyuvar a resolver los problemas de salud de sus derechohabiente. Por ello, se reorientaron los temas prioritarios de la investigación hacia los 10 padecimientos que ocasionan el mayor gasto en la atención médica institucional, a saber: las enfermedades cardiovasculares y circulatorias, la diabetes mellitus, el cáncer, los desórdenes mentales y del comportamiento, las lesiones no intencionales, las enfermedades neurológicas, las musculoesqueléticas, las digestivas, las de los órganos de los sentidos y las respiratorias crónicas, así como investigación relativa a la prevención primaria, secundaria y terciaria de las enfermedades como parte del modelo preventivo de enfermedades crónicas que recientemente implementó el Instituto con el fin de iniciar el paradigma de atención de uno de atención al daño a uno de prevención de las enfermedades.

Asimismo, las convocatorias de financiamiento con fondos institucionales favorecieron a los protocolos de investigación que atienden los temas prioritarios antes descritos, o que abordan temas de prevención primaria, secundaria o terciaria de las enfermedades.

La formación y capacitación continua de nuestros investigadores ha sido prioritaria, logrando la formación de 437 maestros y 156 doctores en Ciencias Médicas en los últimos cinco años. Particular impulso ha tenido la formación en investigación clínica, mediante el Programa de Diplomado y Maestría en Investigación Clínica avalado por el Instituto Politécnico Nacional a partir del año 2011. En la figura 4 se puede observar el crecimiento que ha tenido en el sexenio 2012-2018. Además, cuatro investigadores de tiempo completo y un investigador clínico han acudido a hacer estancias cortas de capacitación en el extranjero, y se ha tenido la visita de un profesor extranjero.

La vinculación con otras instituciones que realizan investigación ha sido fundamental para lograr productos de alta calidad. El IMSS cuenta actualmente con convenios de colaboración con instituciones nacionales, como la UNAM, el Instituto Politécnico Nacional, la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y la Universidad Autónoma del Estado de Yucatán, así como con instituciones internacionales de alto renombre, como el Instituto Pasteur, la Universidad de Stanford, la Universidad de California campus Los Ángeles (UCLA) y la Red BactiVac de la Universidad de Birmingham en Reino Unido para la investigación en vacunas.

Además, actualmente se desarrollan proyectos de investigación con financiamiento internacional en colaboración con la Universidad de Alberta, Canadá,

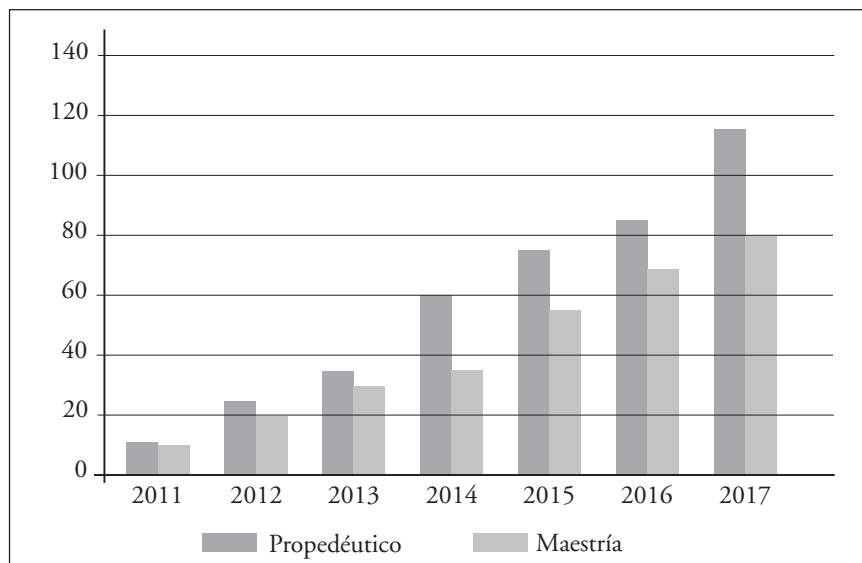


Figura 4. Personal formado en investigación clínica (programa avalado por el Instituto Politécnico Nacional).

la Red Universitaria sobre Salud (University Health Network, UHN) de Toronto, Canadá, la Universidad de Columbia, Nueva York, la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York, la Universidad Davis de California y la Clínica Mayo, entre otras.

Un gran logro del sexenio 2012-2018 es la implementación de la Unidad Habilitada predictamen en el año 2016. Esta Unidad permite al Instituto formalizar convenios de colaboración con la industria farmacéutica y emitir el predictamen de protocolos de investigación en un proceso homologado con COFEPRIS para garantizar la seguridad y los derechos de los participantes. A la fecha, esta Unidad Habilitada predictamen ha firmado 47 convenios y emitido 20 predictámenes para estudios fases I, III y IV, principalmente en las áreas de investigación cardiovascular y oncológicas.

Para el Instituto resulta una gran oportunidad poder participar en estudios clínicos y preclínicos de nuevos medicamentos a nivel mundial, ya que nos permite tener una representatividad genética en estos estudios, es una fuente de financiamiento externa para la Institución y sus investigadores, pero, lo más importante, acerca medicamentos innovadores para la atención de nuestros pacientes. Para impulsar esta colaboración con la industria farmacéutica se han firmado dos convenios, uno en el año 2014 en materia de investigación clínica con COFEPRIS, que

en el año 2017 se amplió con AMIIF, CANIFARMA, ANAFAM y la Secretaría de Hacienda y Crédito Público.

En el año 2017, la normatividad nacional con respecto a los Comités de Investigación y Ética tuvo una modificación, requiriendo una división en Comité de Investigación con registro ante COFEPRIS, y un Comité de Ética con registro en CONBIOÉTICA. Para este último se requirió como requisito que todos los miembros recibieran una capacitación específica. Al primer semestre del año 2018, el Instituto contaba con registro ante COFEPRIS de su Comité Nacional y 88 Comités Locales de Investigación, y ante CONBIOÉTICA del Comité Nacional y 54 Comités Locales, siendo la Institución con mayor avance al respecto.

Dos grandes logros para la investigación institucional durante este periodo fueron el incremento, en el año 2017, de 50% en el financiamiento institucional hacia la investigación, así como, en el año 2018, el Programa de Reconocimiento a la Excelencia en Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico, que incentiva y premia a los investigadores con una productividad científica alta y de alta calidad, que forman recursos humanos para la investigación, y que consiguen fondos económicos institucionales o externos para la investigación. En esa convocatoria, 11 investigadores obtuvieron el reconocimiento económico.

En congruencia con las tendencias mundiales en investigación, el Instituto está favoreciendo también la investigación traslacional e interdisciplinaria a través de tres estrategias: la primera es la creación de redes de investigación integradas por investigadores de diversas categorías contractuales y formación académica que tienen intereses comunes. Actualmente contamos ya con 11 redes de investigación en todo el país en temas como cáncer de mama, enfermedad renal crónica, obesidad, virus del papiloma humano, enfermedad vascular cerebral, envejecimiento, hipertensión, depresión y enfermedad de Parkinson; 788 investigadores pertenecen a estas redes, con 254 protocolos de investigación registrados y 33 financiamientos. Como un ejemplo exitoso de estas redes de investigación está el Programa Código Infarto, que surgió de la red de estudio de enfermedades cardiovasculares, y cuya implementación ha permitido al Instituto mejorar significativamente la calidad y oportunidad de la atención de los pacientes con infarto agudo al miocardio, reduciendo la mortalidad de 21 a 9%, con una reducción de dos días de terapia intensiva, uno de hospitalización y 10 días de incapacidad, con un estimado de ahorro a la Institución de más de 50 millones de pesos.

La segunda estrategia es la reestructura del Grupo de Análisis de Resultados Exitosos en la Investigación (GAREI), integrando a titulares de Unidad y Coordi-

nadores normativos tomadores de decisiones para identificar aquellos resultados de las publicaciones científicas de personal institucional que potencialmente sean aplicables en la atención médica.

La tercera estrategia se refiere a la creación de Unidades de Investigación: la Unidad de Investigación en Enfermedades Hemato-oncológicas (Centro Médico Nacional La Raza) y la Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas (Centro Médico Nacional de Occidente).

Por último, la Unidad de Análisis y Síntesis de la Evidencia Científica permite, en colaboración con COCHRANE, realizar estudios de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos para la toma de decisiones clínicas.

En los últimos seis años, el Instituto ha registrado 30 revelaciones de invención, de las cuales cinco procedieron a patente (una ya fue otorgada y cuatro están aún en trámite), tres procedieron para registro en INDAUTOR (dos otorgados y uno en trámite) y cinco fueron dadas de baja por sus autores. En los últimos dos años, la División de Gestión e Innovación ha otorgado capacitación a 937 personas.

Otros cambios realizados en estos años han sido la modernización acorde con instituciones de investigación internacionales, de los criterios de calificación curricular de los investigadores y de los indicadores de desempeño de la Coordinación, de las Delegaciones y de las UMAE. En lo que respecta a la divulgación de la productividad científica, se continuó con la organización anual de los Foros Regionales (Norte y Sur) y del Foro Nacional de Investigación, con la presentación de un total de 7394 trabajos de investigación y 12 587 participantes en los últimos seis años. La Revista *Archives of Medical Research* se posicionó como la revista científica más importante de México, alcanzando el cuartil 1 en su área de conocimiento.

Sin duda, el Instituto Mexicano del Seguro Social es una institución sólida también en materia de investigación científica. Algunas de las aportaciones científicas más importantes de nuestros investigadores se presentan en los siguientes capítulos.

El fortalecimiento de la investigación por parte del Instituto Mexicano del Seguro Social ha significado un notable logro al fomentar su descentralización y desconcentración con la creación de las Unidades de Investigación y de cinco Centros de Investigación Biomédica a lo largo y ancho del país.

Esta generosa Institución, que atiende a 80 millones de derechohabientes y cuya brillante trayectoria alcanza su septuagésimo quinto aniversario, requiere que se siga manteniendo en los años por venir una visión en la cual la investigación constituya un eje prioritario que contribuya a mejorar la atención médica centrada en el paciente.

El Seminario

La investigación en Genética y Genómica

Haydeé Rosas Vargas y Fabio A. Salamanca Gómez

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) tiene el notable privilegio en América Latina de haber creado la primera Unidad de Investigación Médica en Genética Humana y el primer curso de especialización en Genética Médica en el año de 1969, bajo los auspicios de la División de Posgrado e Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, donde se alojó la Unidad que pertenecía al Departamento de Investigación Científica bajo la dirección del doctor Salvador Armendares Sagrera.

Cabe señalar que un mérito destacable de la Unidad es que desde sus inicios ha permitido una fructífera interacción multi e interdisciplinaria entre médicos, odontólogos, químicos, biólogos, psicólogos, antropólogos y enfermeras. Adicionalmente, desde sus inicios la Unidad ha favorecido una estrecha vinculación entre la investigación desarrollada en el laboratorio y la atención a la salud de los derechohabientes.

En este sentido, se ha podido determinar el componente genético en la mortalidad y la morbilidad en un hospital pediátrico, la cual estableció que 33% de la patología correspondía a factores genéticos. De la misma manera se ha informado sobre la frecuencia de alteraciones cromosómicas y de malformaciones congénitas en recién nacidos consecutivos.

En relación con el desarrollo de la citogenética, el trabajo de la Unidad ha tenido una importante repercusión internacional si se considera el número de citas que estos trabajos han alcanzado en la literatura del campo. El primero, publicado en la revista *Nature*, correspondió a una investigación sobre el efecto que la desnutrición tiene sobre la estructura cromosómica.

Varias áreas de interés se han explorado: se han desarrollado nuevas metodologías para la exploración cromosómica que han sido ampliamente utilizadas en muchos laboratorios en el mundo; se han descrito nuevos síndromes cromosómicos ocasionados por alteraciones del número o de la estructura cromosómica, incluyendo cromosomas 6 en anillo, la trisomía parcial 2p como consecuencia de una translocación balanceada (2p-; 15q+) el hallazgo de un ser humano con 44 cromosomas y la descripción de un paciente con 49 cromosomas y un complemento gonosómico xxxyy.

Se ha estudiado ampliamente el panorama de las alteraciones cromosómicas en las neoplasias, particularmente en el retinoblastoma, el efecto mutagénico de algunas drogas y el efecto de la inhalación de sustancias volátiles en niños y adolescentes. Desde el punto de vista genético y genómico, se han estudiado diversos tipos de cáncer, la obesidad, el retraso mental, las cardiopatías congénitas, el envejecimiento y las enfermedades monogénicas.

Se han realizado contribuciones en el campo de la citogenética molecular utilizando técnicas como la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) y la hibridación genómica comparada (CGH), que han permitido hacer contribuciones importantes en el estudio de portadoras de distrofia muscular de Duchenne, la identificación de aberraciones cromosómicas subteloméricas asociadas al retraso mental idiopático y la detección de pacientes con síndromes de microdeleciones con sondas locus específicas.

Desde hace algunos años se ha desarrollado la tecnología de microarreglos de ADN aplicados al estudio del cáncer de mama, epigenética de la obesidad y más recientemente en leucemia linfoblástica aguda y tumores del sistema nervioso central, con un enfoque especial en la búsqueda de marcadores genéticos.

En este sentido, ninguna patología causa una impresión tan inmediata y aguda como el cáncer. En la época actual se ha incrementado la frecuencia de las neoplasias como un reflejo de cambios en el estilo de vida que, a través de factores ambientales, disparan cambios celulares, bioquímicos y moleculares muy diversos, que finalmente se conjugan en una serie de alteraciones de índole genética que llevan a las células a su inmortalidad. En relación con la leucemia linfoblástica aguda, la Unidad es la sede del Grupo Mexicano Interinstitucional para la Identificación de las Causas de la Leucemia Infantil, encabezado por el doctor Juan Manuel Mejía Aranguré. Se ha demostrado no sólo la alta prevalencia de la leucemia linfoblástica aguda en nuestro país, sino que, también es mayor la tasa de mortalidad de los pacientes bajo los mismos esquemas de tratamiento que en otros países.

Por lo anterior, los estudios hacen imperiosa una nueva clasificación de riesgo que debe ser implementada a corto plazo, basada en la caracterización de alteraciones genómicas y transcriptómicas encontradas en los pacientes, cuyas firmas moleculares evolucionan dependiendo de las mutaciones que dan origen a la enfermedad y supervivencia de células neoplásicas con perfiles muy particulares que logran evadir la respuesta a la quimioterapia.

En relación con la línea de investigación de las neoplasias del sistema nervioso central, si bien tienen una menor frecuencia, son trascendentes por las implicaciones de cada una de las vidas que afectan. La investigación ha demostrado el papel que representan las redes de interacción no sólo entre variantes de genes codificantes, sino entre otro tipo de moléculas que conforman circuitos regulatorios, como es el caso de los RNA no codificantes, dentro de los que se encuentran los micro RNA o miRNAs y los RNA largos no codificantes o lncRNAs, los cuales son ácidos nucleicos que en la última década han cobrado mayor importancia por su versatilidad molecular y funcional.

Más recientemente, el doctor Normand García inició la caracterización genómica y epigenética de ependimomas pediátricos encontrando marcadores pronósticos importantes para la toma de decisiones clínicas.

Entre las repercusiones de relevancia internacional que ha tenido esta Unidad, está haber participado activamente en la organización del V Congreso Internacional de Genética Humana que se realizó en 1976 en las Instalaciones del Centro Médico Nacional Siglo XXI; éste es un evento que se celebra cada cinco años y la sede para México se obtuvo en el congreso de París.

La Unidad ha formado a más de 100 especialistas en Genética Médica, 110 maestros y 75 doctores en el campo de las Ciencias de la Salud. Se han publicado tres libros sobre Citogenética, dos de Genética Clínica y uno de difusión científica.

Considerando la trayectoria y la trascendencia que la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana ha tenido a lo largo de casi cinco décadas y la contribución que la genómica ha hecho posible en el ejercicio médico profesional con el advenimiento de la medicina predictiva, personalizada y de precisión, es seguro que el IMSS seguirá apoyando estas líneas de investigación, que vinculan más estrechamente los logros obtenidos en el laboratorio con la asistencia a la salud.

REFERENCIAS

1. SALAMANCA, F., Armendares, S. "The development of human genetics in Mexico". *Arch Med Res* 1995; 26, p. S65.
2. ARMENDARES, S., Salamanca, F., Frenk, S. "Chromosome abnormalities in severe protein-calorie malnutrition". *Nature* 1971; 232, p. 271.
3. SALAMANCA, F., Guzmán, M., Barbosa, E., Martínez, I. "A new fluorescent compound for cytogenetic studies". *Ann genet (Eur J Med Genet)* 1972; 15, p. 127.
4. SALAMANCA, F., Armendares, S. "C bands in human metaphase chromosomes treated by barium hydroxide". *Ann genet (Eur J Med Genet)* 1974; 17, p. 135.
5. SALAMANCA, F. "Demonstration of kinetoplast DNA trypanosomidae by using a fluorescent compound employed in human cytogenetics". *Life Sci* 1976; 19, p. 1793.
6. ARMENDARES, S., Buentello, L., Salamanca, F. "An extra small metacentric autosome in a mentally retarded boy with multiple congenital malformations". *J Med Genet* 1971; 8, p. 378.
7. SALAMANCA, F., Buentello, L., Armendares, S. "Ring D1 chromosome with remarkable morphologic variation in a boy with mental retardation". *Ann genet (Eur J Med Genet)* 1972; 15, p. 183.
8. SALAMANCA, F., Nava, S., Armendares, S. "Ring chromosome 6 in a malformed boy". *Clin Genet* 1975;8, p. 370.
9. ARMENDARES, S., Salamanca, F. "Partial 2p trisomy (p21qter) in two siblings of a family with a 2p-;15q+ translocation". *Clin Genet* 1978; 13, p. 17.
10. SALAMANCA, F., Buentello, L., Sánchez, J., Armendares, S. "A patient with 44 chromosomes". *Ann genet (Eur J Med Genet)* 1985; 28, p. 130.
11. SALAMANCA, F., Cortés, R., Sánchez, J. *et al.* "A male 49, xxxyy". *Am J Med Genet* 1981; 10, p. 351.
12. SALAMANCA, F., Luengas, F., Antillón, F. "Genetic and cytogenetic studies in children with retinoblastoma". *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 13, p. 129.
13. SALAMANCA, F., Moreta, G., Palma, V. *et al.* "Cytogenetic studies in children chronically habituated to inhalation of volatile substances". *Am J Med Genet* 1987; 27, p. 391.
14. ROSAS, V. H., Martínez, E. J. D., Bienvenu, T. "Brain-derived neurotrophic factor, food intake regulation and obesity". *Arch Med Res* 2011; 42, p. 482.

15. ORDÓÑEZ, R. R. M., Garrido, G. M. H., Pérez, M. R. A. *et al.* “A delta-sarcoglycan gene polymorphism as a risk factor for hypertrophic cardiomyopathy”. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16, p. 855.
16. ARENAS, D., Coral, R., Cisneros, B. *et al.* “Carrier detection in Duchenne and Becker muscular dystrophy, using dinucleotide repeat polymorphisms. A study in Mexican families”. *Arch Med Res* 1996; 27, p. 151.
17. PÉREZ-SALDÍVAR, M. L., Fajardo Gutiérrez, A., Bernáldez Ríos, R. *et al.* “Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: Descriptive epidemiology”. *BMC Cancer* 2011; 11, p. 355.
18. NÚÑEZ-ENRÍQUEZ, J. C., Bárcenas López, D. A., Hidalgo Miranda, A. *et al.* “Gene Expression Profiling of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children with Very Early Relapse”. *Arch Med Res* 2016; 47, pp. 644-655.
19. ROSALES-RODRÍGUEZ, B., Fernández-Ramírez, F., Núñez-Enríquez, J. C. *et al.* “Copy Number Alterations Associated with Acute Lymphoblastic Leukemia in Mexican Children. A report from The Mexican Inter-Institutional Group for the identification of the causes of childhood leukemia”. *Arch Med Res* 2016; 47, pp. 706-711.
20. RUIZ ESPARZA, R., Velázquez Flores, M. A. *et al.* “A proteomic approach of pediatric astrocytomas: MiRNAs and network insight”. *J Proteomics* 2013; 94, pp. 162-175.
21. RUIZ ESPARZA, R., Rodríguez Corona, J. M., López Aguilar, J. E. *et al.* “Differentially Expressed Long Non-Coding RNAs Were Predicted to Be Involved in the Control of Signaling Pathways in Pediatric Astrocytoma”. *MolNeurobiol* 2017; 54, pp. 6598-6608.
22. LÓPEZ-AGUILAR, J. E., Velázquez Flores, M. A., Simón Martínez, L. A. *et al.* “Circulating microRNAs as Biomarkers for Pediatric Astrocytomas”. *Arch Med Res* 2017; 48, pp. 323-332.
23. PÉREZ-RAMÍREZ, M., Hernández Jiménez, A. J., Guerrero Guerrero, A. *et al.* “Genomics and epigenetics: A study of ependymomas in pediatric patients”. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 144, pp. 53-58.
24. PÉREZ-RAMÍREZ, M., García Méndez, A., De León, F. C. P. *et al.* “Pediatric ependymoma: molecular characteristics and useful prognostic markers”. *J Spine Neurosurg* 2016; 5, p. 4.
25. ARMENDARES, S. *Citogenética normal y patológica*. México, Interamericana, 1968.
26. ARMENDARES, S. *Síndrome de Turner. Diagnóstico y manejo terapéutico*. México, Salvat, 1979.

27. GUÍZAR VÁZQUEZ, J. *Genética Clínica*. México, El Manual Moderno, 1988.
28. LISKER, R., Armendares, S. *Introducción a la Genética Humana*. México, El Manual Moderno, 1994.
29. SALAMANCA, F., Gregor, M. *El olvidado monje del huerto*. México, Conacyt-Pangea, 1985.
30. SALAMANCA, F. *Citogenética Humana. Fundamentos y aplicaciones clínicas*. México, Médica Panamericana, 1990.
31. ARENAS, D., Salamanca, F. “La Unidad de Investigación Médica en Genética y Genómica Humanas”. En: Salamanca, F. *La Investigación en Salud*. IMSS-Academia Mexicana de Cirugía, Editorial Alfil, México, 2013.

Células troncales en el IMSS: de la investigación biomédica a la aplicación clínica

Héctor Mayani Viveros, Ángel Guerra Márquez y Rosana Pelayo Camacho

INTRODUCCIÓN

Conceptos básicos

En nuestro organismo existen células inmaduras, totalmente indiferenciadas, pero capaces de autorrenovarse, es decir, de generar células prácticamente idénticas a ellas mismas, y con el potencial de producir células maduras de diferentes linajes. Estas células reciben el nombre de células troncales y forman la base estructural de la mayor parte de los tejidos que integran nuestro cuerpo.

Las células troncales (coloquialmente conocidas como células madre) son fundamentales en todas las etapas de la vida, desde el desarrollo embrionario hasta la vejez, con papeles altamente relevantes en el abastecimiento celular diario y en la reparación de tejidos dañados.

Así, sabemos que existen células troncales de la piel, los huesos, los músculos, el sistema nervioso y la sangre, por nombrar sólo algunos órganos y tejidos. Es muy claro, entonces, que todas las células de nuestro cuerpo provienen de células troncales.

Estas células se encuentran en proporciones extremadamente bajas. Por ejemplo, en el sistema sanguíneo, las células troncales hematopoyéticas constituyen alrededor de 0.001% del total de las células de la médula ósea; y en el caso de la piel, las células troncales constituyen menos de 5% del total de las células que integran la capa basal de la epidermis. Aunado a lo anterior, es importante mencionar que las células troncales no tienen características morfológicas que las distinguan de otras células del mismo tejido, por lo que su identificación depende de sus propiedades funcionales y de algunos marcadores superficiales e intracelulares.

Por todo lo anterior, el estudio de estas células es un gran reto, pues se requieren métodos que permitan, de manera directa o indirecta, identificarlas, cuantificarlas y caracterizarlas.

Desde el punto de vista médico, las células troncales se encuentran en ambas caras de la moneda: por un lado, son el origen de diversas enfermedades (por ejemplo, está demostrado que varios tipos de cáncer, como el de mama y páncreas, y algunos tipos de leucemia, se originan en células troncales), y por el otro, han sido la base para el desarrollo de estrategias clínicas enfocadas en el tratamiento de gran cantidad de enfermedades, como trastornos sanguíneos, metabólicos, inmunológicos, musculares y del sistema nervioso.

Hoy en día, el estudio de las células troncales se ha vuelto prioritario para el entendimiento de diversas patologías, y constituye uno de los pilares en el desarrollo de la terapia celular y la medicina regenerativa, dos prioridades globales de la medicina moderna.

Antecedentes del grupo de investigación

A partir de 1982, cuando era estudiante de la carrera de Biología, el doctor Héctor Mayani se ha dedicado al estudio de las células troncales de la sangre (llamadas células troncales hematopoyéticas) y al proceso biológico que da como resultado la formación de todas las células sanguíneas, conocido como hematopoyesis.

Después de realizar la licenciatura y la maestría en Ciencias (Biología celular) en la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), el doctor Mayani estuvo un año como investigador visitante en el Colegio de Medicina de la Universidad de Gales, en Cardiff, Gran Bretaña (1987-1988). Posteriormente realizó el doctorado en Biomedicina en la Facultad de Medicina de la Universidad de Alberta, en Edmonton, Canadá (1988-1992); y después realizó una estancia posdoctoral en el Laboratorio Terry Fox del Centro de Investigación en Cáncer de Columbia Británica, en Vancouver, Canadá (1992-1994).

En 1994, aceptando la invitación que le hiciera el doctor Onofre Muñoz Hernández, en ese entonces titular de la Coordinación de Investigación Médica del IMSS, el doctor Mayani se incorporó como investigador en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas (UIMEO), ubicada en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El jefe de la Unidad era Luis Benítez Bribiesca, médico militar, patólogo experimental y pionero de la investi-

gación oncológica en el IMSS. Con la incorporación del doctor Mayani, en agosto de 1994, comenzó una nueva línea de investigación en el IMSS, enfocada en el estudio de la hematopoyesis y de las células troncales hematopoyéticas.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN HEMATOPOYESIS Y CÉLULAS TRONCALES

Primera etapa (1994-2006): fundación y crecimiento

Tras la incorporación del doctor Mayani a la UIMEO, los siguientes 20 meses fueron dedicados a la redacción de protocolos y a la búsqueda exhaustiva de financiamiento a través de la aplicación a distintas convocatorias, a la planeación y organización de la línea de investigación del grupo y al reclutamiento de los primeros estudiantes.

En enero de 1995 se incorporó Eugenia Flores, y un poco después Fernando Luna; a ellos les seguirían Margarita Gutiérrez, Alejandra Huerta, Laura Espinoza y Elizabeth Sánchez. El trabajo experimental arrancó en abril de 1996. Cada estudiante se enfocó con entusiasmo y responsabilidad en el proyecto que se le había asignado, y no tardaron en llegar los primeros resultados.

En la parte técnica se contó con el extraordinario apoyo de Ignacio Valencia (miembro del equipo del doctor Mayani desde el principio) y Guadalupe Martínez. Los proyectos de investigación abarcaron distintas áreas de la hematología, incluyendo la anemia aplásica, las leucemias, el linfoma, los síndromes mielodisplásicos y la anemia de Fanconi, en tanto que las investigaciones de las células troncales hematopoyéticas normales se enfocaron en la sangre de cordón umbilical, la médula ósea y la sangre periférica movilizada.

En 1998 se incorporó Juan José Montesinos, y en 1999 Patricia Flores. Antonieta Chávez llegó en 2001, y en 2002 se sumaron Antonio Alvarado y Mónica Madrigal. El panorama de investigación se fue extendiendo, el número de proyectos se incrementó considerablemente y los recursos financieros fueron cada vez más significativos. Se logró obtener financiamiento de fuentes nacionales, como el propio IMSS y el CONACYT, y de fuentes internacionales, como la Academia de Ciencias del Tercer Mundo (TWAS) y la Fundación Terry Fox.

La productividad del grupo durante esa etapa fue abundante, pues de 1998 (año en que se publicó el primer artículo del grupo) a 2006 se publicaron 32

artículos (un promedio de cuatro artículos por año). Se obtuvieron diversos premios, como el Premio Miguel Alemán en Salud (otorgado por la Fundación Miguel Alemán), el Premio Dr. Luis Sánchez Medal (otorgado por la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología) y el Premio Latinoamericano Águila Saude de Investigación en Oncología (otorgado por Novartis Latinoamérica).

En esa etapa se empezó también a impartir los primeros cursos de posgrado en la UNAM y se organizaron simposios y conferencias con invitados internacionales. En 1996 se contó con la visita de los doctores Ken Kaushansky (Seattle, Estados Unidos), uno de los descubridores de la trombopoyetina, y Peter Lansdorp (Vancouver, Canadá), líder mundial en el campo de la biología de los telómeros y las células troncales. En 1998 se tuvo como invitados a los doctores Hal Broxmeyer (Indianápolis, Estados Unidos), padre del campo de las células de la sangre de cordón umbilical, John Wagner (Minneapolis, Estados Unidos), uno de los líderes en el campo de los trasplantes hematopoyéticos, y Nydia Testa (Manchester, Inglaterra), pionera en el campo de la hematopoyesis y el microambiente hematopoyético.

Hasta ese momento, y a pesar del enorme crecimiento logrado durante los primeros 10 años, el grupo seguía constituido como un solo laboratorio bajo la dirección del doctor Mayani. Esta situación cambiaría muy pronto, ya que varios de los estudiantes de posgrado habían obtenido el grado de doctor en Ciencias y habían alcanzado la madurez necesaria para comenzar sus respectivas carreras como investigadores independientes.

Segunda etapa (2006-2018): consolidación y expansión

El año 2006 fue crucial en el desarrollo del Grupo de Investigación en Hematopoyesis y Células Troncales. Con el apoyo de la Coordinación de Investigación en Salud, se logró dar plazas de investigadores a tres destacados estudiantes recién doctorados, lo cual permitió crear nuevos laboratorios. Así, surgieron el Laboratorio de Células Troncales Mesenquimales, a cargo de Juan José Montesinos, el Laboratorio de Nicho y Microambiente, a cargo de Eugenia Flores, y el Laboratorio de Células Troncales Leucémicas, a cargo de Antonieta Chávez. Patricia Flores, por su parte, permaneció en el laboratorio del doctor Mayani (Laboratorio de Células Troncales y Progenitoras Hematopoyéticas).

Otro hecho fundamental fue la incorporación de la doctora Rosana Pelayo, quien había realizado el doctorado en Ciencias Biomédicas y desarrollado su in-

vestigación en el CINVESTAV bajo la dirección del doctor Vianney Ortiz, y regresaba a México después de una exitosa estancia posdoctoral en Oklahoma, en el laboratorio del doctor Paul Kincade. Rosana formó el Laboratorio de Linfopoyesis. De esta manera, el pequeño laboratorio nacido en 1994 se convirtió, en el año 2006, en un robusto grupo de investigación integrado por cinco laboratorios independientes, cada uno con liderazgo, líneas de trabajo, infraestructura y presupuesto propios.

Ésta fue una etapa de consolidación y expansión. Cada laboratorio creció significativamente, no sólo en cuanto al número de personas que lo integraban, sino en su equipamiento, recursos y productividad. Y si bien todos los laboratorios eran independientes, en conjunto formaron una red de interacción muy sólida que dio frutos muy importantes, incluyendo artículos en revistas con factor de impacto elevado, alumnos graduados en los posgrados de la UNAM, el CINVESTAV y otras instituciones educativas de primer nivel, financiamientos de fuentes institucionales y externas, presentaciones en congresos nacionales e internacionales, promociones en los sistemas de evaluación curricular (tanto del IMSS como del Sistema Nacional de Investigadores) y diversos premios y reconocimientos.

Entre 2007 y 2018 se publicaron alrededor de 70 trabajos en revistas internacionales y en libros especializados. En materia de formación de recursos humanos, a la fecha el grupo ha graduado un total de 25 alumnos de maestría y 20 de doctorado. En conjunto, el monto total de los financiamientos obtenidos por los investigadores, hasta agosto de 2018, ascendió a 65 millones de pesos.

Todos los investigadores del grupo forman parte del Sistema Nacional de Investigadores del CONACYT. Desde 2004, Héctor Mayani es investigador nacional nivel III; actualmente, Rosana Pelayo, Juan José Montesinos y Eugenia Flores son investigadores nacionales nivel II, mientras que Antonieta Chávez y Patricia Flores son nivel I.

En 2015, Antonieta Chávez recibió el Premio Dr. Ruben Lisker en Investigación Biomédica, y en 2016 obtuvo la beca de la Fundación IMSS.

En 2009, el grupo organizó el simposio internacional titulado “Hematopoyesis, células troncales y cáncer”, en el cual participaron invitados extranjeros y nacionales, y contó con una asistencia superior a las 300 personas.

En 2011 se tuvo la visita del doctor John Dick (Toronto, Canadá), líder mundial en el campo de las células troncales hematopoyéticas y quien inició el campo de las células troncales del cáncer. En ese mismo año, el doctor Mayani y el doctor Iván Velasco, investigador titular del Instituto de Fisiología Celular de la

UNAM, fundaron el Grupo Mexicano para la Investigación en Células Troncales, el cual agrupa a investigadores de diversas instituciones nacionales de la Ciudad de México y de distintos estados de la República.

En 2014, el grupo fue constituido como sociedad (SOMICET), con el doctor Mayani como su primer presidente (2014-2016).

Es destacable mencionar que en la actualidad, la doctora Antonieta Chávez, perteneciente a la UIMEO y experta en células troncales leucémicas, funge como presidenta de la SOMICET por el periodo administrativo 2018-2020.

Durante esa etapa ocurrieron también las primeras migraciones de estudiantes miembros, quienes se incorporaron como investigadores a otras instituciones. Algunos ejemplos son: Antonio Alvarado, alumno de doctorado del doctor Mayani, se incorporó a la Unidad de Investigación en Trombosis, Hemostasia y Aterosclerosis, del hospital Carlos MacGregor del IMSS; Verónica Fernández, también alumna de doctorado del doctor Mayani, ingresó como colaboradora al Centro Nacional de Transfusión Sanguínea; Martha Castro, alumna del doctor Montesinos, se fue a la FES-Zaragoza de la UNAM; Dafne Moreno, alumna de la doctora Chávez, se sumó al equipo del Instituto Nacional de Pediatría; Elisa Dorantes, quien realizó la maestría con el doctor Mayani y el doctorado con la doctora Pelayo, se estableció como investigadora en el Hospital Infantil de México; Eduardo Vadillo, alumno de la doctora Pelayo, realiza una estancia posdoctoral en Alemania; y Jessica Purizaca, también alumna de la doctora Pelayo, se incorporó al Hospital Teletón de Oncología en Querétaro. Por su parte, Mónica Madrigal (alumna del doctor Mayani), Laura Gómez (alumna de la doctora Flores), Adriana Contreras (alumna de la doctora Pelayo) y Gabriela Flores (alumna de la doctora Chávez) se incorporaron a laboratorios privados o a la industria. De esta manera se empezaron a dar las primeras ramificaciones de la UIMEO, que han trascendido más allá de la misma.

Finalmente, en 2018 se dio otro cambio importante en cuanto a la organización del grupo de investigación: la doctora Rosana Pelayo dejó de pertenecer a la UIMEO y se incorporó al Centro de Investigación Biomédica de Oriente (CIBIOR) del IMSS en Puebla, donde está estableciendo un grupo de investigación en oncoinmunología enfocado en el estudio integral de la leucemia infantil. El grupo de la doctora Pelayo y la UIMEO continúan colaborando estrechamente, impulsando, desde sus respectivos ámbitos, la investigación acerca de la biología de las células troncales y progenitoras hematopoyéticas, tanto en condiciones normales como patológicas.

CONTRIBUCIONES

A lo largo de 24 años, este grupo de investigación ha realizado contribuciones científicas importantes en las diversas áreas de estudio en las que se ha enfocado. En cuanto a la caracterización de las células troncales y progenitoras hematopoyéticas de la sangre de cordón umbilical (doctores Héctor Mayani y Patricia Flores), se han desarrollado las condiciones para la identificación, purificación y cultivo de las mismas, así como un sistema de expansión *in vitro* a través del cual se ha logrado incrementar su número de manera significativa. Esto ha permitido establecer las bases para el desarrollo de un sistema a escala clínica, de tal forma que se puedan trasplantar células expandidas a pacientes hematológicos que lo requieran. Un hallazgo muy importante de este grupo es que las células generadas en los cultivos, presentan patrones de expresión génica distintos a los de células equivalentes obtenidas directamente de unidades frescas de sangre de cordón umbilical. Este hecho es relevante y debe ser tomado en consideración al momento de pensar en la posibilidad de llevar a cabo dichos trasplantes.

También se han establecido las condiciones para purificar células troncales hematopoyéticas de pacientes adultos con leucemia mieloide (doctora Antonieta Chávez), y se ha establecido un sistema de cultivo que permite estudiar el efecto de diferentes agentes antileucémicos. En este sentido, se ha caracterizado el efecto de la casiopeína IIIIA (fármaco desarrollado en la Facultad de Química de la UNAM) y de algunos agentes, como la partenolida y la DMAPT, que tienen un efecto más específico sobre las células troncales leucémicas (proyecto en colaboración con la doctora Mónica Guzmán, Weill Cornell University, Nueva York, Estados Unidos).

Por otra parte, se han identificado algunas moléculas que podrían constituir nuevos marcadores para el diagnóstico temprano de la leucemia mieloide crónica, y se ha caracterizado el papel de algunas moléculas, como p18, p57 y especies reactivas de oxígeno, en el metabolismo de estas células y en su respuesta a agentes antineoplásicos.

Asimismo, se desarrolló una línea de investigación muy sólida en cuanto a patobiología de las células troncales y progenitoras hematopoyéticas en la leucemia linfoblástica aguda infantil (doctora Rosana Pelayo), con la caracterización inmunofenotípica y funcional de distintas poblaciones celulares y el análisis de sus interacciones con elementos del nicho y microambiente hematopoyético. Además, se generó un sistema de cultivo tridimensional tipo organoide que tiene

el potencial de servir como un sistema de diagnóstico y pronóstico para pacientes pediátricos con esta enfermedad y para probar el efecto de diversos fármacos.

En cuanto al campo de las células troncales mesenquimales de pacientes con síndromes mielodisplásicos (doctora Eugenia Flores), este grupo fue el primero en el mundo en describir alteraciones citogenéticas en dichas células. Este hallazgo ha tenido una repercusión interesante, pues hoy en día sabemos que la presencia o ausencia de alteraciones cromosómicas en estas células, puede ser un elemento a considerar para el pronóstico de esta enfermedad, tal y como lo han comprobado diferentes grupos en Europa y Norteamérica.

Finalmente, en el campo de las células troncales mesenquimales de médula ósea de sujetos sanos (doctor Juan José Montesinos), se ha desarrollado un sistema para su expansión a escala clínica, y se ha trabajado en la caracterización de estas células provenientes de fuentes alternativas a la médula ósea, como placenta, sangre de cordón umbilical, tejido de cordón umbilical, piel y tejidos dentales. Recientemente se ha extendido el estudio de las células estromales hacia otros tipos de cáncer, como el cervicouterino.

CREACIÓN DEL BANCO DE CÉLULAS DE LA SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

Una de las contribuciones más significativas derivadas del trabajo del Grupo de Investigación en Hematopoyesis y Células Troncales, fue la creación del Banco de Células de la Sangre de Cordón Umbilical (BCSCU), el cual se encuentra ubicado en el Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional La Raza. Desde 1998, el doctor Mayani se acercó a las autoridades de la Coordinación de Investigación Médica del IMSS para proponerles la creación de dicho banco. La idea interesó a las autoridades y se hicieron algunos intentos por avanzar en el tema, pero desafortunadamente no tuvieron ninguna repercusión. Fue hasta el año 2001, ya con el doctor Onofre Muñoz como director de Prestaciones Médicas del IMSS, cuando se empezaron a dar los primeros pasos claros hacia la creación del banco. El esfuerzo, compromiso y apoyo vinieron de varias fuentes: el Grupo de Investigación en Hematopoyesis y Células Troncales preparó la propuesta inicial, la cual fue sometida tanto a las autoridades del IMSS como al Fondo Sectorial CONACYT-SALUD (FOSISS); el grupo del Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional La Raza, encabezado por los doctores Bárbara Novelo y Ángel Guerra, trabajó en la

logística para establecer el espacio físico del banco y las condiciones para su actividad; la Coordinación de Investigación en Salud, encabezada por los doctores Homero Martínez y Javier Torres, brindó el apoyo logístico y financiero para llevar a cabo las adecuaciones en el área que sería destinada al banco; y la Dirección de Prestaciones Médicas del IMSS se encargó de supervisar los trabajos y brindar apoyo logístico y financiero.

La propuesta, sometida a CONACYT, fue aprobada en 2003, y el financiamiento obtenido impulsó de manera significativa los trabajos encaminados a hacer realidad el BCSCU.

Se realizaron visitas al BCSCU de la Universidad de Minnesota para aprender sobre la forma de trabajar en dicha institución y se recibió la visita de los doctores John Wagner y John Miller, así como de la maestra en Enfermería Gayl Chrysler, quienes asesoraron al personal del Banco de Sangre del CMN La Raza.

Por otra parte, se asistió a simposios sobre bancos de sangre de cordón umbilical tanto en Boston como en Los Ángeles, y se llevó a cabo la adquisición de los equipos de laboratorio necesarios, entre ellos un bioarchivo computarizado con brazo robótico, para el almacenamiento de las unidades de SCU.

Los doctores Novelo y Guerra se prepararon en todo lo relativo a la normatividad relacionada con el almacenamiento y el trasplante de las células de la sangre de cordón umbilical y se encargaron de que el personal del BCSCU recibiera el adiestramiento necesario. Algunas personas del BCSCU recibieron capacitación en el Laboratorio de Hematopoyesis de la UIMEO, e incluso una persona de dicho laboratorio fue comisionada de forma permanente al banco.

Se establecieron contactos con médicos hematólogos de diversos hospitales del IMSS para preparar el programa de trasplante de células de sangre de cordón umbilical. De esta forma, el BCSCU del IMSS inició sus labores en enero de 2005. Desde el principio, el banco fue certificado y, a partir de entonces, ha venido trabajando bajo los más rigurosos estándares internacionales.

A la fecha se han recolectado alrededor de 2600 unidades, de las cuales se tienen almacenadas cerca de 1300. De ellas, 164 se han utilizado para llevar a cabo un total de 118 trasplantes (94 en pacientes pediátricos y 24 en adultos). Las enfermedades tratadas incluyen leucemias (tanto agudas como crónicas, mieloides y linfoides), síndromes de falla medular (como anemia aplásica, anemia de Fanconi y mielodisplasias), enfermedades autoinmunes, metabólicas y neoplásicas.

Los hospitales que han participado en este programa de trasplantes hematopoyéticos usando células de sangre de cordón umbilical, incluyen no sólo de la

Ciudad de México (Hospital de Pediatría del CMN SXXI, Hospital de Especialidades del CMN SXXI, Hospital General del CMN La Raza, Hospital de Especialidades del CMN La Raza y Hospital Dr. Carlos MacGregor), sino de otras ciudades, como Puebla, Monterrey y Torreón.

Por último, es importante mencionar que la frecuencia de injerto en los pacientes trasplantados, observada de 2005 a 2017, es alrededor de 57%, y la tasa de supervivencia a cinco años observada de 2005 a 2013, es de 42%, lo cual posiciona al IMSS dentro del rango reportado por instituciones extranjeras de primer nivel. Hoy en día existen varios pacientes con más de 10 años de supervivencia libre de enfermedad.

CONSIDERACIONES FINALES

El Grupo de Investigación en Hematopoyesis y Células Troncales, formado en 1994, ha mostrado un crecimiento significativo durante este tiempo, contribuyendo al desarrollo institucional del IMSS en tres áreas fundamentales: 1) ha participado en la generación de conocimiento a través de la elaboración y ejecución de proyectos de investigación que han realizado publicaciones internacionales en revistas especializadas de reconocido prestigio; 2) ha participado en la formación de recursos humanos impartiendo cursos a nivel de pregrado y posgrado, y dirigiendo tesis que han llevado a la graduación de estudiantes de licenciatura, maestría y doctorado; y 3) ha contribuido al desarrollo asistencial para mejorar la atención de los derechohabientes del IMSS, con la creación y el desarrollo del BCSCU y el programa de trasplante hematopoyético de SCU.

PUBLICACIONES REPRESENTATIVAS

Desde que inició su trabajo experimental, en 1996, el Grupo de Investigación en Hematopoyesis y Células Troncales ha publicado más de 100 trabajos en revistas indizadas y en libros especializados. A continuación se presentan algunos de los artículos más representativos, agrupados por área de investigación (el autor para correspondencia y responsable de la publicación aparece en negritas).

Células troncales y progenitoras hematopoyéticas

1. **MAYANI, H.** *et al.* “Kinetics of hematopoiesis in Dexter-type long-term cultures established from human umbilical cord blood cells”. *Stem Cells* 1998; 16, pp. 127-135.
2. FLORES-GUZMÁN, P., Gutiérrez-Rodríguez, M., y **Mayani, H.** “*In vitro* proliferation, expansion and differentiation of a CD34⁺ cell-enriched hematopoietic cell population from human umbilical cord blood in response to recombinant cytokines”. *Arch Med Res* 2002; 33, pp. 107-114.
3. FLORES-GUZMÁN, P., Flores-Figueroa, E., Martínez-Jaramillo, G., y **Mayani, H.** “*In vitro* characterization of two lineage-negative, CD34⁺ cell-enriched hematopoietic cell populations from human umbilical cord blood”. *Cytotherapy* 2005; 7, pp. 334-344.
4. ALVARADO-MORENO, A., Chávez-González, A., Cébulo, A., Arriaga, L., y **Mayani, H.** “Cell cycle differences *in vitro* between primitive hematopoietic cell populations from adult and umbilical cord blood”. *Stem Cells Dev* 2007; 16, pp. 223-230.
5. FLORES-GUZMÁN, P., Flores-Figueroa, E., **Mayani, H.** *et al.* “Individual and combined effects of Mesenchymal Stromal Cells and recombinant stimulatory cytokines on the *in vitro* growth of primitive hematopoietic cells from human umbilical cord blood”. *Cytotherapy* 2009; 11, pp. 886-896.
6. **MAYANI, H.** “Biological differences between neonatal and adult human hematopoietic stem/progenitor cells”. *Stem Cells Dev* 2010; 19, pp. 285-298.
7. FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, V., Pelayo, R., **Mayani, H.** *et al.* “*In vitro* effects of stromal cells expressing different levels of Jagged-1 and Delta-1 on the growth of primitive and intermediate CD34⁺ cell subsets from human cord blood”. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 47, pp. 205-213.
8. FLORES-GUZMÁN, P., Fernández-Sánchez, V., **Mayani, H.** *et al.* “Comparative *in vitro* analysis of different hematopoietic cell populations from human cord blood: In search of the best option for clinically-oriented *ex vivo* cell expansion”. *Transfusion* 2013; 53, pp. 668-678.
9. VADILLO, E., Dorantes-Acosta, E., **Pelayo, R.** *et al.* “Adult, but not neonatal, lymphoid progenitors respond to TLR9 ligation by producing functional NK cells”. *Exp Hematol* 2014; 42, pp. 562-573.
10. DIRCIO-MALDONADO, R., Flores-Guzmán, **Mayani, H.** *et al.* “Functional integrity and gene expression profiles of human cord blood-derived hema-

topoietic stem and progenitor cells generated *in vitro*". *Stem Cells Transl Med* 2018; 7, pp. 602-614.

Hematopoyesis en leucemias

11. Espinoza-Hernández, L., Cruz-Rico, J., **Mayani, H.** *et al.* "In vitro characterization of the hematopoietic system in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia". *Leuk Res* 2001; 25, pp. 295-303.
12. MONTESINOS, J. J., Sánchez-Valle, E., **Mayani, H.** *et al.* "Effect of rhGM-CSF on the kinetics of hematopoyesis in long-term marrow cultures from patients with acute myelogenous leukemia". *Leuk Lymphoma* 2002; 43, pp. 2383-2390.
13. CHÁVEZ-GONZÁLEZ, A., Ayala-Sánchez, M., **Mayani, H.** *et al.* "Functional integrity in vitro of hematopoietic progenitor cells from patients with chronic myeloid leukemia that have achieved hematological remission after different therapeutic procedures". *Leuk Res* 2006; 30, pp. 286-295.
14. DORANTES-ACOSTA, E., Vadillo, E., **Pelayo, R.** *et al.* "TLR stimulation of bone marrow lymphoid precursors from childhood acute leukemia modifies their differentiation potential". *BioMed Res Int* 2013; doi: 10.1155/2013/846724.
15. PURIZACA, J., Contreras-Quiroz, A., **Pelayo, R.** *et al.* "Lymphoid progenitor cells from childhood acute lymphoblastic leukemia are functionally deficient and express high levels of the transcriptional repressor Gfi-1". *Clin Dev Immunol* 2013; doi: 10.1155/2013/349067.
16. MORENO-LORENZANA, D., Avilés-Vázquez, S., **Chávez-González, M. A.** *et al.* "CDKIS p18 (INK4c) and p57 (Kip2) are involved in quiescence of CML leukemic stem cells after treatment with TKI". *Cell Cycle* 2016; 15, pp. 1276-1287.
17. BALANDRÁN, J. C., Vadillo, E., **Pelayo, R.** *et al.* "Analysis of normal hematopoietic stem and progenitor cell contents in childhood acute lymphoblastic leukemia bone marrow". *Arch Med Res* 2016; 47, pp. 629-643.
18. **CHÁVEZ-GONZÁLEZ, A.**, Sandoval-Esquível, M. A., Centeno-Llanos, S. *et al.* "Casiopeina III-EA, a copper-containing small molecule, inhibits the *in vitro* growth of primitive hematopoietic cells from chronic myeloid leukemia". *Leuk Res* 2017; 52, pp. 8-19.
19. AVILÉS-VÁZQUEZ, S., Chávez-González, A., **Mayani, H.** *et al.* "Global gene expression profiles of hematopoietic stem and progenitor cells from patients

with chronic myeloid leukemia: the effect of *in vitro* culture with or without imatinib”. *Cancer Med* 2017; 6, pp. 2942-2956.

- 20 FLORES-LÓPEZ, G., Moreno-Lorenzana, D., **Chávez-González, M. A.** *et al.* “Parthenolide and DMAPT induce cell death in primitive CML cells through the generation of Reactive Oxygen Species”. *J Cell Mol Med* 2018.

Hematopoyesis en diversas enfermedades hematológicas

11. GÓMEZ-MORALES, E., Martínez-Jaramillo, G., **Mayani, H.** *et al.* “Deficient proliferation of myeloid, erythroid and multipotent progenitor cells in long-term marrow cultures from patients with aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy”. *Am J Hematol* 1998; 59, pp. 149-155.
22. FLORES-FIGUEROA, E., Gutiérrez-Espíndola, G., **Mayani, H.** *et al.* “Hematopoietic progenitor cells from patients with myelodysplastic syndromes: *In vitro* colony growth and long-term proliferation”. *Leuk Res* 1999; 23, pp. 385-394.
23. MARTÍNEZ-JARAMILLO, G., Espinoza-Hernández, L., **Mayani, H.** *et al.* “Long-term proliferation *in vitro* of hematopoietic progenitor cells from children with congenital bone marrow failure: Effect of rhGM-CSF and rHEPO”. *Eur J Haematol* 2000; 64, pp. 173-181.
24. HUERTA-ZEPEDA, A., Talavera, A., **Mayani, H.** *et al.* “*In vitro* hematopoiesis in patients with malignant lymphoma during active disease and at complete clinical remission after chemotherapy”. *Leuk Lymphoma* 2000; 39, pp. 613-624.
25. MARTÍNEZ-JARAMILLO, G., Flores-Figueroa, E., **Mayani, H.** *et al.* “Tumor Necrosis Factor- α levels in long-term marrow cultures from patients with aplastic anemia: Modulation by Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor”. *Am J Hematol* 2001; 68, pp. 144-148.
26. MARTÍNEZ-JARAMILLO, G., Flores-Figueroa, E., **Mayani, H.** *et al.* “Comparative analysis of the *in vitro* proliferation and expansion of hematopoietic progenitors from patients with aplastic anemia and myelodysplasia”. *Leuk Res* 2002; 26, pp. 955-963.
27. MARTÍNEZ-JARAMILLO, G., Avilés, A., **Mayani, H.** *et al.* “*In vitro* proliferation and expansion of hematopoietic progenitors from patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma before and after chemotherapy”. *Leuk Lymphoma* 2004; 45, pp. 1247-1254.

28. MARTÍNEZ-JARAMILLO, G., Flores-Guzmán, P., **Mayani, H.** *et al.* “*In vitro* proliferation and expansion of hematopoietic progenitors present in mobilized peripheral blood from normal subjects and cancer patients”. *Stem Cells Dev* 2004; 13, pp. 382-389.
29. MADRIGAL-VELAZQUEZ, M., Avilés, A., **Mayani, H.** *et al.* “Ice, bcl-2, c-myc and p53 expression in different bone marrow cell populations from patients with Diffuse large B-cell lymphoma”. *Leuk Lymphoma* 2006; 47, pp. 665-673.
30. MARTÍNEZ-JARAMILLO, G., Vela-Ojeda, J., **Mayani, H.** *et al.* “*In vitro* growth of hematopoietic progenitors and stromal bone marrow cells from patients with multiple myeloma”. *Leuk Res* 2011; 35, pp. 250-255.

Microambiente y nicho hematopoyético

31. **MAYANI, H.** “Composition and function of the hemopoietic microenvironment in human myeloid leukemia”. *Leukemia* 1996; 10, pp. 1041-1047.
32. GUTIÉRREZ-RODRÍGUEZ, M., Reyes-Maldonado, E., **Mayani, H.** “Characterization of the adherent cells developed in Dexter-type long-term cultures from human umbilical cord blood”. *Stem Cells* 2000; 18, pp. 46-52.
33. FLORES-FIGUEROA, E., Gutiérrez-Espíndola, G., **Mayani, H.** *et al.* “*In vitro* characterization of hematopoietic microenvironment cells from patients with myelodysplastic syndromes”. *Leuk Res* 2002; 26, pp. 677-686.
34. VILCHIS-ORDÓÑEZ, A., Contreras-Quiroz, A., **Pelayo, R.** *et al.* “Bone Marrow Cells in Acute Lymphoblastic Leukemia Create a Pro-Inflammatory Microenvironment Influencing Normal Hematopoietic Differentiation Fates”. *BioMed Res Int* 2015: 386165.
35. ENCISO, J., Mayani, H., **Pelayo, R.** *et al.* “Modeling the pro-inflammatory tumor microenvironment in acute lymphoblastic leukemia predicts a breakdown hematopoietic-mesenchymal communication networks”. *Front Physiol* 2016; 7, pp. 349, doi: 10.3389/fphys.2016.00349.
36. BALANDRÁN, J. C., Purizaca, J., **Pelayo, R.** *et al.* “Pro-inflammatory-related loss of CXCL12 niche promotes acute lymphoblastic leukemic progression at the expense of normal lymphopoiesis”. *Front Immunol* 2017; 7, p. 666.

Células troncales mesenquimales

37. FLORES-FIGUEROA, E., Arana-Trejo, R. M., **Mayani, H.** *et al.* “Mesenchymal stem cells in Myelodysplastic Syndromes: Phenotypic and Cytogenetic characterization”. *Leuk Res* 2005; 29, pp. 215-224.
38. **FLORES-FIGUEROA, E.**, Montesinos, J. J., Flores-Guzmán, P. *et al.* “Functional analysis of Myelodysplastic Syndromes-derived Mesenchymal Stem Cells”. *Leuk Res* 2008; 32, pp. 1407-1416.
39. **MONTESINOS, J. J.**, Flores-Figueroa, E., Castillo-Medina, S. *et al.* “Human mesenchymal stromal cells from adult and neonatal sources: comparative analysis of their morphology, immunophenotype, differentiation patterns, and neural protein expression”. *Cytotherapy* 2009; 11, pp. 163-176.
40. MONTESINOS, J. J., Mora-García, M. L., **Monroy-García, A.** *et al.* “*In vitro* evidence of the presence of Mesenchymal Stromal Cells in cervical cancer and their role in protecting cancer cells from cytotoxic T cell activity”. *Stem Cells Dev* 22, pp. 2508-2519.
41. CASTRO-MANRREZA, M. E., Mayani, H., **Montesinos, J. J.** *et al.* “Human mesenchymal stromal cells from adult and neonatal sources: a comparative *in vitro* analysis of their immunosuppressive properties against T cells”. *Stem Cells Dev* 2014; 23, pp. 1217-1232.
42. ESTRADA-GONZÁLEZ, P. K., Gómez-Ceja, L., **Flores-Figueroa, E.** *et al.* “Decreased frequency but normal functional integrity of mesenchymal stromal cells derived from Imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients”. *Leuk Res* 2014; 38, pp. 594-600.
43. FAJARDO-ORDUÑA, G., Mayani, H., **Montesinos, J.J.** “Hematopoietic support capacity of mesenchymal stem cells: Biology and Clinical potential”. *Arch Med Res* 2015; 46, pp. 589-596.
44. FAJARDO-ORDUÑA, G. R., Mayani, H., **Montesinos, J. J.** *et al.* “Bone marrow mesenchymal stromal cells from clinical scale culture: *in vitro* evaluation of their differentiation, hematopoietic support, and immunosuppressive capacities”. *Stem Cells Dev* 2016; 25, pp. 1299-1310.
45. FAJARDO-ORDUÑA, G. R., Mayani, H., **Montesinos, J. J.** *et al.* “Human Mesenchymal Stem/Stromal Cells from Umbilical Cord Blood and Placenta Exhibit Similar Capacities to Promote Expansion of Hematopoietic Progenitor Cells *In Vitro*”. *Stem Cells Int* 2017: 6061729.

Banco de Sangre de Cordón Umbilical

46. NOVELO-GARZA, B., Limón-Flores, A., **Mayani, H.** *et al.* “Establishing a cord blood banking and transplantation program in Mexico: A single institution experience”. *Transfusion* 2008; 48, pp. 228-236.
47. GUERRA-MÁRQUEZ, A., Novelo-Garza, B., **Mayani, H.** *et al.* “Cord blood banking and transplantation at the Mexican Institute of Social Security: The first five years”. *Transfusion* 2011; 51, pp. 328-332.
48. **MAYANI, H.** “Umbilical Cord Blood: Lessons learned and lingering challenges after more than twenty years of basic and clinical research”. *Arch Med Res* 2011; 42, pp. 645-651.

Publicaciones del IMSS y su impacto en la ciencia nacional

Onofre Muñoz Hernández y Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

La revista *Archivos de Investigación Médica* nació en 1970 a iniciativa del doctor Jorge Martínez Manautou, quien, junto con un grupo de investigadores, organizó el Centro de Investigación Biomédica del IMSS en el Centro Médico Nacional. La revista tuvo inicialmente un sesgo al tema de Biología de la Reproducción, por el área de desarrollo del doctor Martínez Manautou, pero rápidamente se constituyó en un órgano editorial que mostraba la calidad de los estudios médicos realizados en nuestro país. En 1972 se incluyó en el Current Contents con un factor de impacto inicial de 0.25.

“...ha quedado claro que la investigación científica en general y la médica en particular, más que constituir un lujo, representan una necesidad apremiante en la evolución del país y de su medicina... Impulsar la investigación es, por lo tanto, un deber ineludible de las instituciones que pretenden impartir enseñanza... Bien conocidos son los crecientes escollos que se presentan para publicar en revistas extranjeras de prestigio... Por ello es necesario subsanar esta dificultad si se desea que la excelente producción científica mexicana reciba la difusión mundial que ya merece... Archivos de Investigación Médica es una publicación abierta, es decir, no limitada al personal del IMSS. Tiene como pretensión básica mostrar la verdadera imagen del alto nivel que ya alcanzan los estudios médicos realizados en nuestro país, a la vez que constituye un vínculo con investigadores de otros países...”¹

Después del doctor Martínez Manautou, fueron editores de la revista José Luis Mateos Gómez (1971-1976), Fernando Flores Barroeta, Juan García Ramos (1977) y Juan Somolinos Palencia (1977-1991). En esa época todo el trabajo edi-

¹ Prólogo del primer número de *Archivos de Investigación Médica*.

torial de la revista se realizaba en máquina de escribir, en la Coordinación de Investigación, y se imprimía en imprentas del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se publicaban cuatro números por año, que se distribuían por correo a algunas bibliotecas nacionales.

En 1991 fue designado titular de la jefatura de Servicios de Investigación Médica del IMSS el doctor Onofre Muñoz Hernández, encontrando que la revista había sufrido un retraso considerable en su publicación, habiéndosele retirado el reconocimiento del Current Contents. Reunió a un pequeño grupo de investigadores: Luis Benítez Bribiesca, Alfredo Fera Velasco, Roberto Kretschmer Schmid, Xavier Lozoya Legorreta, Ignacio Madrazo Navarro, Fabio Salamanca Gómez y Arturo Zárate Treviño, para analizar la situación de la revista y decidieron que debían aprovechar la oportunidad para rediseñarla y transformarla en una revista de competitividad internacional.

El primer paso fue la decisión de que, a partir de 1992, todos los artículos se publicarían en inglés, decisión que fue aceptada por la mayoría y rechazada por un grupo que insistía en preservarla en español.

Le cambiaron el nombre a *Archives of Medical Research* y se decidió invitar a científicos de alto nivel para escribir artículos de revisión que ayudaran a mejorar la imagen de la revista e incrementar su factor de impacto. Además, se constituyó el comité editorial con investigadores del IMSS, y se invitó a científicos de otras instituciones: UNAM, CINVESTAV, IPN e INSalud. Se organizó también una oficina con una plantilla de personal exclusivo para el manejo de la revista, y se designó al doctor Luis Benítez Bribiesca como editor en jefe.

“Durante los años que permanecí activo en el comité editorial, recuerdo haber participado y disfrutado en el análisis y discusión de los artículos presentados para publicación, con investigadores de la talla de Roberto Kretschmer, René Drucker, Isaura Meza, Julio Sotelo, Alfredo Ulloa, Arturo Zárate, Fabio Salamanca y otros cuya participación ya se me confunde con etapas posteriores.”²

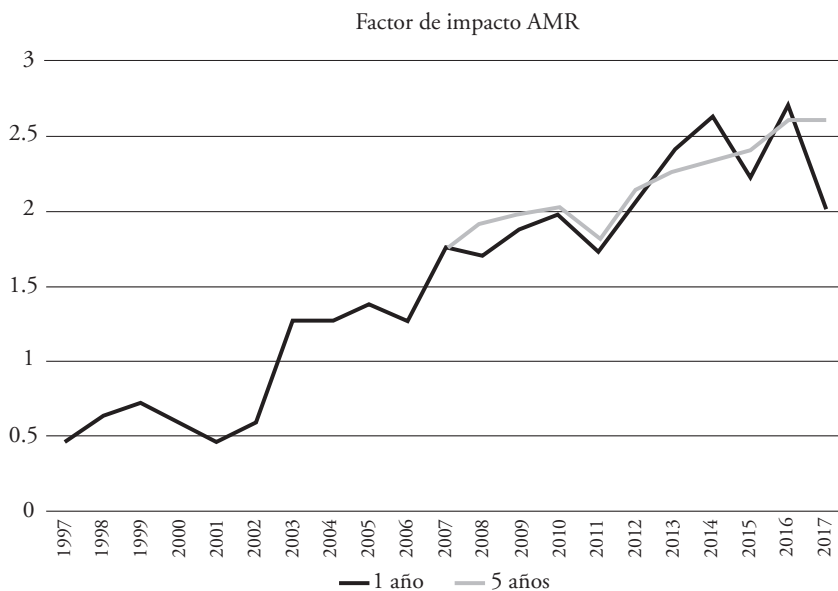
Finalmente, dado el incremento en el número de artículos presentados para publicación y la tardía respuesta de los revisores nacionales, el doctor Benítez decidió acertadamente utilizar o invitar a expertos del extranjero para la revisión

² Doctor Onofre Muñoz Hernández.



editorial, lo que permitió reducir el tiempo de revisión y darle mayor rigor y exigencia a las revisiones editoriales.

La respuesta de la comunidad científica mexicana a este esfuerzo editorial fue inicialmente débil y en ocasiones de rechazo. En 1998 fue nuevamente incluida en Science Citation Index y gradualmente se fue incrementando el factor de impacto. Tomó poco más de 10 años (1992-2003) para que alcanzara la cifra de 1.277 como factor de impacto, hecho que celebramos con entusiasmo porque nos habíamos trazado la meta de alcanzar el 1.0.



El incremento en el factor de impacto evolucionó más lento de lo que se tenía previsto, y en 1997 tomaron la decisión de vincular la revista con alguna de las editoriales más reconocidas del mundo. Una de las razones para esta decisión fue que en los análisis de los factores involucrados en el lento crecimiento, identificaron la dificultad para lograr una distribución mundial y llegar a las bibliotecas de las universidades mejor calificadas. Después de analizar varias casas editoriales, se decidió que Elsevier Science parecía la mejor posibilidad. Se encomendó esta tarea al doctor Luis Benítez Bribiesca, quien hizo varios viajes a Irlanda llevando la información y ejemplares que le solicitaban para evaluar a nuestra revista y considerarla dentro del catálogo de la Editorial Elsevier.

“Finalmente, en 1998 tuvimos dos reuniones con la oficina editorial de Elsevier en Nueva York, a las que asistimos los doctores Luis Benítez Bribiesca, René Drucker Colín, Homero Martínez Salgado, Xavier Lozoya Legorreta y yo. En la primera reunión, la oficina de Elsevier nos ofreció la compra de la revista incluyendo el copyright y el financiamiento de nuestra oficina editorial, con la selección por ellos de los artículos a publicar.

“Esto nos tomó por sorpresa y decidimos analizar la propuesta con cuidado. Para la siguiente reunión en las oficinas de Elsevier en Nueva York, presentamos la contraoferta de que el copyright sería mexicano, del IMSS, que la oficina editorial seguiría funcionando con presupuesto del IMSS y que los artículos a publicar fuesen responsabilidad de nuestro comité editorial.

“Creo que logramos sorprenderlos y su contrapropuesta fue que entonces ellos sólo se harían cargo de la impresión en Nueva York y de la distribución mundial de la revista, pero ésta aparecería como publicada en los Estados Unidos de América y tendría un costo de 80 000 dólares anuales por los primeros siete años. Es de resaltar la entusiasta participación del doctor Drucker en estas negociaciones, que veía, como nosotros, la posibilidad de tener una primera revista mexicana biomédica de presencia mundial. Finalmente firmamos el convenio en las oficinas de Elsevier en Nueva York y todos los asistentes a este evento fuimos invitados a comer en un restaurante cercano. También ellos consideraban este convenio como una primera experiencia editorial con un país en desarrollo.

“Se acordó reproducir la ceremonia de firma del convenio en el Distrito Federal, lo que ocurrió en 1999, en el Salón “El Generalito”, del Antiguo Colegio de San Ildefonso, donde participamos en la mesa de honor los doctores Mario Madrazo Navarro, director de Prestaciones Médicas del IMSS, Luis Benítez Bribiesca, editor en



Firma del convenio con la Editorial Elsevier (1999),
en el Salón “El Generalito” del Antiguo Colegio de San Ildefonso.

jefe de la revista, Juan Ramón de la Fuente Ramírez, secretario de Salud, y Onofre Muñoz Hernández, jefe de Servicios de Investigación Médica, así como dos directivos de la casa editorial Elsevier. El doctor Juan Ramón de la Fuente dirigió un mensaje de estímulo y reconocimiento por este esfuerzo editorial.”³

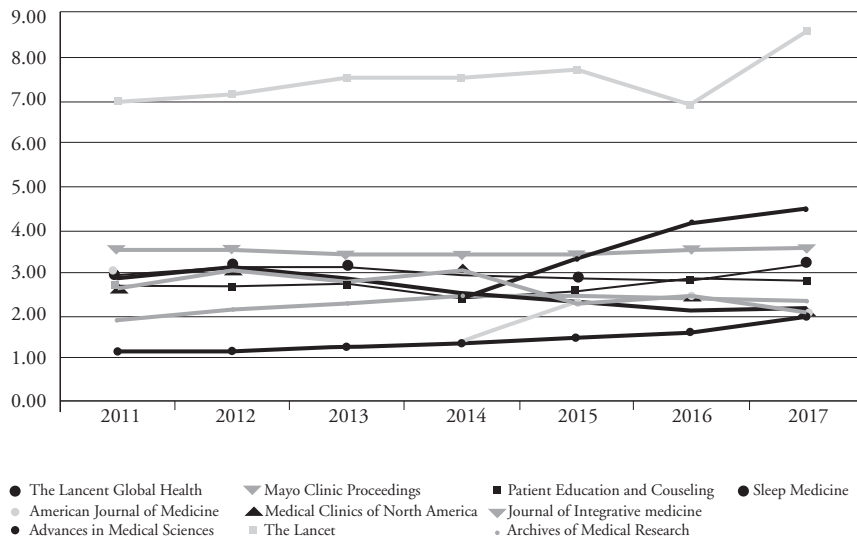
Con esta nueva empresa, la revista alcanzó para 2005 un factor de impacto de 1.382. Ya como director de Prestaciones Médicas del IMSS, en el año 2005, el doctor Muñoz Hernández firmó la primera renovación del contrato con Elsevier por otros tres años, y ha continuado este camino hasta alcanzar en 2017 un factor de impacto de 2.024, con el que se coloca como una de las revistas científicas biomédicas de mayor impacto en América Latina y el mundo.

El arduo trabajo del doctor Luis Benítez Bribiesca como editor a lo largo de 24 años, de los actuales editores (doctores Ana Carolina Sepúlveda Vildósola, Fabio Salamanca Gómez y Mardia López Alarcón), de los miembros del comité editorial y del equipo administrativo de la oficina editorial, ha permitido que *Archives of Medical Research* sea la primera revista mexicana en ciencias clasificada en el cuartil 1, ocupando el lugar 46 de 841 revistas científicas registradas en Scopus CiteScore en el área de la medicina. Otros sistemas de calificación

³ Doctor Onofre Muñoz Hernández.

colocan también a *Archives of Medical Research* como una de las revistas de mayor prestigio internacional. El índice H actual de 64, nos coloca en 5° lugar de la Editorial Elsevier.

El éxito de la revista ha permitido que cada vez se reciban manuscritos de más países: en promedio, 700 manuscritos por año provenientes de 54 países, entre los que destacan China, México, Estados Unidos, Irán, Brasil y Turquía. Hoy en día la revista es leída en todo el mundo, destacando que la mitad de las descargas de manuscritos son en países como Estados Unidos, China, Reino Unido, Canadá y México. Nuestros artículos son citados por autores que publican en revistas de igual o mayor factor de impacto, como *PLOS ONE*, *Oncotarget*, *Scientific Reports*, *Nature*, *International Journal of Cardiology*, *Molecular Neurobiology* y *World Journal of Gastroenterology*, entre otras.



Posicionamiento internacional: CiteScore "Top ten" de Elsevier.

En la actualidad, la revista publica cada año siete números ordinarios y uno especial, priorizando los temas relevantes de interés mundial, como las enfermedades crónico degenerativas, por ejemplo el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus, las enfermedades neurológicas y las renales. En su número especial, la revista da atención a enfermedades que representan importantes desafíos para los sistemas de salud mundial, como la aterosclerosis, la leucemia infantil, el microbioma y la salud mental.

Como puede apreciarse en esta breve reseña, la organización, el crecimiento y el desarrollo de una revista científica en un país en desarrollo requiere de planeación a mediano y largo plazo, de una inversión y apoyo institucional continuo y del compromiso y pasión como la que caracterizó al doctor Luis Benítez Bribiesca y a todo el equipo editorial pasado y presente.

La investigación del IMSS en el desarrollo de vacunas

Constantino III R. López-Macías

La enorme e importante capacidad instalada con la que cuenta el IMSS en el campo de la investigación, ha consolidado a la Institución como uno de los líderes nacionales en cuanto a la innovación de vacunas.

El IMSS ha participado en el desarrollo de múltiples vacunas experimentales contra diversos agentes infecciosos, y ha sido también uno de los importantes centros para la realización de investigación clínica regulada de vacunas desarrolladas en otros países.

Esto último ha favorecido la inclusión de algunas vacunas en el mercado, haciéndolas disponibles tanto para la población mexicana como para la mundial. En este capítulo se abordan sólo algunos ejemplos de lo realizado por el IMSS en el campo del desarrollo y la innovación de vacunas en sus primeros 75 años.

VACUNA CONTRA LAS ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR *SALMONELLA ENTERICA*

Las bacterias del género *Salmonella* (*S.*) constituyen más de 2000 serovariedades, entre las cuales *S. Typhi* produce la fiebre tifoidea (FT) y *S. Paratyphi* la fiebre paratifoidea (FPT); estas últimas están consideradas como fiebres entéricas y enfermedades graves que, sin tratamiento, pueden causar la muerte en 10-20% de los pacientes.

Otras salmonelas, como *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis*, producen salmonelosis no tifoídica (SNT), una enfermedad diarreica que raramente causa la muerte. Sin embargo, algunas cepas de estas bacterias pueden producir salmonelosis no tifoídica invasiva (SNTi), que causa la muerte en alrededor de 20% de las personas afectadas que no reciben tratamiento adecuado. Esta enfermedad se asocia

con malnutrición, malaria, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) e inmunodeficiencias, y afecta principalmente a niños y adultos mayores.

A nivel mundial se presentan de 18 a 35 millones de casos de FT y 5 millones de FPT con mortalidad aproximada de 1% (Buckle, Walker & Black, 2012), mientras que de SNT se presentan alrededor de 150 millones de casos anualmente con una mortalidad cercana a 0.04% (Kirk *et al.*, 2015).

En México, estas enfermedades son viejas conocidas: en el año 2017 se reportaron 44 503 casos de FT, 12 549 de FPT y 90 477 de otras salmonelosis [Dirección General de Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica, Semana 52, 2017. Boletín Epidemiológico 34(52), pp. 17-18]; y recientemente se reportó el hallazgo de secuencias de ADN de una cepa de *S. Paratyphi C* en personas de entierro relacionado con el Cocoliztli, del año 1547 (epidemia que diezmó la población indígena durante la época de la invasión europea), en Teposcolula-Yucundaa, Oaxaca, haciendo que *S. Paratyphi C* fuera una de las candidatas más fuertes responsables de la epidemia (Vågene *et al.*, 2018).

Los riesgos de aparición de cepas resistentes a los antibióticos, como la que causó una epidemia en México y en otros países en vías de desarrollo en los años setenta del siglo pasado, hicieron imperante el desarrollo de vacunas para prevenir estas enfermedades (Sethi, Anand, Singh & Vadehra, 1976).

Así, en los años ochenta del siglo xx, el reto fue tomado por el doctor Armando Isibasi y su grupo de alumnos en la División de Inmunología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, laboratorio dirigido en ese momento por el doctor Jesús Kumate Rodríguez. Analizando los sueros de los pacientes de fiebre tifoidea, Vianney Ortiz Navarrete, alumno de doctorado del doctor Isibasi, encontró que en los anticuerpos presentes en estos sueros, tanto en la fase aguda como en la fase convaleciente de la enfermedad, había proteínas en la membrana externa de la bacteria (Ortiz, Isibasi, García-Ortigoza & Kumate, 1989). Con estos antecedentes, decidieron purificar las proteínas de la membrana externa de *S. Typhi* y, al vacunar ratones con estas preparaciones, fueron capaces de inducir protección hasta contra 1000 veces la dosis letal de la bacteria (Isibasi *et al.*, 1988).

Posteriormente se identificó que el principal componente de la membrana externa para despertar la respuesta de anticuerpos, eran las proteínas denominadas porinas, por lo que se desarrolló un método para purificarlas.

Con las porinas purificadas se vacunaron ratones, y fueron capaces de inducir la protección contra el reto con 500 dosis letales, 50 de *S. Typhi* (Isibasi *et al.*, 1992). También se identificó que las personas inoculadas con una vacuna hecha con una

cepa de *S. Typhi* atenuada, denominada Ty21a, desarrollaban anticuerpos y linfocitos T que reconocen a las porinas de *S. Typhi* purificadas. Esto sugirió que la protección que induce esta vacuna se debe, en parte, a las porinas (Blanco *et al.*, 1993).

La División de Inmunoquímica se transformó en la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica (UIMIQ), donde se continuaron los estudios preclínicos en ratones. Estos estudios demostraron que las porinas son capaces de inducir una potente respuesta de linfocitos T y de anticuerpos. En particular, se encontró que inducen anticompuestos de todas las subclases de anticuerpos IgG (Secundino *et al.*, 2006).

Con base en estos antecedentes, se construyó una planta piloto en la UIMIQ que opera bajo los estándares de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) escalable a Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Allí se produjeron lotes de porinas que mostraron que el proceso puede ser escalable y que el producto se puede producir de manera consistente lote por lote, estéril, estable a temperatura ambiente y libre de pirógenos.

Los lotes producidos bajo los estándares de las BPM, fueron sometidos a ensayos toxicológicos en modelos animales, mostrando que las porinas son inocuas, bien toleradas e inmunogénicas en los animales. A esta vacuna se le denominó Isipor en honor al doctor Isibasi.

Los lotes de Isipor aprobados en los ensayos toxicológicos fueron utilizados para realizar un ensayo clínico fase 1 en voluntarios humanos, donde la vacuna mostró ser segura, bien tolerada e inmunogénica.

Isipor indujo títulos de anticuerpos bactericidas de clase IgM e IgG y una respuesta de células T productoras de interferón gamma en los voluntarios vacunados (Salazar-González *et al.*, 2004).

Personal de la UIMIQ, en colaboración con el doctor Burkhard Ludewig y su grupo del Hospital Cantonal en San Gallen Suiza, y con el doctor Paul Klenerman, de la Universidad de Oxford en el Reino Unido, han desarrollado estudios para dilucidar los mecanismos involucrados en la generación de anticuerpos y de respuesta celular de larga duración tanto en ratones como en seres humanos, así como de importantes mecanismos celulares involucrados en la inducción de inmunidad (Pérez-Shibayama *et al.*, 2018).

De esta forma, 11 años después del estudio clínico fase 1, se tomó muestra de los voluntarios vacunados con Isipor y se confirmó la presencia de anticuerpos IgM e IgG específicos a porinas, mostrando que también en seres humanos las porinas inducen una respuesta de anticuerpos de larga duración (Pérez-Shibayama *et al.*, 2014).

La inusual capacidad inmunogénica de las porinas se ha atribuido a la presencia de lipopolisacáridos (LPS) en las preparaciones; los métodos de control de calidad para la detección de LPS no permiten determinar la presencia de cantidades menores a 2 nanogramos por microgramo de porinas, por lo que no se puede excluir por completo la contribución de los LPS en la inmunogenicidad de esta vacuna.

Sin embargo, en el año 2010, personal de la UIMIQ, en colaboración con Adam Cunningham y Cal McLennan, de la Universidad de Birmingham en el Reino Unido, mostró que en pacientes con VIH, los anticuerpos antiLPS bloquean el acceso de los anticuerpos antiporinas, inhibiendo la capacidad de los anticuerpos antiporinas para matar la bacteria. Estos datos sugieren que las porinas, y no los LPS, son el principal blanco de la respuesta de anticuerpos protectores (MacLennan *et al.*, 2010); a su vez se identificó que la porina OmpD de *S. Typhimurium* es uno de los blancos principales de la respuesta protectora contra la bacteria (Gil-Cruz *et al.*, 2009), abriendo paso a la generación de una vacuna contra la SNT.

En su conjunto, estos estudios han demostrado la capacidad de las porinas para emplearse como base de vacunas contra la FT y la NTS; recientemente, en la UIMIQ se ha desarrollado una nueva formulación utilizando porinas de diferentes cepas de salmonela que ha permitido proteger contra el reto con las principales serovariedades que producen enfermedades en los seres humanos. De esta forma se cuenta con una vacuna experimental multivalente contra las enfermedades que produce salmonela. Estas invenciones cuentan con algunas patentes otorgadas al IMSS, pero hay otras en evaluación y otras más se encuentran en el proceso de transferencia tecnológica.

Cabe destacar que la vacuna contra la fiebre tifoidea desarrollada en la UIMIQ, es la primera vacuna desarrollada en el IMSS que se encuentra en la etapa de desarrollo clínico, lo que ha sentado un importante precedente también para el desarrollo de la investigación clínica regulada de productos derivados de la investigación científica en institucionales nacionales.

VACUNA CONTRA EL VIRUS DE LA INFLUENZA PANDÉMICA AH1N1-2009

Durante años, algunos expertos en epidemiología advirtieron sobre el riesgo de una pandemia de influenza y la necesidad de vacunas pandémicas. Por décadas,

la atención mundial se había centrado en el virus H5N1 como una amenaza pandémica. Sin embargo, en abril-mayo del año 2009, un nuevo virus de influenza (AH1N1) causó un brote en México y Estados Unidos de Norteamérica. Para el 18 de mayo, 40 países habían informado oficialmente casos confirmados de laboratorio con el nuevo virus, y el 11 de junio se declaró la primera pandemia de influenza de este siglo.

En México, la pandemia generó un agudo problema de salud que paralizó la actividad en varios estados del país por semanas y mantuvo en jaque a los servicios de salud. En respuesta a la emergencia, el IMSS formó diferentes grupos de acción apoyándose en diferentes grupos de investigación. Uno de estos grupos estuvo a cargo del doctor César González Bonilla, que se dio a la tarea de montar el diagnóstico de influenza pandémica utilizando la metodología de la reacción de la polimerasa en cadena (PCR, por sus siglas en inglés) y construyó la infraestructura física y organizacional para hacer frente a la gran demanda de ensayos. Estos esfuerzos dieron lugar a la red de laboratorios de vigilancia epidemiológica con los que ahora cuenta el IMSS.

Otra de las muchas líneas de acción fue la búsqueda de una vacuna, por lo que se solicitó la intervención de la UIMIQ con base en su experiencia en el campo de desarrollo de vacunas contra salmonela e influenza. En trabajos previos de la UIMIQ, y en colaboración con el doctor Denis Leclerc, de la Universidad de Laval en Quebec, Canadá, se había desarrollado una vacuna experimental universal contra influenza utilizando partículas parecidas al virus hechas a base del virus del mosaico de la papaya, que es un virus vegetal, dando a la UIMIQ experiencia en tecnologías de vanguardia para el diseño de vacunas contra influenza. Estos trabajos llevaron a la interacción con el doctor Bernardo Lozano Dubernard, director de la compañía mexicana Avimex, para establecer colaboraciones para el desarrollo de vacunas de uso veterinario.

Al comenzar la pandemia, se acudió al doctor Lozano para evaluar las posibilidades de traer una vacuna o producir una vacuna para enfrenar el brote en nuestro país. En breve se tuvo conocimiento de que los principales productores de vacunas contra la influenza, así como nuevos fabricantes de China, Tailandia, India y Sudamérica, desarrollaron vacunas contra la gripe pandémica H1N1 utilizando huevos de gallina embrionados; sin embargo, éstas estarían disponibles luego de varios meses.

Así, varias tecnologías alternativas para el desarrollo de vacunas de influenza fueron propuestas, entre las cuales, la tecnología basada en partículas parecidas al

virus (PPV) no replicativas representó una opción muy atractiva debido a que son muy seguras e inducen una respuesta inmunitaria adecuada.

Las PPV son nanopartículas compuestas de componentes virales no infecciosos que imitan la estructura del virus de tipo silvestre pero carecen de material genético viral. Se le propuso al doctor Lozano utilizar la infraestructura de la Avimex para la producción de la vacuna en embriones de pollo utilizando los virus aislados de los pacientes mexicanos. Sin embargo, el doctor Lozano planteó como alternativa probar en México una vacuna desarrollada por la compañía NOVAVAX de Estados Unidos hecha con la tecnología de PPV que contenía la hemaglutinina (HA), la neuraminidasa (NA) y la proteína de matriz (M1) del virus pandémico; y en caso de que funcionara, se podría utilizar para enfrentar la pandemia.

La vacuna de PPV usada por NOVAVAX se produjo en células de insecto infectadas con baculovirus recombinantes que codifican para las proteínas HA, NA y M1; la tecnología permitió la producción rápida de la vacuna (12 semanas).

Para probar esta vacuna, se elaboró el protocolo de un estudio clínico fase 2b, que fue aprobado por la COFEPRIS y la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS; el estudio se desarrolló en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, y fue dirigido por el personal de la UIMIQ.

La vacuna pandémica PPV de influenza AH1N1-2009 o el placebo se administró a 4563 adultos sanos. Los resultados mostraron que la vacuna fue segura, bien tolerada e inmunogénica. A pesar de la preexistencia de títulos de anticuerpos anti-AH1N1-2009 presentes en la población, la vacuna logró inducir la seroconversión y la seroprotección en los individuos vacunados (López-Macías *et al.*, 2011).

Dos años después se tomaron muestras de 800 voluntarios entre vacunados y placebos, y se pudo observar la presencia de niveles protectores de anticuerpos en los voluntarios vacunados (Valero-Pacheco *et al.*, 2016).

Las vacunas monovalentes hechas con la tecnología de huevo embrionado no estuvieron listas para su distribución hasta septiembre del 2009, y los suministros iniciales fueron insuficientes para tener un impacto en la mayor parte de los casos que ocurrieron en el hemisferio norte.

En el epicentro de la pandemia, la vacuna inactivada no estuvo disponible hasta el 5 de octubre en los Estados Unidos, y hasta el 27 de noviembre en México (al momento en que la tercera ola pandémica estaba disminuyendo).

Así, el brote de influenza del año 2009 reveló la incapacidad de la tecnología de producción de vacunas basadas en huevo embrionado instalada a nivel mun-

dial para proporcionar suficientes vacunas para la población dentro de un tiempo apropiado para enfrentar pandemias.

El estudio realizado en el IMSS contó con características muy especiales: se realizó al inicio de la pandemia, en el epicentro del brote y fue uno de los ensayos clínicos más grandes a nivel mundial que se realizaron para evaluar una vacuna de PPV contra la influenza AH1N1-2009.

El perfil de seguridad e inmunogenicidad de larga duración que mostró la vacuna, sugiere que la tecnología PPV es una alternativa viable para el desarrollo de vacunas contra la influenza tanto en situaciones pandémicas como estacionales (López-Macías, 2012).

LA VACUNA ORAL VIVA ATENUADA CONTRA LA GASTROENTERITIS PROVOCADA POR ROTAVIRUS

El doctor Raúl Velázquez, jefe del Laboratorio de Virología de la Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, participó en un protocolo para la seguridad y eficacia de la vacuna atenuada contra la gastroenteritis por rotavirus en el año 2003; consistió en analizar la vacuna con un ensayo aleatorizado, doble ciego de fase 3, en el cual estudiaron a 63 225 niños sanos de 11 países de América Latina, incluyendo a México y Finlandia. Se administraron dos dosis orales de la vacuna a los dos meses y cuatro meses de edad. A la conclusión que llegaron fue que dos dosis orales de la vacuna viva atenuada, fueron altamente eficaces para proteger a los bebés contra la gastroenteritis por rotavirus grave; redujeron significativamente la tasa de gastroenteritis severa por cualquier causa y no se asociaron con mayor riesgo de intususcepción (Linhares *et al.*, 2008).

En otro estudio, donde también colaboró el doctor Velázquez, se analizó la seguridad y eficacia de dos dosis de estas vacunas durante los dos primeros años de vida en niños de América Latina, y se encontró que las dos dosis fueron efectivas contra la gastroenteritis causada por rotavirus en los niños vacunados (Linhares *et al.*, 2008).

Luego de la aprobación de esta vacuna, México inició su aplicación masiva (en el año 2006). Un estudio realizado en 221 hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social entre enero de 2008 y octubre de 2010, tuvo como objetivo evaluar cualquier posible asociación temporal entre la vacunación y la invagina-

ción intestinal en los lactantes mexicanos. El estudio reportó que con los datos es incierto el posible impacto de la vacunación con la incidencia de intususcepción. Éste fue el mayor estudio de vigilancia de efectos secundarios de una vacuna contra rotavirus realizado hasta esa fecha (Velázquez *et al.*, 2012).

LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, ¿PRIMERA VACUNA CONTRA EL CÁNCER?

En el año 2009, el doctor Jorge Salmerón, jefe de la Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social, colaboró en un estudio clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, para determinar la eficacia de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) de los tipos 16 y 18 formulada con un adyuvante conocido como AS04.

El estudio se realizó en más de 9000 mujeres sanas con edades de entre 15 y 25 años, en 135 centros de 14 países de Asia, Europa y América, incluyendo a México. La vacuna resultó ser inmunogénica, bien tolerada y eficaz contra las infecciones causadas por los tipos VPH-16 y VPH-18 (asociados a lesiones precancerosas), reduciendo la incidencia de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (CIN2+/CIN3+) en 93%; asimismo, se reportó una protección cruzada a la infección persistente con los tipos VPH-31, VPH-33 y VPH-45 (considerados como no oncogénicos), reduciendo el CIN2+ hasta 53% a los tres años de completado el esquema (Paavonen *et al.*, 2009).

A nivel mundial, en cuanto a la mortalidad de las mujeres causada por los diferentes tipos de cáncer, el cervicouterino ocupa el segundo lugar. Por lo tanto, el objetivo principal del desarrollo de vacunas contra el VPH, es prevenir la infección con el virus y evitar el desarrollo del cáncer.

El objetivo primario de la vacunación en salud pública es prevenir la diseminación de la infección y, finalmente, la enfermedad. El blanco de la vacuna contra el VPH son niñas y mujeres jóvenes antes de iniciar su vida sexual, lo que en principio reduciría la incidencia de cáncer en los próximos 20 años.

Sin embargo, para enfrentar el problema de la diseminación del virus, las niñas y mujeres jóvenes representan un solo grupo de la población que puede diseminar el virus, por lo que se ha recomendado la aplicación de la vacuna también a jóvenes y hombres sexualmente activos.

La prevalencia del VPH en hombres y mujeres es de alrededor de 25 a 30%, y en individuos mayores o inmunocomprometidos la infección puede ser persistente.

La infección con los VPH oncogénicos 16, 18, 31 y 45, se encuentra fuertemente ligada no sólo al cáncer cervicouterino, también al cáncer de ano, pene, orofaríngeo y de amígdalas, que afectan predominantemente a hombres, por lo que se ha recomendado también la vacunación en hombres y en otros grupos etarios, como el de mujeres y hombres seropositivos para algunos de los serotipos de VPH. Esto último representaría una estrategia más amplia para disminuir la incidencia de la infección viral y, finalmente, la del cáncer asociado. La disminución a largo plazo en la incidencia de estos tipos de cáncer en la población vacunada, podrá ser evaluada en la próxima década, lo que será de suma importancia para determinar si estas vacunas pueden ser consideradas finalmente como las primeras vacunas contra el cáncer (Michels & Zur Hausen, 2009).

En conjunto, el desarrollo de estos proyectos ha traído importantes beneficios en la atención de la salud de la población tanto en México como a nivel internacional; también ha permitido la generación de conocimientos de gran relevancia científica, generando un extenso número de publicaciones en las revistas de mayor prestigio internacional.

Finalmente, estas investigaciones han sido fundamentales para capacitar a un importante y amplio grupo de médicos, químicos, biólogos y otros profesionales de la salud en las áreas de investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, así como para establecer una importante red nacional e internacional de colaboradores.

Los egresados de las unidades de investigación médica del IMSS se encuentran ocupando importantes puestos de liderazgo en el área de investigación y en la clínica, tanto en el IMSS como en otras importantes instituciones y en la industria dentro y fuera de México.

De esta forma podemos ver cómo el IMSS ha contribuido de manera destacada en la innovación en el campo de las vacunas.

REFERENCIAS

BLANCO, F., Isibasi, A., Raúl González, C. *et al.* "Human cell mediated immunity to porins from *Salmonella typhi*". *Scandinavian Journal of Infectious Di-*

- seases* 1993; 25(1), pp. 73-80. Retrieved from papers2://publication/uuid/E87E499C-5E73-4F5B-8931-7BECA59F2093.
- BUCKLE, G. C., Walker, C. L. F., Black, R. E. “Typhoid fever and paratyphoid fever: Systematic review to estimate global morbidity and mortality for 2010”. *Journal of Global Health* 2012; 2(1), 010401; <https://doi.org/10.7189/jogh.02.010401>.
- GIL-CRUZ, C., Bobat, S., Marshall, J. L. *et al.* “The porin OmpD from nontyphoidal Salmonella is a key target for a protective B1b cell antibody response”. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009; 106(24), pp. 9803-9808; <https://doi.org/10.1073/pnas.0812431106>.
- ISIBASI, A., Ortiz-Navarrete, V., Paniagua, J. *et al.* “Active protection of mice against Salmonella typhi by immunization with strain-specific porins”. *Vaccine* 1992; 10(12), pp. 811-813; [https://doi.org/10.1016/0264-410X\(92\)90041-H](https://doi.org/10.1016/0264-410X(92)90041-H).
- ISIBASI, A., Ortiz-Navarrete, V., Vargas, M., Paniagua, J. *et al.* “Protection against Salmonella typhi infection in mice after immunization with outer membrane proteins isolated from Salmonella typhi 9,12,d, Vi”. *Infection and Immunity* 1988; 56(11), pp. 2953-2959. Retrieved from papers2://publication/uuid/32AB58EA-D18A-4B46-99E2-903CC0BC2271.
- KIRK, M. D., Pires, S. M., Black, R. E. *et al.* “World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: A Data Synthesis”. *PLoS Medicine* 2015; 12(12), pp. 1-21; <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001921>.
- LINHARES, A., Velázquez, F., Pérez-Schael, I. *et al.* “Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study”. *The Lancet* 2008; 371, pp. 1181-1189.
- LÓPEZ-MACÍAS, C. “Virus-like particle (VLP)-based vaccines for pandemic influenza: performance of a VLP vaccine during the 2009 influenza pandemic”. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2012; 8(3), pp. 411-414; <https://doi.org/10.4161/hv.18757>.
- LÓPEZ-MACÍAS, C., Ferat-Osorio, E., Tenorio-Calvo, A. *et al.* “Safety and immunogenicity of a virus-like particle pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine in a blinded, randomized, placebo-controlled trial of adults in Mexico”. *Vaccine* 2011; 29(44), pp. 7826-7834; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.099>.

- MACLENNAN, C. A., Gilchrist, J. J., Gordon, M. A. *et al.* “Dysregulated humoral immunity to nontyphoidal Salmonella in HIV-Infected african adults”. *Science* 2010; 328(5977), pp. 508-512; <https://doi.org/10.1126/science.1180346>.
- MICHELS, K. B., Zur Hausen, H. “HPV vaccine for all”. *The Lancet* 2009; 374(9686), pp. 268-270; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61247-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61247-2).
- ORTIZ, V., Isibasi, A., García-Ortigoza, E., Kumate, J. “Immunoblot detection of class-specific humoral immune response to outer membrane proteins isolated from Salmonella typhi in humans with typhoid fever”. *Journal of Clinical Microbiology* 1989; 27(7), pp. 1640-1645.
- PAAVONEN, J., Naud, P., Salmerón, J. *et al.* “Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women”. *The Lancet* 2009; 374(9686), pp. 301-314; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61248-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61248-4).
- PÉREZ-SHIBAYAMA, C., Gil-cruz, C., Cheng, H. *et al.* “Fibroblastic reticular cells serve as primary immune checkpoint in visceral adipose tissues and secure peritoneal immunity”. *Science Immunology* 2018; 88, pp. 1-32; <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aar4539>.
- PÉREZ-SHIBAYAMA, C., Gil-Cruz, C., Pastelin-Palacios, R. *et al.* “IFN- γ -Producing CD4⁺ T Cells Promote Generation of Protective Germinal Center-Derived IgM⁺ B Cell Memory against Salmonella Typhi”. *The Journal of Immunology* 2014; 192(11), pp. 5192-5200; <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302526>.
- SALAZAR-GONZÁLEZ, R. M., Maldonado-Bernal, C., Ramírez-Cruz, N. E. *et al.* “Induction of cellular immune response and anti-Salmonella enterica serovar typhi bactericidal antibodies in healthy volunteers by immunization with a vaccine candidate against typhoid fever”. *Immunology Letters* 2004; 93(2-3), pp. 115-122; <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2004.01.010>.
- SECUNDINO, I., López-Macías, C., Cervantes-Barragán, L. *et al.* “Salmonella porins induce a sustained, lifelong specific bactericidal antibody memory response”. *Immunology* 2006; 117(1), pp. 59-70; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2005.02263.x>.
- SETHI, S. K., Anand, S., Singh, A., Vadehra, D. V. “Resistance of Salmonella serotypes to chloramphenicol”. *Bull World Health Organ* 1976; 54(3), pp. 353-354. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1088114>.

- VAGENE, Å. J., Herbig, A., Campana, M. G. *et al.* “Salmonella enterica genomes from victims of a major sixteenth-century epidemic in Mexico”. *Nature Ecology and Evolution* 2018; 2(3), pp. 520-528; <https://doi.org/10.1038/s41559-017-0446-6>.
- VALERO-PACHECO, N., Pérez-Toledo, M., Villasís-Keever, M. A. *et al.* “Antibody persistence in adults two years after vaccination with an H1N1 2009 pandemic influenza virus-like particle vaccine”. *PLoS ONE* 2006; 11(2), pp. 1-13; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150146>.
- VELÁZQUEZ, F. R., Colindres, R. E., Grajales, C. *et al.* “Postmarketing surveillance of intussusception following mass introduction of the attenuated human rotavirus vaccine in Mexico”. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2012; 31(7), pp. 736-744; <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318253add3>.

La investigación en nutrición en la mejoría de la salud poblacional

*Mardia G. López Alarcón, Salvador Villalpando Hernández,
Mariela Bernabé García e Irene Montalvo Velarde*

INTRODUCCIÓN

Consumir una dieta balanceada es esencial para la salud y el bienestar físico y mental. Los alimentos proporcionan la energía, las proteínas, las grasas esenciales, las vitaminas y los minerales que el organismo necesita para vivir, crecer y funcionar en forma apropiada. Estos nutrimentos deben provenir de una variedad de alimentos amplia y en cantidades adecuadas para lograr el balance necesario y alcanzar los beneficios a la salud. Tener una dieta insuficiente, excesiva o desbalanceada, incrementa el riesgo de enfermedad, discapacidad y muerte. Las enfermedades más frecuentemente asociadas a la mala nutrición son obesidad, anemias, DM2, episodios vasculares, osteoporosis y varios tipos de cáncer.

En los lactantes, la mejor manera de obtener los nutrimentos en la cantidad y el balance adecuados es a través de la leche materna, porque ésta aporta la cantidad y la combinación adecuada de casi todos los nutrimentos necesarios para el crecimiento y el desarrollo adecuados del lactante. Además, proporciona una serie de compuestos bioactivos que, por sí mismos o interactuando con los nutrimentos, suministran al lactante beneficios adicionales, incluyendo un fuerte sistema inmunológico, mejor función metabólica y un vínculo emocional directo con la madre. De esta manera, la lactancia materna asegura una programación anatómica y funcional adecuada para la vida adulta.

Desafortunadamente no siempre es posible recibir una alimentación adecuada, ya sea por un estilo de vida acelerado, porque se requiere una cantidad grande de un alimento específico para proporcionar ese nutrimento en forma suficiente, porque los alimentos procesados (tan accesibles en la dieta moderna) son modificados en el contenido de algunos nutrimentos, como vitaminas y minerales, o por

la necesidad de incrementar el consumo de algunos nutrimentos determinados en casos de enfermedad para que ayuden a mantener un sistema inmunológico saludable, entre otros factores. En estos casos, se justifica el uso de fortificadores o suplementos que aseguren que un individuo reciba los nutrimentos que necesita para prevenir una enfermedad o una complicación. Los que más frecuentemente requieren ser fortificados o suplementados son las vitaminas, los minerales y los ácidos grasos esenciales.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, la investigación en nutrición comenzó en la década de 1970, y se formalizó en 1984 con la creación de la División de Crecimiento y Desarrollo, y se continuó en forma exitosa en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición (UIMN), que comenzó trabajos con la inauguración del nuevo Centro Médico Nacional Siglo XXI en 1992.

Durante todo este tiempo, la investigación en nutrición del IMSS ha realizado contribuciones importantes para beneficio de los derechohabientes del Instituto y de la población en general. De hecho, las líneas de investigación de la UIMN cubren la mayor parte de los aspectos de una nutrición apropiada en diferentes circunstancias, incluyendo: 1) el aporte adecuado de nutrimentos; 2) la aportación de nutrimentos en circunstancias particulares con el uso de fortificadores, y 3) el uso de suplementos para proporcionar un beneficio a pacientes que cursan con un proceso patológico.

Estas líneas de investigación han dado resultados trascendentes que impactan directamente en la atención de los pacientes; a continuación se describen los resultados más relevantes.

APORTE ADECUADO DE NUTRIMENTOS. EL EFECTO PROTECTOR DE LA LACTANCIA MATERNA

En la División de Crecimiento y Desarrollo dirigida por el doctor Salvador Villalpando Hernández, la principal línea de investigación estuvo enfocada en la salud y la nutrición materno-infantil. Los antecedentes se remontan a finales de los años setenta del siglo pasado, cuando los doctores Villalpando y Samuel Flores Huerta crearon las “Unidades de Recuperación de la Desnutrición Aguda” en las clínicas de IMSS-Coplamar (luego Solidaridad), dando muy buenos resultados en la recuperación de los niños desnutridos. Se establecieron 72 de estas Unidades, y todavía en el año 2001 continuaban operando algunas con buenos resultados.

Entre las principales estrategias utilizadas en estas clínicas estuvo la promoción de la lactancia materna.

En el ámbito del conocimiento científico, se demostró que los lípidos de la leche guardan una relación directa con la grasa materna, pero que aun en mujeres pobres con poca grasa, los niños reciben la cantidad de lípidos y energía adecuados, remarcando uno de los beneficios de la lactancia. Otra contribución importante fue el hallazgo de que la glándula mamaria tiene la maquinaria para la síntesis de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 y omega-6, indispensables para un adecuado desarrollo neurológico y del sistema inmunológico de los recién nacidos y los lactantes.^{1,2}

Con respecto a la aplicación clínica, se demostró con estudios sólidos que los niños amamantados sufren menos infecciones, y que cuando se enferman, estos episodios duran menos tiempo;³ que los niños amamantados alcanzan el carril de crecimiento de niños de países privilegiados alimentados con leche humana, mientras que los alimentados con fórmula pierden una desviación estándar en peso en los primeros tres meses de vida;⁴ que los lactantes que toman leche materna, no disminuyen la ingestión de energía cuando están enfermos, protegiendo el estado nutricional durante un episodio de enfermedad,^{5,6} y que este efecto protector depende parcialmente del contenido de ácidos grasos omega-3 en la leche⁷⁻⁹ (figura 1).



Figura 1. Mamá otomí amamantando, y bebé lactante de tres meses de edad, de la comunidad rural de Capulhuac, Estado de México.

Mucha de esta información fue considerada en un boletín publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en colaboración con la Universidad de Cornell, de Nueva York, y el Instituto Baylor, de Texas. En ese boletín se describen los cambios en la composición de la leche a través de la lactancia, y se recomienda la alimentación exclusiva al seno materno hasta los cuatro meses de edad.¹⁰

APORTACIÓN DE NUTRIMENTOS CON EL USO DE FORTIFICADORES. EL CASO DE LA FORTIFICACIÓN CON HIERRO A LAS HARINAS

A principios de los años setenta del siglo pasado, el Departamento de Bromatología comenzó sus trabajos encaminados al mejoramiento de proteínas, probando diferentes mezclas de cereales con leguminosas. Recientemente, la UIMN retomó esta línea de investigación para obtener un producto que pueda ser utilizado en las regiones más pobres del país, donde la falta de proteínas en la dieta y la desnutrición infantil son más frecuentes. Se logró elaborar tortillas con una mezcla de harina de maíz y un concentrado de proteína de sardina con características físicas y sensoriales semejantes a las tortillas sin suplementar (figura 2); los ratones alimentados con estas tortillas crecieron más que los alimentados con tortillas sin suplementar. El estudio se publicó¹¹ y se está haciendo la difusión de los resultados para que sean considerados por los tomadores de decisiones.



Figura 2. Comparación del inflado de tortillas elaboradas con diferentes mezclas de harina de maíz y proteína de sardina (HM:PS), con las tortillas elaboradas con harina no adicionada (100:00).

Con el inicio de los trabajos en el nuevo Centro Médico Nacional Siglo XXI, se integró a la UIMN el personal de la sección de Bromatología, integrada por el M en C Miguel Hernández, la M en C Irene Montalvo y la química Virginia Souza. En colaboración, las dos unidades realizaron estudios relevantes en relación con la fortificación de las harinas con hierro, con la finalidad de enfrentar el problema de anemias, que es el segundo problema de salud en México y en el mundo relacionado con la nutrición, después de la obesidad.

En estos estudios se identificaron las fuentes de hierro más apropiadas para la fortificación de harinas de trigo y maíz, siendo la más biodisponible el sulfato ferroso, seguido por el fumarato y citrato, mientras que el hierro reducido no es adecuado para la suplementación. Se observó también que el hierro agregado a la harina de maíz tiene menor biodisponibilidad y utilización que el agregado a la harina de trigo; sin embargo, el de la harina de maíz se afecta menos por la cocción de las tortillas que el de la de trigo en la elaboración del pan.^{12,13} Los investigadores de estos trabajos participaron con aportaciones fundamentales en las discusiones previas a la elaboración de las Normas Oficiales para la Fortificación de las Harinas en México.

En el tema de los fortificadores y el crecimiento de los lactantes, se elaboró un fortificador con proteína de leche bovina para agregarlo a la leche humana de madres pretérmino, demostrando que con la combinación del fortificador con la leche se cubrían los requerimientos de proteínas, vitaminas A y D, ácido fólico y zinc de niños prematuros hospitalizados, y a bajo costo.¹⁴

USO DE SUPLEMENTOS PARA PROPORCIONAR BENEFICIOS A PACIENTES QUE CURSAN CON UN PROCESO PATOLÓGICO

Los estudios en esta línea se basaron en la observación de la literatura que reportaba que los niños amamantados no disminuyen su consumo de energía cuando están enfermos, pero no aclaraban si esto se debía solamente al efecto emocional de la madre que mantenía más tiempo en brazos al niño y, por lo tanto, tenía más tiempo para el amamantamiento, o al hecho de que los niños alimentados con leche materna tienen episodios menos graves y, por lo tanto, se recuperan más pronto.

Entonces comenzamos estudios observacionales y experimentales de pesaje (consistentes en registrar el peso del lactante antes y después de cada tetada, o

del biberón o charola, al inicio y al final de cada alimentación, en el caso de otros alimentos durante 24 horas y durante todo el tiempo de hospitalización) en lactantes con neumonía o expuestos a la vacuna cuádruple, respectivamente. Estos estudios demostraron que los niños no pierden el apetito cuando están enfermos y que este efecto es mediado por el efecto de los ácidos grasos de cadena larga omega-3, particularmente el docosahexaenoico (DHA), en la síntesis de citocinas y leptina.⁵⁻⁹

Esto nos motivó a continuar con los estudios de suplementación con DHA en niños en otros escenarios clínicos, como en recién nacidos con sepsis, prematuros, expuestos a cirugía cardiovascular, en riesgo de enterocolitis necrotizante o de retinopatía.

Estos estudios demostraron que la administración de DHA a recién nacidos con sepsis previene el deterioro del estado nutricional, ya que evita la pérdida de peso, preserva la masa muscular, aumenta su masa grasa, e incluso favorece un mayor crecimiento lineal.^{15,16} En niños programados para cirugía cardiovascular, el DHA llevó a un mejor balance entre las citocinas inflamatorias y antiinflamatorias, menor desarrollo de fallas orgánicas y una reducción en la estancia en la terapia intensiva de cuatro días.^{17,18} En estos mismos pacientes, se detectó también un efecto analgésico del DHA, ya que los niños suplementados requirieron dosis de buprenorfina, opioide utilizado para disminuir el dolor, menor que los controles.¹⁹

En esta misma línea de investigación, se tomó en cuenta que los recién nacidos prematuros tienen mayores requerimientos de DHA, ya que éste se acumula principalmente en el último trimestre de la gestación y, por lo tanto, si no lo reciben, tienen mayor riesgo de enfermedades, como la retinopatía del prematuro (ROP), principal causa de ceguera infantil en países en desarrollo, y la enterocolitis necrosante (ECN), primera causa de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales por patología gastrointestinal. En el primer caso, se observó que los niños que recibieron DHA durante 14 días, desarrollaron menos ROP severa, comparados con el grupo control,²⁰ y en el segundo caso, se observó que la suplementación con DHA reduce el riesgo de desarrollar ECN sin incrementar eventos de intolerancia enteral (resultados preliminares).

Es interesante que, además del conocimiento científico derivado de estos estudios, se ha demostrado que los lactantes se pueden suplementar con DHA a pesar de no ser candidatos a nutrición parenteral, que es la única manera como se administraban estos ácidos grasos, dejando fuera de su beneficio a los lactan-

tes que no la requerían; la técnica de administración del DHA por vía oral ha sido replicada por otros autores (figura 3).

De hecho, por estudios realizados por otros autores se sabe que la leche humana no cumple con los requerimientos de ácidos grasos omega-3, a menos de que la madre sea suplementada durante el embarazo o la lactancia. Por otro lado, los sucedáneos de leche humana en México tienen la cantidad de DHA estimada para cubrir los requerimientos y evitar enfermedades por deficiencias, pero este aporte no tiene los efectos farmacológicos de reducción de inflamación y de complicaciones hospitalarias. Debido a esto y a la evidencia generada por nuestra Unidad, el Cuadro Básico de Alimentos del IMSS incorporó el DHA a sus requerimientos para las adquisiciones de sucedáneos de leche humana para niños pretérmino atendidos en el Instituto.



Figura 3. Administración de DHA a través de sonda gástrica en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

En conclusión, el Instituto Mexicano del Seguro Social ha producido la investigación relevante en el campo de la nutrición, tanto en el ámbito científico como en el de la aplicación clínica, en beneficio directo del derechohabiente y la población en general.

REFERENCIAS

1. DEL PRADO, M. *et al.* "Contribution of dietary and newly formed arachidonic acid to human milk lipids in women eating a low-fat diet". *Am J Clin Nutr* 2001; 74, pp. 242-247.
2. RODRÍGUEZ-CRUZ, M. *et al.* "Synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids in lactating mammary gland: role of Δ 5 and Δ 6 desaturases, SREBP-1, PPAR α , and PGC-1". *J Lip Res* 2006; 47, pp. 553-560.
3. LÓPEZ-ALARCÓN, M., Villalpando, S., Fajardo, A. "Breast-feeding lowers the frequency and duration of acute respiratory infection and diarrhea in infants under six months of age". *J Nutr* 1997; 127, pp. 436-443.
4. VILLALPANDO, S., López-Alarcón, M. "Growth faltering is prevented by breast-feeding in underprivileged infants from Mexico City". *J Nutr* 2000; 130, pp. 546-552.
5. LÓPEZ-ALARCÓN, M., Villalpando, S., Garza, C. "Illness-induced anorexia in the breast-fed infants. Role of IL-1 β and TNF- α ". *Adv Exp Med Biol* 2000; 478, pp. 421-422.
6. LÓPEZ-ALARCÓN, M., García-Zúñiga, P., Del Prado, M., Garza, C. "Breast-feeding protects against the anorectic response to infection in infants: Possible role of DHA". *Adv Exp Med Biol* 2004; 554, pp. 371-374.
7. LÓPEZ-ALARCÓN, M., Garza, C., Habicht, J. P., Martínez, L., Pegueros, V., Villalpando, S. "Breastfeeding attenuates reductions in energy intake induced by a mild immunologic stimulus represented by DPT H immunization: possible roles of interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α and leptin". *J Nutr* 2002; 132, pp. 1293-1298.
8. LÓPEZ-ALARCÓN, M. *et al.* "The effect of docosahexaenoic acid on the loss of appetite in pediatric patients with pneumonia". *Rev Med Inst Mex Seg Soc* 2006; 44, pp. 5-11.

9. LÓPEZ-ALARCÓN, M. *et al.* "Breastfeeding's protection against illness-induced anorexia is mediated partially by docosahexaenoic acid". *Eur J Clin Nutr* 2008; 62, pp. 32-38.
10. BUTTE, N., López-Alarcón, M., Garza, C. *Nutrient Adequacy of Exclusive Breast-Feeding in the Term Infant for the First Six Months of Postnatal Life*. World Health Organization, 2002, Geneva, ISBN: 92 4 156211 0.
11. LÓPEZ-ALARCÓN, M. *et al.* "Maíz nixtamalizado suplementado con un concentrado de proteínas de sardina para mejorar el valor biológico de las tortillas". *Gac Med Mex* 2018; 154, pp. 327-334.
12. HERNÁNDEZ, M. *et al.* "Iron bioavailability and utilization in rats are lower from lime-treated corn flour than from wheat flour when they are fortified with different sources of iron". *J Nutr* 2003; 133, pp. 154-159.
13. HERNÁNDEZ, M. *et al.* "Cooking and Fe fortification have different effects on Fe bioavailability of bread and tortillas". *J Am Coll Nutr* 2006; 25, pp. 20-25.
14. SÁNCHEZ-HIDALGO, V. M. *et al.* "A Fortifier Comprising Protein, Vitamins, and Calcium-Glycerophosphate for Preterm Human Milk". *Arch Med Res* 2000; 31, pp. 564-570.
15. LÓPEZ-ALARCÓN, M. *et al.* "Docosahexaenoic acid administered in the acute phase protects the nutritional status of septic neonates". *Nutrition* 2006; 22, pp. 731-737.
16. LÓPEZ-ALARCÓN, M. *et al.* "Oral administration of docosahexaenoic acid attenuates interleukin-1b response and clinical course of septic neonates". *Nutrition* 2012; 28, pp. 384-390.
17. BERNABÉ-GARCÍA, M. *et al.* "Beneficial effects of the n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in surgical patients: Updating the evidence". *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 2011; 85, pp. 261-266.
18. BERNABÉ-GARCÍA, M. *et al.* "Beneficial effects of enteral docosahexaenoic acid on the markers of inflammation and clinical outcomes of neonates undergoing cardiovascular surgery: An intervention study". *Ann Nutr Metab* 2016; 69, pp. 15-23.
19. BERNABÉ-GARCÍA, M. *et al.* "Enteral Docosahexaenoic Acid Reduces Analgesic Administration in Neonates Undergoing Cardiovascular Surgery". *Ann Nutr Metab* 2016; 69, pp. 150-160.
20. BERNABÉ-GARCÍA, M. *et al.* "Enteral Docosahexaenoic Acid and Retinopathy of Prematurity: A Randomised Clinical Trial". *Sent for publication to Clinical Nutrition*, julio del 2018.

Diagnóstico molecular del cáncer

*Dulce María Hernández Hernández, Teresa Apresa García,
María Elena Medrano Ortiz de Zárate,
Beatriz González Yebra y Mauricio Salcedo Vargas*

En un contexto de incertidumbre nacional a finales de la década de 1990, cuando estalló una huelga en la UNAM (debido a que el consejo universitario aprobó la obligatoriedad de aportaciones en inscripciones, cuotas semestrales y servicios por la comunidad universitaria), ocurrió el movimiento del Ejército Zapatista de Liberación Nacional (EZLN) en Chiapas y el país quedó sumido en una de las crisis financieras más severas durante el gobierno de Ernesto Zedillo Ponce de León, con repercusiones en las finanzas que mermaron la economía de la población y la estabilización política y social, se formó y empezó a trabajar nuestro equipo, integrado por una investigadora asociada con formación epidemiológica: Dulce M. Hernández H.; dos estudiantes de maestría entusiastas con experiencia operativa, una en el primer nivel como especialista en medicina familiar: Laura Ornelas Bernal, y otro en el segundo nivel como médico especialista en ginecología y obstetricia: Francisco Hernández Alemán; y una licenciada en Enfermería recién egresada: Teresa Apresa García, con alto sentido de responsabilidad y manejo de grupos.

El grupo se creó para tratar de dilucidar por qué las mujeres en México, en particular las derechohabientes del IMSS, fallecían debido al cáncer cervicouterino, en ese entonces primera causa de mortalidad por enfermedades oncológicas en el país y responsable de la muerte de una mujer mexicana cada cuatro horas. Era prioridad tratar de apoyar con evidencias por qué, a pesar de contar con un programa de detección temprana a través de la citología cervical del útero, por más de tres décadas no se había producido ningún avance para evitar diagnósticos sólo de casos avanzados de la enfermedad.

Fue así como se realizaron algunos hallazgos de factores de riesgo relacionados con el cáncer de cérvix, entre ellos: mujeres socialmente vulnerables con

porcentaje de analfabetismo de 24% (INEGI)¹ y un promedio de 6.7 hijos (cuando la media nacional era de 2.4); también se detectó que más de la mitad de las pacientes con cáncer tuvieron un inicio reproductivo a temprana edad (<18 años), y que ellas o sus parejas tenían alta promiscuidad, lo cual sigue vigente en la actualidad.²

Al identificar que el diagnóstico tardío se debía básicamente a la falta de aceptación para acudir a realizar la detección temprana, se dedujo que aproximadamente la mitad de las pacientes no tenían antecedente de haberse realizado alguna vez el estudio tamiz, quizá por vergüenza, temor, molestia, dolor, etcétera.

Entonces se realizaron grandes campañas a través de los medios de comunicación para familiarizar a las mujeres con el término Papanicolaou, método habitual de tamizaje para identificar células sospechosas de malignidad. Sin embargo, esto no fue suficiente del todo debido a la gran cantidad de posibilidades de error en las lecturas del método, ya que dependía de la toma adecuada y el manejo correcto de la muestra, de la calidad de los insumos para el procesamiento técnico, de la experiencia de quien realizaba el diagnóstico, de la validación propia de la lectura, y de contar incluso con un microscopio útil para la visión celular. Estas condiciones han sido consideradas una a una para tener cada vez mejores resultados útiles, sin olvidar las posibles barreras sociales (negativa de la pareja para que se realice el estudio), educativas (temor) y geográficas (traslados largos y altos costos de transporte), algunas de las cuales prevalecen hoy en día.^{3,4}

Una gran aportación en el estudio de la génesis de este cáncer fue identificar como agente causal al virus del papiloma humano (VPH); los hallazgos describieron sus características morfológicas, su patogenicidad, las variantes existentes y la biología molecular en todo su esplendor, diseccionando cada uno de sus componentes y exponiéndolo en un ambiente que simulara las condiciones de un hábitat trófico. La caracterización de este microorganismo permitió generar una infinidad de hipótesis que contrastar.

Sin embargo, al identificar que 99% de las mujeres con cáncer cervicouterino eran positivas a VPH, infección consumada y no eliminada considerada persistente por el VPH de alto poder oncogénico a las células epiteliales, pero que no todas las mujeres infectadas desarrollarían una neoplasia maligna, se consideró una causa necesaria pero no suficiente, acorde con la teoría de causalidad epidemiológica.⁴⁻⁶ Esto dio lugar a clasificaciones filogenéticas para separar a los virus con alto poder oncogénico y que eran capaces de evadir el sistema inmunológico del hospedero para instalarse y evolucionar a una neoplasia maligna, evadiendo los

mecanismos naturales de defensa en el organismo. Incluso fue posible identificar algunas variantes virales oncogénicas con mayor frecuencia en nuestra población.

En esos tiempos era propicio conocer qué sucedía con el VPH en nuestro país, ya que según reportes epidemiológicos a nivel mundial, los genotipos VPH16 y 18 eran los más frecuentemente encontrados en muestras de cáncer cervicouterino en aproximadamente 70% de los casos. Este tipo de resultados dieron origen al desarrollo de productos biológicos buscando la obtención específica de vacunas de tipo profilácticas, como las conocidas bivalente (Cervarix de Glaxo contra los VPH16 y 18) o la tetravalente (Gardasil de Merck contra los VPH6, 11, 16 y 18).

El VPH tiene tropismo por epitelios escamosos estratificados, infectando piel y mucosas de los diferentes órganos de la economía, sin excepción del tejido epitelial del cuello uterino, especialmente en las células de la zona escamocolumnar del cérvix. No obstante, cuando se observó la frecuencia de infección en mujeres de la población general sin cáncer en aproximadamente 15%, mientras que en el conducto uretral del hombre se llegó a reportar mayor al 40%, surgieron algunas preguntas. Sin embargo, ante un mismo agente infeccioso, las tasas de cáncer de cérvix en mujeres eran hasta 10 veces mayores que el cáncer de pene en los hombres (cáncer cervicouterino tasa $7.0 \times 100\ 000$ mujeres; cáncer de pene tasa de $0.7 \times 100\ 000$ hombres), independientemente de la raza. Esta situación implicó que un hombre infectado asintomático, es capaz de transmitir la infección a sus contactos sexuales, pero con probabilidades altamente diferenciales de desarrollar una neoplasia maligna.

Se ha reportado que el VPH es adquirido a edad temprana en su mayoría por la vía de relaciones sexuales sin protección; también se menciona que en la mayoría de estas infecciones tempranas se eliminan estos virus (*cleaning*). La ausencia de estudios de seguimiento y técnicas moleculares de gran sensibilidad deja un enorme hueco para aceptar lo antes mencionado (¿los virus son eliminados?).

Otro aspecto de importancia epidemiológica es saber si los VPH son únicos en la infección. Los datos recientes indican que, en un gran porcentaje de los casos de las distintas lesiones cervicales, las infecciones por VPH no son únicas, o sea, existe la infección múltiple.⁷

Algo para hacerlo más caótico son los recientes resultados obtenidos mediante secuenciación masiva realizada en el ADN de la conocida línea celular derivada de cáncer cervicouterino, las células HeLa (por las siglas del nombre de la paciente), en la que actualmente hay problemas de aspectos éticos, legales y sociales por

dar el nombre de la paciente del cual fueron obtenidas estas células, y se reporta que hay secuencias integradas en su genoma por los VPH18 y VPH32.⁸

Anteriormente, al igual que otros investigadores, utilizando experimentos “antiguos”, como el Southern blot, e incluso el PCR, demostrábamos sólo la presencia del VPH18. Estos resultados han mostrado varios aspectos: ¿se rompería el paradigma de la función de los interferones si entraran a la célula dos virus, en el estricto sentido de la palabra? O: ¿algún mecanismo molecular a la fecha desconocido permite la entrada de ambos tipos virales a la vez, o simplemente las dos partículas infectantes son aparentemente idénticas y pueden ir en grupo? O: ¿quién infectó primero, el 18 y después el 32, o viceversa? O: ¿quizá después de la primera infección hubo integración por recombinación genética?

Otras cuestiones de interés son: si bien es conocido el papel agresivo clínicamente hablando del VPH18, ¿cuál será el papel del VPH32 poco conocido en los datos epidemiológicos del cáncer cervicouterino, aunque es bien conocido en lesiones del epitelio bucal? ¿O simplemente será otro de los “culpables por asociación”? Y, ¿habrá alguna sinergia por ellos a descartar? ¿La transformación celular sería explicada por un solo asesino como el VPH18, en este caso especial, y el otro virus? Así que cualquier hipótesis o sugerencia al momento es válida, pero no podemos dejar de lado que este tipo de evidencia indica que es posible encontrar las coinfecciones virales. Si esto es correcto, esta observación tendría también validez en otros tipos de infecciones virales, como los actuales dengue, CHIK, zika, virus de la hepatitis, etcétera.

Ante este evento molecular, ¿cómo será la respuesta inmunológica? Los datos indican también que hay una inmunosupresión local permitiendo primero la infección viral y luego una “amnesia inmunológica” con un “escape o evasión” a dicha respuesta inmunológica. ¿Quién induce esa inmunosupresión local para permitir la infección viral? Sin duda alguna que el fondo genético del paciente para emprender una respuesta efectiva y neutralizante contra dicha infección, será de los factores relacionados importantes en el desarrollo al cáncer cervicouterino.

Los datos epidemiológicos están apoyando el papel de estas coinfecciones y mencionan que la estimación del riesgo relativo de desarrollar cáncer cervicouterino en estos casos es de 31.8 veces *vs* las infecciones simples de 19.9.⁹

Es de suma importancia comentar que el actual reporte sólo indica la detección de secuencias del VPH utilizando técnicas más sofisticadas (que las del siglo pasado), el papel que tiene el VPH, su actividad e interacción con proteínas celu-

lares y su potencial papel de transformación celular vía la ruta de carcinogénesis por sus proteínas tempranas E6 y E7 (“ésta es otra historia”).

Dada la alta frecuencia de infección por VPH en la población general, el equipo de trabajo decidió tratar de identificar las características del virus que, en forma práctica, permitieran diferenciar a las pacientes con mayor probabilidad de evolucionar a lesiones malignas. Parecía razonable pensar que la cantidad de partículas virales identificadas como carga viral podrían ser la clave en la progresión de las lesiones. El cáncer de cérvix formaba un modelo sumamente interesante al haberse identificado que existían lesiones antecesoras y progresivas hacia el desarrollo de un cáncer invasor, denominadas como neoplasia intraepitelial cervical grados 1 a 3 o sus equivalentes en otra nomenclatura, lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y alto grado.

Para poder abordar el reto y lograr el objetivo se tuvo que fortalecer el grupo de trabajo. Primero a través de la colaboración con los servicios de gineco-oncología y radioterapia de la UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, de la Clínica de Colposcopia y Tracto Genital Inferior del Hospital de Ginec Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, servicios en los que pudimos identificar a las pacientes con lesiones precursoras que cumplieran los criterios previstos, además del vasto apoyo otorgado por el Servicio de Patología a cargo de la doctora Isabel Alvarado Cabrero, para dar lectura y validar los casos de acuerdo con grados de lesión cervical en forma cegada.

Las pacientes control se seleccionaron de las unidades de medicina familiar de donde provenían las pacientes identificadas como casos, que acudían al programa de detección por tamizaje. Por supuesto, el proyecto escrito tuvo que ser sometido a los criterios de un comité evaluador que, con ojos críticos, resolvió su aprobación.

La segunda parte del trabajo incluyó cómo y dónde realizar las determinaciones virales en los especímenes de tejido epitelial cervical uterino. En los años noventa del siglo pasado, habían surgido ya métodos comerciales para su determinación, pero de alto costo, y tecnologías que no eran de fácil acceso, por ejemplo la técnica de amplificación de un fragmento del ADN viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), método que permite la amplificación de millones de copias virales cuando la infección se encuentra presente, y justo sólo revela un resultado positivo o ausencia de infección, un tema en cuyo manejo era experto el doctor Mauricio Salcedo Vargas, con quien se participó en muchas otras preguntas de investigación.

Para identificar el tipo viral había que realizar el procedimiento tantas veces como tipos virales se quisieran probar, lo cual resultaba imposible para nuestros recursos.

Por otro lado, estaba disponible un procedimiento para la detección del genoma de los denominados virus oncogénicos de alto riesgo: el método de inmunoluminiscencia, denominada captación de híbridos II (CHII), un *kit* comercial que permitía realizar hasta 94 muestras en una sola corrida y saber si eran positivas a alguno de los 13 tipos virales de alta oncogenicidad, además de tener la fortaleza de usar un método semicuantitativo que permitía conocer en forma indirecta la cantidad de partículas virales presente en la muestra.

Hasta ese momento, el Sistema de CHII se había utilizado como estándar de oro en la práctica clínica para la determinación viral y era el único sistema aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para la detección de rutina del VPH. En México, esta tecnología la realizaba el grupo del doctor Alejandro García Carrancá, en el Instituto de Cancerología (INCan), perteneciente a la Secretaría de Salud, y fue a través del contacto personal con el doctor Alejandro Mohar Betancourt, responsable de la investigación en el INCan y tutor de la tesis doctoral de una de las autoras, como se realizó el enlace.

El problema entonces era cómo financiar el proyecto para su ejecución. En ese periodo la investigación nacional dentro del IMSS estaba a cargo del doctor Onofre Muñoz Hernández, quien dio gran impulso para contar con recursos económicos que hicieran factible la realización de proyectos de interés poblacional. Se participó en convocatorias intra y extrainstitucionales, donde el proyecto recibió diferentes financiamientos: del IMSS, de la industria farmacéutica (Glaxo Smith Kline, México), del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y de la Seguridad Social, así como el apoyo en la compra de insumos por parte del INCan.

Fue toda una aventura contribuir al conocimiento para el diagnóstico de una enfermedad tan compleja como el cáncer, así como dilucidar el papel pronóstico de la carga viral ante la enfermedad, frente a lo cual el equipo de trabajo se llevó una inmensa sorpresa sobre su comportamiento.

En el año 2003 se consolidó el esfuerzo intra y extrainstitucional, dando como primeros resultados las publicaciones tan deseadas.^{10,11} Sin duda este logro permitió llevar a cabo colaboraciones y alianzas estratégicas intra y extrainstitucionales, posicionando al grupo como líder en el IMSS en el campo de la epidemiología y la biología molecular dentro del mismo Hospital de Oncología con tecnología de vanguardia, como la captura de híbridos, aun sin contar con todo el dinero y la

infraestructura. Así, se estableció que la genotipificación del VPH es importante y probablemente mayor es la cantidad de genomas virales o carga viral que determina el pronóstico de la enfermedad, y finalmente, ser parte de la semilla que permite seguir dando frutos actuales en la Red del VPH del IMSS.

Por lo tanto, fue un lujo conocer en el proceso a personas valiosas como investigadores, pero más como seres humanos; saber que, con el tiempo, el artículo publicado apoyó otras ideas de investigadores en el extranjero y en México (más de 50 citas, una de ellas este mismo año). Resulta, en fin, un gran orgullo pertenecer a una familia tan noble como la del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Por otro lado, no sólo fue conocer la cantidad de cada virus presente en las muestras biológicas, sino definir qué genotipos eran los más frecuentes pensando en que nuestros datos fueran semejantes a los que se reportaban en la literatura, pero esta historia es distinta y refleja un verdadero impacto que seguiremos observando en nuestra población femenina, principalmente en los grupos de alto riesgo y con mayor vulnerabilidad.

A la fecha, después de más de 10 años de aplicar vacunas profilácticas, no es posible observar que los casos de cáncer cervicouterino disminuyan, ya que por la historia natural de este tipo de cáncer, es corto el tiempo para ver lo que se espera, por lo que debemos ser pacientes y esperar otros años más para poder observar el éxito de éstas. Sin embargo, diferentes trabajos en países no europeos muestran que otros tipos de VPH, contando al 16 y al 18, son también de importancia (otros seis tipos de VPH).¹² Esta nueva información ha sido base para la formulación de una “novedosa” vacuna profiláctica nonavalente (9-Gardasil) en la que se incluyen tipos de VPH que son de importancia para otras regiones geográficas y no sólo para las zonas europea y norteamericana. Lo que debe quedar claro es que estos tipos vacunales están dirigidos a evitar la infección viral por los distintos tipos de VPH, que aparentemente no hay cruce antigénico entre los distintos VPH y que no son vacunas contra el cáncer cervicouterino.

Ante este marco, la escasa información de datos en nuestra población, que es lamentablemente “rica en cáncer cervicouterino”, y contando con la experiencia de los diversos grupos de investigadores del IMSS interesados en al menos los VPH, se logró formar una de las redes temáticas institucionales. El primer objetivo de esta red fue definir el panorama del VPH en México iniciando en las principales ciudades de nuestro país y generando un proyecto multicéntrico experimental reuniendo la experiencia de prestigiosos investigadores.

LA HISTORIA TIENE UN COMIENZO... DESDE EL SIGLO PASADO

El inicio del estudio del VPH en México fue en 1984, cuando, siendo Mauricio Salcedo (como estudiante de posgrado) del grupo pionero comandado por el doctor Patricio Gariglio en el CINVESTAV (Ciudad de México), se dieron los primeros resultados sobre este tema.

Todo parecía que al final del siglo XX, junto con sus guerras, revoluciones, transición tecnológica, el advenimiento de las máquinas y cuadernos electrónicos (llamadas computadoras y laptops), estábamos en la cumbre. En ciencia, al parecer, entre otras cosas, se llegaba a un “plateau”. El proyecto genoma humano y todos sus desarrollos como la PCR y la secuenciación capilar, abrían nuevas directrices. Un símil sucedía en el campo de estudio sobre el VPH: una “carrera como de 100 metros”, corta, donde se le daba el papel crítico para su asociación con el cáncer cervicouterino. Esta carrera vertiginosa con centenares de publicaciones apoyando el papel del VPH en el cáncer cervicouterino, fue material para que el profesor alemán Harald zur Hausen fuera galardonado con el premio Nobel por el descubrimiento del VPH, por supuesto con el apoyo de los profesores Lutz Gissman y Mathias Durst, y sin olvidar a Ethel de Villiers.

Muy a la par se presentaba el resurgimiento de la colposcopia liderada por los connotados profesores nacionales (y mis maestros): doctores Fernando Cruz Talonia y Carlos Aranda Flores, de la Clínica de Colposcopia del Hospital General de México (de la Secretaría de Salud), y de los médicos militares César Santiago Pineda y Drusso Vera Gaspar, con quienes en uno de los primeros cursos internacionales sobre patología del tracto genital inferior y VPH celebradas en México en 1991, tuve el primer contacto con la doctora Michelle Manos y Lutz Gissman.

Después de escuchar sus excelentes pláticas, le comenté a Michelle que los datos de México parecían ser distintos a los que ellos manejaban, pues los VPH16 y 18 eran los más frecuentes en cáncer cervicouterino. Obviamente el sobresalto fue lógico: me enfrentaba a los líderes mundiales y quién era yo para hacerles esos comentarios, era lógico tener una respuesta como la que ella dio: “...ustedes los mexicanos están equivocados y necesitan leer más...”. Esa respuesta no fue tan halagadora, pero fue suficiente para preparar una estrategia sin “chocar” contra los monstruos. Les recuerdo que en esos momentos aún no había PCR en México, y lo más cercano era trabajar con hibridaciones *in situ* y los clásicos y tardados pero efectivos experimentos Southern blot hechos con el doctor Patricio Gariglio y Pedro Chávez en el CINVESTAV. Los resultados

indicaban que el cáncer cervicouterino no era sólo VPH16 y 18: había otros genotipos involucrados.

En una segunda bocanada de aire, estando ya como investigador en el IMSS y siguiendo en contacto con Lutz, la tecnología llegaba a México y los resultados indicaban nuevamente, pero de manera más lenta, que no todo era los tipos 16 y 18. Ya en esos momentos otros investigadores nacionales hacían también tipificaciones en el INCAN, SS, en Monterrey, la UANL, las fuerzas armadas y en el INSP, SS.

En una siguiente bocanada y gracias al esfuerzo institucional por parte de la Coordinación de Investigación en Salud, tomando las riendas el doctor Israel Grijalva Otero codo con codo con al doctora María Elena Furuya, iniciaron las redes temáticas en el IMSS, especialmente la Red del VPH.

En septiembre del 2010, en las instalaciones de Oaxtepec, Mor., nos reunieron a varios investigadores clínicos, básicos, patólogos y epidemiólogos, y una de las primeras expresiones de todos fue: ¿qué sucedía con el VPH en México, y en especial en el IMSS? Con gran ánimo se hizo la invitación a todos los investigadores a participar en un proyecto conjunto para conocer la estadística del VPH en el IMSS y, muy importante, sin que cada investigador descuidara su trabajo personal, es decir, era el “aporte de un granito de arroz”. No todo fue color de rosa: buscar y definir las características de las distintas bases de datos que cada investigador manejaba y llevarla en una sola, fue una experiencia inolvidable, así como reunir a investigadores de gran nivel de Puebla, Monterrey, antiguo Distrito Federal y Guadalajara, entre otros, y definir cuáles eran los VPH más comúnmente “circulantes” en los distintos lugares de México. Además, se procuraba que los datos que se tenían fuesen trabajados basados en la técnica de PCR, y finalmente con tecnología de secuenciación en cualquiera de sus modalidades con el fin de determinar la genotipificación viral.

De esta manera se logró reunir más de 1000 muestras contando con tejido epitelial cervical sin lesión, lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado, así como lesiones cervicales invasoras en un tiempo menor a seis meses. Después de discutir por varios meses los resultados en la Ciudad de México por vía telefónica y a los pies del volcán humeante Popocatepetl en el CIBIOR, era imprescindible determinar cuál era la meta además de conocer los VPH circulantes en México.

Algo más que agradable fue observar que los resultados obtenidos utilizando nuevas y poderosas metodologías, mostraron nuevamente lo que había visualizado casi 30 años atrás: si bien el VPH16 es el más común, hay otros que también tendrían un papel importante.¹³

Con ese trabajo enumeramos que: 1) con este gran reporte (que podemos considerar como uno de los más importantes en nuestro país) se posiciona el grupo de investigadores del IMSS sobre VPH como líder y a la vanguardia, como los grupos internacionales en el tema; 2) mostramos que los porcentajes de positividad para los VPH16 y VPH18 varían con respecto a los estudios a nivel mundial, es decir, si bien el VPH16 sigue siendo el más frecuente, el VPH18 baja notablemente su presencia;⁹ 3) hay un grupo de tipos de VPH que “aparecen”: los VPH31, 33, 45, 52, 56 y 58, como los segundos de importancia nacional, pero que concuerdan con otros reportes mundiales; 4) hacia el interior de nuestro país, la frecuencia de los distintos VPH es heterogénea; en otras palabras, la frecuencia de genotipos virales en diferentes zonas geográficas de nuestro país es variable. Es decir, algunos estados del país siguen un “patrón europeo-americano”, principalmente hacia la zona centro-norte, en tanto, en otros estados del centro-sur se observaría un “patrón no clásico”. Esta observación está apoyada por reportes de otras ciudades de Asia, como China e Indonesia, y algunos países de Centro y Sudamérica,¹⁴ donde estos patrones no clásicos también están presentes; 5) el esfuerzo del trabajo grupal bajo un objetivo eje es posible llevarlo a cabo con los investigadores del IMSS; 6) sienta las bases para el desarrollo de innovadores sistemas de detección más simples y dirigidos a los tipos de VPH utilizados en el nuevo producto biológico con un potencial costo-beneficio y costo-eficacia en una medicina preventiva y de precisión, así como pruebas de seguimiento de las personas vacunadas; y 7) el papel de las coinfecciones es determinante en la carcinogénesis por este virus, principalmente en las primeras etapas de la infección.^{15,16}

En su conjunto, nuestros datos, aunados a los de otros países, indican que las vacunas de Gardasil y Cervarix no tienen el mismo impacto que se está esperando en países desarrollados; en otras palabras, el cáncer cervicouterino seguirá presentándose como uno de los principales problemas de salud en México y países con patrón no clásico.

Ante este evento de suma y delicada importancia, aparece otro aspecto: el uso de las primeras vacunas permitirá que los nuevos casos de cáncer cervicouterino presenten a los supuestos “VPH de baja importancia”, como los tipos VPH31, 33, 45, 52, 56 y 58, es decir, la emergencia de estos tipos que actualmente se desconoce su papel clínico.

El otro enorme problema es que la actual vacuna nonavalente 9-Gardasil recientemente aprobada por la FDA, tardará en llegar a nuestro país y, por su construcción, será evidente que su costo será *n* veces mayor a las actuales, y por

la falta de recursos económicos, no existe una cobertura completa. Así pues, esperaremos con gran ansiedad que las actuales autoridades busquen los mecanismos pertinentes para poder contar urgentemente con la vacuna nonavalente en nuestro país y la posterior protección tanto de varones como de damas para este tipo de infección viral.

CONSIDERACIONES IMPORTANTES

Las actuales vacunas disponibles, como Cervarix y Gardasil, son productos vacunales profilácticos (antes de la infección y casos que aún no han iniciado su vida sexual) y no son vacunas contra el cáncer cervicouterino, lo que de manera equivocada se ha manejado; además, no existe en el mercado ninguna vacuna terapéutica contra el cáncer cervicouterino.

El supuesto patrón de infección por VPH no clásico, como en México, cubre más de las $\frac{3}{4}$ partes de la población mundial (masculina y femenina), por lo que sólo la vacuna nonavalente cubriría prácticamente más de 90% de la población mundial, esperando contar con una eficacia mayor a 80%.

En el contexto ético, legal y social, las vacunas contra VPH son un tema delicado y de gran importancia. Para los casos de personas muy jóvenes (menores de edad), es indispensable tener la carta del consentimiento informado firmada por sus padres, además de una adecuada y clara explicación del problema, ya que no se tiene la certeza de contar con una protección total, y menos para aquellos tipos virales que no se han tomado en cuenta considerados potencialmente de poca importancia clínica.

LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL IMSS Y EN NUESTRO PAÍS: DIAGNÓSTICO MOLECULAR Y CIRUGÍA PROFILÁCTICA DEL CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES Y NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE 2A Y 2B

Otro hito en la medicina actual es la *medicina de precisión*. Uno de los ideales en medicina es conocer el origen, tratar y curar. Uno de estos casos es un cáncer poco frecuente: el cáncer medular de tiroides (CMT), una neoplasia maligna que representa de 3 a 5% del total de las neoplasias tiroideas; puede ser heredado por una mutación en el cromosoma 10q11.2 en forma autosómica dominante en 25 a 30% de los casos, y de tipo esporádico en el 70%. También puede estar asociado

a la neoplasia endocrina múltiple (NEM) 2A, conformada por hiperparatiroidismo primario y feocromocitoma, además de CMT, o a la NEM2B con feocromocitoma, CMT, neuromas mucosos y *habitus marfanoide*.^{16,17} En general, la mortalidad por este tumor puede llegar a ser de 35 a 50% a 10 años, dependiendo del estadio clínico en que se encuentre y la mutación genómica que se padezca. Su diagnóstico rápido, a través de la genómica, conduce a proponer una cirugía profiláctica, y el individuo portador puede considerarse curado del CMT; no así de las otras alteraciones, que pueden ser tratadas y no ponen en riesgo su vida si se detectan a tiempo en el seguimiento.

Así, por la década de 1990, a los pacientes portadores de CMT les realizábamos seguimiento y vigilancia clínica, con la determinación sérica de la hormona calcitonina producida por las células “C” o parafoliculares de la glándula tiroides, y del antígeno carcinoembrionario (ACE); y a sus familiares directos: padres e hijos, les realizábamos la determinación de éstos.

Así, identificamos a tres niñas de entre 10 y 14 años de edad que tenían una discreta elevación de la calcitonina, pero no del ACE, y como no podían ser operadas en nuestra unidad médica (por ser menores de edad), se les envió al Hospital de Pediatría. En el registro se mencionaba que eran hijas de una madre portadora de CMT, que no tenían evidencia clínica ni radiológica de tumor. Ante esto, el cirujano oncólogo de pediatría no quería operarlas, pues no había tumor ni alguna manifestación clínica relacionada; sin embargo, realizó una tiroidectomía total en el primer caso, con la sorpresa de que en el reporte de patología se documentó la presencia de un CMT microscópico (tumor < 1 cm) como hallazgo fortuito (la patóloga desconocía la historia previa). Ante este resultado, el cirujano intervino en los otros casos.

TRAS UNA GRAN FAMILIA: SU SEGUIMIENTO DURANTE 20 AÑOS EN EL MARCO DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL IMSS

Pasamos un tiempo de turbulencia que duró cerca de cinco años sin estudiantes y sin dinero. Lo más significativo fue iniciar sin tener nada para trabajar, según nos contó Mauricio Salcedo, investigador del IMSS.

Por ello, se debieron establecer contactos académicos y personales en el marco de un problema de salud para estudiarlo.

En un principio, Mauricio platicó con el ex director del Hospital de Oncología, doctor Sergio Rodríguez Cuevas, quien le dijo: “tú que eres biólogo molecular, ¿puedes explicarme este artículo?” Era un artículo de cirugía de cabeza y cuello donde mostraban análisis en geles de poliacrilamida (PAGE) de marcadores alélicos, y ¡el director de Oncología buscaba a un investigador biomédico para charlar sobre un artículo del campo molecular! Esto significaba: ¡luz verde para trabajar!, quizá pensando en que no sucedería absolutamente nada.

Entonces formamos un pequeño equipo con elementos clave: Marinela (hematóloga y jefa de trasplantes de médula ósea), María de Jesús Nambo Lucio, Mauricio (doctorado en Biología molecular por el CINVESTAV e investigador del IMSS) y Eugenio Vázquez Meraz (hematólogo).

Con Mauricio escribimos un protocolo basado en reportes de biología molecular, donde teníamos que entender lo que decía cada uno, en la clínica y en lo molecular, unión de dos áreas hasta ese momento inédita. Finalmente, sometimos el protocolo a CONACYT para buscar fondos.

Así, tuvimos varios casos de CMT para estudiarlos. Una mañana tuvimos a una enfermera en espera con un CMT. Entonces nos preparamos con el material para obtener sangre de la paciente. Después de tomarle la muestra y comenzar con el interrogatorio y la historia clínica que se realizaba de rutina, fue grande la sorpresa al saber que tenía varios hermanos y primos, tíos, y varias familiares embarazadas, y que algunos de ellos tenían problemas en la garganta. Se realizó su árbol filogenético o pedigrí ajustándonos con un programa tipo “trial” de 30 días, se contaron más de 60 familiares. La paciente mencionó que tenía un hermano que vivía en Estados Unidos y que lo habían operado allá, así como a uno de sus hijos; esto se trataba de un probable CMT familiar, con al menos tres casos.

Ante este panorama se buscó conseguir muestras biológicas de cada familiar. Por entonces (1998), Betty (ahora la doctora Beatriz González Yebra) y Mauricio (como su tutor) habían contactado con el líder del análisis mutacional de RET, el doctor Brian Dawson, en la Universidad de Texas, Dallas, quien la invitó a su laboratorio para una estancia. Betty no sabía que el análisis para detectar mutaciones se haría a partir de ADN, después una PCR y luego geles PAGE del tamaño de una “diapositiva”.

En México, mientras tanto, nos traspasaban, de la Unidad de Investigación en Biología de la Reproducción (las doctoras Guadalupe Maya y Patricia Canto), un equipo que ellas decían que no les servía: el mismo que estaba usando Betty en Dallas. En tanto, Mauricio asistía a un congreso de Microbiología celebrado

en Monterrey sobre marcadores moleculares en cáncer, donde se contactó con los doctores J. C. Santiago y R. Maldonado (del IPN), quienes le mencionaron que podíamos desarrollar sensores de ADN. Seguimos en contacto con ellos en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas y, después de un par de meses, decidimos actuar sobre tres modelos de estudios: RET, virus del papiloma humano y TP53.

Primero era RET. Para apoyar el estudio llegaron la QBP Carmen Colín (también química del IMSS) y la QFB Ruth Pacheco. De esta manera abrimos otra área de investigación: el desarrollo y la innovación de “oligoarrays”, también llamados biochips de oligonucleótidos.

Así, el protocolo que habíamos sometimos al CONACYT no era el clásico de extracción de ADN y PCR, era trabajar con distintas fuentes de ADN (fresco o de archivo al tipo forense), PCR, secuenciación, análisis de PAGE en pequeño y el desarrollo e innovación de los biochips tipo oligoarrays.

El encargado en ese entonces del grupo de protocolos de salud ante CONACYT era el doctor Armando Isibasi (ilustre inmunólogo mexicano), a quien le tocó revisar nuestra propuesta. Muchos meses más tarde recibimos la aprobación del protocolo.

Después de ver los resultados, el mismo doctor Isibasi nos felicitó. A la fecha (2018), seguimos realizando estas determinaciones con innovaciones y estamos diseñando un sistema portátil, simple, dirigido a las principales mutaciones presentes en la población mexicana.

Regresando al caso de los familiares de la enfermera, se logró recolectar gran cantidad de muestras. Ya con las muestras, se diseñaron los oligonucleótidos; en esta fase del protocolo aprendimos nuevas cosas: que las bases nitrogenadas del DNA A, G, C y T no siempre siguen las reglas, es decir, hay interacciones no canónicas de las bases y éstas se determinan por los vecinos más cercanos; y estas interacciones se definían por la energía libre de Gibbs. Así que, con estas nociones de fisicoquímica, abrimos un nuevo mundo de diseños de sondas y definimos que la posición de la mutación es crucial para su detección, además de crear *in vitro* una doble cadena de ADN y llevar a cabo análisis de biosimulación y estructuras secundarias para las cadenas de ADN.

Los resultados fueron obvios, ya que seguimos el diseño de proyectos al estilo japonés: mayor tiempo de diseño y análisis y poco para la ejecución con resultados exitosos.

Al regresar Betty al IMSS, y cruzando los datos de Carmen y Ruth, además de realizar nuevos experimentos, se demostraron y verificaron los resultados por

diversas técnicas. Así, detectamos a varios hermanos y primos hermanos de la primera paciente y todos ellos recibieron una cirugía profiláctica, y a los hijos de ellos se les ha realizado la determinación de esta mutación, que ha correspondido ser la del tipo familiar: codón 634 en el exón 11, catalogada por la Asociación Americana de Tiroides (ATA) como de alto riesgo (tabla 1).¹⁶

Nuestros resultados concordaron con los que se habían alcanzado en Estados Unidos, estábamos trabajando con la misma calidad que los norteamericanos. Cada determinación de RET en Estados Unidos costó 1000 dólares.

Más allá de los resultados exitosos, se realizó la prueba molecular en pacientes al año de vida en la UMAE (Hospital de Pediatría) que no contaban con niveles elevados de calcitonina y sin sintomatología. Mediante consejo genético se ofreció cirugía profiláctica; los padres aceptaron y los pacientes fueron sujetos al procedimiento quirúrgico. El estudio histopatológico de las piezas quirúrgicas demostró microcarcinoma oculto de tiroides, como se mencionó anteriormente. A la fecha no tienen ningún problema asociado a esta experiencia.

Estos eventos marcaron el inicio de un trabajo conjunto con la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) en Pediatría, del Centro Médico Nacional Siglo XXI: un vínculo de productividad clínica, oncogenómica y de investigación, cuyos frutos son altamente favorables y de beneficio directo a los derechohabientes involucrados. Con los resultados de toda esta travesía, logramos varias metas:

1. Se formaron recursos humanos en posgrado.
2. Nuevos diseños de biochips de ADN (tecnología de ADN) que fueron la base para que otros estudiantes se formaran, como la doctora Patricia Lorenzo de biochips para el virus del papiloma humano, y la doctora Angélica Rangel en biochips para el TP53.
3. Se conformó el equipo multidisciplinario como Centro Nacional de Diagnóstico Molecular del gen RET y cáncer medular de tiroides (en tiempo para consolidarnos oficialmente), con biólogos moleculares, endocrinólogos, cirujanos de cabeza y cuello, epidemiólogos, patólogos, genetistas y metodólogos.
4. Ofrecer consejo genético para esta enfermedad.
5. La innovadora tecnología, comparable con el estándar de oro, como es la secuenciación de ADN con refinamiento en las pruebas genéticas.
6. Publicaciones en revistas indizadas.¹⁸⁻²¹
7. Consolidación y posicionamiento nacional (y en América Latina) del análisis mutacional de RET.

Tabla 1. Tratamiento y vigilancia en portadores de mutaciones en RET según la ATA.

Mutación codón	Tipo de Exón	Riesgo ATA	Tipo de CMT	Edad recomendada para la tiroidectomía profiláctica	Búsqueda de feocromocitoma	Búsqueda de hiperparatiroidismo
533, 609, 611, 618, 620, 630, 631, 666, 768, 790, 804, 891, 912.	10,11,13,14,15,16	Moderado	Familiar NEM 2A	Entre los 5 y los 10 años de edad, según niveles de calcitonina	Anual, después de los 16 años de edad	Periódica, a partir de los 16 años de edad
634 ,883	11 Y 15	Alto	NEM 2A	Antes de los 5 años de edad	Anual, después de los 11 años de edad	Anual, después de los 11 años de edad
918	16	Muy alto	NEM 2B	Primeros meses de vida	Anual, después de los 8 años de edad	

8. Ofrecer el análisis molecular y apoyar la cirugía profiláctica en pacientes asintomáticos afectados con mutaciones en el gen *RET*, una terapia intervencionista, estableciendo así la Medicina de Precisión y Personalizada en el IMSS acorde con las Guías Internacionales ATA del 2015 para esta enfermedad.
9. La prueba genética-molecular se realiza una sola vez en la vida a cualquier edad y a todos los miembros de la familia del afectado.

En el avance de nuestras investigaciones hemos encontrado que 5% de los casos de CMT de tipo esporádico, muestran también mutaciones germinales en el gen *RET*, y translocaciones en este gen en el cáncer bien diferenciado de tiroides (papilar y folicular). También por esas épocas se hicieron las clasificaciones de las mutaciones y su comportamiento clínico, sobreexpresión y su asociación con la mortalidad; ahora se sabe, por ejemplo, que en la *NEM2B* la mutación es casi del 100% en el codón 918 exón 16, con una mortalidad a los 20 años de casi 90% de los pacientes.

Actualmente, la ATA ha publicado varias guías (la última en 2015) de CMT, donde reclasifica cuáles son las mutaciones con comportamientos más agresivos para poder ofrecer al paciente una cirugía a tiempo, de manera que evite la diseminación del tumor y de metástasis; pero lo más importante es que a sus familiares podemos evitarles el desarrollo del tumor y las complicaciones y gastos para la Institución a la que pertenezcan, ya que, además, este tipo de cáncer no responde a la quimioterapia convencional.

En algunos casos se ha intentado su tratamiento con terapia blanco molecular (inhibidores de tirosina cinasa), representando gran costo y poco tiempo de sobrevida libre de enfermedad. Esto mismo se está realizando en otro tipo de tumores con componente hereditario, como el cáncer de mama, para los cuales se está proponiendo realizar una mastectomía bilateral profiláctica a las portadoras de la mutación *BCR2*.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer, en especial, a dos mujeres que siempre estuvieron dando apoyo en el trabajo de campo, con admiración y respeto: Enf. Hermi Miramontes Ramírez[†] y Lic. en TS Sandra Sánchez Garduño. A todo el personal no citado que por motivos de espacio limitado no están nombrados pero que siempre serán parte del primer gran equipo de la epidemiología molecular del IMSS, a los miem-

bros de la RED de VPH en el IMSS por su contribución y a los miembros de la Coordinación de Investigación en Salud del IMSS por su aprobación para la formación y trabajo de las REDES. Al IMSS y CONACYT por sus apoyos financieros recibidos. Deseamos agradecer a los diferentes profesores de América Central y Sur por sus aportaciones académicas sobre la infección del VPH en las lesiones precursoras e invasoras del tracto genital inferior femenino (Guatemala, Ecuador, Uruguay, Argentina, Chile, Costa Rica).

Queremos agradecer la aceptación de las familias de pacientes con CMT a participar (de las diversas instituciones), con quienes hemos colaborado y realizado estas investigaciones; al IMSS y al CONACYT por sus apoyos fundamentales (durante este trabajo Mauricio Salcedo fue becario de la fundación IMSS, AC).

REFERENCIAS

1. REGISTRO HISTOPATOLÓGICO NACIONAL DE NEOPLASIAS. “Morbilidad y mortalidad 2001”: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01/rhnm-01.htm#informacion>.
2. HERNÁNDEZ, H. D. M., García, E. R., Ornelas, B.L. *et al.* “Factors Associated with Non-Use of Pap Test. A population survey”. *Arch Med Res* 98; 29, pp. 263-270.
3. HERNÁNDEZ, H. D. M., Hernández, A. F. R., Ornelas, B. L. A. *et al.* “Cáncer de cuello uterino. Factores sociales, clínicos y reproductivos asociados a lesiones precursoras”. *Rev Med IMSS* 2001(39), pp. 325-333.
4. HERNÁNDEZ, H. D. M., García, C. A., González, S. J. L. *et al.* “Virus de papiloma humano de alto riesgo y factores asociados a neoplasia intraepitelial cervical (NIC) en mujeres de dos hospitales de la Ciudad de México”. *Rev Inv Clínica* 2002; 54, pp. 468-475.
5. CLIFFORD, G. M., Rana, R. K. *et al.* “Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: Comparison by geographic region and with cervical cancer”. *Cancer Epi Biom Prev* 2005; 14(5).
6. BOSH, F. X., De San José, S. “Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality”. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31, pp. 3-13.
7. BASEMAN, J. G., Koutsky, L. A. “The epidemiology of human papillomavirus infections”. *J Clin Virol* 2005; 32S, pp. S16-S24.

8. LANDRY, J. J., Pyl, P. T., Rausch, T. *et al.* “The genomic and transcriptomic landscape of a HeLa cell line”. *G3 (Bethesda)* 2013 (agosto); 7; 3(8), pp.1213-1224.
9. HWANG, T. S., Jeong, J. K., Park, M. *et al.* “Detection and tipification of HPV genotypes in various cervical lesions by HPV oligonucleotide microarray”. *Gynecol Oncol* 2003; 90, pp. 51-56.
10. HERNÁNDEZ, H. D. M., Ornelas, L., Guido, M. C. *et al.* “Association between High-risk Human Papillomavirus DNA load and Precursor Lesions of Cervical Cancer in Mexican Women”. *Gynecol Oncol* 2003; 90, pp. 310-317.
11. LIZANO-SOBERON, M., De la Cruz, H., Carrillo, A. *ET AL.* “DISTRIBUTION OF HPV-16 AND -18 INTRATYPIC VARIANTS IN NORMAL CYTOLOGY”. *GYNECOL ONCOL* 2006; 102, pp. 230-235.
12. CUSCHIERI, K. S., Cubie, H. A. “The role of human papillomavirus testing in cervical screening”. *J Clin Virol* 2005; 32S, pp. S34-S42.
13. SALCEDO, M., Pina, P., Vallejo, V. *et al.* “Human papillomavirus genotypes among females in México: A study from the Mexican institute for social security”. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(23), pp. 10061-10066.
14. SCHELLEKENS, M. C., Dijkman, A., Aziz, M. F. *et al.* “Prevalence of single and multiple HPV types in cervical carcinomas in Jakarta, Indonesia”. *Gynecol Oncol* 2004; (1), pp. 49-54.
15. ROMERO-MORELOS, P., Uribe, A., Bandala, C. *et al.* “Genotyping of the human papilloma virus in a group of Mexican women treated in a highly specialist hospital: Multiple infections and their potential transcendence in the current vaccination programme”. *Med Clin (Barc)* 2017; 11; 149(7), pp. 287-292.
16. PERALTA, R., Vargas, C., Cabrera, A. *et al.* “Dynamics of high-risk nonvaccine human papillomavirus types after actual vaccination scheme”. *Comput Math Methods Med* 2014; 2014, p. 542923.
17. AMERICAN THYROID ASSOCIATION. “Medullary Thyroid Cancer”. American Thyroid Association (2018). [On line] Consultado de: <https://www.thyroid.org/medullary-thyroid-cancer/>.
18. WELLS, S. A. Jr, Asa, S. L., Dralle, H. *et al.* “Revised American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma”. *Thyroid* 2015; 25(6), pp. 567-610.

19. GONZÁLEZ, B., Salcedo, M., Medrano, M. E. *et al.* “RET oncogene mutation in medullary thyroid carcinoma in mexican families”. 2003 Jan-Feb; 34(1), pp. 41-49.
20. GONZÁLEZ-YEBRA, B., Medrano, M. E., Mantilla, A. *et al.* “Penetrance of inherited medullary thyroid carcinoma and genotype-phenotype correlation in a large multiple endocrine neoplasia type 2A family with C634Y RET mutation”. *Endocr Pathol* 2003 Feb; 14(1), pp. 71-80.
21. GONZÁLEZ-YEBRA, B., Peralta, R., González, A. L. *et al.* “Genetic alterations in a primary medullary thyroid carcinoma and its lymph node metastasis in a patient with 15 years follow-up”. *Diagn Pathol* 2012 Jun 7; 7, p. 63.

Estudios de intervención en Nefrología

Laura Cortés Sanabria, Alfonso M. Cueto Manzano y José Ramón Paniagua Sierra

*Con la colaboración de: Marcela Ávila Díaz, Héctor R. Martínez Ramírez,
Enrique Rojas Campos, Petra Martínez Martínez, Roxana Márquez Herrera,
Érika Gómez García, Jorge López Leal y Rafael A. Ayala Cortés*

INTRODUCCIÓN

La investigación en Nefrología y su evolución dentro de nuestro Instituto han estado ligadas al desarrollo histórico de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas (UIMEN) y la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Renales (UIMER).

La UIMEN se integró en 1993, poco después de la reapertura del Hospital de Especialidades (hoy UMAE, Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda Gutiérrez) del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se formó con dos investigadores, aunque su adscripción era de jefes de área en la Coordinación de Investigación en Salud: Dante Amato se desempeñó como investigador, y Ramón Paniagua como jefe de la Unidad. La UIMEN heredó la trayectoria académica de distinguidos nefrólogos fundadores, tanto del Hospital General como del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional. En el primero, el fundador del Servicio de Nefrología fue el doctor Herman Villarreal, que dimitió en muy poco tiempo por razones personales, y fue sustituido por el doctor Emilio Exaire Murad.¹ Formaban parte del servicio los doctores Manuel Torres Zamora² y Regino Ronces Viveros.³ Los tres hicieron aportaciones importantes, aun cuando el trabajo asistencial dominaba sus actividades por ser el único Servicio de Nefrología en todo el país.

En el Hospital de Pediatría, el doctor David Santos Atherton^{4,5} fue el líder académico en el estudio de síndrome nefrótico e infecciones urinarias en niños. Actualmente, la UIMEN cuenta, además del jefe, con una investigadora titular: Marcela Ávila Díaz; tres asociados: Juan Manuel Gallardo Montoya, María del Carmen Prado Uribe y Juan Carlos Hernández Rivera; una coordinadora de Programas de Enfermería, y un técnico de investigación. El objetivo de trabajo fue,

desde el inicio, generar conocimiento acerca de las enfermedades renales, más específicamente, la enfermedad renal crónica (ERC), que se percibía desde entonces como un gran problema con crecimiento acelerado.

Por otro lado, en Guadalajara, Jalisco, en el año 2006, bajo el liderazgo del doctor Alfonso Martín Cueto Manzano, se formó la UIMER en la UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, que estuvo integrada además por los doctores Laura Cortés Sanabria, Héctor Ramón Martínez Ramírez y Enrique Rojas Campos. Desde 1999 se venía realizando una intensa investigación en Nefrología, particularmente en las áreas de diálisis peritoneal, trasplante renal y osteodistrofia renal, pero a partir del año 2000, este grupo de investigadores inició la línea de investigación sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la ERC temprana, que ha sido muy exitosa en la generación de guías de práctica clínica, protocolos de manejo, intervenciones educativas convencionales y, con las nuevas tecnologías de comunicación e información para los profesionales de la salud en el manejo de la nefropatía temprana y para pacientes de alto riesgo, evaluación de modelos de atención de la ERC y formación de recursos humanos valiosos en investigación.

Esta línea, además, ha servido de base para iniciativas nacionales e internacionales, incluyendo algunas de la Secretaría de Salud, Organizaciones No Gubernamentales, la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Hoy en día, la UIMER se encuentra fusionada con su antecesora, la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, en la Unidad de Investigación Biomédica 02.

A continuación se describe en detalle la evolución histórica y las aportaciones que cada una de las unidades ha desarrollado en la generación de conocimiento para contener la epidemia de la ERC terminal.

EL ENTORNO AL INICIO DE LAS ACTIVIDADES DE LA UIMEN

A finales de los años ochenta del siglo pasado, aún fuera de las instalaciones del Centro Médico Nacional, que se encontraba en reconstrucción después de los sismos de 1985, hubo un cambio significativo en la investigación clínica: se dio paso a la introducción de metodologías y diseños de epidemiología clínica. A este proceso contribuyó la consolidación del programa de maestría y doctorado en Ciencias Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, programa

iniciado por el doctor Jesús Kumate Rodríguez e impulsado en el IMSS por el doctor Onofre Muñoz Hernández.

Con las metodologías y diseños de la epidemiología clínica y la necesidad de hacer aportaciones a la medicina basada en evidencias, se inició en la UIMEN el esfuerzo por generar ensayos clínicos controlados, aleatorizados (ECCA), multicéntricos (y multiinstitucionales), considerados hasta hoy como el nivel máximo de evidencia científica en medicina clínica.

La elección de la ERC como tema central de esos estudios no fue casual, se seleccionó con base en la enorme presión que ejercía la enfermedad en los sistemas de salud en todo el mundo y por la necesidad de atender los problemas prioritarios de la Institución.

En los sismos de 1985 se perdió prácticamente toda la capacidad instalada para atender la ERC en los servicios de hemodiálisis, lo que obligó a difundir y aplicar a gran escala la recientemente introducida técnica de diálisis peritoneal (DP).

Se favoreció el desarrollo de la DP por ser un tratamiento domiciliario, sin requerimiento de instalaciones especiales y de prescripción por médicos internistas en hospitales institucionales de segundo nivel, y por ser menos oneroso que la hemodiálisis.

El crecimiento de la DP en el IMSS ha sido vertiginoso. De los 6000 pacientes en tratamiento reportados por la UIMEN en colaboración con la Coordinación de Atención Médica en 1995, actualmente suman más de 75 000, lo que coloca a México y al IMSS como el sistema con la población en DP más grande del mundo. A pesar del número elevado de pacientes y del costo derivado que se estima en aproximadamente 20 000 millones de pesos al año, datos generados por la UIMEN y publicados en 2005, muestran que se atiende solamente a uno de cada tres o cuatro pacientes que requieren diálisis, y que el IMSS atiende a más de 80% de los pacientes en esta terapia en el país.⁶⁻⁸

Es importante señalar que algunos de los trabajos de investigación de la UIMEN se han realizado con fondos obtenidos en convocatorias internacionales patrocinadas por la industria farmacéutica, que ha confiado plenamente en la capacidad académica de la UIMEN para diseñar y conducir los estudios, así como en la capacidad de su personal para la organización logística que requieren los ECCA multicéntricos y multiinstitucionales.

La colaboración de la UIMEN con la industria farmacéutica se inició en 1996, con intermediación del doctor Onofre Muñoz Hernández, coordinador de Investigación en Salud, quien representaba al IMSS en las reuniones organizadas por la Embajada

de los Estados Unidos de América para favorecer el intercambio y la vinculación de empresas norteamericanas con entidades académicas de México. Las colaboraciones continúan hasta hoy en un marco de responsabilidad y mutuo respeto.

LAS APORTACIONES

Prevención de peritonitis

La desventaja más importante de la DP como tratamiento crónico ha sido y es el riesgo de peritonitis y, en consecuencia, la falla de la técnica y transferencia a hemodiálisis. En 1996, la tasa de peritonitis en el IMSS estaba en un episodio cada seis meses/paciente, y se consideraba prioritario probar en el mundo real la utilidad de los entonces modernos sistemas de desconexión. En la UIMEN se estructuró y se condujo el ECCA multicéntrico (150 pacientes seguidos por 18 meses en siete hospitales) y multiinstitucional (IMSS, ISSSTE, Instituto Nacional de Enfermedades de la Nutrición Salvador Subirán, UNAM) que probó la superioridad del sistema de bolsa gemela sobre el sistema convencional de espiga y el sistema en “Y”. El estudio demostró que el sistema de bolsa gemela redujo a la mitad la tasa de peritonitis, de hospitalizaciones y días de hospitalización, además de reducir el costo de la terapia anual por paciente en 15%. A partir de ese estudio, el sistema de bolsa gemela o equivalentes ha sido el estándar de tratamiento en diálisis continua ambulatoria.

Los resultados de este estudio han sido la base para implementar programas de mejora de la calidad en los hospitales con programas de DP, lo cual ha permitido reducir la tasas de peritonitis desde un episodio/seis meses paciente en riesgo a un episodio/74 meses paciente en riesgo.

En una de las aportaciones más recientes de la UIMEN, se mostró la trascendencia de los programas de adiestramiento de los pacientes para reducir la tasa de peritonitis.⁹

Adecuación y prescripción de DP

Durante muchos años, desde la introducción de la hemodiálisis como terapia crónica de reemplazo de la función renal, ha persistido la inquietud por medir la

“dosis” de diálisis. La medida más utilizada ha sido la que se conoce como Kt/V , que es la depuración o extracción de urea normalizada por tiempo y volumen de distribución de urea (\sim volumen de agua extracelular). En esta medida se asume que la urea es un marcador adecuado de la toxicidad de la uremia y que el valor mínimo debe ser 2.0, suficiente para lograr la remoción de la urea generada con una dieta de 1.0 g/kg de peso/día de proteína en la dieta de un hombre de 70 kg. Con estas bases se desarrollaron modelos matemáticos para facilitar al médico la prescripción de DP considerando variables como la superficie corporal, la permeabilidad del peritoneo para la difusión de urea y creatinina, el tipo de agente osmótico y volúmenes y periodicidad de las soluciones de diálisis.

Al final de la década de 1990, prevalecían los conceptos de que la depuración de urea o creatinina lograda con la diálisis era equivalente en calidad a la del riñón normal; por lo tanto, más diálisis era igual a mejor supervivencia y calidad de vida del paciente. A diferencia de la hemodiálisis, el volumen de soluciones en DP está limitado por la tolerancia del peritoneo (tamaño del paciente) y por su permeabilidad. El estudio CANUSA (Canadá-United Status of America) mostró que en pacientes en DP, la menor depuración de urea y creatinina estaba asociada con mayor mortalidad, e inició la tendencia a incrementar la dosis o adecuación de DP desde cuatro recambios/día de volúmenes de 2.0 L hasta cinco recambios/día de volúmenes de 3.0 L, y de no lograrse la meta de Kt/V de 2.0 o depuraciones de creatinina de 60 L/semana, los pacientes debían transferirse a hemodiálisis.

Era evidente que las nuevas exigencias de la DP no podían alcanzarse en México debido a las dimensiones corporales de la población incompatibles con los volúmenes de líquido de diálisis propuestos y que no se disponía de la infraestructura necesaria de hemodiálisis. Era indispensable probar que los nuevos parámetros de prescripción realmente mejoraban la supervivencia y calidad de vida de los pacientes, ya que éstos se derivaban de estudios sin intervención, ciertamente realizados por grupos de investigadores e instituciones de gran prestigio y un número muy grande de pacientes pero, finalmente no eran ECCA.

En este ambiente, en la UIMEN se diseñó y condujo el estudio ADECUACIÓN de diálisis en MEXICO (EDEMEX)¹⁰⁻¹² para probar que la prescripción optimizada de la DP realmente mejoraba la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

El estudio incluyó 963 pacientes vigilados por dos años en 24 hospitales y centros de investigación de tres instituciones (IMSS, ISSSTE e Instituto Nacional de Enfermedades de la Nutrición Salvador Subirán), el estudio más grande realizado en DP en el mundo.

Los resultados fueron contundentes: 1) las depuraciones de urea y creatinina por el peritoneo no son equivalentes en calidad a las logradas por el riñón; 2) las depuraciones de urea y creatinina por el peritoneo no impactan ni en la supervivencia ni en la calidad de vida de los pacientes; y 3) la ultrafiltración (cantidad de líquido eliminada por día por el riñón o por el peritoneo) es más importante para la supervivencia que la eliminación de urea o creatinina. Al año siguiente se obtuvieron los mismos resultados en el estudio HEMO realizado en Canadá y Estados Unidos en pacientes en hemodiálisis.

Los resultados de ADEMEX y HEMO cambiaron los paradigmas de la toxicidad urémica y dieron origen a modificaciones sustanciales en las guías de práctica clínica para DP en todo el mundo. La controversia generada no ha sido resuelta por completo, pero la comunidad nefrológica ha reconocido que ADEMEX reconvirtió los parámetros numéricos en el parámetro cualitativo más importante: el tiempo que dedica el médico a la vigilancia clínica del paciente.

Ultrafiltración

Una vez que se estableció el valor del control del volumen extracelular mediante el volumen diario de orina o de ultrafiltración lograda por la DP, fue evidente la necesidad de fijar metas en el tratamiento. Sin embargo, esto era un problema para la población mexicana por dos razones: el paciente diabético tiene mayor riesgo de expansión extracelular o sobrehidratación y, en consecuencia, más hipertensión y riesgo cardiovascular. Por otra parte, para incrementar la ultrafiltración peritoneal solamente se disponía de soluciones con concentraciones elevadas de glucosa. Sumados, estos dos factores conducían al riesgo de lograr más ultrafiltración a costa de descontrol metabólico por absorción de la glucosa desde las soluciones de diálisis y exponer el peritoneo a la toxicidad directa de la glucosa y sus productos de degradación.

Es importante señalar que en las comparaciones entre DP y hemodiálisis, la desventaja más importante de la DP en términos de mortalidad se da precisamente en los diabéticos mayores de 60 años de edad que son los pacientes más frecuentes en el IMSS.

En este marco de referencia, en la UIMEN se diseñó y condujo un ECCA para demostrar la utilidad de soluciones de DP formuladas con icodextina como agente osmótico, en lugar de la glucosa, en pacientes diabéticos con alta permeabilidad

para la glucosa y difícil control de volumen extracelular.¹³⁻¹⁵ El estudio incluyó 59 pacientes vigilados durante al menos un año en cinco hospitales del IMSS. Se vigiló el control metabólico, la composición corporal y parámetros de eficiencia cardiovascular.

Los resultados fueron significativos y muy estimulantes. Con las soluciones sin glucosa se redujeron los niveles de hemoglobina glucosilada, los niveles de glucosa en ayuno, de triglicéridos y colesterol, así como el uso de insulina. Se incrementó la ultrafiltración y se redujeron el volumen extracelular, la presión arterial en consultorio y con monitoreo de 24 horas, al igual que los marcadores de remodelación anormal del miocardio. Se pudo demostrar también la reducción de la neuropatía visceral y el pie diabético.

IMPACTO

Es difícil valorar el impacto del trabajo propio pero, lejos del sesgo por subjetividad, hay indicios confiables. Los trabajos han sido referidos frecuentemente, no sólo como información colateral, sino ampliamente discutidos en editoriales, metaanálisis y revisiones sistemáticas, y lo más importante para la investigación clínica, han dado origen a modificaciones en las guías de práctica clínica.

PROYECCIÓN

El trabajo de la UIMEN se orienta actualmente a la prueba de estrategias que frenen la progresión del daño renal y, por otra parte, a la incorporación de la telemedicina como una herramienta para disminuir las complicaciones y costos de la DP.

RESULTADOS DE LAS INTERVENCIONES EDUCATIVAS PARA PROFESIONALES DE LA SALUD Y PACIENTES SOBRE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TEMPRANA

A pesar de todos los avances técnicos y los recursos dedicados al tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), sigue siendo un problema creciente en todo el mundo.¹⁶ Para abordar este problema adecuadamente, la tendencia ac-

tual en todo el mundo, y en particular en países en desarrollo con transición epidemiológica y con problemas económicos serios, es la prevención del daño renal.

El sitio natural para prevenir, diagnosticar tempranamente e iniciar de modo oportuno el manejo de la ERC, es el primer nivel de atención. Sin embargo, establecer un plan ideal en atención primaria no es nada fácil, es una actividad muy compleja, con múltiples facetas debido a la presencia de diversos desafíos que parecen ser comunes en muchas partes del mundo.

Estos desafíos están relacionados con la falta de sistematización en el manejo del paciente con alto riesgo para desarrollar daño renal, el diagnóstico tardío de la enfermedad renal, una valoración incompleta de la función renal, la no aplicación de medidas de nefroprotección de manera oportuna, la falta de protección cardiovascular desde etapas iniciales de la nefropatía, la no utilización ni la interpretación adecuadas de las herramientas disponibles para el diagnóstico oportuno (temprano) de la ERC, la prescripción indiscriminada de medicamentos que ocasionan daño renal, y el hecho de que no se hace un manejo por equipo multidisciplinario para modificar conductas negativas de estilo de vida, y fomentar el autocuidado y la adherencia al tratamiento.

Por lo antes descrito, hace casi dos décadas un grupo interdisciplinario de investigadores de la entonces Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Renales (hoy Unidad de Investigación Biomédica 02) de la UMAE, Hospital de Especialidades, CMNO, en Guadalajara, Jalisco, coincidimos en la necesidad de generar conocimiento científico para contrarrestar la carga global de la IRCT. Por ello, iniciamos la línea de investigación sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la ERC temprana, que ha sido muy exitosa y que ha servido de base para otras iniciativas a nivel local, nacional e internacional.

En un primer estudio demostramos que dos terceras partes de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que acudían a tres unidades médicas de Medicina Familiar (UMF) de nuestro medio, presentaron daño renal.¹⁷ Esto es de extraordinaria relevancia, porque en ningún caso se había establecido el diagnóstico de ERC y, por ende, se había estado perdiendo un tiempo valioso para iniciar un tratamiento que pudiera evitar la progresión del daño renal.

Ante la dificultad de referir al nefrólogo a los pacientes que detectamos con ERC temprana, realizamos un segundo estudio, en el cual demostramos de manera prospectiva que los pacientes con DM2 con referencia más temprana al nefrólogo (lo que actualmente se recomienda), preservan mejor su función renal que aquellos sujetos tratados sólo por médicos familiares.¹⁸

Lo anterior puede sugerir que la referencia al nefrólogo debe hacerse en estadios mucho más tempranos de la falla renal, que lo que actualmente se recomienda (<30 ml/min/1.73 m²); sin embargo, esto no es factible debido al escaso número de nefrólogos y al gran número de diabéticos potenciales a los que habría que evaluar para daño renal. Una mejor alternativa quizá sea que los médicos familiares (MF) diagnostiquen y traten más adecuadamente a estos pacientes; y por otra parte, la prevención de la diabetes y sus complicaciones, así como el diagnóstico temprano de la ERC, están en manos de los MF, ya que son ellos los que diagnostican y controlan a la mayoría de los pacientes con riesgo de ERC.

RESULTADOS DE INTERVENCIONES EDUCATIVAS PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

Convencidos de la necesidad de ofrecer al personal médico y al equipo multidisciplinario del primer nivel de atención, a través de un proceso educativo, herramientas útiles para la prevención y el diagnóstico de la ERC, y disminuir la heterogeneidad de las decisiones médicas en el tratamiento de la misma, realizamos otro estudio para evaluar el efecto de una intervención educativa sobre la aptitud clínica del MF en el manejo de pacientes con DM2 con nefropatía, así como para determinar si el posible cambio de la aptitud clínica de los médicos tuvo algún impacto sobre la función renal de sus pacientes.¹⁹

Este estudio demostró por primera vez que un adiestramiento adecuado al MF puede lograr que se preserve la función renal de pacientes con DM2, reproduciendo de manera muy cercana las acciones que el médico nefrólogo puede hacer durante las etapas iniciales de la ERC. Es posible que el éxito de la intervención educativa en este estudio se deba al modelo participativo empleado, ya que dicho modelo promueve la participación mediante el análisis crítico de la literatura y la discusión de casos clínicos reales, propiciando el desarrollo de la aptitud clínica.

Poco tiempo después de esta primera experiencia con cursos presenciales sobre la ERC temprana, iniciamos el desarrollo y la implementación de cursos en línea para la Secretaría de Salud²⁰ y el Instituto Carlos Slim para la Salud.²¹

A partir de los resultados de los estudios anteriores, nuestro grupo generó una serie de materiales científicos para apoyar las intervenciones educativas sobre ERC temprana en atención primaria de la salud, incluidos la Guía de Práctica Clínica, Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal

Crónica Temprana, el Manual para Profesionales de la Salud sobre Enfermedad Renal Crónica para el Instituto Carlos Slim de la Salud y el Protocolo de Práctica Clínica para Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica 2010 para la Secretaría de Salud, y editamos un libro titulado *Enfermedad Renal Crónica Temprana, Prevención, Diagnóstico y Tratamiento*, dirigido principalmente al personal de salud del primer nivel de atención y a los estudiantes de pregrado.

Finalmente, con el objetivo de transferir nuestros resultados de investigación para ser utilizados en la atención del paciente con ERC temprana, y con el apoyo de tomadores de decisiones de la Coordinación Nacional de Investigación y Educación de nuestro propio Instituto, desarrollamos un curso sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Temprana en el Primer Nivel de Atención.²² Para el desarrollo y la planeación de esta intervención educativa, tuvimos que pasar por una serie de etapas que parecen muy sencillas, pero que no fueron así, pues implicaron la orientación, guía y participación muy activa de expertos en educación, el desarrollo de contenidos educativos de acuerdo con cada una de las disciplinas que integran el equipo multidisciplinario (EM) y el uso de la educación en línea para hacer llegar los contenidos de este curso a un mayor número de profesionales de la salud en nuestro Instituto.

Por otra parte, en colaboración con patólogos clínicos creamos la Alianza Mexicana para Prevenir las Enfermedades Crónicas (AMPEC), y con la participación de patólogos clínicos, realizamos actividades educativas y de investigación dirigidas a químicos farmacobiólogos y patólogos del país con el objetivo de alcanzar la estandarización del método para medir la creatinina sérica y, de esta manera, identificar y clasificar adecuadamente pacientes con ERC, sobre todo en estadios iniciales.

En las intervenciones educativas dirigidas al EDM, hemos evaluado y comparado dos estrategias educativas (en línea *vs* presencial) a profesionales de la nutrición (PN). Lo anterior es de especial relevancia, ya que la modificación de hábitos alimenticios no saludables es un elemento clave para retardar o detener la progresión del daño renal hacia las etapas finales de la enfermedad.²³ Además, con el objetivo de evaluar el conocimiento con que el PN cuenta para el manejo nutricional de la ERC temprana, se realizó un estudio exploratorio en casi la mitad de los nutriólogos que laboran en la Delegación Jalisco del IMSS.²⁴ Los resultados muestran que 77% de ellos consideran como inadecuado su conocimiento sobre

tratamiento nutricional en ERC temprana. Por otra parte, casi 90% afirmó conocer los factores de riesgo para ERC; sin embargo, sólo la mitad (51%) fue capaz de identificar al menos tres de ellos.

Esto pone de relieve la importancia en la capacitación sobre prevención y tratamiento temprano de la ERC en el PN. Por ello, realizamos otro estudio con el objetivo de comparar la efectividad entre dos intervenciones educativas (en línea *vs* presencial) sobre la aptitud clínica del nutriólogo frente al caso de nefropatía temprana. Los resultados demostraron que ambas intervenciones son igual de efectivas para incrementar los conocimientos del PN. Por lo tanto, la educación en línea podría constituir una herramienta más para evitar, detener o retardar la progresión de la enfermedad hacia las etapas finales, y con ello contribuir en la disminución de la incidencia y de la prevalencia, y aminorar los costos para el derechohabiente y la Institución debidos a la ERCT.

RESULTADOS DE INTERVENCIONES EDUCATIVAS PARA PACIENTES EN RIESGO O CON ERC TEMPRANA

Un hallazgo recurrente en nuestros estudios anteriores es que ni el nefrólogo ni el médico de atención primaria parecen controlar adecuadamente las variables relacionadas con malas conductas de estilo de vida que afectan negativamente la función renal,^{18,19} seguramente debido a que estos aspectos involucran fenómenos psicológicos, socioculturales y económicos difícilmente modificables por el personal médico.

Por lo tanto, nuestro grupo propuso evaluar una estrategia de un equipo multidisciplinario en salud basado en grupos de ayuda, denominado SODHI.²⁵ Este programa institucional se basa en una estrategia de intervención múltiple de autoayuda y grupos de apoyo para modificar el estilo de vida y los hábitos dietéticos de pacientes con sobrepeso/obesidad, hipertensión o diabetes mellitus que no han cumplido con las recomendaciones de la práctica clínica.

Se realizaron dos estudios, el primero en sujetos con riesgo de ERC²⁵ y el segundo en pacientes con ERC temprana.²⁶ Ambos estudios demostraron, al final de la intervención de la estrategia SODHI, una mejoría significativa del estilo de vida y mejor control de variables como sobrepeso, obesidad y control de glucosa, así como una mejor preservación de la función renal. No obstante, el éxito de estas estrategias, especialmente en pacientes con nefropatía temprana, requiere llevar

a cabo interacciones productivas entre el equipo de salud multidisciplinario bien preparado y los pacientes informados y activos.

Es importante señalar que el éxito de cualquier iniciativa para detener o retardar la progresión del daño renal, requiere promover la participación activa de los pacientes como parte de un manejo integral centrado en las necesidades de la personas, fortalecer el autocuidado para el manejo de la enfermedad, controlar los factores de riesgo modificables, promocionar hábitos saludables y modificar conductas de riesgo,²⁷ además de considerar que los pacientes en estadios tempranos de la ERC, generalmente son asintomáticos y tienen ausencia de signos y síntomas, por lo cual podrían subestimar la importancia de su condición y no lograr la motivación suficiente para realizar acciones de autocuidado en beneficio de su salud y bienestar. En este contexto, fomentar el autocuidado constituye un área de oportunidad con potenciales beneficios para reducir la progresión del daño renal y sus complicaciones.²⁷

INTEGRACIÓN DE LA INTERVENCIÓN EDUCATIVA SOBRE ENFERMEDAD RENAL POR LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE NEFROLOGÍA E HIPERTENSIÓN Y LA ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD

América Latina tiene la tasa de mortalidad por enfermedad renal crónica (ERC) más alta del mundo, y además, la ERC es la segunda causa principal de años de vida perdidos por discapacidad en la región.²⁸

De acuerdo con el Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal,²⁹ el registro oficial de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH), la prevalencia promedio de las terapias de reemplazo renal (TRR: diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante) es 709 pacientes por millón de población (ppmp), la incidencia 158 ppmp y la tasa de trasplante renal 20 ppmp; sin embargo, resalta la gran heterogeneidad de los datos entre los países.

En México, al no existir un registro nacional de TRR, los datos que se comparten con los registros internacionales provienen del Registro de Diálisis y Trasplantes del Estado de Jalisco; así, la prevalencia es de 1558, la incidencia de 420 y la tasa de trasplante de 71 ppmp.¹⁶

La ERC extrema (ERCT) o terminal, además de ser muy frecuente, muestra un crecimiento que se ha mantenido constante (y alarmante) desde hace

varios años, lo cual coincide con el notable incremento de las enfermedades crónicas no transmisibles en nuestra sociedad, particularmente la diabetes mellitus tipo 2 (DM2, etiología de 60 a 70% del total de pacientes incidentes) y la hipertensión arterial sistémica (HAS), que son, con mucho, las principales causas de ERC.

Cuando se habla de la frecuencia de la enfermedad renal en etapas previas a la ERCT, que requiere de TRR, los datos disponibles son escasos en todo el mundo, pero aún más en nuestro medio. En la población general mexicana, sólo dos estudios han determinado la prevalencia de ERC en todos los estadios, uno en la ciudad de Morelia, Michoacán,³⁰ y otro en Guadalajara, Jalisco,³¹ que han mostrado que nuestra prevalencia puede ser mayor que en otras poblaciones del mundo (hasta 15% de la población en el último estudio).

En población de alto riesgo, evidentemente la frecuencia de ERC es mayor, y puede llegar a 30-40% en pacientes con DM2.¹⁷ No obstante, la mayor parte de los pacientes que son detectados en un momento dado, estarán en etapas iniciales a intermedias de la enfermedad, mientras que menos de 1% estarán en las etapas más avanzadas.

La amplia variación de la ERCT tratada con TRR en América Latina, puede deberse a la presentación diferenciada de varios factores (incluyendo factores etiológicos), pero más seguramente se debe a la injusta distribución de la riqueza, a la presencia de sistemas de salud fragmentados, al bajo porcentaje del producto interno dedicado a la salud, y a la forma particular como cada país afronta la ERC; a final de cuentas, algo que parece común en varios países es que un buen número de pacientes que requieren TRR, en la práctica no la reciben.³²

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), al otorgarse acceso universal a TRR a los derechohabientes, existe una concentración excesiva de éstos, comparada con aquellos que no tienen seguridad social (alrededor de 80% del total de pacientes mexicanos en TRR son tratados en el IMSS). Otro aspecto determinante de las TRR que debe mencionarse, es que son de costo económico elevado, lo cual pone gran presión a cualquier sistema de salud.

En el IMSS, la ERCT es la tercera enfermedad crónico degenerativa de mayor impacto económico, tan sólo por detrás de DM2 e HAS; el 10% del gasto médico se consumió en 0.8% de pacientes con ERCT en TRR.

Además de que la ERC es un grave problema de salud en nuestro país y en toda América Latina por su elevada frecuencia, excesiva morbi-mortalidad, disminuida calidad de vida y enorme costo económico, un problema adicional que

se presenta en la mayor parte de países de nuestra región es el pequeño número de nefrólogos disponibles para afrontar la enfermedad.

En México, por ejemplo, aunque ha habido un notable incremento de nefrólogos en el último censo del Consejo Mexicano de Nefrología (casi 1000 nefrólogos certificados en el 2017), aún dista mucho del número ideal que ha propuesto SLANH para la región (20 nefrólogos pmp). Por lo tanto, hoy en día es necesario que otros profesionales de la salud intervengan positivamente para frenar el problema.

Los trabajos realizados por la UIMER, han trascendido las fronteras de nuestro país y han sido reconocidos por la comunidad nefrológica de América Latina y otras regiones. Con base en ellos y en las experiencias de algunos países latinoamericanos que tienen sistemas de salud más desarrollados en el área de la ERC, la SLANH desarrolló, conjuntamente con la OPS, un curso en línea masivo y abierto (MOOC) con el tema de “Prevención y manejo de la enfermedad renal crónica. Primer nivel de atención”, que fue lanzado en junio de 2017.³³

Este importante curso fue coordinado por el Comité de Salud Renal de la SLANH, y financiado completamente por la OPS; está presentado en español y portugués y se encuentra alojado en el Campus Virtual de Salud Pública de la OPS. En su desarrollo participaron profesores de varios países de América Latina, y el número de inscritos de toda la región (más de 12 000 a julio de 2018), lo colocan dentro de los tres cursos de este tipo más exitosos que la OPS ha apoyado.

Con acciones de este tipo, la SLANH pretende afrontar el reto de la ERC en América Latina, ya que entre sus metas más importantes está lograr establecer programas de prevención, diagnóstico y tratamiento de la ERC, con foco especial en el primer nivel de atención.³²

Las preocupaciones y metas que tiene la SLANH son compartidas también por otras instituciones globales, como la International Society of Nephrology (ISN), que en marzo 2017, previo al World Congress of Nephrology (que fue coauspiciado por SLANH en la Ciudad de México), organizó el Primer Global Kidney Policy Forum, al que asistieron el secretario de Salud de México y otros ministros de Salud de América Latina, autoridades de la ISN, SLANH y expertos en el tema, así como organizaciones de pacientes renales.

En las conclusiones de ese foro³⁴ se estableció que nuestra región debe esforzarse en lograr una cobertura universal con acceso justo a la diálisis y al trasplante, pero debido al alto costo de la TRR, se reconoció que es crucial desarrollar

programas de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento. Para ello es extremadamente necesario implementar intervenciones educativas para pacientes y profesionales, particularmente en la atención médica primaria.

Al educar a profesionales del primer nivel de atención, puede lograrse que los pacientes sean diagnosticados más tempranamente y tratados de manera más adecuada; y al educar a los pacientes se puede lograr que adquieran estilos de vida más saludables y que mejoren su salud.³⁵

Finalmente, nuestra Unidad ha contribuido a demostrar que el empleo de modelos de atención para salud renal con la participación de equipos multidisciplinarios, es más efectivo para lograr mejores resultados, tanto desde el punto de vista de los pacientes, como de los profesionales sanitarios y de los sistemas de salud, y cuando estén disponibles, debe estimularse preferencialmente su implementación.³⁶⁻³⁹

REFERENCIAS

1. EXAIRE, E. *et al.* "Albumin and -globulin in the nephron of the normal rat and following the injection of aminonucleoside". *Nephron* 1972; 9, pp. 42-54.
2. GONZÁLEZ-BÁRCENA, D. *et al.* "Responses to Thyrotropin-Releasing Hormone in Patients with Renal Failure and after Infusion in Normal Men". *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36, pp. 117-120.
3. FLORES-IZQUIERDO, G., Ronces-Vivero, R. "Venous Autograft for Hemodialysis". *Nephron* 1971; 8, pp. 57-66.
4. GARCÍA ANTILLÓN, L. *et al.* "Evaluation of treatment with triamcinolone in children with nephrotic syndrome under 2 years' observation". *Bol Med Hosp Infant Mex* 1962; 19, pp. 565-572.
5. SANTOS ATHERTON, D., Metcuff, J. "Changes in the urinary concentration capacity of rats with acute pyelonephritis". *Bol Med Hosp Infant Mex* 1963; 20, pp. 49-55.
6. SU-HERNÁNDEZ, L. *et al.* "Epidemiologic and demographic aspects of peritoneal dialysis in México". *Perit Dial Int* 1996; 16, pp. 362-365.
7. AMATO, D. *et al.* "Prevalence of Chronic Kidney Disease in an Urban Mexican Population". *Kidney Int* 2005; 68 (Suppl 97), pp. S11-S17.
8. PANIAGUA, R. *et al.* "Chronic kidney disease and dialysis in Mexico". *Perit Dial Int* 2007; 27, pp. 405-409.

9. MONTEÓN, F. *et al.* "Prevention of peritonitis with disconnect system in CAPD: A randomized control trial". *Kidney Int* 1998; 54, pp. 2123-2128.
10. PANIAGUA, R. *et al.* "Effects of Increased Peritoneal Clearances on Mortality Rates in Peritoneal Dialysis: ADEMEX, a Prospective, Randomized, Controlled Trial". *J Am Soc Nephrol* 2002; 13, pp. 1307-1320.
11. PANIAGUA, R. *et al.* "Health-related quality of life predicts outcomes but is not affected by peritoneal clearance: The ADEMEX trial". *Kidney Int* 2005; 67, pp. 1093-1104.
12. PANIAGUA, R. *et al.* "Predictive value of natriuretic peptides in patients on peritoneal dialysis: results from the ademex trial". *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3, pp. 407-415.
13. PANIAGUA, R. *et al.* "Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high average transport diabetic patients". *Perit Dial Int* 2009; 29, pp. 422-432.
14. PANIAGUA, R. *et al.* "Echocardiographic, electrocardiographic and blood pressure changes induced by Icodextrin solution in diabetic patients on peritoneal dialysis". *Kidney Int* 2008; 73 (Suppl 108), pp. S125-S130.
15. ORIHUELA, O. *et al.* "Effect of icodextrin on heart rate variability in diabetic patients on peritoneal dialysis". *Perit Dial Int* 2014; 34, pp. 57-63.
16. THE UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM (USRDS). "International comparisons (Chapter 11) 2017 Annual Data Report". Disponible en: https://www.usrds.org/2017/view/v2_11.aspx.
17. CUETO-MANZANO, A. M., Cortés-Sanabria, L., Martínez-Ramírez, H. R., *et al.* "Detection of early nephropathy in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus". *Kidney Int* 2005; 68 (Suppl 97), pp. S40-S45.
18. MARTÍNEZ RAMÍREZ, H. R., Jalomo-Martínez, B., Cortés-Sanabria, L., *et al.* "Renal function preservation in type 2 diabetes mellitus patients with early nephropathy: A comparative prospective cohort study between primary health care doctors and a nephrologist". *Am J Kidney Dis* 2006; 47, pp. 78-87.
19. CORTÉS-SANABRIA, L., Cabrera-Pivaral, C. E., Cueto-Manzano, A. M., *et al.* "Improving care of patients with diabetes and CKD: A pilot study for a cluster-randomized trial". *Am J Kidney Dis* 2008; 51, pp. 777-788.
20. SECRETARÍA DE SALUD. *Diplomado Virtual en Prevención Clínica III de Enfermedades Crónicas No Transmisibles. Módulo 1: Complicaciones Renales, Oftálmicas y Vasculares de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles, dirigido al Personal Médico (40 horas*

- clase*). Secretaría de Salud de México e Instituto Nacional de Salud Pública, 30 de noviembre de 2009.
21. SECRETARÍA DE SALUD. *Diplomado Vive Sano en Prevención y Atención Integral de Enfermedades Crónicas. Módulo Enfermedad Renal Crónica*. Instituto Carlos Slim para la Salud y la Secretaría de Salud, Jalisco, 20 de diciembre de 2010.
 22. IMSS. *Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Temprana en el Primer Nivel de Atención*. Coordinación Nacional de Educación en Salud del IMSS, 2013.
 23. NATIONAL KIDNEY DISEASE EDUCATION PROGRAM. “Chronic kidney disease and diet 2014”. Disponible en: <http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-communication-programs/nkdep/a-z/Documents/ckd-diet-assess-manage-treat-508.pdf>. Acceso 02 may 2016.
 24. MÁRQUEZ-HERRERA, R. M., Cortés-Sanabria, L., Martínez-Ramírez, H. R., Cueto-Manzano, A. M. “Rol del nutriólogo en la prevención y tratamiento de la enfermedad renal crónica temprana”. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2017; 55 Supl 2, pp. S175-S181.
 25. CUETO-MANZANO, A. M., Cortés-Sanabria, L., Ramírez-Martínez, H. R. “Strategies for reducing the burden of renal disease in developing world”. *Ethnicity and Disease* 2009; 19 (Suppl1), pp. S1-68-S1-72.
 26. CUETO-MANZANO, A. M., Martínez-Ramírez, H. R., Cortés-Sanabria, L. “Comparison of primary health-care models in the management of chronic kidney disease”. *Kidney Int Supplements* 2013; 3, pp. 210-214.
 27. MARTÍNEZ-RAMÍREZ, H. R., Hernández-Herrera, A., Gutiérrez-Campos, M. J. *et al.* “Estrategias multidisciplinarias para fomentar autocuidado en pacientes con nefropatía temprana”. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2017; 55 (Supl 2), pp. S167-S174.
 28. GBD. “2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015”. *Lancet* 2016; 388, pp. 1459-1544.
 29. SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE NEFROLOGÍA E HIPERTENSIÓN. “Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal. Informe 2014”. En: <http://www.slanh.net/wp-content/uploads/2017/06/INFORME-2014.pdf> (consultado en agosto 4 del 2018).
 30. AMATO, D. *et al.* “Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population”. *Kidney Int* 2005; 68 (Suppl 97), pp. S11-S17.

31. CUETO-MANZANO, A. M. *et al.* “Prevalence of chronic kidney disease in an adult population”. *Arch Med Res* 2014; 45, pp. 507-513.
32. CUETO-MANZANO, A. M., Douthat, W. “Facing the challenge of kidney disease in Latin America”. En: <http://www.thelancet.com/campaigns/kidney/updates/kidney-disease-in-latin-america> (consultado en octubre del 2017).
33. OPS/OMS. *Prevención y Manejo de la Enfermedad Renal Crónica*. Primer Nivel de Atención, realizado en colaboración entre la Organización Panamericana de la Salud/OMS y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Disponible en: <http://www.campusvirtualesp.org>.
34. The 1st Global Kidney Policy Forum, April 21st, 2017, Mexico City. Summation of Conclusions: The Road to Global Kidney Health. Disponible en: <http://slanh.net/?p=2679>.
35. CUETO-MANZANO, A. M. *et al.* “CKD Screening and Prevention Strategies in Disadvantaged Populations. 31. The Role of Primary Health Care Professionals”. En: García-García, G., Agodoa, L. Y., Norris, K. C. (editores). *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations*. Elsevier Inc., London, 2017: pp 329-337, ISBN: 978-0-12-804311-0.
36. CUETO-MANZANO, A. M., Martínez-Ramírez, H. R., Cortés-Sanabria, L. “Comparison of primary health-care models in the management of chronic kidney disease”. *Kidney Int Supplements* 2013; 3, pp. 210-214.
37. MARTÍNEZ-RAMÍREZ, H. R. *et al.* “Multidisciplinary strategies in the management of early chronic kidney disease”. *Arch Med Res* 2013; 44, pp. 611-615.
38. MARTÍNEZ-RAMÍREZ, H. R. *et al.* “Multidisciplinary strategies to promote self-care in patients with early nephropathy”. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2017; 55 (Suppl 2), pp. S167-S174.
39. CUETO-MANZANO, A. M. *et al.* “Model of chronic kidney care in primary health care”. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2017; 55 (Suppl 2), pp. S134-S142.

La investigación en la evaluación y mejoras en la calidad de la atención médica

*Svetlana V. Doubova, Hortensia Reyes Morales,
Ricardo Pérez Cuevas y Onofre Muñoz Hernández*

INTRODUCCIÓN

En 1985, una pregunta simple detonó una serie de estudios relacionados con la calidad de la atención en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y la creación de líneas de investigación orientadas a mejorar la calidad de los servicios. Los doctores Gonzalo Gutiérrez, Onofre Muñoz y Héctor Guiscafré, todos ellos pediatras e investigadores del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, identificaron que el manejo de la diarrea aguda en niños representaba un problema no resuelto.

En general, la mayoría de los pacientes con diarrea aguda no complicada eran niños y recibían atención médica en las Clínicas de Medicina Familiar, y el hecho de que un padecimiento cuyo manejo estaba claramente establecido que evolucionaba hacia complicaciones graves, indicaba fallas en el desempeño del tratamiento inicial.

Durante su estancia en la Facultad de Medicina de la UNAM, como consecuencia del terremoto que destruyó el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, los tres investigadores analizaron los resultados de los estudios que habían realizado sobre la etiología y el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa. Los resultados de los estudios fueron preocupantes, pues los médicos familiares no atendían la diarrea infantil con criterios apropiados.

Los problemas principales consistían en la prescripción errónea de antibióticos, indicaciones alimenticias equivocadas y deficiente uso de la hidratación oral y los medicamentos antidiarreicos.

Acto seguido, con una mentalidad práctica, los tres investigadores decidieron buscar soluciones al problema. En conjunto con investigadores de la Uni-

versidad de Harvard implementaron estudios para caracterizar el problema con precisión y mejorar la atención de la diarrea infantil.

Se diseñaron intervenciones de carácter educativo dirigidas a médicos familiares, y los resultados fueron alentadores, pues se mejoró la conducta prescriptiva de los participantes.¹

Los estudios para mejorar la calidad de atención a través de intervenciones educativas se extendieron a estudios de mayor escala, aplicándose a nivel de una Delegación del IMSS, después a nivel estatal y finalmente se dio origen al diseño, en su momento, del Programa Nacional para la Atención de las Enfermedades Diarreicas.²

La investigación en el área de la calidad de la atención es un campo en constante evolución. Los pioneros en el tema fueron Ignaz Semmelweis, Florence Nightingale, Ernest Codman y Avedis Donabedian, entre otros. Estos investigadores identificaron que los errores médicos y otras deficiencias en la atención médica ponían en riesgo la salud de los pacientes.

Así, los trabajos de estos investigadores y muchos otros, han resaltado que es crucial brindar atención que mantenga un balance favorable entre los beneficios y los riesgos para la salud en congruencia con la evidencia científica existente.³

Los principales objetivos de la investigación de la calidad de la atención están orientados a generar evidencia sobre los problemas en la atención a los usuarios, diseñar métodos innovadores de evaluación y técnicas para medir la efectividad y eficiencia de las estrategias de mejora. La investigación también se enfoca en examinar alternativas para que el conocimiento esté disponible y en buscar las vías para promover la aplicación y utilización de este conocimiento por parte de tomadores de decisiones, profesionales de la salud, organizaciones de la sociedad civil y usuarios. Uno de los principales propósitos de este tipo de investigación consiste en facilitar la integración de los resultados de los estudios en la práctica diaria, con el fin de lograr un impacto tangible en las políticas de salud, la calidad de la atención, el estado de salud y la calidad de vida de la población.

Para el Instituto Mexicano del Seguro Social, la calidad de la atención representa importantes desafíos. Esta Institución brinda atención a la salud a la mitad de la población del país, y los servicios que otorga tienen una complejidad creciente y son a escala nacional. En consecuencia, la magnitud de los problemas, las evaluaciones y las acciones de mejora tienen gran complejidad.

El interés en la investigación para mejorar la calidad a través de distintas intervenciones, contribuyó a la creación de las unidades de investigación epidemioló-

gica y en servicios de salud del IMSS. La Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud del Centro Médico Nacional Siglo XXI (UIESS-CMNSXXI), se creó en 1994, como el primer centro institucional dirigido a la elaboración de proyectos de investigación para comprender mejor la problemática en salud de la población y a la provisión de los servicios, así como para generar conocimiento científico orientado a crear soluciones innovadoras basadas en evidencia.

La UIESS-CMNSXXI tiene 24 años trabajando, durante los cuales se han creado múltiples líneas de investigación, entre las cuales, el área de la evaluación y mejora de la calidad de la atención es una de sus principales vertientes (figura 1).

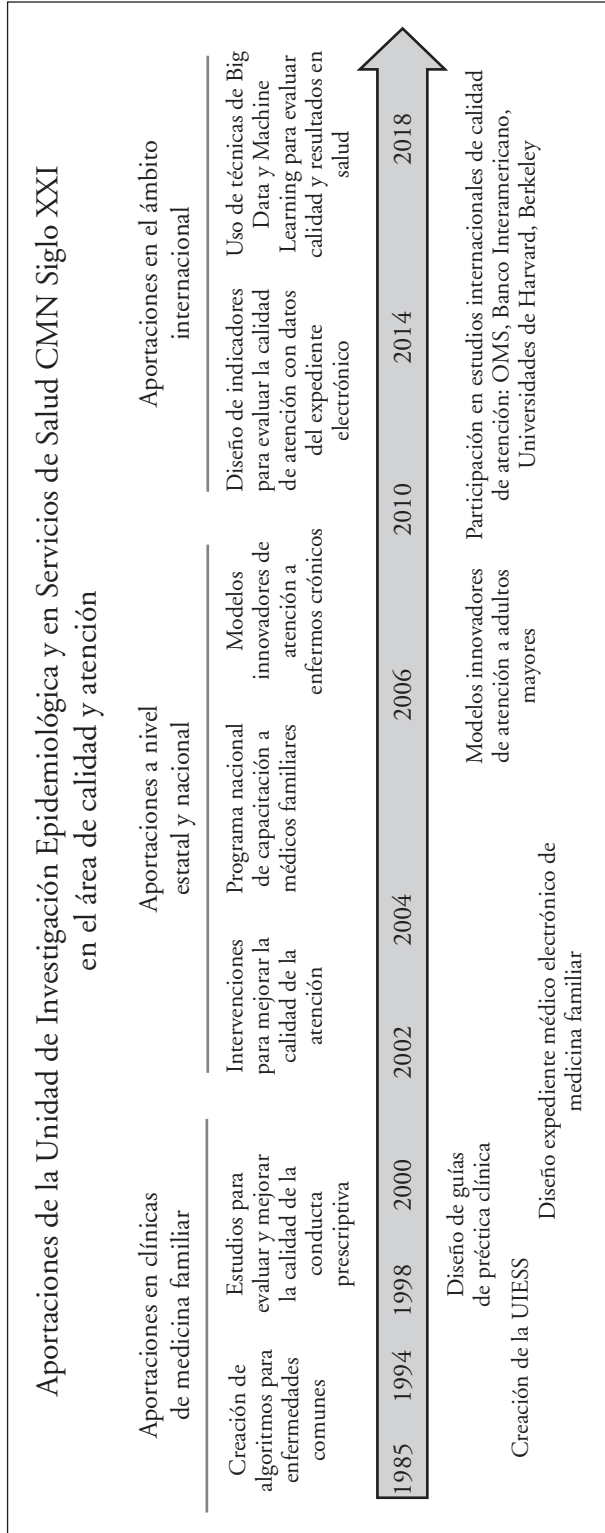
El objetivo de este capítulo es presentar las contribuciones de la UIESS-CMNSXXI al avance de la investigación institucional e internacional en el área de la evaluación y mejoras de la calidad de la atención de la salud.

DE 1994 A 2004: LAS APORTACIONES PARA LA CALIDAD DE LA ATENCIÓN EN MEDICINA FAMILIAR

La UIESS-CMNSXXI se constituyó con un grupo de jóvenes investigadores recién egresados de programas de posgrado en el área de Ciencias Médicas y Sociomédicas, quienes, a pesar de su inexperiencia en el abordaje para la elaboración de proyectos en colaboración con tomadores de decisiones, se atrevieron a aceptar el reto institucional de realizar una labor que parecía titánica: acercarse a directivos de unidades médicas para ofrecer sus propuestas con el propósito de mejorar la calidad de la atención.

En el inicio de este proyecto fue relevante el apoyo del liderazgo institucional que representó la recién instituida Coordinación de Investigación en Salud, principalmente debido a que la tradición de investigación no sólo en el IMSS, sino en general en las instituciones de salud, reconocía el prestigio de la investigación biomédica y, en menor grado, la investigación en servicios de salud. La propuesta de realizar estudios de investigación dirigidos al análisis crítico de la calidad de los servicios, fue recibida con extrañeza por los directivos, si bien pronto se logró convencerlos de ensayar estrategias cuyo objetivo fuera contribuir a disminuir deficiencias en la atención a los derechohabientes.

De esta forma, y derivado de sesiones de identificación de prioridades de investigación establecidas en conjunto entre investigadores y tomadores de decisiones, se iniciaron los primeros proyectos, para los que se abrieron las puertas de



clínicas con el propósito de dar el siguiente paso: lograr el interés del personal de salud, principalmente los médicos familiares, y de los usuarios de los servicios, para el ensayo de estrategias de mejora de la calidad de la atención. Los principales proyectos en esta etapa se enfocaron en establecer las primeras guías de práctica clínica para la atención de los motivos de consulta más frecuentes (infecciones respiratorias agudas y diarrea aguda) que atendían los médicos familiares,⁴ insumo necesario para estandarizar los criterios de mejora de la calidad de la atención.

El siguiente objetivo: la implementación de estrategias de mejora, tuvo como antecedente estudios iniciales del mismo grupo, que demostraron surtir efecto al trabajar con médicos de atención primaria en actividades educativas para enfermedades comunes y de fácil diagnóstico y tratamiento.^{5,6} Para ello se implementó un programa de investigación más ambicioso, que incluyó distintos componentes en la educación a médicos familiares, como las asesorías individualizadas y discusiones de casos de sus propios pacientes en su ambiente de trabajo.⁷

La demostración del efecto de estas propuestas fue una etapa más ambiciosa, ya que requirió evidenciar los cambios de la mejora de la calidad de la atención para condiciones clínicas más complejas y en diferentes contextos del país. Para ello se realizó el ensayo con médicos familiares de diferentes estados, con la participación de especialistas de los hospitales de referencia de las clínicas de estudio, quienes se entusiasmaron al colaborar como asesores de los médicos para la atención de infecciones respiratorias agudas, diabetes tipo 2 e hipertensión arterial, motivos de consultas frecuentes y en ocasiones de difícil manejo.

Derivado de estos proyectos se logró la interacción positiva y, por primera vez, la colaboración personalizada entre médicos familiares y especialistas hospitalarios en la atención conjunta de pacientes con estos padecimientos.⁸⁻¹¹ Posteriormente se implementaron variaciones de la estrategia con éxito para mejorar la calidad de la atención en otros motivos de consulta, incluyendo propuestas con innovaciones como la incorporación de farmacéuticos en apoyo a la mejora de la prescripción de medicamentos¹² y, más aún, la incorporación del personal de enfermería en la conformación del equipo de salud para la atención integradora a los pacientes.¹³

Al final de la primera década de la UIESS, los resultados de los estudios de investigación realizados permitieron la incorporación de la educación continua a los médicos familiares como un programa institucional a nivel nacional, como parte de un modelo de fortalecimiento a la atención primaria del IMSS.¹⁴

Paralelamente a estas intervenciones, la UIESS-CMNSXXI diseñó un expediente médico electrónico de tipo experimental que sirvió como punto de partida para

crear y expandir el expediente electrónico de medicina familiar, y que también serviría eventualmente como una herramienta más para los médicos familiares¹⁵ y para evaluar la calidad de la atención.

DEL AÑO 2005 A LA FECHA: UN ENFOQUE INTEGRAL EN LA EVALUACIÓN Y LA MEJORA DE LA CALIDAD DE LA ATENCIÓN

En los últimos años, en la UIESS-CMNSXXI, la investigación en el área de la calidad ha evolucionado y se ha consolidado en tres vertientes: 1) diseño, validación y aplicación de los indicadores para evaluar si la atención brindada a los pacientes se apega a las recomendaciones que se establecen en las guías de práctica clínica e identificar las prácticas no recomendadas y que pueden ser dañinas para los pacientes; 2) diseño y evaluación de las estrategias de mejora, con el fin de generar evidencia científica que respalde la recomendación de la implementación de intervenciones a gran escala; y 3) participación en iniciativas internacionales en el área de la evaluación y la mejora de la calidad.

Diseño, validación y aplicación de los indicadores para evaluar la calidad de la atención

Al principio, la calidad de la atención se evaluó determinando si las conductas prescriptivas de los médicos familiares para el tratamiento de enfermedades agudas, diarrea e infección respiratoria, se apegaban a los criterios basados en algoritmos de manejo.¹⁶ La perspectiva de este tipo de evaluación progresó a técnicas más sofisticadas, en las cuales se vincula no únicamente el cumplimiento de ciertos indicadores, sino también se mide el resultado en salud, es decir, se espera que la calidad contribuya a la mejora de las condiciones de los pacientes.

La metodología de evaluación se encaminó al diseño, la validación y la aplicación de indicadores de la calidad de los procesos y resultados de atención. Para este fin se utilizó el método RAND/UCLA,¹⁷ que es un método sistemático para el desarrollo y la aplicación de indicadores que combina la revisión de la evidencia científica y la validación de indicadores por un grupo de expertos.¹⁸

A través de esta técnica se han diseñado y validado indicadores para medir la calidad de la atención y el resultado en salud de pacientes con diabetes,¹⁹ hipertensión,²⁰ osteoartritis,²¹ recién nacidos prematuros atendidos en unidades de cuidado intensivo neonatal,²² infecciones respiratorias,²³ obesidad en edad pediátrica,²⁴ atención prenatal^{25,26} y climaterio,²⁷ entre otros.

La disponibilidad del expediente clínico electrónico brindó la posibilidad de contar con datos a gran escala. Esta oportunidad planteó nuevos retos y se aprovechó para implementar técnicas innovadoras para la extracción masiva de la información de las bases de los expedientes electrónicos de los pacientes (programación prediseñada en el software estadístico SAS), que permiten contar con los datos necesarios para evaluar la calidad de la atención con indicadores de una manera automatizada, estandarizada y confiable tanto a nivel individual, como en una clínica, una delegación o en el Instituto en conjunto.

Los resultados de estas investigaciones han permitido obtener indicadores de calidad válidos, e identificar la magnitud de las fallas en la calidad de la atención de los derechohabientes, así como conocer con mayor precisión que, desafortunadamente, los resultados en la salud de los pacientes no son los esperados.

Se identificó que menos de 23% de los pacientes con diabetes tenían control metabólico, y que apenas 62% de los pacientes con hipertensión, tenían cifras de presión arterial en parámetros esperados de control.²¹

Recientemente, en la UIESS-CMNSXXI se ha ampliado la perspectiva de la evaluación de la calidad, entendiendo que no sólo los aspectos técnicos de la atención son importantes, pues también es muy relevante la perspectiva del usuario para medir y mejorar la calidad de la atención. Los usuarios son una parte activa de los servicios de salud; sus opiniones, expectativas y características culturales permiten un exacto diseño de los servicios, mayor cumplimiento y aumentar la probabilidad de una mejor respuesta al tratamiento.²⁸

La vertiente de calidad de la atención centrada en el usuario se ha sustentado en parte por la utilización de encuestas al público con el fin de identificar sus expectativas, mejorar sus experiencias y medir la satisfacción con la atención. Este conocimiento adquiere mayor relevancia en el caso de padecimientos crónicos. Como un ejemplo, se está midiendo la calidad de la atención desde la perspectiva de pacientes con leucemia, linfoma, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer cervicouterino, cáncer de colon, cáncer de pulmón y cáncer de próstata. Los resultados de estas mediciones informarán de la importancia de tomar en cuenta las aportaciones de los pacientes para mejorar los servicios.

Diseño y evaluación de las estrategias de mejora

En los últimos años, el trabajo de la UIESS-CMNSXXI continúa avanzando en el diseño y la evaluación de modelos innovadores de mejora de la atención, con el fin de promover la atención integral a los usuarios del IMSS, y estos modelos involucran a los profesionales de salud y a los pacientes en los procesos de mejora. Algunos de los modelos de mejora desarrollados en la UIESS-Siglo XXI últimamente son:

1. Estrategias de educación a médicos y pacientes sobre el uso de los analgésicos no opioides con la utilización de las herramientas de traducción de conocimiento (videos y trípticos educativos para los pacientes) y educación grupal interactiva.²⁹
2. Servicios de atención social a la salud para promover el envejecimiento activo en los adultos mayores.³⁰
3. Atención integral de mujeres en la etapa del climaterio con la participación de la enfermería y la psicología, bajo el enfoque de empoderamiento de la mujer sobre su autocuidado.^{31,32}

Los resultados de estas intervenciones han sido positivos, y han reforzado la importancia de involucrar a los usuarios en las estrategias de mejora de la calidad.

Participación de la UIESS-CMNSXXI en iniciativas internacionales en el área de la evaluación y la mejora de la calidad

La UIESS ha participado en varias iniciativas internacionales en esta área, como: 1) la encuesta multipaís de la Organización Mundial de la Salud sobre la salud materna e infantil (2012); 2) la encuesta del Banco Interamericano de Desarrollo (BID) sobre las percepciones y experiencias públicas con los sistemas de salud en América Latina (2013-2015); 3) la Comisión Nacional The Lancet de los Sistemas de Salud de Alta Calidad en la Era de los Objetivos de Desarrollo Sostenible del Milenio (2017); y 4) el proyecto colaborativo con BID y la Universidad de California sobre el uso de técnicas de Big Data y Machine Learning para evaluar el efecto del programa DIABETIMSS en el control glucémico de los pacientes con diabetes (2017).

La encuesta multipaís de la Organización Mundial de la Salud sobre la salud materna e infantil que se realizó en 29 países, identificó, por una parte, la necesidad de ampliar la cobertura de intervenciones esenciales para reducir la mortalidad materna, y por otra, que, a pesar de que estas intervenciones estuvieran disponibles y tuvieran cobertura, es necesario que se realicen con calidad óptima para lograr reducir las complicaciones y las muertes maternas.^{33,34}

Los resultados de esta encuesta derivaron también en recomendaciones para mejorar la calidad de la atención obstétrica, en particular se diseñaron criterios claros para evaluar las tendencias en la indicación de la operación cesárea.³⁵

La encuesta del Banco Interamericano de Desarrollo sobre las percepciones y experiencias públicas con los sistemas de salud en América Latina se realizó en seis países de la región (Brasil, Colombia, El Salvador, Jamaica, México y Panamá); se aplicó por vía telefónica utilizando la versión adaptada del cuestionario del Fondo de Commonwealth diseñado y aplicado previamente en Europa, Australia, Canadá y Estados Unidos. El marco conceptual de la encuesta se basó en el modelo de atención centrado en el paciente (PCC), abarcando sus experiencias con la atención médica en ocho dominios: 1) respeto por los valores, preferencias y necesidades de los pacientes; 2) coordinación e integración de la atención en todos los servicios; 3) información y educación de los pacientes para facilitar la autonomía y el autocuidado; 4) comodidad física; 5) apoyo emocional; 6) participación de familiares y amigos en la toma de decisiones; 7) continuidad de la atención; y 8) facilidad en el acceso a la atención.³⁶

La encuesta permitió identificar las características de la atención de los pacientes asociadas con la percepción de que el sistema de salud en su país requiere cambios sustanciales³⁷ y mejoras de la calidad.³⁸

La participación de la UIESS-CMNSXXI en esta iniciativa ha permitido fortalecer su capacidad técnica y ampliar su visión, incorporando las experiencias de los pacientes dentro de los indicadores que permiten evaluar la calidad de la atención.

Otra experiencia importante consistió en la participación de la UIESS-CMNSXXI en la Comisión Nacional de The Lancet de los Sistemas de Salud de Alta Calidad en la Era de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (Lancet Global Health Commission on High Quality Health Systems in the sdg Era [HQSS Commission, según su acrónimo en inglés]). Esta Comisión la formaron un grupo internacional de académicos, tomadores de decisiones y expertos en sistemas de salud.³⁹

Los objetivos de la Comisión de HQSS se enfocaron en: 1) proponer un nuevo marco conceptual para sistemas de salud de alta calidad (que toma como referen-

te los marcos previos en esta área); 2) definir y describir el estado de la calidad y la capacidad de respuesta de los sistemas de salud de los países de ingresos bajos y medianos; 3) proponer indicadores de calidad que se puedan monitorear; y 4) identificar las estrategias de mejora que se ha comprobado son eficaces en investigaciones previas.

La Comisión Global HQSS invitó a la UIESS-CMNSXXI a formar parte de esta iniciativa e impulsar la integración de la Comisión Nacional de HQSS para describir el estado de la calidad y la capacidad de respuesta en el sistema de salud de México.

Derivado de esta invitación y de la colaboración de la Dirección General de Calidad y Educación en Salud de la Secretaría de Salud, y del Centro de Investigación en Sistemas de Salud del Instituto Nacional de Salud Pública y otras instituciones, se integró la Comisión Nacional de HQSS de México. Entre las actividades de la Comisión Nacional HQSS, se diseñó y llevó a cabo la encuesta *on-line* sobre la gobernanza, el liderazgo, la evaluación y las mejoras de la calidad de la atención en las tres principales instituciones de salud de México: la Secretaría de Salud, el Instituto Mexicano del Seguro Social y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. La encuesta se dirigió a los líderes de calidad y se basó en el marco conceptual de la Comisión Global HQSS. Los hallazgos de la encuesta permitieron proponer las estrategias de mejora para fortalecer la gobernanza de la calidad de la atención en México.^{40,41}

La evaluación de la calidad converge con las técnicas modernas de análisis de datos a gran escala que se pueden realizar gracias a la disponibilidad de información del expediente clínico electrónico. Actualmente está en marcha una investigación colaborativa entre la UIESS-CMNSXXI, el BID y la Universidad de Berkeley para utilizar técnicas de Big Data y Machine Learning a fin de evaluar el efecto del programa DIABETIMSS en el control glucémico de los pacientes con diabetes (2017). Estas técnicas permiten analizar datos que tienen relaciones complejas debido a distintos factores que compiten entre sí, y los resultados pueden ser modelados utilizando algoritmos computacionales flexibles que no se basan en la estadística inferencial. Por ejemplo, el efecto de DIABETIMSS en los pacientes puede ser debido a distintos factores, como las características propias de los pacientes, las decisiones de los médicos o la disponibilidad de insumos. Esta investigación ha permitido aplicar las técnicas de Machine Learning a las bases de expedientes electrónicos y de laboratorio, identificando las deficiencias y fortalezas de DIABETIMSS y proponiendo las estrategias para su mejora.

En conclusión, la UIESS-CMNSXXI realiza actividades de investigación en el campo de la evaluación y las mejoras de la calidad de la atención de manera consistente. El trabajo de esta Unidad de Investigación está en evolución constante, en congruencia con los avances científicos y en respuesta a los requerimientos del entorno institucional para apoyar a los tomadores de decisiones, con el fin de contribuir a que el IMSS brinde a sus derechohabientes atención con calidad y sustentada en evidencia científica.

REFERENCIAS

1. GUTIÉRREZ, G. *et al.* “Changing Physician Prescribing Patterns: Evaluation of an Educational Strategy for Acute Diarrhea in Mexico City”. *Medical Care* 1994; 32(5), pp. 436-446.
2. GUTIÉRREZ, G. *et al.* “Reducción de la mortalidad por enfermedades diarreicas agudas. Experiencias de un programa de investigación-acción”. *Salud Pública Mex* 1994; 36, pp. 168-179.
3. DONABEDIAN, A. “The definition of quality and approaches to its assessment”. En: “Explorations in quality assessment and monitoring. Vol. I”. *Health Administration Press. Ann Arbor. Michigan* 1980.
4. REYES MORALES, H., Pérez Cuevas, R., Trejo y Pérez, J. A. *Guías de práctica clínica para medicina familiar*. Ed. El Manual Moderno, Instituto Mexicano del Seguro Social, 2004, ISBN: 970-729-065-X.
5. GUISCAFRE, H. *et al.* “From research to public health interventions. I. Impact of an educational strategy for physicians to improve treatment practices of common diseases”. *Arch Med Res* 1995; 26, pp. S31-S39.
6. PÉREZ-CUEVAS, R. *et al.* “Improving physician patterns to treat rhinopharyngitis. Intervention strategies in two health systems of Mexico”. *Social Sci Med* 1996; 42(8), pp. 1185-1194.
7. PÉREZ-CUEVAS, R. *et al.* “The primary care clinic as a setting for continuing medical education: Program description”. *CMAJ* 2000; 163(10), pp. 1295-1299.
8. FLORES, S., Reyes, H., y Pérez-Cuevas, R. “Influence of family physician factors on the effectiveness of continuing medical education intervention”. *Fam Med* 2006; 38(7), pp. 511-517.
9. CASTRO-RÍOS, A., Reyes-Morales, H., y Pérez-Cuevas, R. “Evaluación de un programa de educación médica continua para la atención primaria en

- la prescripción de hipoglucémicos”. *Salud Publica Mex* 2008; 50(Supl 4), pp. S445-S452.
10. REYES-MORALES, *et al.* “A multifaceted education intervention for improving family physicians’ case management”. *Fam Med* 2009; 41(4), pp. 277-284.
 11. MARTÍNEZ-VALVERDE, S. *et al.* (*corresponding author*). “Effectiveness of a Medical Education Intervention to Treat Hypertension in Primary Care”. *J Eval Clin Pract* 2012; 18(2), pp. 420-425.
 12. MINO-LEÓN, D. *et al.* “Physician and pharmacists: Collaboration to improve the quality of prescription in primary care in Mexico”. *Int J Clin Pharm* 2012; 34, pp. 475-480.
 13. PÉREZ-CUEVAS, R. *et al.* “Atención integral a pacientes diabéticos e hipertensos con la participación de enfermeras en medicina familiar”. *Rev Panam Salud Pub* 2009; 26(6), pp. 511-517.
 14. PÉREZ CUEVAS, R. *et al.* “Implementation and evaluation of the Family Medicine Improvement Process experimental model”. En: *Family medicine at the dawn of the 21st Century. Themes and arguments*. Ed. García-Peña, C., Muñoz, O., Durán, L., y Vázquez, F. Instituto Mexicano del Seguro Social, 2005, ISBN: 968-7346-97-3, pp. 57-74.
 15. DERBEZ, M. *et al.* *The Electronic Record and the Family Medicine Information System. Family medicine at the dawn of the 21st Century*. Ed. García-Peña, C., Muñoz, O., Durán, L., y Vázquez, F., IMSS, 2005, ISBN: 968-7346-97-3.
 16. PÉREZ CUEVAS, R. *et al.* “Patrones de prescripción terapéutica en infección respiratoria aguda y diarrea aguda en dos instituciones de salud (IMSS, SSA). IV. Características de la prescripción médica”. *Gac Med Méx* 1992; 128, pp. 531-542.
 17. FITCH, K. *et al.* “The RAND/UCLA Appropriateness Method User’s Manual”. RRAND, 2001. Disponible en: <http://www.dtic.mil/cgi-bin/GetTRDoc?AD=ADA393235>.
 18. CAMPBELL, S. M. *et al.* “Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care”. *BMJ* 2003; 326, pp. 816-819.
 19. PÉREZ-CUEVAS, R. *et al.* “Evaluating quality of care for patients with type 2 diabetes using electronic health record information in Mexico”. *BMC Med Inform Decis Mak* 2012; 12, p. 50.
 20. DOUBOVA, S. V., Lamadrid-Figueroa, H., y Pérez-Cuevas, R. “Use of electronic health records to evaluate the quality of care for hypertensive patients in Mexican family medicine clinics”. *J Hypertens* 2013; 31(8), pp. 1714-1723.

21. DOUBOVA, S. V., y Pérez-Cuevas, R. "Quality of care for hip and knee osteoarthritis at family medicine clinics: lessons from Mexico." *Int J Qual Health Care* 2015; 27(2), pp. 125-131.
22. DOUBOVA, S. V. et al. "Evaluating the Quality of Care and Clinical Outcomes of Premature Newborns Admitted to Neonatal Intensive Care Units in Mexico". *Int J Qual Health Care* 2018; 30(8), doi: 10.1093/intqhc/mzy061.
23. DOUBOVA, S. V. et al. "Quality of care for children with upper respiratory infections at Mexican family medicine clinics". *Bol Med Hosp Infant Mex* 2015; 72(4), pp. 235-241.
24. DOUBOVA, S. V., y Pérez-Cuevas, R. "Gaps in diagnosis and nutritional counseling of children aged 1 to 5 years in family medicine clinics in Mexico: analysis of the electronic health records". *Aten Primaria* 2016; 48(1), pp. 64-6.
25. PÉREZ-CUEVAS, R. et al. "Development and use of quality of care indicators for obstetric care in women with preeclampsia, severe preeclampsia and severe morbidity". *Hypertens Pregnancy* 2007; 26, pp. 241-257.
26. SOUZA, J. P. et al. "Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): A cross-sectional study". *Lancet* 2013; 381, pp. 1747-1755.
27. DOUBOVA, S. V. et al. "Quality of care and health related quality of life of climacteric stage women cared for in family medicine clinics". *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8, p. 20. DOI: 10.1186/1477-7525-8-20.
28. PÉREZ-CUEVAS, R. "Physician-Patient communication: who should understand who?" *Bol Med Hosp Infant Mex* 2010; 67(2), pp. 85-88.
29. DOUBOVA, S. V. et al. "Effects of two educational programmes aimed at improving the utilization of non-opioid analgesics in family medicine clinics in Mexico". *J Eval Clin Pract* 2010; 16, pp. 716-723.
30. PÉREZ-CUEVAS, R. et al. "A social health services model to promote active aging in Mexico: Design and evaluation of a pilot programme". *Aging & Society* 2015; 35(7), pp. 1457-1480.
31. DOUBOVA, S. V. et al. "Toward healthy aging through empowering self-care during the climacteric stage". *Climacteric* 2012; 15, pp. 563-572.
32. DOUBOVA, S. V. et al. "Effectiveness of an integrative healthcare model for climacteric stage women". *Climacteric* 2013; 16(5), pp. 590-600.
33. SOUZA, J. et al. "Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study". *Lancet* 2013; 381, pp. 1747-1755.

34. VOGEL, J. *et al.* “On behalf of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicounty surveys”. *The Lancet Glob Health* 2015; 3(5), pp. e260-e270.
35. VOGEL, J. *et al.* “On behalf of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicounty surveys”. *The Lancet Glob Health* 2015; 3(5), pp. e260-e270.
36. SCHOEN, C. *et al.* “Toward higher-performance health systems: adults’ health care experiences in seven countries, 2007.” *Health Affairs (Millwood)* 2007; 26, pp. w717-w734.
37. PÉREZ-CUEVAS, R. *et al.* “Understanding public perception of the need for major change in Latin American healthcare systems”. *Health Policy Plan* 2017; 32(6), pp. 816-824.
38. DOUBOVA, S. V. *et al.* “Attributes of patient-centered primary care associated with the public perception of good healthcare quality in Brazil, Colombia, Mexico and El Salvador”. *Health Policy Plan* 2016; 31(7), pp. 834-843.
39. KRUK, M. E., Pate, M., y Mullan, Z. “Introducing The Lancet Global Health Commission on High-Quality Health Systems in the SDG Era”. *Lancet Glob Health* 2017; 5(5), pp. e480-e481.
40. DOUBOVA, S. V. *et al.* “Quality Governance in a Pluralistic Health System: Mexican Experience and Challenges”. *Lancet Glob Health* 2018 (LANGLH-D-18-00236; S2214-109X(18)30321-8) (En prensa).
41. KRUK, M. E. *et al.* “High quality health systems-time for a revolution. Report of the Lancet Global Health Commission on High Quality Health Systems in the SDG Era”. *Lancet Glob Health* 2018 (En prensa).

Logros y contribuciones en el área biomédica

Centro de Investigación Biomédica de Michoacán (CIBIMI)

Rafael Medina Navarro y Cleto Álvarez Aguilar

*Compilación
Itzel Onofre Escutia*



CIBIMI

INTRODUCCIÓN

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) es una institución responsable de la atención a la salud de más de la mitad de la población mexicana. Una herramienta importante para otorgar esa atención se centra en los resultados de la investigación en salud que realiza la Institución. Es por eso que ha diversificado y creado Unidades de Investigación y Centros de Investigación Biomédica.

Ante esta perspectiva, el 29 de noviembre de 1994 se firmó un convenio entre la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (UMNSH) y la Delegación del IMSS en Michoacán para el establecimiento de un Centro de Investigación Biomédica en Michoacán (CIBIMI) en las instalaciones de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez de la UMSNH.

La Universidad albergó al CIBIMI por espacio de 15 años, en los que el Centro estuvo orientado a la realización de proyectos en neurociencias.

Actualmente es un Centro de Investigación multidisciplinario situado en la ciudad de Morelia, Michoacán, en instalaciones propias (desde el 19 de abril del 2010); constituye el quinto Centro de Investigación Biomédica en integrarse a la red de recursos para la investigación que el IMSS tiene en varias regiones del país.

DEFINICIÓN Y OBJETIVOS

El CIBIMI es una más de las iniciativas del IMSS para ampliar la infraestructura institucional para la investigación. El propósito del presente texto es resumir y dar a conocer algunos aspectos de la creación y trayectoria del CIBIMI, formado para generar conocimiento e impactar en los procesos prioritarios de salud en beneficio de la población derechohabiente.

ANTECEDENTES

Previo a la creación del CIBIMI, en septiembre de 1993 se suscribió un Convenio General de Colaboración entre el IMSS y la UMSNH para la formación del CICIBA (Centro de Investigación Biomédica del Bajío), siendo el primer antecedente formal de la existencia del Centro. En aquel momento, el CICIBA constó de tres divisiones: 1) Neurociencias, con énfasis en farmacología básica; 2) Biomédica, con énfasis en padecimientos crónico-degenerativos; y 3) Epidemiológica e Investigación en Sistemas de Salud, originalmente definido por el doctor Alfredo Feria Velasco, jefe de Investigación Básica de la jefatura de Servicios de Investigación del IMSS.

Como consecuencia de esta primera iniciativa y con base en un acuerdo de colaboración entre la UMSNH y el IMSS, el 29 de noviembre de 1994 se constituyó el CIBIMI. Firmaron en su momento este convenio, por el IMSS, el ingeniero Aníbal Méndez Cuevas, delegado regional, y el doctor Onofre Muñoz Hernández, jefe de Servicios de Investigación del Instituto; y por la UMSNH, el rector Salvador Galván Infante y el entonces coordinador de Investigación Científica de la UMSNH, Egberto Bedolla Becerril.

Luego de la firma del convenio en 1994, el CIBIMI permaneció en las instalaciones asignadas por la UMSNH dentro de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Doctor Ignacio Chávez por espacio de 15 años y hasta la puesta en marcha en el edificio propio en el 2010.

La orientación de la investigación en el CIBIMI en ese periodo estuvo dirigida principalmente a tres líneas: Neuroprotección, Plasticidad Cerebral y Fisiología de las Enfermedades Neurodegenerativas, bajo la dirección del doctor José Miguel Cervantes Alfaro.

La nueva sede del CIBIMI marcó de alguna forma la pauta hacia una investigación multidisciplinaria. El gobierno del estado de Michoacán, en apoyo a la solicitud del IMSS como parte de las Políticas de Salud del Plan Estatal de Desarrollo 2003-2008, autorizó al ejecutivo estatal donar a favor del IMSS una fracción del inmueble de propiedad estatal que formó parte del predio denominado “Ex Escuela Central Agrícola La Huerta” de la ciudad de Morelia, Michoacán. El predio, con una superficie de 800.17 metros cuadrados, fue donado con el objeto de construir precisamente el CIBIMI.

ORGANIZACIÓN

Se tienen establecidas de forma interna tres divisiones de investigación y una política abierta a la inclusión de nuevas divisiones y subdivisiones, siempre y cuando se identifiquen con las prioridades en materia de salud del Instituto.

La orientación de las divisiones de investigación se basa en el siguiente esquema:

División de Investigación Clínica

Con línea en investigación en diabetes mellitus tipo 2 (DM2), resistencia a la insulina (RI), obesidad y nutrición, enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad cardiovascular (EVC).

División de Metabolismo Experimental

Con línea de investigación en DM2 y modelos de diabetes experimental, antioxidantes y terapia suplementaria, proteómica de las enfermedades metabólicas, estrés estructural de las proteínas y estrés estructural ligado a enfermedades metabólicas: diabetes y enfermedad renal crónica (ERC).

División de Neurociencias y Neurofisiología

Con línea en investigación en conducta, aprendizaje y memoria, estrés posnatal, neurofisiología de la alimentación y el metabolismo, fisiopatología de los padecimientos neurológicos, neuropatías y enfermedades neurodegenerativas.

ETAPAS DE PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

La actividad académica y científica del CIBIMI está dividida en dos etapas. La primera la constituyen los inicios del Centro con una orientación preponderantemente monotemática. La orientación de la investigación en ese periodo estuvo dirigida a explotar tres líneas de investigación: Neuroprotección, Plasticidad cerebral y Fisiología de las enfermedades neurodegenerativas.

Neuroprotección

Una línea orientada a la investigación de los efectos de fármacos capaces de prevenir o disminuir la magnitud de los fenómenos fisiopatológicos que dan lugar al daño y las alteraciones funcionales del sistema nervioso en el curso de las enfermedades cerebro-vasculares, diversas enfermedades neurológicas y el proceso de envejecimiento con o sin patologías asociadas.

Plasticidad cerebral

Una línea orientada al estudio de las capacidades de las células del sistema nervioso para reorganizarse ante los efectos de sustancias neurotóxicas, diversas enfermedades neurológicas y de los procesos de envejecimiento con y sin patologías asociadas, así como sus consecuencias sobre la estructura y las funciones cerebrales.

Fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas

Línea orientada al estudio de los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a las enfermedades neurológicas y al deterioro de las funciones cerebrales asociado al proceso de envejecimiento.

Esta etapa contribuyó también con una importante formación de recursos humanos y la participación activa en los principales programas de maestría de la Facultad de Medicina de la UMSNH en Farmacología Básica, Farmacología Clínica y Ciencias Médicas.

La segunda etapa comprende la actividad académica de los últimos años, que representa el periodo en el que el CIBIMI presenta una actividad científica multidisciplinaria sobre problemas prioritarios de salud. Ésta incluye a la línea de investigación en Neurociencias como una más de las líneas de investigación. En esta etapa se siguen formando una cantidad importante de recursos humanos para la investigación.

PROYECTOS EN CURSO

Se resumen algunos de los protocolos vigentes que se están desarrollando en el CIBIMI en colaboración con unidades médicas de primer, segundo y tercer nivel del IMSS, así como con instituciones internacionales, como la Universidad de Pittsburgh, la Universidad de Stanford, la Universidad Estatal de Arizona y la Universidad de Texas en los Estados Unidos, y el Instituto Karolinska de Suecia, que corresponden a tesis de licenciatura, especialidad, maestría y doctorado.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

Abordando los factores de riesgo (RI), complicaciones crónicas de la diabetes y alternativas de tratamiento: 1) manejo temprano de la DM2 y nefropatía diabética incipiente; 2) terapia antirreacción de Maillard y RI en pacientes con DM2; 3) proyecto del Center for Metabolic Biology de la Universidad Estatal de Arizona y la Universidad de Texas sobre ácidos grasos ligados a coenzima A, pioglitazona y RI en muestras de músculo esquelético de pacientes con DM2.

OBESIDAD

Abordando dos vertientes importantes: la obesidad infantil y la obesidad en el adulto con un enfoque de riesgo y el papel de los estilos de vida de la población, pero también las repercusiones en la salud que tiene la obesidad como enfermedad, sobre todo en el desarrollo de DM2 y EVC, incluida la hipertensión arterial. Entre otros enfoques se está estudiando el estrés oxidativo como factor de riesgo para EVC en el niño y en el adulto obeso.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

En el estudio de la ERC se tienen muchos avances, desde el diagnóstico y tratamiento de la ERC en estadios tempranos hasta el diagnóstico y tratamiento de la ERC terminal. Se han identificado biomarcadores de daño renal y se están desarrollando protocolos que explican nuevas teorías del daño de la nefropatía diabética. Para tal efecto se estudió a la copeptina, la renalasa, la capacidad antioxidante activa y el estrés estructural de las proteínas del suero como marcador predictivo de daño renal. También se están desarrollando dos ensayos clínicos multicéntricos en pacientes con ERC en estadios III y IV.

DIABETES EXPERIMENTAL

Metodología experimental en enfermedades metabólicas, determinación de valores bioquímicos y moleculares, modelos celulares y animales en diabetes y obesidad, experimentos con nuevas metodologías orientados a la búsqueda de tratamientos y pruebas pronósticas. Pruebas experimentales y piloto como herramientas de apoyo para la investigación clínica. Proyecto sobre células renales tubulares proximales en enfermedad renal. Participación del cambio estructural de la albúmina humana en la inducción del estrés del retículo endoplásmico que precede a la muerte de las células tubulares proximales en cultivo y la progresión de la enfermedad renal crónica.



Figura 1. Esquema de estudios de las causas y progresión de la enfermedad.

APRENDIZAJE Y MEMORIA

Es de las líneas de investigación iniciales del CIBIMI, con el estudio sobre diversos aspectos del aprendizaje y la memoria en modelos experimentales en el estudio del papel de la serotonina con la actividad del diencefalo caudal en la modulación de la actividad theta hipocampal, subyacente al aprendizaje espacial en la rata; efecto del abatimiento de serotonina específico al complejo área septal/banda diagonal de Broca sobre el aprendizaje espacial y la actividad eléctrica hipocampal (theta y actividad multiunitaria) subyacente al aprendizaje en la rata.

ESTRÉS POSNATAL

Es otra de las líneas de investigación con diversos proyectos, estudiando el papel de la prolactina sobre diversos aspectos de la regulación endocrina y desarrollo cerebral en relación con el estrés posnatal en la rata. La influencia de la prolactina sobre el desarrollo del hipocampo bajo condiciones de estrés posnatal; regulación de la neurogénesis hipocampal durante la exposición crónica al estrés por

prolactina y la regulación neuroendocrina del estrés durante la lactancia y modulación del tono noradrenérgico cerebral por prolactina.

Una línea interesante es el estudio de los efectos con la edad que puede tener el estrés posnatal en la neurogénesis, depresión y riesgo metabólico.

CONCLUSIONES

A pesar de una antigua tendencia por constituir un Centro monotemático, que de alguna manera influyó en sus características estructurales y funcionales, el CIBIMI se integra al esfuerzo conjunto de los Centros del IMSS de llevar a cabo proyectos de investigación multidisciplinarios, pero con carácter prioritario, que respondan a las necesidades de salud de la población derechohabiente del Instituto. Este

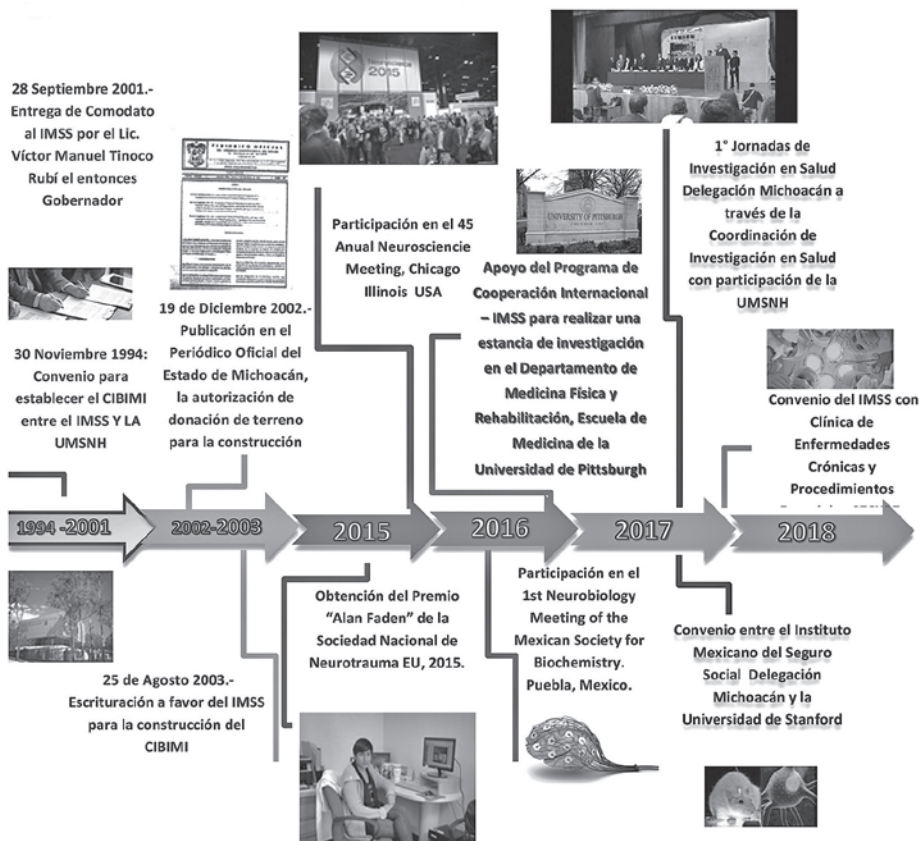


Figura 2

Centro reúne, luego de una trayectoria plena de cambios, las condiciones necesarias para ser una de las principales fuentes productoras de investigación de vanguardia de una región con profundos problemas apremiantes en el ramo de la salud

ANEXOS COMPLEMENTARIOS

Investigadores activos en el CIBIMI

- D. C. Anel Gómez García, investigadora asociada D, investigadora nacional nivel I, División de Investigación Clínica.
 Dra. Oliva Mejía Rodríguez, investigadora asociada A, División de Investigación Clínica.
- D. C. María de la Luz Torner Aguilar, investigadora titular A, investigadora nacional nivel I, División de Neurociencias.
- D. C. Naima Lajud Ávila, investigadora asociada D, investigadora nacional nivel I, División de Neurociencias.
- D. C. María Esther Olvera Cortés, investigadora titular A, investigadora nacional nivel II, Laboratorio de Neurofisiología Experimental.
- D. C. Miguel Ángel López Vázquez, investigador asociado B, investigador nacional nivel I, División de Neurociencias.
- D. C. Rafael Medina Navarro, investigador titular A, investigador nacional nivel II, División de Metabolismo Experimental.

Publicaciones recientes del CIBIMI

1. CHÁVEZ VALENCIA, V., Mejía Rodríguez, O., Viveros Sandoval, M. E. *et al.* “Prevalencia del síndrome complejo de malnutrición e inflamación y su correlación con las hormonas tiroideas en pacientes en hemodiálisis crónica”. *Nefrología* 1; 38, pp. 57-63.
2. VILLELA-TORRES, M. L., Higareda-Mendoza, A. E., Gómez-García, A. *et al.* “Copeptin Plasma Levels are Associated with Decline of Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus”. *Arch Med Res* 2018 (abril) 14, pii: S0188-4409(18)30101-2. doi: 10.1016/j.arcmed.2018.04.002. [Epub ahead of print]

3. MUÑOZ MAYORGA, D., Guerra Araiza, C., Torner Aguilar, L., Morales, T. "Tau Phosphorylation in Female neurodegeneration: Role of estrogens, Progesterone, and Prolactin". *Frontiers in Endocrinology* 2018; 9; 133, pp. 1-8.
4. GUTIÉRREZ GUZMÁN, B. E., Hernández Pérez, J., Olvera, J., Cortés, M. E. "Serotonergic modulation of septo-hippocampal-septo-mammillary theta activity during spatial learning, in the rat". *Behavioural Brain Research* 2017; 319, pp. 73-86.
5. ÁNGELES MEJÍA, S., Baiza Gutman, L. A., Ortega Camarillo, Clara. *et al.* "Nicotinamide prevents sweet beverage-induced hepatic steatosis in rats by regulating the G6PD, NADPH/NADP GSH/GSSG ratios reducing oxidative-inflammatory stress". *Eur J Pharmacol* 2018; 818, pp. 499-507.
6. VÁZQUEZ CHÁVEZ, A. E., Torres Ramos, Y. D., Guzmán Grenfell, A. M. *et al.* "Non-invasive approach to evaluate chocolate effects on weight management blood pressure in Mexican scholars". *Nutrition Food Science* 2018; 48; 2, pp. 333-347.
7. RUIZ, R., Roque, A., Pineda, E. *et al.* "Early life stress accelerates age-induced effects on neurogenesis, depression, metabolic risk". *Psiconeuroendocrinology* 2018; 93, pp. 203-211.

Centro de Investigación Biomédica del Noreste (CIBIN)

Javier Vargas Villarreal

INTRODUCCIÓN

El 19 de enero de 1943 nació el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Este acontecimiento fortaleció la unidad tripartita entre los trabajadores (sindicatos), los empresarios (patrones) y el gobierno federal.¹

La Delegación de Nuevo León del IMSS abrió sus puertas el 11 de julio de 1945; desde entonces ha salvaguardado la salud de los trabajadores neoleoneses y sus familias, mejorando así la calidad y las expectativas de vida de los derechohabientes del IMSS en la entidad.

En la década de 1970 se crearon modernos centros hospitalarios del IMSS y se fue desarrollando la investigación biomédica de forma natural debido al trabajo diario de gente preparada y capaz, con vocación de servicio, arraigada visión social y alto espíritu de investigación. Como consecuencia de tales investigaciones, se creó la Oficina Central de Enseñanza Médica e Investigación, consolidando la investigación científica en el IMSS.²

ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y ACTIVIDADES GENERALES DEL CIBIN

En 1973, dos investigadores del IMSS: los doctores Gilberto Molina Ballesteros (con especialidad en Farmacología) y Raúl Garza Chapa (con especialidad en Genética Humana) unieron esfuerzos para gestionar, ante las autoridades de nivel central y delegacional en Nuevo León, la posibilidad de tener un lugar para realizar investigación clínica y básica en la ciudad de Monterrey.

Así, el 1 de marzo de 1974, con la aprobación de las altas autoridades del nivel central y con el apoyo del doctor José Luis Mateos, quien era el titular de la subefatura de Investigación Científica, así como del doctor Raúl Calderón González, quien fungía como director del Hospital General de Zona No. 21 (ahora Unidad Médica de Alta Especialidad No. 21) en Monterrey, Nuevo León, dos laboratorios para realizar investigación fueron equipados y amueblados en el sexto piso de dicho hospital. De esta manera surgió el primer laboratorio de investigación ubicado fuera del entonces Distrito Federal,² lo cual marcó el inicio de la Unidad de Investigación Biomédica del Noreste. En ese mismo año se sumaron a estos dos investigadores, tres auxiliares en investigación: el M en C Carlos Humberto Leal Garza, el QBP Miguel Ángel Zúñiga Charles y la doctora Mercedes Álvarez Leal.

En septiembre de 1976, ya como director de la Unidad de Investigación Biomédica del Noreste, se le otorgó al doctor Gilberto Molina Ballesteros un edificio ubicado en la calle 2 de Abril (Jesús Dionisio González), No. 501, en la colonia Independencia, del municipio de Monterrey, ocupando un área aproximada de 2239 m². El doctor Molina permaneció como director de esta Unidad durante dos periodos: de 1974 a 1980, y de 1982 a 1984. Además del doctor Molina, sólo cuatro investigadores más han ocupado el cargo de director: los doctores Francisco Javier Sánchez Ansaldo (1980 a 1982), Gerardo Forsback Sánchez (1984 a 1989), Salvador Saíd Fernández (1989 a 2010), y quien esto escribe, Javier Vargas Villarreal (2010 a la fecha).

La Unidad de Investigación Biomédica del Noreste se convirtió en Centro de Investigación Biomédica del Noreste el 1 de agosto de 1993, y actualmente cuenta con los siguientes laboratorios de investigación y servicios de apoyo:

1. *Citogenética molecular y mutagénesis*. A cargo de la doctora Martha Imelda Dávila Rodríguez. Detección de cáncer: virus del papiloma humano, mama, leucemias, infertilidad, malformaciones congénitas, cariotipos y obesidad.
2. *Neurogenética*. A cargo de las doctoras Odila Saucedo Cárdenas y Laura Mirella Zavala Flores. Enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer), estrés oxidativo y obesidad.
3. *Biología molecular*. A cargo del doctor Mario Abelardo Bermúdez de León. Biología molecular de la distrofia muscular de Duchenne y miotónica, polimorfismos genéticos, farmacogenética y farmacogenómica.
4. *Inmunogenética*. A cargo de la doctora Beatriz Silva Ramírez. Enfermedades autoinmunes (lupus) e infecciones por Mtb.

5. *Patogénesis molecular*. A cargo de los doctores Jorge Enrique Castro Garza y María del Pilar Carranza Rosales. Modelos con rebanadas de tejidos de biopsias de cáncer (pulmón, riñón, mama), interacción de microorganismos (parásitos y Mtb) en rebanadas de tejidos.
6. *Biología y fisiología celular y molecular*. A cargo de los doctores Javier Vargas Villarreal, Francisco González Salazar y Magda Elizabeth Hernández. Biomarcadores de cáncer en tejidos (tiroides, mama y próstata), ascitis y efusión pleural, factores de virulencia de enfermedades gastrointestinales (amibiasis, giardiasis) y tricomoniasis, tuberculosis, tuberculosis infantil y latente y enfermedades periodontales.
7. *Epidemiología de la investigación en salud*. A cargo de los doctores Ana María Salinas Martínez, Francisco Javier Guzmán de la Garza e Hid Feliciano Cordero. Epidemiología de la obesidad, cáncer de mama y cáncer cervicouterino, y asesoría a los padres de derechohabientes con estos padecimientos.
8. *Diagnóstico molecular*. A cargo del doctor Mario Abelardo Bermúdez de León. Diagnóstico de influenza AH1N1 y panel extendido A y B.

En la actualidad es necesario mantener una visión de trabajo en equipo; por ello los investigadores del CIBIN interactúan con las siguientes instituciones del IMSS: en el ámbito nacional, la Delegación Regional de Nuevo León, las unidades médicas de alta especialidad, los hospitales generales de zona y las unidades de medicina familiar del área metropolitana de Monterrey, con el Centro de Investigación Biomédica del Sur (CIBIS), el de Oriente (CIBIOR), el de Occidente (CIBO), el de Michoacán (CIBIMI), el Centro Médico Nacional Siglo XXI y la Unidad de Investigación Médica de Zacatecas; en el ámbito internacional, la colaboración se ha realizado con las siguientes universidades: Arizona, Atlanta-Georgia, Cincinnati, Texas-Houston, Texas-San Antonio, Barcelona-España, Cádiz-España, Madrid-España y Salamanca-España.

INVESTIGADORES, ARTÍCULOS CIENTÍFICOS, RECURSOS HUMANOS Y PATENTES

Actualmente, el CIBIN está conformado por una plantilla de 16 investigadores (93% pertenecientes al Sistema Nacional de Investigadores; el 100% son doctores en Ciencias), nueve químicos, dos laboratoristas, 10 técnicos en investigación,

una administradora y 29 trabajadores más en diversos servicios de apoyo, además de estudiantes de posgrado (maestría y doctorado) y licenciatura, médicos que cursan el servicio social y médicos residentes que cursan la especialidad en nuestra Institución.

Durante los últimos 42 años de servicio, los investigadores del CIBIN hemos generado 554 artículos científicos, de los cuales la mayor parte han sido publicados en revistas indizadas con factor de impacto superior a 1.0.

En lo que se refiere a la formación de recursos humanos, el CIBIN ha asesorado 293 tesis de licenciatura, maestría y doctorado, cuatro tesis de especialidad y 35 tesis de servicio social de estudiantes de la carrera de Medicina.

Asimismo, el CIBIN ha contribuido con cuatro innovaciones tecnológicas que han culminado en títulos de patentes ya otorgadas al IMSS:

1. Título de patente internacional No. WO-2008/059014 A2. Titular: Universidad de Salamanca, Instituto Mexicano del Seguro Social e Instituto Nacional de Ciencias “Salvador Zubirán”. Denominación: “Tuberculosis multidrogorresistente: derivado de etambutol”. Fecha de expedición: 22 de mayo de 2008.
2. Título de patente nacional No. 298501. Titular: Instituto Mexicano del Seguro Social. Denominación: “Péptidos de *Entamoeba histolytica*: activadores del sistema inmunológico”. Fecha de presentación: 22 de septiembre de 2008.
3. Título de patente nacional No. 297725. Titular: Instituto Mexicano del Seguro Social. Denominación: “Método y equipo para la detección rápida de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras de líquido cefalorraquídeo”. Fecha de presentación: 22 de septiembre de 2008.
4. Título de patente nacional No. 296544. Titular: Universidad Autónoma de Nuevo León/Instituto Mexicano del Seguro Social. Denominación: “Operación unitaria para la propagación de células de mamíferos utilizando un nuevo medio de cultivo para evaluar la actividad biológica y producción de compuestos de importancia biotecnológica”. Fecha de presentación: 7 de febrero de 2012.

CREACIÓN DEL LABORATORIO DE DIAGNÓSTICO EN EL CIBIN

Es de destacar que el valor de la existencia del CIBIN ha quedado de manifiesto, ya que, en el año 2009, cuando se presentó a nivel mundial la epidemia del vi-

rus de influenza AH1N1, se incorporó al CIBIN el Laboratorio de Diagnóstico Molecular, el cual ha sido certificado por el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (INDRE).

Este laboratorio de referencia cuenta con equipo de alta tecnología y con un grupo de trabajo integrado por personal del IMSS altamente especializado (13 trabajadores) para el diagnóstico de este virus en los derechohabientes de cinco estados de la región norte del país (Tamaulipas, Nuevo León, Coahuila, Chihuahua y Durango). Actualmente, dicho laboratorio está a cargo del doctor Mario Abelardo Bermúdez de León.

PRINCIPALES APORTACIONES DEL CIBIN EN LA INVESTIGACIÓN

Desde su fundación, el CIBIN se ha vinculado al área asistencial, pues la investigación y su aplicación clínica siempre han estado al servicio del derechohabiente. En el CIBIN se han efectuado diversos análisis de alta especialización, como: *a)* tamizaje metabólico; *b)* determinación de plomo, arsénico, mercurio y litio en sangre; *c)* protoporfirinas; *d)* determinación del virus de la influenza AH1N1. Asimismo, el equipo de profesionales que lo conformamos, hemos colaborado en los programas de enseñanza de las diversas especialidades médicas de la Delegación Nuevo León del IMSS.

También hemos ofrecido adiestramiento en servicio, sobre todo en el área de genética, donde hemos capacitado a diverso personal de nuestra Institución.

A partir de 1976, los investigadores del CIBIN han realizado estudios de gran relevancia que han sido publicados en revistas indizadas de circulación internacional.

El estudio de intoxicación por plomo y contaminación ambiental³ sirvió de base para que el gobierno federal normara la disminución de plomo en gasolinas y estableciera una vigilancia más estrecha en las fábricas que usan este metal. El grupo de investigadores fundadores del CIBIN fue pionero en la cuantificación de plomo en tejidos, medicamentos y alimentos,⁴ dejando un precedente para su regulación; además, aportaron valiosa información sobre el uso de quelantes para el tratamiento de intoxicación con plomo y mercurio, principalmente el ácido dimercaptosuccínico (DMSA) y el dimercaptopropano-1-sulfonato (DMPS).⁵

Por otro lado, también se ha realizado la caracterización genética de la población del norte de México, que ahora sirve como base para realizar diversos

estudios de genética de poblaciones.⁶ Igualmente, se desarrollaron técnicas de citogenética clásica y técnicas modernas como “hibridación fluorescente *in situ*”⁷ y reacción en cadena de la polimerasa.⁸ Se aportó el principal conocimiento sobre citolisinas de *Entamoeba histolytica* debido a fosfolipasas y esfingomielinasas,⁹ y se desarrolló un nuevo medio de cultivo para este protozooario.¹⁰

Desde la década de 1990 hasta la fecha, varios investigadores del CIBIN han aportado conocimientos en el área de microbiología, específicamente trabajando con Mtb.¹¹

Se han sentado las bases para la detección oportuna de varias enfermedades en las que la metodología ha apoyado al médico en la toma de mejores decisiones para remover las lesiones o evitar tratamientos innecesarios en: *a*) cáncer cervi-couterino,¹² *b*) cáncer de tiroides¹³ y *c*) cáncer de mama.¹⁴

Por otro lado, el CIBIN participa activamente proporcionando, junto con los médicos, un consejo genético adecuado para los pacientes con anormalidades cromosómicas.¹⁵ Además, en el CIBIN se está desarrollando una nueva tecnología llamada oncograma, en la que se utilizan cultivos de explantes de tumores para la terapia individualizada en cáncer de mama. A su vez, el CIBIN está involucrado en la identificación de los derechohabientes con susceptibilidad a desarrollar efectos adversos al *Tamiflú* mediante análisis genéticos.

PREMIOS Y APOYOS FINANCIEROS

Desde 1976 hasta 2018, los investigadores del CIBIN han recibido 109 premios, además de múltiples reconocimientos por sus trabajos de investigación presentados en distintos congresos nacionales e internacionales, así como altas distinciones, sobresaliendo las siguientes: Premio Nacional de Genética Humana (1986), Premio Rosenkranz (1988), Premio de Investigación “Rómulo Garza” (1989), Premio CANIFARMA (1993), Premio Nacional Anual de Investigación Fundación Glaxo (1994), Premio CARPERMOR (1993, 1996, 1998) y premios estatales de la Secretaría de Salud y de la UANL (2001, 2002, 2003, 2005, 2006, 2008, 2010, 2011, 2012, 2013, 2015, 2016 y 2017).

El CIBIN ha sido favorecido con el financiamiento de distintos proyectos. Se han otorgado 105 apoyos financieros por parte de los organismos creados para este efecto (CONACYT, IMSS y SIREYES, principalmente), lo que ha significado una gran ayuda para el desarrollo de las investigaciones.

CONCLUSIONES

El Centro de Investigación Biomédica del Noreste (CIBIN) es uno de los cinco centros de investigación del IMSS que operan en el país y que realizan investigación biomédica enfocada en los problemas prioritarios del Instituto. Continuamente, el CIBIN ha generado conocimientos sobre genética, farmacología, toxicología, biología celular y molecular para atender las necesidades de salud del país desde una plataforma de investigación y desarrollo tecnológico. En la actualidad se están desarrollando proyectos de medicina molecular para realizar diagnósticos sobre las enfermedades más importantes en la región norte del país. En Nuevo León, los investigadores y los clínicos estamos trabajando en equipo para brindar un servicio permanente y de calidad al derechohabiente y a la población mexicana en general.

REFERENCIAS

1. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/instituto/historia/Pages/index.aspx>.
2. JÁUREGUI-RENAULD, K. "La investigación en salud en el imss. Reseña histórica". *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49(5), pp. 575-579.
3. MOLINA-BALLESTEROS, G. *et al.* "Lead: And its social implications and effects on health". *Gac Med Mex* 1979 Feb; 115(2), pp. 57-64.
4. MOLINA-BALLESTEROS, G. *et al.* "Lead concentrations in the blood of children from pottery-making families exposed to lead salts in a Mexican village". *Bull Pan Am Health Organ* 1983; 17(1), pp. 35-41.
5. GONZÁLEZ-RAMÍREZ, D. *et al.* "DMPSD (2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate, dimaval) decreases the body burden of mercury in humans exposed to mercurous chloride". *J Pharmacol Exp Ther* 1998 Oct; 287(1), pp. 8-12.
6. CERDA-FLORES, R. M. *et al.* "Genetic admixture and distances between populations from Monterrey, Nuevo Leon, Mexico, and their putative ancestral populations". *Hum Biol* 1987 Feb; 59(1), pp. 31-49.
7. DÁVILA-RODRÍGUEZ, M. I. *et al.* "Secondary chromosomic changes in patients with chronic myeloid leukemia in a reference hospital in Northeastern Mexico". *Gac Med Mex* 2004 Nov-Dic; 140(6), pp. 589-592.
8. CORTÉS-GUTIÉRREZ, E. I. *et al.* "Validating polymerase chain reaction for detecting HPV in cervical intraepithelial neoplasia". *Anal Quant Cytol Histol* 2003 Abr; 25(2), pp. 115-118.

9. VARGAS-VILLARREAL, J. *et al.* "Isolation of an *Entamoeba histolytica* intracellular alkaline phospholipase A2". *Parasitol Res* 1998; 84(4), pp. 310-314.
10. GONZÁLEZ-SALAZAR, F. *et al.* "clups: A New Culture Medium for the Axenic Growth of *Entamoeba histolytica*". *J Parasitol Res* 2018 Jul 11; 2018: doi: 10.1155/2018/2796516.
11. MOLINA-SALINAS, G. M. *et al.* "Flourensia cernua: Hexane Extracts a Very Active Mycobactericidal Fraction from an Inactive Leaf Decoction against Pansensitive and Panresistant *Mycobacterium tuberculosis*". *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011, pp. 782503, doi: 10.1155/2011/782503. Epub 2011 Mar 31.
12. RODRÍGUEZ-REYES, E. R. *et al.* "Identification and typification of the human papilloma virus in women using the 'Timely Detection of Cancer' program in Durango, Mexico". *Ginecol Obstet Mex* 2003 Sep; 71, pp. 471-475
13. PALACIOS-CORONA, R. *et al.* "Galectin labeling of cells from paraffinized tissues may serve as a diagnostic tool in the detection and classification of thyroid carcinomas". *Endocr Pathol* 2012 Sep; 23(3), pp. 161-167
14. MÉNDEZ-LÓPEZ, L. F. *et al.* "Immunohistochemical analysis of prostate apoptosis response-4 (Par-4) in Mexican women with breast cancer: a preliminary study". *Arch Med Res* 2010 May; 41(4), pp. 261-268
15. DE LA FUENTE-CORTÉS, B. E. *et al.* "Chromosomal abnormalities and polymorphic variants in couples with repeated miscarriage in Mexico". *Reprod Biomed Online* 2009 Apr; 18(4), pp. 543-548.

Centro de Investigación Biomédica de Oriente (CIBIOR)

Julio Roberto Reyes Leyva y Verónica Vallejo Ruiz

Con motivo de los 75 años de vida del Instituto Mexicano del Seguro Social, surge la perspectiva de evocar los logros alcanzados durante la trayectoria institucional y el dilema de reconocer cómo se ha contribuido al fortalecimiento de la Institución. Esto nos lleva a repetir preguntas que hemos tenido que plantear en diversos momentos: ¿cómo mejorar los servicios de salud en las áreas de mi competencia científica? ¿Cuáles de los resultados de mis investigaciones pueden tener una aplicación en la práctica médica?

Estas reflexiones nos llevan a reconocer que los resultados de nuestras investigaciones nos están acercando a lo que se llama investigación traslacional: aquella dirigida a lograr la personalización de la medicina, pero, ¿es posible pensar en la personalización de la medicina en una institución como el IMSS en la que se atiende a 60% de la población del país? ¿Es económicamente factible dedicar recursos institucionales a programas de atención personalizada?

Pensamos que no sólo es posible, sino necesario, porque al personalizar la atención médica se ahorran recursos y tiempo en la atención y se mejora su calidad y eficiencia. Esto ha quedado plasmado en el texto del “Programa de investigación traslacional sobre cáncer”, que forma parte del “Plan estratégico del Centro de Investigación Biomédica de Oriente”.

En los últimos años, los investigadores del CIBIOR nos hemos planteado la meta de encaminar nuestra labor hacia la investigación traslacional. Comenzamos por concentrar nuestros esfuerzos en líneas de investigación sobre cáncer, en lo que llamamos “Programa integral de investigación sobre cáncer”, en el que, desde un abordaje multidisciplinario, analizamos diversos componentes de este importante problema tratando de encontrar soluciones factibles de ser aplicadas a los pacientes.

Así, un grupo de 12 investigadores con sus respectivos grupos de trabajo, técnicos y estudiantes de posgrado, proponen protocolos de distinta índole sobre este tema. El objetivo común es avanzar en la obtención de productos en menor tiempo para resolver este problema prioritario de salud.

Nuestro grupo lo integran investigadores con una formación sólida en investigación biomédica, que trabajan en conjunto y en estrecha comunicación con investigadores clínicos, médicos y otros profesionales de la salud. Tres vertientes abarcan nuestras investigaciones principales: búsqueda de biomarcadores de diagnóstico temprano, desarrollo de anticancerígenos y modelos de terapia personalizada.

BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER CERVICOUTERINO

Una de las principales líneas de investigación del CIBIOR es la búsqueda de biomarcadores para el diagnóstico temprano, el seguimiento de la evolución de la enfermedad y la predicción de la respuesta al tratamiento del cáncer.

El estudio de la glicobiología ha adquirido gran importancia en la investigación del cáncer debido a su potencial para la identificación de biomarcadores y blancos terapéuticos.

Los glicanos son carbohidratos involucrados en procesos celulares fundamentales; durante la transformación maligna se han identificado cambios en su estructura y en sus niveles de expresión, modificando las señales que participan en distintas funciones celulares, la respuesta inmunológica, las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular. Estos cambios en la estructura y función de glicanos favorecen la proliferación tumoral, la formación de nuevos vasos sanguíneos, la invasión y la metástasis.

Alteraciones en los patrones de glicosilación de proteínas y lípidos se observan en la membrana de células cancerígenas. Las alteraciones más frecuentes en diversos tipos de cáncer son el incremento de ácido siálico, el aumento de N-glicanos con estructuras ramificadas y la presencia de O-glicanos con estructuras cortas o truncadas.

Algunos de los glicanos localizados en la membrana celular participan en la transformación maligna al actuar como ligandos de proteínas reguladoras de la respuesta inmunológica, como las galectinas. Los cambios en la expresión de glicanos y de las galectinas que los reconocen, favorecen el desarrollo

tumoral, por lo que se han propuesto como marcadores tumorales o como probables blancos terapéuticos.

Las investigaciones que se realizan en el CIBIOR sobre cáncer cervicouterino, han permitido identificar cambios a nivel de la glicosilación en biopsias de cérvix, en particular el aumento de ácido siálico con enlace alfa2,3 y alfa2,6.¹ Estas alteraciones de la glicosilación ocurren en etapas tempranas del cáncer cervicouterino y abren la posibilidad de proponer nuevos biomarcadores para el diagnóstico temprano de la enfermedad. Al respecto, se evaluó en raspados cervicales de mujeres con lesiones premalignas la expresión de diferentes antígenos tumorales que contienen ácido siálico en su estructura, encontrando un aumento del antígeno sialil Lewis x que se correlacionó con el grado de lesión.²

La identificación de alteraciones de la glicosilación en raspados cervicales de pacientes en fases premalignas,^{2,3} nos ha llevado a desarrollar métodos de diagnóstico⁴ y nuevas opciones terapéuticas basadas en la aplicación de nanotecnología.^{5,6}

Para profundizar en el conocimiento del cáncer cervicouterino y con la finalidad de identificar las causas de la transformación maligna, nuestro grupo ha evaluado las alteraciones en la expresión de genes cuyos productos están involucrados con la expresión de glicanos, encontrando cambios que ocurren muy temprano en el desarrollo del cáncer y pueden ser útiles en su diagnóstico.^{7,8}

Actualmente se está trabajando en la búsqueda de biomarcadores sanguíneos del cáncer cervicouterino, como las galectinas, que presentan una concentración sérica alterada en pacientes con otros tipos de cáncer. La utilidad de las galectinas en el estudio del cáncer va más allá del diagnóstico: a través de su composición se pueden conocer estados de la respuesta inmunológica, mecanismos de evasión relacionados con la modificación del microambiente tumoral, angiogénesis, metástasis y respuesta terapéutica.⁹

Otro aspecto importante de nuestras investigaciones sobre el cáncer cervicouterino, lo constituyen los estudios sobre el papel de los oncogenes de papilomavirus humanos en los procesos de transformación celular. Al respecto, hemos realizado estudios epidemiológicos para conocer la distribución de papilomavirus y sus genotipos de alto riesgo oncogénico;¹⁰⁻¹² y estudios funcionales para identificar su contribución al proceso de transformación maligna, la modificación de la glicosilación celular y la expresión de antígenos tumorales glicosilados.^{13,14}

Uno de los grandes logros institucionales es la formación de la “Red de investigación institucional sobre papilomavirus”, que involucra investigadores, médi-

cos, oncólogos, radiólogos y enfermeras de todo el país interesados en compartir su experiencia en la resolución de este problema. Los productos de esta red han sido publicados a nivel internacional¹⁵⁻¹⁷ y difundidos en diversos foros. Este tipo de colaboración estrecha multidisciplinaria permite proponer proyectos en las fronteras de la ciencia y es la base fundamental para alcanzar la meta de personalizar la medicina en nuestra Institución. Pero para alcanzar esta meta es indispensable trabajar en común acuerdo con el área asistencial en todos los niveles de atención. Para tal efecto, el CIBIOR ha establecido programas de trabajo en los que se involucra al personal médico como partícipe de los proyectos de investigación, como el “Programa delegacional de investigación sobre cáncer”, que incluye a la mayoría de las Unidades de Medicina Familiar, o el “Programa de colaboración entre el CIBIOR y la UMAE-HE de Puebla”, que fue firmado en 2017 y que incluye proyectos de investigación traslacional sobre virus oncogénicos, hepatitis virales, leucemia, cáncer de mama y cáncer cervicouterino.

El IMSS cumple 75 años contribuyendo a mejorar la calidad de vida de los mexicanos y muchos años más están por venir... con ellos veremos llegar el fruto de nuestras investigaciones.

REFERENCIAS

1. LÓPEZ-MORALES, D. *et al.* “Increased expression of sialic acid in cervical biopsies with squamous intraepithelial lesions”. *Diagnostic Pathology* 2010, 5, p. 74.
2. VELÁZQUEZ-MÁRQUEZ, N. *et al.* “Sialyl Lewis x expresión in cervical scrapes of premalignant lesions”. *J Biosci* 2012, 37, pp. 999-1004.
3. RIVERA-JUÁREZ, M. A. *et al.* “Promoter polymorphisms of ST3Gal4 and ST6Gal1 genes and associations with risk of premalignant and malignant lesions of the cervix”. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014, 15, pp. 1181-1186.
4. NETZAHUAL LOPANTZI, A. *Diseño de un dispositivo nanoestructurado para detectar células cancerígenas cervicouterinas*. Tesis de maestría en Biotecnología Aplicada, CIBA, IPN, 12 de agosto del 2016.
5. ANGULO-MOLINA, A. *et al.* “The Role of Alpha Tocopheryl Succinate (α -TOS) as a Potential Anticancer Agent”. *Nutrition and Cancer* 2014; 66, pp. 167-176.
6. ANGULO-MOLINA, A. *et al.* “Magnetite nanoparticles functionalized with α -tocopheryl succinate (α -TOS) promote selective cervical cancer cell death”. *J Nanoparticle Research* 2014; 16, p. 2528.

7. LÓPEZ-MORALES, D. *et al.* “Enhanced sialyltransferases transcription in cervical intraepithelial neoplasia”. *Invest Clin* 2009; 50(1), pp. 43-53.
8. ROA DE LA CRUZ, L. *et al.* “Expression analysis of ST3GAL4 transcripts in cervical cancer cells”. *Mol Med Rep* 2018; 18(1), pp. 617-621.
9. SÁNCHEZ, M. D. *Análisis de expresión de galectina-9 en células de cérvix*. Maestría en Ciencias Químicas, área Bioquímica y Biología Molecular, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 3 de junio del 2016.
10. VELÁZQUEZ-MÁRQUEZ, N. *et al.* “Prevalence of human papillomavirus genotypes in women from a rural region of Puebla, México”. *Int J Infect Dis* 2009; 13, pp. 690-695.
11. VELÁZQUEZ-MÁRQUEZ, N. *et al.* “Human papillomavirus infection in women from Tlaxcala, México”. *Brazilian Journal of Microbiology* 2010; 41, pp. 749-756.
12. MENDOZA-PINTO, C. *et al.* “Incidence of cervical human papillomavirus infection in systemic lupus erythematosus women”. *Lupus* 2017; 26(9), pp. 944-951.
13. VALLEJO-RUIZ, V. *et al.* “Human papillomavirus E7 oncoprotein and its role in the cell transformation”. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015; 53 Suppl 2, pp. S172-S177.
14. ACO-TLACHI, M., Carreño-López, R., Martínez-Morales, P. L. *et al.* “Glycogene expression profiles based on microarray data from cervical carcinoma HeLa cells with partially silenced E6 and E7 HPV oncogenes”. *Infect Agent Cancer* 2018; 13, p. 25, doi: 10.1186/s13027-018-0197-2.
15. SALCEDO, M., Pina-Sánchez, P., Vallejo-Ruiz, V. *et al.* “Human Papillomavirus Genotypes among Females in Mexico: A Study from the Mexican Institute for Social Security”. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15 (23), pp. 10061-10066.
16. AGUILAR-LEMARROY, A., Vallejo-Ruiz, V., Cortés-Gutiérrez, E. I. *et al.* (IMSS Research Network on HPV). “Human Papillomavirus (HPV) Infections in Mexican Women with Normal Cytology, Precancerous Lesions, and Cervical Cancer: Type-specific Prevalence and HPV Coinfections”. *J Med Virol* 2015; 87, pp. 871-884.
17. FLORES-MIRAMONTES, M. G., Torres-Reyes, L. A., Alvarado-Ruiz, L. *et al.* “Human papillomavirus genotyping by Linear Array and Next-Generation Sequencing in cervical samples from Western México”. *Virol J* 2015; 12, p. 161.

Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO)

José Sánchez Corona

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) es una institución comprometida con la seguridad social. Bajo este enfoque, y favorecido por un proceso de descentralización, se creó el Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO) en el estado de Jalisco, para dar respuesta a los cuestionamientos en el ámbito clínico con respecto al origen, la evolución y las complicaciones de diversas enfermedades, con la misión de la generación de conocimiento para incrementar la calidad de la medicina que se ofrece a sus derechohabientes.

Este centro de investigación nace gracias a un grupo visionario de directivos médicos que apoyaron la construcción, fuera de la Ciudad de México, de una Unidad de Investigación Biomédica, con la doble finalidad de descentralizar la investigación e impulsar tan noble y productiva actividad en el resto del país.

Lo primero fue decidir la ciudad en la que se ubicaría la unidad de investigación, y la decisión quedó en Guadalajara, donde se edificó el inmueble de la entonces Unidad de Investigación Biomédica de Occidente (UIBO), concebida y construida ex profeso para realizar el proceso de investigación con las más altas normas de calidad y seguridad para aquella época en tres divisiones: Genética y Hematología, Biología del Desarrollo y Patología Experimental, para posteriormente incluir la División de Bioquímica Farmacológica.

Con ello, llegaron a Guadalajara varios investigadores con gran ímpetu de desarrollar investigación de alto nivel, a quienes se sumaron investigadores locales para, finalmente, inaugurar la UIBO en noviembre de 1976; y en 1978 se publicó el primer artículo, consistente en la descripción genética de una enfermedad familiar denominada hiperqueratosis.

La actual División de Genética nació en 1976 como División de Genética y Hematología. En esa época, la genética crecía a un ritmo acelerado en el mundo, y

en México comenzaban a consolidarse varios grupos de investigación, por lo que se inició el trabajo con el objetivo de estudiar la epidemiología genética en población del noroccidente de México, y contribuir al diagnóstico clínico, citogenético, bioquímico y molecular de enfermedades hereditarias, como la fenilcetonuria, la galactosemia y otros problemas metabólicos, como deficiencia de hierro en lactantes y deficiencia de las enzimas glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y adenosina deaminasa; además, se creó un laboratorio de citogenética.

En años más recientes, y con el recambio natural de los grupos de investigación, en la División de Genética se realizó, además de investigación y formación de recursos humanos, apoyo a la asistencia. Los temas de interés incluyen genética médica, citogenética, errores del metabolismo, hemoglobinopatías, trastornos de la coagulación, enfermedades reumáticas y autoinmunes, dislipidemias hereditarias y algunas formas de cáncer.

En 1989, en el IMSS se habían constituido unidades de investigación en el seno de los hospitales de tercer nivel, lo que llevó a promover el cambio de unidad a centro de investigación y dirigir los esfuerzos para modernizar su infraestructura, contemporizar el estatus de los investigadores y proyectar a la entonces UIBO para tiempos futuros.

Por fortuna, y gracias al apoyo de las autoridades y al entusiasmo del personal, algunos de los objetivos se fueron cubriendo en un lapso relativamente breve, y en 1993, la entonces UIBO toma el carácter de Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO). Sin embargo, el proyecto de ampliación y remodelación del CIBO, con una adecuación pertinente de las áreas después de un análisis cuidadoso y de dimensionar y ponderar las líneas de investigación existentes, aunque aprobado en 1993, fue truncado por la crisis económica. No obstante, en el año 2000, el CIBO se fortaleció con la adquisición de un secuenciador automatizado de ADN, siendo el primero en el Occidente de México y el tercero a nivel nacional, lo que fue un parte aguas en términos de adquisición de equipo de laboratorio de vanguardia para esa época, ya que con su uso se modificó de manera sensible el abordaje y estudio de las enfermedades que con frecuencia se presentan en los derechohabientes.

En el año 2006 y al comenzar el 2015, se logró la adquisición de varios equipos de laboratorio de vanguardia, entre ellos un separador celular y un citómetro de flujo (siendo el tercero a nivel nacional), reforzando así la infraestructura del CIBO. Además, el entusiasmo y optimismo de sus investigadores permitieron mantener la creatividad, que hizo posible la obtención de recursos financieros

extra institucionales (\$ 68,000,000.00 del 2008 al 2018), lo que a su vez ha servido para complementar la infraestructura previamente modificada y la adecuación de las áreas de investigación.

Al paso del tiempo y con el objetivo de conocer el origen y la evolución de padecimientos de alta complejidad, también fueron cambiando las líneas de investigación; de esta manera, se promovió la creación de otras divisiones que, junto con la División de Genética, hoy integran al CIBO, como las divisiones de Investigación Quirúrgica, Neurociencias, Inmunología y Medicina Molecular.

Las ciencias biomédicas, como su nombre lo indica, tratan de explicar los problemas médicos a partir de la exploración de fenómenos biológicos. Sin embargo, cuando se pretende entender lo que sucede durante una cirugía, entran en juego desde la enfermedad original hasta un sin fin de respuestas biológicas al manejo agresivo implicado. Cuando un individuo se somete a una cirugía, se requiere la colaboración de distintas disciplinas, tanto clínicas como biomédicas. Esto es relevante si se toma en cuenta que el IMSS realiza varios millones de procedimientos quirúrgicos al año. Con esto en mente se inauguró, en 1992, la División de Investigación Quirúrgica, en cuya labor se interactúa estrechamente con otras divisiones del CIBO y con diversas áreas clínicas. Las tareas de investigación incluyen modelos en células y animales, así como individuos sanos y pacientes, o abordajes epidemiológicos.

La División de Neurociencias nació en los inicios de los años noventa del siglo pasado, durante la transición de UIBO a CIBO. Desde ese entonces a la fecha han desfilado por sus laboratorios un número considerable de investigadores, algunos de ellos ya en el retiro profesional, en tanto que otros conforman la actual plantilla de investigadores. Éstos se han agrupado en diversas líneas de investigación que abarcan el estudio del sistema nervioso central bajo condiciones tanto normales como experimentales en modelos concernientes a diversas entidades psicopatológicas que aquejan el desempeño cognitivo, desde el nivel molecular hasta el social, pasando por las diferentes etapas del desarrollo del ser humano.

En todos los casos y a lo largo del tiempo, el desarrollo de proyectos científicos ha estado apegado a las líneas de investigación que las autoridades institucionales en la materia han detectado como prioritarias a abordar, en función de los problemas de salud que reportan las estadísticas correspondientes.

La División de Inmunología comenzó actividades en 1993. Tiene sus orígenes en la extinta División de Patología Experimental, la cual fue fundada por

iniciativa de un investigador de la Ciudad de México y uno local, quien se puede considerar como el precursor de la inmunología en Guadalajara. Como todas las divisiones que integran hoy al CIBO, el objetivo fue ser un área de investigación de frontera, estrechamente vinculada con la problemática clínica de los hospitales, y de formación de recursos humanos y tecnológicos.

La División de Inmunología está organizada por áreas de procesos para reforzar el desarrollo de líneas de investigación en cancerología, que incluyen quimioterapia con bases moleculares racionales aprovechando los conocimientos de la biología molecular para la utilización de drogas con blancos específicos para tratamiento de cáncer de cérvix, leucemias y próstata; estudio del microambiente tumoral en el comportamiento de la línea monocito-macrófago en cáncer de próstata y cervical; VPH y cáncer de cérvix, identificación de inmunofenotipos locales de VPH, y sus mecanismos moleculares en la tumorigénesis cervical y evasión de la respuesta inmunológica antitumoral.

Con el advenimiento de técnicas en biología molecular, se tuvo la visión de extender su aplicación para la comprensión de aspectos biomoleculares no sólo de enfermedades hereditarias, sino de padecimientos de etiología multifactorial y adquiridas, de forma tal que en 1992 se solicitó ante las autoridades la creación de la División de Medicina Molecular, proponiendo como justificación el abordaje mediante técnicas de biología molecular de patología genética y no genética. Después de cierta resistencia, de cuestionamientos sobre la existencia o no de la medicina molecular, y de invertir varios meses en su gestión, en 1994 se inauguró la División de Medicina Molecular con el desarrollo de tres líneas de investigación: 1) genética molecular, que investiga la patología de alta complejidad diagnóstica en la etapa infantil y las enfermedades crónico degenerativas en el adolescente y el adulto, como obesidad, diabetes e hipertensión arterial, pasando por la farmacogenética; 2) oncología molecular, que aborda el estudio de mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumor en las neoplasias más frecuentes de la población, y 3) aspectos moleculares de virus y bacterias, que incluye el estudio del virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino, así como el estudio de hepatovirus y la respuesta al tratamiento, y el estudio de genotipos de *Streptococcus pyogenes* resistente a la eritromicina.

Este programa permitió desarrollar el laboratorio de diagnóstico molecular del virus de la influenza desde la pandemia de 2009, y de otros virus, dando en la actualidad apoyo a diez estados del noroccidente de México, incluido el estado de Jalisco.

Los frutos en materia de producción de conocimiento científico y desarrollo de profesionistas de alto nivel en biomedicina del CIBO, son por demás abundantes, gracias al espíritu de trabajo y superación permanente de los investigadores, así como a la actitud y voluntad política de autoridades institucionales y sindicales. Con ello se tiene la seguridad de seguir sumando el talento y el esfuerzo hacia la mejora de la calidad de la medicina institucional.

Actualmente, en las cinco divisiones del CIBO laboran 38 investigadores (cuadro 1), de los cuales 36 pertenecen al Sistema Nacional de Investigadores (SNI), así como una plantilla que incluye personal de laboratorio, administrativo, de conservación y mantenimiento y de servicios básicos, cuya labor es de vital importancia en el proceso de la investigación.

A lo largo de 42 años (1976-2018) del CIBO, se han publicado más de 2500 artículos *in extenso* en revistas de prestigio nacional e internacional, producto del conocimiento generado por 271 proyectos de investigación registrados, sin dejar de lado la vasta red de relaciones académico-científicas que sus investigadores han establecido con otros grupos de trabajo en México y en varios países, lo que ha permitido realizar proyectos colaborativos que, de forma aislada, hubiera sido difícil llevar a cabo.

Vale la pena destacar también como principales logros, el reconocimiento nacional e internacional con que cuenta el CIBO, ya que, localmente es un promotor de la cultura científica, e internacionalmente es receptor de investigadores y estudiantes de especialidades afines con las líneas de investigación que se llevan a cabo en sus divisiones.

Se han establecido programas para la formación de recursos humanos, iniciando con la Especialidad en Genética (1977), para posteriormente convertirla en maestría en Genética Humana (1986), y culminar en un programa de doctorado en Genética Humana (1997); de igual manera se ha contribuido en la creación del doctorado en Ciencias Biomédicas, Inmunología y Neurociencias, el cual está actualmente considerado como internacional, todos ellos con el auspicio de la Universidad de Guadalajara, contabilizando en los últimos 30 años, 442 estudiantes que culminaron los programas de maestría y/o doctorado, la mayoría de ellos originarios del estado de Jalisco o del resto de la República Mexicana, y otros provenientes de Colombia, Ecuador, Nicaragua, Venezuela, Cuba, España y Alemania.

Algunas de las divisiones que integran actualmente al CIBO se han distinguido por incentivar a su personal de apoyo, logrando que el personal técnico obtenga

Cuadro 1. Relación de Investigadores. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Agosto 2018.

	Nombre	Evaluación Académica	Categoría Contractual	Nivel SNI	Última Evaluación	MAE	DOC	Adscripción
1	Sánchez Corona José	Tít. D	N60 Dir Cent Inv B Med	III	2016 Junio 23	Sí	Sí	Med. Molecular
2	Ortiz Genaro Gabriel	Tít. D	N58 Invest. Tít. C Med	III	2015 Noviembre 19	Sí	Sí	Neurociencias
3	Rivera Ramírez Horacio	Tít. D	N58 Invest. Tít. C Med	III	2015 Abril 16	Sí	Sí	Genética
4	Bravo Cuéllar Alejandro	Tít. D	N58 Invest. Tít. C Med	III	2017 Enero 17	Sí	Sí	Inmunología
5	González Burgos José Ignacio Alfredo	Tít. D	N58 Invest. Tít. C	III	2018 Enero 15	Sí	Sí	Neurociencias
6	Zúñiga González Guillermo Moisés	Tít. D	N58 Invest. Tít. C	III	2014 Julio 17	Sí	Sí	Med. Molecular
7	Figuera Villanueva Luis Eduardo	Tít. C	N58 Invest. Tít. C Med	III	2017 Agosto 18	Sí	Sí	Genética
8	Jave Suárez Luis Felipe	Tít. C	N58 Invest. Tít. C	II	2016 Febrero 25	Sí	Sí	Inmunología
9	Aguilar Lemarroy Adriana del Carmen	Tít. D	N56 Invest. Tít. B	II	2017 Noviembre 16	Sí	Sí	Inmunología
10	Flores Martínez Silvia Esperanza	Tít. B	N56 Invest. Tít. B	II	2018 Enero 19	Sí	Sí	Med. Molecular
11	Rosales Corral Sergio Alberto Jesús	Tít. B	N56 Invest. Tít. B Med	II	2017 Octubre 4	Sí	Sí	Neurociencias
12	Gallegos Arreola Martha Patricia	Tít. B	N56 Invest. Tít. B	II	2016 Enero 21	Sí	Sí	Genética
13	Magaña Torres María Teresa	Tít. B	N56 Invest. Tít. B	I	2015 Enero 22	Sí	Sí	Genética
14	Barros Nuñez Jaime Patricio	Tít. C	N55 Invest. Tít. A Med	III	2014 Marzo 13	Sí	Sí	Genética
15	García Estrada Joaquín	Tít. B	N55 Invest. Tít. A	I	2010 Octubre 13	Sí	Sí	Neurociencias
16	Villaseñor Sierra Alberto	Tít. B	N55 Invest. Tít. A Med	II	2016 Diciembre 13	Sí	Sí	Med. Molecular
17	Portilla De Buen Elisco	Tít. A	N55 Invest. Tít. A	I	2013 Agosto 14	Sí	Sí	Inv. Quirúrgica
18	Leal Cortés Caridad Áurea	Tít. A	N55 Invest. Tít. A	I	2013 Mayo 2	Sí	Sí	Inv. Quirúrgica
19	González García Juan Ramón	Tít. A	N55 Invest. Tít. A	I	2017 Agosto 18	Sí	Sí	Genética
20	García Ortiz José Elías	Tít. A	N55 Invest. Tít. A Med	II	2018 Mayo 24	Sí	Sí	Genética
21	Ortiz Lazareno Pablo César	Tít. A	N55 Invest. Tít. A	II	2014 Diciembre 18	--	Sí	Inmunología

(Continúa)

Cuadro 1. (Continuación)

	Nombre	Evaluación Académica	Categoría Contractual	Nivel SNI	Última Evaluación	MAE	DOC	Adscripción
22	Bitzer Quintero Óscar Kurt	Tit. A	N55 Invest. Tit. A	I	2017 Febrero 16	Sí	Sí	Neurociencias
23	Dávalos Rodríguez Ingrid Patricia	Tit. A	N53 Invest. Asoc. D Med	II	2017 Agosto 18	Sí	Sí	Genética
24	Rosales Reynoso Mónica Alejandra	Tit. A	N53 Invest. Asoc. D	I	2015 Octubre 22	Sí	Sí	Med. Molecular
25	Perca Díaz Francisco Javier	Asoc. D	N53 Invest. Asoc. D	II	2017 Mayo 17	Sí	Sí	Genética
26	De Celis Carrillo Ruth Araceli	Asoc. D	N53 Invest. Asoc. D	I	2016 Agosto 10	Sí	Sí	Inmunología
27	Mendoza Carrera Francisco	Asoc. D	N53 Invest. Asoc. D	I	2016 Octubre 13	Sí	Sí	Med. Molecular
28	Jaloma Cruz Ana Rebeca	Tit. A	N52 Invest. Asoc. C	I	2017 Enero 17	Sí	Sí	Genética
29	Domínguez Quezada María Guadalupe	Asoc. C	N52 Invest. Asoc. C	I	2015 Junio 18	Sí	Sí	Genética
30	Hernández Flores Georgina	Asoc. C	N52 Invest. Asoc. C	I	2016 Diciembre 13	Sí	Sí	Inmunología
31	Villaseñor García María Martha	Asoc. C	N52 Invest. Asoc. C	--	2013 Septiembre 11	--	Sí	Inmunología
32	Torres Mendoza Blanca Míriam de Gpe	Tit. B	N50 Invest. Asoc. B	I	2014 Abril 10	Sí	Sí	Neurociencias
33	Sánchez López Josefina Yoaly	Tit. A	N50 Invest. Asoc. B	I	2017 Abril 26	Sí	Sí	Genética
34	Montoya Fuentes Héctor	Asoc. B	N50 Invest. Asoc. B	I	2014 Marzo 13	Sí	Sí	Med. Molecular
35	Chaparro Huerta Verónica	Asoc. B	N50 Invest. Asoc. B	I	2015 Diciembre 17	Sí	Sí	Neurociencias
36	Flores Soto Mario Eduardo	Asoc. B	N50 Invest. Asoc. B	I	2014 Marzo 13	Sí	Sí	Neurociencias
37	Rodríguez Reynoso Sergio	Asoc. B	N50 Invest. Asoc. B Med	--	2014 Octubre 16	Sí	Sí	Inv. Quirúrgica
38	Ramírez Girano Francisco Javier	Asoc. A	N49 Invest. Asoc. A	I	2014 Septiembre 11	Sí	Sí	Neurociencias

los grados de maestría y/o doctorado en Ciencias, o se ha apoyado en la realización de trabajos de tesis de médicos de diversas especialidades. Un buen número ha realizado maestría o doctorado, lo que redundará en una mejor calidad de atención al reintegrarse a sus áreas clínicas.

Cabe destacar que algunos investigadores del CIBO han fungido como funcionarios delegacionales y nacionales del propio IMSS, como fundadores o directores de otros centros de investigación biomédica, como rectores de centros universitarios, o bien como presidentes de asociaciones profesionales y civiles de asistencia integral, amén de la extensa labor que han desarrollado en el plano docente y de formación de recursos humanos para la investigación y el desempeño profesional.

Desde la creación del CIBO se ha establecido una útil y productiva colaboración con los hospitales de Pediatría, Ginecobstetricia y Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente para dar apoyo tanto en la asistencia con la realización de estudios de alta complejidad diagnóstica como dando consultas, y la realización de proyectos colaborativos se ha extendido a los Hospitales Regionales de segundo nivel del IMSS y a otros hospitales del Sector Salud del estado de Jalisco y de otros estados de la República Mexicana y del extranjero.

El CIBO ha contribuido a la descripción de más de 20 síndromes nuevos, muchos de ellos reportados inicialmente en población mexicana y posteriormente corroborados por investigadores de otros países. Con el advenimiento de la biología molecular a mediados de los años setenta del siglo xx, se empezó a generar información de variantes genéticas que explican, al menos en parte, el espectro clínico de algunos rasgos y/o padecimientos, cerrándose el círculo virtuoso que lleva del genotipo al fenotipo, y viceversa.

El trabajo desarrollado ha tenido impacto regional, nacional e internacional, tratando siempre de tener una visión holística de los problemas de salud con una base genética, y con perspectivas de seguir investigando padecimientos que afecten a nuestra población, aplicando tecnología actualizada para generar conocimiento y contribuir a resolver problemas actuales y estar preparados para responder a los retos del futuro, con el objetivo de alcanzar una medicina personalizada.

El estudio del origen genético de diversas enfermedades ha posibilitado el establecimiento de diagnósticos finos y precisos con años de antelación, contribuyendo con ello a la actual tendencia de la medicina de enfoque preventivo. En este sentido, se ha implementado un programa de detección dirigida de muta-

ciones, particularmente en pacientes pediátricos con sospecha clínica de fibrosis quística (FQ), con la finalidad de proporcionar un diagnóstico genético temprano y preciso, convirtiéndonos desde hace más de 25 años en el único grupo a nivel nacional en el IMSS que realiza la determinación de Cl^- en sudor y el análisis mutacional del gen *CFTR*.

En cumplimiento con nuestra misión y visión, se ha logrado llevar estudios desde el tubo de ensayo y el ratón a la cama del paciente, lo que ha permitido establecer el concepto de “quimioterapia con bases moleculares racionales”, aceptado internacionalmente, y de igual manera se ha contribuido al conocimiento de la excitotoxicidad y la regulación de genes en modelos murinos, lo que contemporiza con la medicina traslacional.

Con la exploración del efecto de diferentes anestésicos sobre la respuesta del corazón o el riñón a la falta de flujo sanguíneo, se ha encontrado que algunos son protectores.

Basados en el conocimiento de la fisiopatología del paciente quirúrgico, se han hecho contribuciones de cómo manejar bebés de pocas semanas de edad cuando se les somete a procedimientos que requieren inflar la cavidad abdominal con bióxido de carbono, o de cómo lograr una mejor formulación de pegamentos para unir el colon en condiciones de alto riesgo.

En pacientes con trasplante de riñón, se ha investigado cómo y por qué responden individualmente a los medicamentos, cuándo y en qué condiciones presentan rechazo, cómo influyen sus genes en la respuesta al órgano y a los tratamientos, qué sustancias en su sangre u orina pueden utilizarse como marcadores de alguna complicación, cómo influye en el trasplante el sexo del donador y el receptor, o cómo responde el riñón en ausencia de flujo sanguíneo y cuando éste se restablece.

También se ha explorado la generación de tejido óseo y piel a partir de células del mismo paciente, y en un futuro cercano, la creación de algunos órganos. Se han hecho modelos para explorar el manejo de la lesión de la médula espinal o de la urolitiasis y se han propuesto técnicas para resolver con cirugía alteraciones en el píloro de bebés o cómo sustituir los uréteres dañados, que se han convertido en rutina en los hospitales.

Igualmente se desarrolló una nueva técnica quirúrgica en el mundo: la traumamioplastia pilórica laparoscópica, que se constituye en una alternativa efectiva y de mínima invasión para recién nacidos con estenosis hipertrófica del píloro, y se desarrolló la fase experimental de un procedimiento quirúrgico: la cardiomi-

plastia, que consiste en envolver el corazón con músculo dorsal ancho y entrenarlo para mejorar las condiciones de enfermos del corazón, así como la valoración técnica de oxigenadores de sangre o soluciones para preservar órganos.

El quehacer científico no puede ser llevado al cabo sin la conducta crítica, la cual finalmente no está confinada únicamente al proceso de la investigación. Esta conducta permite entonces identificar puntos débiles, lo que, sin lugar a dudas, llevará a una mayor inversión de esfuerzo en su conversión y, consecuentemente, a resaltar nuestra fortaleza.

REFERENCIAS

Refiérase a los trabajos de los autores investigadores que aparecen en el cuadro 1, que se pueden encontrar en la base de datos PUBMED.

Unidad de Investigación Biomédica en Durango

Fernando Guerrero Romero, Gerardo Martínez Aguilar y Martha Rodríguez Morán

*Podemos tratar de aprender unos de otros.
Que lo consigamos, dependerá en gran medida de...
nuestra situación histórica y de nuestra posición ante los problemas.*
K. Popper

El progreso científico, por lo menos el progreso que impacta, es revolucionario.
K. Marx

DESARROLLO DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

El abordaje de las aportaciones realizadas por una institución, en cualquier campo del área de investigación, no puede desligarse de la historia y el entorno donde la propia institución hubo de desarrollarse; en ese contexto, no sólo es importante sino ineludible considerar las características *sui generis* que han determinado el desarrollo de la Unidad de Investigación Biomédica del IMSS en Durango.

Fue durante la gestión del doctor Onofre Muñoz Hernández como coordinador de Investigación y del doctor Alfredo Feria Velasco(†) como jefe de Investigación Biomédica, cuando surgió la iniciativa para generar un centro de investigación en Durango: el Centro de Investigación Biomédica del Noroeste. Sin embargo, a pesar de contar con los proyectos y planes de desarrollo del Centro, e incluso con la identificación del personal y de las instalaciones físicas, las condiciones de apoyo a nivel delegacional no fueron las propicias para la culminación del proyecto, por lo que su planteamiento no pasó de ser una utopía. No obstante, el espíritu iconoclasta y la persistencia en la gestión de los actores del proyecto, fueron determinantes para que el 1 de octubre de 1998, siendo coordinador de Investigación el doctor Onofre Muñoz Hernández y director del Hospital General de Zona No. 1 el doctor Sergio Cano Morales(†), iniciara formalmente sus actividades la Unidad de Investigación Médica en

Epidemiología Clínica, misma que ocupó una sección del ala sur del Servicio de Pediatría en el quinto piso del Hospital. Fueron los doctores Fernando Guerrero Romero y Gerardo Martínez Aguilar quienes, contando sólo con un escritorio y una computadora, asumieron la responsabilidad del desarrollo de la Unidad; posteriormente, en noviembre del año 2000, se incorporó al grupo de investigadores la doctora Martha Rodríguez Morán.

A través de recursos provenientes de financiamientos externos, se adquirió equipo de laboratorio, lo que, aunado al desarrollo de varios proyectos de investigación, determinó que en corto plazo las instalaciones físicas de la Unidad fueran insuficientes, por lo que se iniciaron las gestiones para contar con un mayor espacio dentro del hospital, circunstancia que fue imposible de lograr por las limitaciones de la institución hospitalaria; la posibilidad de contar con un edificio propio e independiente del área de hospital emergió entonces como una segunda utopía en el desarrollo de la Unidad.

De nueva cuenta, la persistencia en la gestión, cobijada por una disposición extraordinaria de las autoridades de la Coordinación de Investigación, hizo posible que el 16 de octubre del 2005 se inaugurara el edificio de la Unidad de Investigación, siendo director de Prestaciones Médicas el doctor Onofre Muñoz Hernández y coordinador de Investigación el doctor Homero Martínez Salgado.

La nueva utopía implicó entonces (y actualmente) el crecimiento en el área de personal. Al respecto de este nuevo reto, y con motivo del desarrollo del proyecto multicéntrico “Prevención primaria de diabetes mellitus tipo 2 (en población mexicana en riesgo)”, inicialmente bajo la responsabilidad del doctor Fernando Guerrero Romero (a la postre becario de exclusividad de la Fundación IMSS A.C.), y gracias a la gestión decidida del doctor Jesús Kumate Rodríguez (†), presidente ejecutivo de la Fundación IMSS A.C., se generaron dos plazas de tiempo completo asignadas a la Unidad, mismas que se empezaron a ejercer el 16 de octubre y el 16 de diciembre del año 2006.

La Unidad de Investigación Biomédica del IMSS en Durango es una Unidad joven y, a 20 años del inicio de sus actividades, en permanente desarrollo. Es una Unidad en la que la investigación en salud que se desarrolla se puede definir como orientada al estudio de alternativas de solución de los problemas ingentes de salud del pueblo y comprometida con la derechohabencia del Instituto, con la convicción de que nuestro esfuerzo debe ser medido con base en la productividad y la crítica de la comunidad científica, de manera que nuestros hallazgos se

integren al paradigma en boga o sean descartados; sólo de esa manera avanzaremos hacia una revolución total en nuestro campo de influencia, aspiración que nos mueve desde el inicio de nuestras actividades.

SOBRE LAS PRINCIPALES CONTRIBUCIONES

Magnesio y diabetes

La obesidad y las enfermedades que se le asocian, como la diabetes, constituyen una de las preocupaciones del sistema de salud, por lo que muchos de los esfuerzos de los grupos de investigación se han enfocado en el estudio de este problema desde varios puntos de vista. Nuestro grupo lo ha abordado desde la perspectiva de la búsqueda de alternativas de prevención o para retrasar la evolución de la enfermedad.

En dicho contexto, relacionados con los cambios en los hábitos de alimentación, no sólo se presentan el incremento del peso corporal y las deficiencias de algunos nutrientes esenciales, sino que se produce la disminución de algunos elementos, como el magnesio, que son fundamentales en el funcionamiento apropiado de las reacciones que utilizan energía.

De esta forma, surgió la hipótesis de que, entre otros factores vinculados a los trastornos de la alimentación, la deficiencia de magnesio contribuye al deterioro del metabolismo de la glucosa y, por ende, al desarrollo de diabetes.

Con base en dicho planteamiento, se realizaron en la Unidad algunos estudios, primero de tipo exploratorio, para verificar si la disminución de magnesio en la sangre se relaciona con la presencia de alteraciones de la glucosa; y los resultados mostraron que: a menores niveles de magnesio, mayores niveles de glucosa en sangre.

Posteriormente se diseñaron varios estudios para comparar los niveles de glucosa de pacientes con diabetes, y otros con diabetes que recibieron suplementos de magnesio o placebo (sustancia inerte) por vía oral; aquellos que recibieron magnesio mejoraron la función de las células productoras de insulina y disminuyeron de manera significativa los niveles de glucosa, incluso en algunos casos hubo la necesidad de disminuir la dosis del tratamiento que recibían.^{1,2}

En estudios similares, pero dirigidos a personas con prediabetes, además de que se documentaron resultados similares,³ se demostró que los suplementos

de magnesio no sólo mejoran los niveles de glucosa, sino que disminuyen la probabilidad del desarrollo de diabetes.⁴

En otro estudio, donde los participantes se mantuvieron en vigilancia durante 10 años, se encontró que aquellos que en un inicio tenían bajos niveles de magnesio en sangre, en comparación con aquellos que tenían niveles normales, presentaron un riesgo mayor para el desarrollo de diabetes.⁵

Además de lo mencionado, nuestros estudios han aportado evidencia con respecto a que los suplementos de magnesio por vía oral: 1) revierten el síndrome metabólico; 2) mejoran el perfil de lípidos en sangre; 3) disminuyen los niveles de proteína c-reactiva, un indicador de inflamación y riesgo para el desarrollo de diabetes, y 4) disminuyen los niveles de presión arterial en sujetos con diabetes. Estos resultados sugieren, de manera sólida, que el uso de suplementos de magnesio puede ser útil en la prevención y el manejo de la diabetes.

En relación con esta línea de trabajo, hemos publicado cerca de 50 artículos en revistas internacionales, cuyos resultados atraparon la atención de la comunidad científica internacional, generándose más de 1500 citas de nuestros trabajos. Además, en los estudios de intervención con suplementos de magnesio que han sido replicados en diferentes países y poblaciones, se reportan hallazgos similares a los nuestros,⁶⁻⁸ consolidando la evidencia científica. Finalmente, México y nuestro grupo fueron distinguidos como sede del XIII Simposio Internacional de Magnesio de la Sociedad Internacional para el Desarrollo de Investigación en Magnesio.

Detección oportuna del riesgo de diabetes

Una de las prioridades de las políticas de salud enfocadas en la prevención de la diabetes, es el reconocimiento temprano y oportuno de los individuos en riesgo de desarrollar la enfermedad. Uno de estos factores es la resistencia a la insulina. En presencia de algunas condiciones como la obesidad y la deficiencia de magnesio, se bloquean los receptores de insulina en las células, lo que implica que, a pesar de que los niveles de insulina estén dentro de lo normal o, como sucede con mayor frecuencia, muy por arriba de los niveles normales, se entorpece el proceso por el cual la glucosa se introduce a la célula, condición conocida como resistencia a la insulina.

Dado que la determinación certera de la resistencia a la insulina requiere de estudios sofisticados en los que es necesaria la hospitalización de la persona

en estudio, se han desarrollado algunos métodos indirectos para su estimación. Sin embargo, en la totalidad de estos métodos se requiere la cuantificación de los niveles circulantes de insulina, por lo que, en virtud de que la determinación de insulina es un proceso costoso y no disponible en todos los laboratorios clínicos, la estimación de la resistencia a la insulina no está accesible a toda la población.

Teniendo en cuenta que la elevación de los niveles séricos de triglicéridos, que están estrechamente vinculados con los niveles de insulina, es una de las alteraciones más tempranas en el desarrollo de la diabetes, planteamos la hipótesis de que la determinación de triglicéridos, en lugar de la insulina, podría ser una alternativa en la detección de la resistencia a la insulina.

Para verificar nuestra hipótesis desarrollamos una fórmula basada en los niveles de triglicéridos y glucosa, a la que denominamos Índice *tyG*, así como un estudio para evaluar su relación con la resistencia a la insulina;⁹ al comprobar la presencia de tal asociación, diseñamos un estudio para comparar el Índice *tyG* con la llamada pinza euglicémica-hiperinsulinémica, la forma certera de medir la resistencia a la insulina.¹⁰ Los resultados de este último estudio mostraron que el Índice *tyG* reconoce, de manera similar a otras fórmulas previamente desarrolladas, la presencia de la resistencia a la insulina.

Las ventajas del Índice *tyG* son que, al no requerir la medición de insulina, se disminuyen los costos de detección y las mediciones de glucosa y triglicéridos están disponibles en todos los laboratorios clínicos, lo que incrementa la accesibilidad de la prueba.

Los estudios realizados en varios países con diferentes poblaciones, grupos de edad y condiciones de salud, muestran que el Índice *tyG* no sólo es útil en la detección de resistencia a la insulina en niños, adolescentes y adultos, en pacientes con síndrome metabólico, hígado graso, trastornos neurológicos, ovario poliquístico, hipogonadismo y en sujetos con riesgo cardiovascular, sino también en la predicción del desarrollo de la diabetes, enfermedades cardiovasculares y diabetes gestacional.¹¹⁻¹⁸

Impacto de la resistencia a los antibióticos

En la actualidad, la resistencia a los antibióticos constituye una amenaza para la salud pública global.

La resistencia a los antibióticos es un fenómeno natural; sin embargo, el uso incorrecto de estos medicamentos en el ser humano, los animales y en la agricultura ha acelerado este proceso, condicionando fracasos en el tratamiento de infecciones comunes.

El problema de la resistencia a los antibióticos tiene un impacto mayor en los hospitales, donde estos medicamentos se utilizan extensamente. En la actualidad, en virtud del avance tecnológico y su aplicación en el área de la salud, los recién nacidos con enfermedades graves pueden sobrevivir; sin embargo, en muchas ocasiones se requieren procedimientos que afectan sus barreras naturales de protección. Estos factores condicionan la presencia de infecciones asociadas con la atención a la salud (IAAS), anteriormente conocidas como infecciones intrahospitalarias. Cada hospital tiene características únicas y, por tanto, el tipo de bacterias y la frecuencia de resistencia a los antibióticos es propia de cada unidad; por consiguiente, cada hospital debe generar la información pertinente al respecto.

En colaboración con el Comité de Control y Prevención de IAAS del Hospital General de Zona No. 1 del IMSS en Durango, se realizó un estudio longitudinal para determinar la frecuencia de neumonías y bacteriemias, de acuerdo con los días de exposición y los procedimientos requeridos por el niño durante su hospitalización. Los resultados permitieron determinar la frecuencia de IAAS de acuerdo con procedimientos invasivos y comparar los resultados con los de instituciones nacionales y extranjeras. Asimismo, se documentaron la etiología, los factores involucrados y los mecanismos de resistencia durante una epidemia que se presentó durante el periodo de realización del estudio. Los resultados fueron un factor decisivo para adecuar la estructura física y los recursos humanos de la Unidad de Cuidados Intensivos, contribuyendo a mejorar la calidad de atención de los derechohabientes.¹⁹

Como resultado de su evolución natural, las bacterias pueden perder o adquirir genes que les permiten adaptarse al medio ambiente. Un ejemplo es la aparición de *S. aureus* con resistencia a la meticilina, que antes sólo se encontraba en los hospitales. Esta bacteria puede causar infecciones que implican un riesgo para la salud y la vida.

Durante la realización de una estancia posdoctoral en el Colegio de Medicina de Baylor y el Hospital de Niños de Texas, participamos en el estudio de esta bacteria y sus repercusiones clínicas; los resultados se difundieron de manera extensa en la literatura internacional y han sido aplicados en la elaboración de guías de tratamiento de asociaciones médicas de varios países.^{20,21}

La infección del oído medio, conocida como otitis media aguda, constituye el motivo más frecuente por la que un niño requiere antibióticos; por tanto, el conocimiento sobre el tipo de bacteria que la ocasiona y su porcentaje de resistencia, es trascendental en la elaboración de guías de tratamiento y de vacunas para su prevención.

Para generar este conocimiento es necesario obtener una muestra de oído medio mediante la punción del tímpano del oído afectado, procedimiento que debe ser realizado por un especialista en otorrinolaringología. Con su colaboración, participamos en un estudio multicéntrico cuyos resultados permitieron actualizar la información sobre infecciones de oído medio en niños mexicanos.²²

En conjunto, las publicaciones realizadas en el área de resistencia bacteriana han sido referidas en más de 1200 ocasiones en la literatura internacional.

REFERENCIAS

1. RODRÍGUEZ-MORÁN, M., Guerrero Romero, F. "Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: A randomized double-blind controlled trial". *Diabetes Care* 2003; 26(4), pp. 1147-1152.
2. GUERRERO-ROMERO, F., Rodríguez-Morán, M. "Magnesium improves the beta-cell function to compensate variation of insulin sensitivity: Double-blind, randomized clinical trial". *Eur J Clin Invest* 2011; 41(4), pp. 405-410.
3. GUERRERO-ROMERO, F. *et al.* "Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial". *Diabetes Metab* 2004; 30(3), pp. 253-258.
4. GUERRERO-ROMERO, F. *et al.* "Oral magnesium supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and hypomagnesaemia: A double-blind placebo-controlled randomized trial". *Diabetes Metab* 2015; 41(3), pp. 202-207.
5. GUERRERO-ROMERO, F. *et al.* "Hypomagnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: A 10-year follow-up study". *Eur J Clin Invest* 2008; 38(6), pp. 389-396.
6. VERONESE, N. *et al.* "Effect of magnesium supplementation on glucose metabolism in people with or at risk of diabetes: A systematic review and me-

- ta-analysis of double-blind randomized controlled trials”. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70(12), pp. 1354-1359.
7. MAZIDI, M., Rezaie, P., Banach, M. “Effect of magnesium supplements on serum C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis”. *Arch Med Sci* 2018; 14(4), pp. 707-716.
 8. SONG, Y., He, K., Levitan, E. B., Manson, J. E., Liu, S. “Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized double-blind controlled trials”. *Diabet Med* 2006; 23(10), pp. 1050-1056.
 9. SIMENTAL-MENDÍA, L. E., Rodríguez-Morán, M., Guerrero-Romero, F. “The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects”. *Metab Syndr Relat Disord* 2008; 6(4), pp. 299-304.
 10. GUERRERO-ROMERO, F. *et al.* “The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp”. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(7), pp. 3347-3351.
 11. NAVARRO-GONZÁLEZ, D. *et al.* “Triglyceride-glucose index (TYG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort”. *Prev Med* 2016; 86, pp. 99-105.
 12. LEE, J. W., Lim, N. K., Park, H. Y. “The product of fasting plasma glucose and triglycerides improves risk prediction of type 2 diabetes in middle-aged Koreans”. *BMC Endocr Disord* 2018; 18(1), p. 33.
 13. LEE, S. H. *et al.* “Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: The Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study”. *PLoS One* 2014; 9(2), p. e90430.
 14. ZHANG, M. *et al.* “Cumulative increased risk of incident type 2 diabetes mellitus with increasing triglyceride glucose index in normal-weight people: The Rural Chinese Cohort Study”. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1), p. 30.
 15. ZHENG, R., Mao, Y. “Triglyceride and glucose (TYG) index as a predictor of incident hypertension: A 9-year longitudinal population-based study”. *Lipids Health Dis* 2017; 16(1), p. 175.
 16. JIAN, S., Su-Mei, N., Xue, C., Jie, Z., Xue-Sen, W. “Association and interaction between triglyceride-glucose index and obesity on risk of hypertension in middle-aged and elderly adults”. *Clin Exp Hypertens* 2017; 39(8), pp. 732-739.

17. SÁNCHEZ-ÍÑIGO, L. *et al.* “The TyG index may predict the development of cardiovascular events”. *Eur J Clin Invest* 2016; 46(2), pp. 189-197.
18. PAZHOGHAN, A., Rezaee Moradali, M., Pazhohan, N. “Association of first-trimester maternal lipid profiles and triglyceride-glucose index with the risk of gestational diabetes mellitus and large for gestational age newborn”. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017:1-9.
19. MARTÍNEZ-AGUILAR, G. *et al.* “Outbreak of Nosocomial Sepsis and Pneumonia in a Newborn Intensive Care Unit by Multiresistant Extended-Spectrum B Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: High Impact on Mortality”. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22(11), pp. 725-728.
20. MARTÍNEZ-AGUILAR, G. *et al.* “Clindamycin treatment of invasive infections caused by community acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in children”. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 7(7), pp. 593-598.
21. MARTÍNEZ-AGUILAR, G. *et al.* “Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children”. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(8), pp. 701-706.
22. MACÍAS PARRA, M. *et al.* “Bacterial etiology and serotypes of acute otitis media in Mexican children”. *Vaccine* 2011; 29(33), pp. 5544-5549.

Unidad de Investigación Médica en Inmunología

Francisco A. Blanco Favela y Juan Antonio Giménez Scherer

La Unidad de Investigación Médica en Inmunología (UIMI) se fundó en 1992, junto con la reconstrucción del Centro Médico Nacional Siglo XXI, después del terremoto del 19 de septiembre de 1985 en la Ciudad de México.

Antes del sismo estaba la División de Inmunología de la antigua Unidad de Investigación Biomédica del Instituto Mexicano del Seguro Social en el primer Centro Médico Nacional. En 1984 se creó la Unidad de Investigación Biomédica en Inmunología, conformada por el grupo del doctor Roberto Kretschmer Schmid, el cual estaba integrado por los doctores Martha López Osuna, Jorge Arellano Blanco, María Guadalupe Rico Rosillo y Álvaro Aguilar Setien, quienes habían estado trabajando juntos desde que se originó la División de Inmunología de la Unidad de Investigaciones Biomédicas.

Después del gran temblor del 19 de septiembre de 1985, la Unidad de Investigación Biomédica en Inmunología se refugió en la Unidad de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México a cargo del doctor Ruy Pérez Tamayo. Originalmente, las instalaciones de la Unidad fueron compartirlas por dos grupos de investigación: el del doctor Roberto Kretschmer y el del doctor Armando Isibasi. Sin embargo, después de la reconstrucción del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en 1992, se creó la Unidad de Investigación Médica en Inmunología en el Hospital de Pediatría.

A partir de su creación, la Unidad de Investigación Médica en Inmunología ha tenido tres jefes: los doctores Roberto Kretschmer Schmid (desde la fundación de la Unidad, hasta que él falleció, en el año 2005), María Guadalupe Rico Rosillo (encargada de la UIMI durante los meses de marzo a octubre de 2005, mientras se designaba al nuevo encargado) y Francisco Antonio Blanco Favela (del año 2005 a la fecha).

La línea de investigación del grupo del doctor Roberto Kretschmer consistía básicamente (como él mismo lo escribió) en encontrar las razones de por qué se presenta una inmunodeficiencia selectiva y transitoria que, aparentemente, acompaña y quizás permite el efecto invasivo y las posibles propiedades antiinflamatorias de la amiba como explicación de la exigua inflamación que suele acompañar a la invasión hepática y la consecuente falta de cicatrización que caracteriza a los casos curados de abscesos hepáticos amebianos. La hipótesis en la cual giraban estas investigaciones era que la amiba es capaz de producir alguna sustancia que le permite evadir la respuesta inmunológica, y encontraron que el medio de cultivo de las amibas es capaz de inhibir la locomoción de los monocitos, al cual se le denominó factor inhibidor de la locomoción de los monocitos (FILM). Ante estas evidencias, el grupo pasó los siguientes años tratando de purificar este factor de los cultivos axénicos.

Finalmente, encontraron un pentapéptido, el cual secuenciaron y, posteriormente, realizando experimentos, encontraron el grupo farmacóforo, que corresponde a los últimos tres aminoácidos del pentapéptido. Una vez establecido el FILM, las investigaciones se desarrollaron en dos sentidos: primero, en establecer su mecanismo de acción, donde encontraron que el FILM es capaz de desregular la expresión de quimocinas proinflamatorias y altera la expresión de genes relacionados con inflamación, angiogénesis, neuroprotección y citocinas que participan en la recuperación de lesiones; y segundo, sus posibles aplicaciones como un probable antiinflamatorio, donde encontraron que *in vivo*, el FILM es una molécula con capacidad para disminuir el proceso inflamatorio en un modelo de artritis inducida en ratón. Este péptido está patentado a nivel nacional e internacional, y se espera que forme parte del cuadro básico de medicamentos del IMSS como un antiinflamatorio.

Actualmente, el doctor Raúl Silva García está tratando de encontrar el mecanismo de acción de este péptido en la respuesta inmunológica, y se continúa determinando las capacidades antiinflamatorias en modelos animales de fracturas, lesión traumática de médula espinal, formación de bridas en cirugía cardíaca y cicatrización, así como en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Paralelamente, el doctor Jorge Arellano Blanco comenzó una línea de investigación de este grupo relacionada con la susceptibilidad genética a diversas enfermedades. Además, durante muchos años realizó la tipificación de las moléculas de histocompatibilidad HLA para los trasplantes que se realizaron en el IMSS, y posteriormente se transfirió esta tecnología a los Bancos Centrales de Sangre del IMSS.

En esta línea, encontraron una asociación entre la expresión de la molécula de histocompatibilidad HLA-DR3 y la formación del absceso hepático amebiano. Actualmente, la doctora Martha Pérez Rodríguez investiga las diferencias génicas entre los haplotipos compatibles de receptor y donador, a fin de determinar las causas moleculares de los rechazos de trasplantes alogénicos con la finalidad de garantizar una disminución en la frecuencia de los rechazos.

El grupo está estudiando también la familia de los genes MIC, TNF, Hsp70 en cáncer y lesiones precursoras de cáncer gástrico y cervicouterino que pudieran servir como marcadores pronósticos de estas enfermedades.

Junto con ellos, el doctor Álvaro Aguilar Setien conformó la línea de investigación de virología en la Unidad, enfocada en el estudio de la rabia. La enfermedad está casi erradicada de México y los ciclos de contagio urbano y terrestre rotos, pero el virus rábico persiste en los murciélagos-vampiro (*Desmodus rotundus*) y en otra fauna silvestre del país.

El grupo del doctor Aguilar ha hecho contribuciones científicas al campo, entre ellas la descripción de un virus rábico en zorrillos de un nuevo grupo intermedio pero divergente del virus de los perros y vampiros, y el descubrimiento del virus Lleida, un lisavirus pariente lejano del virus de la rabia.

Actualmente, el doctor Aguilar y su grupo realizan investigaciones para el desarrollo de una vacuna de ADN desnudo contra la rabia que, aunque erradicada, traería como consecuencias directas abaratar las campañas de vacunación de animales domésticos y la vacunación de fauna silvestre.

En 1994, las inquietudes del grupo de investigadores estaban relacionadas con el desarrollo de las enfermedades autoinmunes, en particular el lupus eritematoso sistémico, enfermedad reumática autoinmune que se presenta con mayor frecuencia en mujeres en edad reproductiva y que, durante el embarazo, puede activar o exacerbar la enfermedad. La etiología de la enfermedad aún se desconoce, aunque se ha asociado con factores ambientales, genéticos y hormonales, entre éstos la prolactina, que pareciera tiene un papel importante.

En esa época había información controversial acerca de si la hiperprolactinemia se asocia con la actividad de la enfermedad en el lupus, y el grupo investigador determinó que entender el comportamiento de la PRL podría orientar hacia el origen de la enfermedad, o bien controlar mejor la actividad del fenómeno de autoinmunidad.

En esta línea de investigación, realizamos dos estudios clínicos en adultos y niños, en los cuales describimos la asociación entre los niveles séricos de PRL e

hiperprolactinemia con la actividad de la enfermedad en los pacientes con lupus. Paralelamente, describimos los anticuerpos antiprolactina en este tipo de pacientes y sus implicaciones en la enfermedad.

Partiendo de la idea de que una mayor actividad de la enfermedad en los pacientes con lupus refleja más actividad del sistema inmunológico, encontramos que en los pacientes con lupus la presencia de PRL (hiperprolactinemia) aumenta la proliferación de los linfocitos T y B, y que los linfocitos B en presencia de prolactina, producen más autoanticuerpos.

Con base en estos resultados, decidimos estudiar los mecanismos a través de los cuales la prolactina participa en la regulación de la actividad del sistema inmunológico, en particular en la mediada por las células T reguladoras. Con los trabajos de la doctora María Victoria Legorreta Haquet (que estuvo en estancia posdoctoral en Glaxo Smith Kline, Cambridge, Ma., Estados Unidos) encontramos que las células T reguladoras expresan constitutivamente el mensajero del receptor de prolactina y que en estas células su efecto regulador se inhibe en presencia de prolactina.

Estos hallazgos nos han dado una posible explicación de cómo el estado hiperprolactinéxico en los pacientes con lupus podría estar favoreciendo la mayor actividad de la enfermedad.

En el año 2005 se reincorporó a la UIMI la doctora Karina Chávez Rueda (después de su estancia posdoctoral en el University College of London), quien abordó esta línea de investigación de la PRL desde la perspectiva de la respuesta de los linfocitos B, utilizando modelos de ratón que desarrollan una enfermedad similar a lupus eritematoso sistémico. Se encontró que la hiperprolactinemia en los ratones que desarrollan lupus exacerba la enfermedad. Más adelante, demostramos que los linfocitos B expresan el receptor para la prolactina dependiendo de su estado de diferenciación, y la interacción de la prolactina con su receptor en los diferentes estadios de desarrollo de los linfocitos B participa en el proceso de maduración.

Actualmente sabemos que la prolactina es capaz de “rescatar” de la apoptosis a los linfocitos B autorreactivos en los ratones que desarrollan lupus y que son causantes de la enfermedad. Continuamos explorando la participación de esta hormona del sistema endocrino en la respuesta inmunológica, y especialmente como un mecanismo que explique los procesos de activación del sistema inmunológico en los pacientes con enfermedades autoinmunes, en particular con lupus eritematoso sistémico.

Al mismo tiempo, con el ingreso a la Unidad del doctor Luis Chávez Sánchez en el año 2005, conformamos otra línea de investigación basada en la respuesta inmunológica en la enfermedad cardiovascular, en particular en el desarrollo de la aterosclerosis.

La aterosclerosis es la principal causa de muerte a nivel nacional y constituye un problema creciente que explica más de un tercio del total de las muertes registradas en los últimos años. Recientemente se supo que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica en la que participan células del sistema inmunológico innato, como monocitos y macrófagos. Nuestra investigación se dirigió a que la aterosclerosis es una enfermedad autoinflamatoria en la cual el antígeno que dispara y mantiene esta inflamación, es la lipoproteína de baja densidad oxidada que, a través de los receptores “scavenger” y receptores tipo Toll en el macrófago, favorece el estado de inflamación crónica.

Hasta ahora hemos encontrado que, efectivamente, los receptores tipo Toll 2 y 4 reconocen a la LDL oxidada y activan tanto a monocitos como a macrófagos provenientes de sujetos sanos, y que esta activación vía receptores tipo Toll con oxLDL, dispara la secreción de citocinas proinflamatorias e incrementa la expresión de HLA-DR y CD86, sugiriendo que la oxLDL es capaz de iniciar la respuesta inflamatoria que se observa en la enfermedad aterosclerosa.

Además, con el conocimiento de que los monocitos son una población heterogénea, hemos sido capaces de definir que los monocitos “intermedios” y los “no clásicos” son los principales productores de las citocinas proinflamatorias TNF- α e IL-6 en respuesta a la lipoproteína de baja densidad oxidada vía receptores tipo Toll.

Así, desde su conformación, la Unidad de Investigación Médica en Inmunología ha desarrollado una cultura de la investigación a través de diferentes estudios, tratando de encontrar respuestas a los diferentes problemas abordados de acuerdo con el momento histórico.

Al principio se investigó la respuesta inmunológica a la amiba, y después, diversificándose, se analizaron desde la susceptibilidad genética en enfermedades como cáncer gástrico y virus del papiloma humano, hasta las enfermedades autoinmunes y la aterosclerosis. Actualmente contamos con una base de investigadores jóvenes que permiten pensar que la UIMI podrá continuar evolucionando.

Unidad de Investigación Biomédica en Inmunología e Infectología La Raza

Vilma Carolina Bekker Méndez

La Unidad de Investigación Biomédica en Inmunología e Infectología (UIMI) comenzó sus trabajos en julio de 1998 a cargo del doctor César González Bonilla, en el segundo piso del Hospital de Infectología Centro Médico Nacional La Raza, pero en el año 2004 fue reubicada en un área acondicionada en el antiguo Banco de Sangre de La Raza.

Debido a la pandemia de influenza que azotó a México en abril del año 2009, la Unidad interrumpió sus actividades de investigación para responder y apoyar en el diagnóstico molecular de los casos de influenza, y en septiembre del año 2011 reanudó actividades de investigación, quedando como jefa de la Unidad la doctora Vilma Carolina Bekker Méndez. En esta nueva etapa, la Unidad continúa trabajando con las prioridades y lineamientos de la Coordinación de Investigación en Salud, cuyo objetivo principal es fortalecer el vínculo entre la investigación y la atención de la salud de los derechohabientes.

La Unidad imparte cursos monográficos anuales de Inmunología y Biología molecular, como parte de los cursos impartidos a los médicos residentes del Hospital de Infectología, y colabora con otras instituciones para titulación en licenciatura, maestría, especialidad y doctorado: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores de Iztacala, Programa de Residencia en Neuropsicología Clínica, de la maestría en Psicología; Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina en la División de Estudios de Posgrado; Instituto Politécnico Nacional, Universidad Tecnológica de Tecámac y Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Cuajimalpa.



PERSONAL Y ACTIVIDADES ACADÉMICAS DE LA UIMII

Jefa de la Unidad de Investigación: doctora Vilma Carolina Bekker Méndez.

Investigadores asociados: doctores Emiliano Tesoro Cruz
y Norma Angélica Oviedo de Anda.

Técnicos en investigación: doctor Francisco Xavier Guerra Castillo,
QFB Mónica Patricia Ortiz Maganda, M en C Cecilia Rosel Pech.

Químicos clínicos: doctora Charmina Aguirre Alvarado,
M en C Alicia Ocaña Mondragón.

Auxiliares de laboratorio: TLC Rafael Fuentes García,
TLC Nayeli Cabrera Velázquez.

Auxiliares de limpieza e higiene: Fernando Rodrigo Cárdelas Velásquez,
Susana Araceli Mendoza Domínguez.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN Y PROTOCOLOS QUE SE DESARROLLAN EN LA UNIDAD

Las principales líneas de investigación, que han sido pilar y base de la Unidad en esta nueva etapa, son: leucemias pediátricas, regulación transcripcional, vectores útiles para transporte de genes terapéuticos y la nueva línea de investigación: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La Unidad ha logrado obtener financiamientos importantes en temas prioritarios de salud apoyados por el Fondo de Investigación (FIS) del IMSS y por el CONACYT.

Leucemias pediátricas

Responsable: doctora V. Carolina Bekker Méndez.

Actualmente, la incidencia de leucemias en México es de las más altas mundialmente; de ahí nace la necesidad de crear en la Unidad protocolos que identifiquen la prevalencia de las translocaciones y/o rearrreglos genéricos en niños con leucemia aguda linfoblástica que se atienden en hospitales públicos en la Ciudad de México.^{1,2}

Para el protocolo de detección de translocaciones relevantes por PCR en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica, se incluyeron ocho hospitales nacionales: Hospital General CM La Raza, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, Hospital General de México, Hospital Pediátrico Moctezuma, Hospital Juárez de México, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y Hospital Regional No. 1 Carlos MacGregor.

El objetivo principal fue establecer una red de colaboración para la investigación que busca las causas de la leucemia infantil, red organizada y conformada por el doctor Juan Manuel Mejía Aranguré, de la Coordinación de Investigación en Salud IMSS. Se le denominó Grupo Interinstitucional para la identificación de las causas de leucemia en niños o, por sus siglas en inglés: MIGICCL (Mexican Inter-institutional Group for the Identification of the Causes of Childhood Leukemia). A la fecha se sigue colaborando en diferentes aspectos de biología molecular, nutrición y ambiente.

De este trabajo conjunto se han generado 15 publicaciones internacionales y tres capítulos en libros en inglés. Es importante mencionar que los resultados de-

rivados de las translocaciones se proporcionan al médico tratante. La adecuación y la estandarización de detección de la técnica se implementó en la Unidad: se llevan un total de 800 muestras de leucemia analizadas hasta el momento.

*Regulación transcripcional del gen *Catsper 1* determinante de la movilidad del espermatozoide*

Responsable: doctora Norma Angélica Oviedo de Anda.

Recientemente se clonaron los genes *Catsper 1* al 4 (*Cation sperm*) específicos de células germinales masculinas que expresan para el canal de Ca^{2+} *Catsper*, localizado en la región principal del flagelo de los espermatozoides en mamíferos. La actividad de este canal es esencial para la hiperactivación flagelar del espermatozoide, que permite la penetración de la zona pelúcida del óvulo para la fertilización.

Nuestro grupo de investigación realizó la clonación de los promotores de *Catsper 1* murino y de humano; estos promotores fueron modificados para realizar versiones con diferentes longitudes y mutaciones puntuales para su caracterización molecular.³ Por otra parte, se analizó el efecto de diferentes factores transcripcionales específicos: Sox9 y Sox5, como reguladores positivos del promotor *Catsper 1* murino *in vitro*, y su efecto sinérgico al coexpresarse; esto se revierte al mutagenizar uno de tres sitios SOX en el promotor *Catsper 1*.⁴

Durante esta investigación se realizó la observación de que el promotor clonado en antisentido exhibe también una fuerte actividad transcripcional, de manera que se caracterizó el promotor de *Catsper 1* como un promotor bidireccional.

Se identificó el ARN mensajero que se transcribe de manera divergente al gen *Catsper 1*, y se clonó el transcrito de 1.4 kb de longitud. Éste no contiene un marco de lectura extenso que produzca una proteína; esto se demostró por la transcripción-traducción acoplada *in vitro*. Este transcrito se caracterizó como un ARN largo no codificante, y se encontró que permanece en el núcleo de células germinales. Fue caracterizado como el nuevo gen *Catsper 1au*.⁵ Este nuevo ARN largo no codificante está siendo caracterizado en su función como un posible regulador del gen *Catsper 1*, mediante su silenciamiento y RNAseq análisis en la línea celular GC1spg de espermatogonias murinas.

El promotor *Catsper 1* de humano también ha sido analizado, y en éste se han encontrado sitios CRE para los factores transcripcionales CREB1 y CREM, que se expresan durante la espermatogénesis.

Se ha observado también un efecto positivo con la sobreexpresión del gen *creb1* para activar la transcripción del promotor *Catsper 1*.⁶ Por otra parte, el gen *SRY* (factor determinante de la diferenciación de testículo) de la familia *Sox*, reconoce secuencias del ADN dentro del promotor de *Catsper 1* humano. *SRY* ejerce regulación positiva en la actividad transcripcional del promotor *Catsper 1*, y se ha demostrado su unión a sitios *SRY*.

Estos estudios experimentales han contribuido al conocimiento y entendimiento de la regulación del promotor de los genes *Catsper 1* murino y de humano, así como del ARN largo no codificante, *Catsper 1au*.

Vectores ADN útiles para el transporte de genes terapéuticos dirigidos hacia el cerebro administrados intranasal y ocularmente

Responsable: doctor Emiliano Tesoro Cruz.

En la Unidad de investigación se emplean técnicas de biología molecular e ingeniería genética para la manipulación de genes de importancia médica. Nuestro interés radica en un tema prioritario de salud: la depresión.

Se analizan los polimorfismos del gen *TPH* considerados de riesgo para desarrollar depresión mayor en la población de pacientes con VIH. También se usan modelos murinos, así como conejos, y se inoculan vectores no virales, plásmidos que expresan la proteína verde fluorescente (GFP) y rojo rubí (RFP), entre otros.

Recientemente reportamos la funcionalidad y eficacia de un vector no viral, plásmido (PIRES-hrGFP-1a), el cual se administró intranasalmente (In-Na) a ratones. Los resultados obtenidos indicaron que el plásmido administrado fue capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, alcanzar al cerebro a través de vías nerviosas, diseminarse, transfectar y expresar la GFP en bulbo olfatorio, hipocampo, corteza frontal y tallo cerebral.⁷ Esta base permitió clonar el *gen Tph2 murino* en PIRES-hrGFP-1a. La importancia del *gen Tph2* radica en que codifica para la triptófano 5 hidroxilasa tipo 2, enzima limitante para la síntesis de serotonina (5HT) a nivel cerebral.⁸ Se administró en ratones CD1, y se observó claramente el recombinante exógeno Tph2-FLAG en el hipotálamo, amígdala y tallo cerebral, principalmente en el rafe dorsal y medial. La producción de este recombinante exógeno en el tallo cerebral, permite dar el siguiente paso y proponer al vector no viral PIRES-hrGFP-1a como candidato para futuros estudios con fines terapéuticos dirigidos hacia el cerebro.

Determinación de la prevalencia de las variantes de correceptores CCR5 y CXCR4 en una población de pacientes mexicanos infectada con VIH

Responsable: doctor Francisco Xavier Guerra Castillo.

El descubrimiento de los correceptores CCR5 y CXCR4 ha permitido el desarrollo de nuevas terapias encaminadas a bloquear la entrada del virus. Los antagonistas de CCR5 poseen una afinidad específica a dicho correceptor; por tal motivo, la indicación para iniciar la terapia es conocer el tropismo viral. El tropismo del VIH-1 se ha asociado desde hace años con la patogénesis de la infección; por lo tanto, los ensayos fenotípicos son altamente usados para proveer información del tropismo viral en estudios clínicos controlados para evaluar la respuesta a los antagonistas de CCR5.

El objetivo principal es evaluar en la población derechohabiente los mecanismos de diversidad viral, la patogénesis, el análisis intrasujeto de la evolución viral y la dinámica de las poblaciones virales minoritarias.

Presencia de mutaciones de resistencia en Gag y en la proteasa del VIH en pacientes mexicanos no experimentados a terapia antirretroviral del Hospital de Infectología Daniel Méndez Hernández CMN La Raza

Responsable: doctora Vilma Carolina Bekker Méndez.

Los inhibidores de la proteasa (IP) están entre los fármacos antirretrovirales más utilizados en el tratamiento de la infección por VIH; sin embargo, el fracaso terapéutico durante el tratamiento con IP sigue siendo un problema significativo.

La resistencia a los IP se desarrolla por la acumulación de mutaciones primarias y secundarias en la proteasa y en Gag. Se ha demostrado que las mutaciones en Gag en ausencia de mutaciones en la proteasa detectadas en pacientes no experimentados a TAR y experimentados, están asociadas con falla virológica. En México se han realizado pocos estudios de resistencia transmitida a fármacos, y se han centrado principalmente en la detección de mutaciones de resistencia en la RT y la PR. Amerita entonces determinar la presencia de resistencias transmitidas al Gag en nuestro país, lo cual sería de importancia para considerar la efectividad de los esquemas con IP en primera línea.

VISITA A LA UIMII DE LUC MONTAGNIER, PREMIO NOBEL DE MEDICINA 2008

En el año 2014 tuvimos el agrado de contar con la visita de Luc Montagnier, Premio Nobel de Medicina 2008 por el descubrimiento del VIH. Tuvimos el placer de que nos compartiera sus experiencias con buen humor. Platicando de estancias en el extranjero, recordó su friolenta estancia en el Instituto de Virología de Glasgow, Escocia (1963-1964), y cómo corría al laboratorio para ser el primero en llegar y encontrar la mesa de trabajo más próxima al calefactor, al que todos tenían que dispensar monedas para hacerle funcionar, y de esa manera poder disfrutar más de ese calorcito y no congelarse en el intento por realizar sus experimentos.



Doctores Bekker, Cariaga y Salamanca, con Luc Montagnier.

EQUIPO DE LA UIMII

Los miembros que conforman actualmente la Unidad de Investigación han encontrado la forma de evolucionar y reinventarse para poder enfrentar las nuevas necesidades y retos en salud. La Unidad sigue realizando grandes esfuerzos para aportar nuevas propuestas en la mejora de problemas de salud que inciden de manera directa en el derechohabiente.

REFERENCIAS

1. GUERRA-CASTILLO, F. X. *et al.* “Detección de translocaciones relevantes por PCR en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda”. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016; 54 (Supl 3), pp. S302-S308.
2. BEKKER-MÉNDEZ, V. C. *et al.* “Prevalence of gene rearrangements in Mexican Children with acute lymphoblastic leukemia: A population study-Report from the Mexican Interinstitutional group for the identification of the causes of childhood leukemia”.
3. MATA-ROCHA, M. *et al.* “Molecular cloning and analysis of the *Catsper 1* gene promoter”. *Mol Hum Reprod* 2013; 19(5), pp. 336-47, doi: 10.1093/molehr/gat003.
4. MATA-ROCHA, M. *et al.* “The transcription factors Sox5 and Sox9 regulate *Catsper 1* gene expression”. *FEBS Lett* 2014; 588(18), pp. 3352-3360, doi: 10.1016/j.febslet.
5. JIMÉNEZ-BADILLO, S. E. *et al.* “*Catsper 1* promoter is bidirectional and regulates the expression of a novel lncRNA”. *Sci Rep* 2017; 7(1), p. 13351, doi:10.1038/s41598-017-13867-2.
6. OVIEDO, N. *et al.* “Human *Catsper 1* Promoter Is Regulated by CREB1 and CREM Transcriptional Factors In Vitro”. *Arch Med Res* 2018 pii: S0188-4409(18)30361-8, doi: 10.1016/j.arcmed.2018.06.004.
7. OVIEDO, N. *et al.* “Intranasal Administration of a Naked Plasmid Reached Brain Cells and Expressed Green Fluorescent Protein, a Candidate for Future Gene Therapy Studies”. *Arch Med Res* 2017; 48, pp. 616-622.
8. CZESAK, M. *et al.* “Increased serotonin-1A (5-HT1A) autoreceptor expression and reduced raphe serotonin levels in deformed epidermal autoregulatory factor-1 (Deaf-1) gene knock-out mice”. *J Biol Chem* 2012; 287, pp. 6615-6627.

Unidad de Investigación Médica en Farmacología

*María Guadalupe Campos Lara, Fernando Calzada Bermejo,
Miguel Cervantes Alfaro, Christian Guerra Araíza,
María Adelina Jiménez Arellanes y Gabriela Morali de la Brena*

Sin pretender hacer una descripción exhaustiva del trabajo desarrollado, con diferentes enfoques, en el área de la Farmacología en las diferentes épocas del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), a continuación se presenta una breve reseña histórica de las principales líneas de investigación desarrolladas y las aportaciones al conocimiento realizadas por algunos de los investigadores a través de su trabajo científico en esta área.

ANTECEDENTES

La investigación científica en el IMSS ha estado presente desde su fundación en 1943, gracias al interés de algunos médicos por aprovechar la riqueza de la información disponible a partir de la atención médica institucional. En forma gradual, en los años 1950 y posteriores se fueron desarrollando grupos importantes de investigación en los Hospitales Generales, de Ginecología, de Obstetricia y de Oncología.

En particular, la investigación en el campo de la Farmacología ha estado ligada a la práctica médica y, sin embargo, no fue sino hasta 1966, con el establecimiento formal del Departamento de Investigación Científica en el Centro Médico Nacional del IMSS, que se conformaron grupos de investigación, entre ellos la División de Farmacología, con amplias perspectivas de investigación en Toxicología, Farmacología experimental y Farmacología clínica.

Así, en sus inicios, con la jefatura de la División a cargo del doctor José Carranza Acevedo, en colaboración con los doctores Uriel Estrada Robles, Marcos Velasco Campos (jefe de la División de Neurofisiología), Augusto Bondani Guasti y Bertha Ortega, se abordaron diferentes temas, como la asociación entre

los anticonceptivos orales y la depresión, las acciones y los efectos de diversos fármacos (antidepresivos, sedantes, analgésicos, D-anfetamina) en el sistema nervioso central y, de manera especial, los fenómenos de dependencia a fármacos opioides y barbitúricos, así como algunos aspectos farmacológicos del abuso de drogas en México.

Hacia 1972, la División de Farmacología dejó de existir como tal, pero algunos investigadores, como los doctores Augusto Bondani, Bertha Ortega, Magdalena Olmedo y Héctor Ponce, se incorporaron a la División de Biología Molecular dirigida por el doctor Alfredo Gallegos. Ellos desarrollaron investigaciones en Farmacología experimental evaluando los efectos y los mecanismos de acción de diversas hormonas (oxitocina, prostaglandinas, andrógenos y progestinas) sobre la contractilidad uterina en modelos de “tejidos aislados”, *in vitro*, que también fueron utilizados, en colaboración con otros investigadores (como el doctor Xavier Lozoya), para el estudio de las características farmacodinámicas de los extractos acuosos y alcohólicos de algunas plantas.

Adicionalmente, dado que en esa época la directriz de la investigación en salud, incluida la farmacológica, marcaba el interés por disminuir la alta tasa de natalidad en México, el doctor Alfredo Gallegos lideró la investigación sobre principios activos de plantas con posible aplicación en ginecología y control de la fertilidad, como el zoapatle, “medicina de mujer” (*Montanoa tomentosa*).

La caracterización farmacológica del zoapatle fue objeto de una serie de estudios a principios de los años 1980, en los que participaron, bajo la dirección del doctor Héctor Ponce, los doctores Nieves Pedrón, Antonio Valencia, Emilia Azpeitia y María G. Campos, con el apoyo de Teodoro Villanueva, que dieron lugar a numerosas publicaciones.

Antes de 1985, el Departamento de Investigación Científica, que luego tomó el nombre de Unidad de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional, tenía su sede en un edificio de dos pisos donde se concentraban la mayor parte de los laboratorios que conformaron diversas Divisiones de investigación. Adicionalmente, las instalaciones de la Unidad de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional se extendieron al Edificio B de la Subdirección General Médica, donde quedaron ubicadas las oficinas de la Coordinación de Investigación y la División de Investigación en Inmunología, a cargo del doctor Jesús Kumate y posteriormente del doctor Armando Isibasi (sexto piso), así como la División de Investigación en Nutrición, a cargo del doctor Silvestre Frenk, y los laboratorios de los doctores Carlos Kubli Garfias, Miguel Cervantes Alfaro,

Gabriela Morali y Magdalena Olmedo (jubilada del IMSS antes de 1985), quienes formaban parte de la División de Neurociencias (séptimo piso).

Después del sismo de 1985, que dañó drásticamente varias de las instalaciones del Centro Médico Nacional, los investigadores se vieron en la necesidad de acudir a sus colegas de otras instituciones, como la UNAM, la UAM, etc., a fin de disponer de espacios y facilidades administrativas para dar continuidad a las actividades de investigación que se vieron interrumpidas, luego de meses o años de desarrollo, por dicho evento.

Esta etapa, incluyendo la recuperación de sus equipos y material de laboratorio, constituyó un gran reto para los investigadores; no obstante, la productividad no se detuvo y se establecieron y enriquecieron las relaciones con otros grupos de investigación fuera del Instituto, que compartieron generosamente su espacio y sus recursos. Esto permitió que, poco a poco, se restablecieran las actividades de investigación y se desarrollaran proyectos nuevos.

En particular, los investigadores adscritos a la División de Biología Molecular se trasladaron a la Facultad de Veterinaria, mientras que los investigadores de la División de Neurociencias fueron recibidos en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. De estos dos grupos de investigadores (como se describe más adelante) surgiría una nueva unidad de investigación: la Unidad de Investigación Médica en Farmacología.

Como cualquier crisis, el sismo de 1985 resultó ser también una oportunidad para el cambio y la reestructuración de la investigación en el Instituto. Es así como desaparecieron las anteriores Divisiones de Investigación y se formaron las Unidades de Investigación Médica, que ya no volverían a concentrarse en un mismo edificio independiente de las unidades de Atención Médica, sino que tendrían asignadas instalaciones dentro de los hospitales del nuevo Centro Médico Nacional, al que llamarían Siglo XXI, del Hospital de Ginec Obstetricia 4 y del Centro Médico Nacional La Raza.

Los trabajos de reconstrucción y la generación de las condiciones adecuadas para el regreso de los investigadores, requirieron varios años de trabajo y negociaciones; fue entre 1991 y 1992 que los investigadores fueron regresando a su sede original: el Centro Médico Nacional Siglo XXI.

LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN FARMACOLOGÍA

Antes de que los investigadores de las Divisiones de Biología Molecular y Neurociencias se reincorporaran a las instalaciones del IMSS, las autoridades del Instituto decidieron formar la Unidad de Investigación Médica en Farmacología, agrupando a los investigadores de estas Divisiones bajo la dirección del doctor Héctor Ponce Monter, dado que diversos aspectos conceptuales y metodológicos de las actividades de investigación de estos grupos coincidían en temas relevantes motivo de estudio desde las perspectivas de la Farmacología.

Así, la doctora Bertha Ortega, con trabajos sobre monoaminas; el doctor José Miguel Cervantes, con formación y experiencia en neurofarmacología y líneas de investigación sólidas sobre efectos de esteroides en el sistema nervioso central y neuroprotección en isquemia cerebral; las doctoras María Luisa Cruz Rueda y Gabriela Morali, con amplia experiencia en los efectos de esteroides gonadales sobre el cerebro y tejidos periféricos; el doctor Antonio Valencia, con trabajos sobre hormonas esteroides y sulfatasas; el doctor Héctor Ponce, con amplio conocimiento del abordaje farmacológico *in vitro* de las acciones de compuestos sobre músculo liso; y Laura de la Torre, Martha Reynoso, Rodrigo Ruelas, Teodoro Villanueva y Josefa Vargas, cuya colaboración con los investigadores fue fundamental para el desarrollo de sus proyectos, quedaron adscritos a dicha Unidad de Investigación Médica en Farmacología.

Asimismo, durante el periodo de 1985 a 1987, se incorporaron a la Unidad dos investigadoras: la doctora María Guadalupe Campos Lara, ex becaria del IMSS con formación y experiencia en inmunofarmacología del asma; y la M en C Martha V. Oropeza, también ex becaria del Instituto, quien abordaría la evaluación de los mecanismos de acción tanto de agonistas de receptores como de principios activos o extractos de plantas medicinales sobre el músculo liso de diferentes órganos mediante modelos experimentales *in vitro*.

Posteriormente, ya en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, ingresaron a la Unidad los doctores José Antonio Palma Aguirre, con experiencia en control de calidad de medicamentos, y Alejandro Antonio Nava Ocampo (por un periodo relativamente breve), con la perspectiva de realizar estudios de farmacología clínica.

De este modo, al regresar al Centro Médico Nacional Siglo XXI, las principales líneas de investigación que se desarrollaban en la UIM en Farmacología eran las siguientes: modelos experimentales de asma, hipertensión y diabetes mellitus;

farmacología del músculo liso; farmacocinética; farmacodinamia; farmacoepidemiología (farmacovigilancia y farmacoeconomía), y efectos neuroprotectores de esteroides neuroactivos en contra del daño por isquemia cerebral.

Cabe señalar que en marzo del año 2002, el doctor Héctor Ponce terminó su ciclo laboral en el Instituto y, por lo tanto, acabó su gestión como jefe de la Unidad. A partir de entonces, y hasta fines del año 2014, la jefatura de la Unidad fue ocupada por la doctora María Guadalupe Campos Lara, y a partir del año 2015, por la doctora Gabriela Morali de la Brena.

Hacia el año 2008 se incorporó a la Unidad el doctor Christian Guerra Araiza, interesado en el estudio de los mecanismos moleculares de daño cerebral en el envejecimiento y el asociado a enfermedades crónico-degenerativas, en particular en la enfermedad de Alzheimer y el daño por exposición a ozono, y los efectos neuroprotectores de esteroides sintéticos (tibolona).

La línea de investigación comenzada por el doctor José Miguel Cervantes sobre neuroprotección en isquemia cerebral, fue continuada en colaboración con la doctora Gabriela Morali, analizando parámetros celulares del daño cerebral y del efecto neuroprotector o promotor de la plasticidad cerebral, de los tratamientos administrados (población neuronal remanente en áreas selectivamente vulnerables a la isquemia, como el hipocampo y la corteza cerebral, citoarquitectura neuronal, características de la reacción glial, presencia de proteínas restrictivas de la plasticidad neuronal, neurogénesis, etc.) y parámetros de las funciones cognitivas integradas en esas áreas cerebrales, en pruebas de orientación, aprendizaje y memoria espaciales.

LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN FARMACOLOGÍA DE PRODUCTOS NATURALES

A partir del año 2011, la UIMF inició una nueva etapa, pues a partir de esa fecha se enriqueció con la incorporación de los doctores Fernando Calzada Bermejo y María Adelina Jiménez Arellanes, quienes habían estado adscritos a la Unidad de Investigación Médica en Farmacología de Productos Naturales (UIMFPN), donde desarrollaron, en colaboración con otros investigadores, como los doctores Mariana Meckes (originalmente jefa de esa Unidad), Roberto Cedillo Rivera, Javier Torres y Salvador Said, entre otros, a partir de 1993, estudios sistemáticos de la flora medicinal mexicana, incluyendo estudios fitoquímicos y farmacológicos de

plantas con actividades antibacteriales, antiprotozoarias, antiespasmódicas, antimicobacteriales y antiinflamatorias, y más recientemente, plantas con actividad diurética, hipoglucemiante y restrictivas del desarrollo de linfoma, así como estudios de relación estructura-actividad de principios activos de origen herbolario.

Esta diversidad de formación, experiencia profesional e interés en diversos campos del conocimiento de los investigadores, ha sido clave para que en el curso del tiempo se hayan abordado en la Unidad diferentes aspectos de la investigación en Farmacología.

A continuación se describen algunos de los temas motivo de investigación, y se ofrecen ejemplos representativos de las contribuciones al conocimiento que han dado lugar a publicaciones en revistas científicas.

1. Mecanismos de acción de hormonas, fármacos agonistas y contaminantes ambientales sobre la actividad contráctil del músculo liso en condiciones normales o en presencia de condiciones fisiopatológicas, como diabetes, hiperreactividad bronquial o asma, mediante modelos experimentales *in vitro* (doctores Héctor Ponce, María G. Campos, Martha V. Oropeza y José Antonio Palma).¹⁻⁴
2. Características farmacocinéticas de fármacos en seres humanos. Optimización de métodos para la evaluación de concentraciones plasmáticas de fármacos en seres humanos (doctores María G. Campos, Martha V. Oropeza y José Antonio Palma).^{5,6}
3. Regulación hormonal de los procesos de contractilidad del músculo liso en vías aéreas y tracto reproductor (doctores Héctor Ponce, María G. Campos y Martha V. Oropeza).^{7,8}
4. Caracterización farmacológica de fitofármacos, identificación, aislamiento, efectos farmacológicos de principios activos de origen herbolario (doctores Héctor Ponce y M. G. Campos).^{9,10}
5. Efectos neuroprotectores y promotores de plasticidad cerebral, de progesterona y algunos de sus metabolitos en contra el daño cerebral inducido por isquemia-anoxia (doctores Gabriela Morali y José Miguel Cervantes).¹¹⁻¹⁷
6. Mecanismos moleculares del daño cerebral en modelos experimentales de Alzheimer y por exposición a ozono; efectos neuroprotectores de esteroides sintéticos (tibolona) (doctor Christian Guerra Araiza).¹⁸⁻²²
7. Investigación farmacológica de especies vegetales de la flora medicinal mexicana. Tomando en cuenta que México es un país con gran diversidad herbolaria medicinal e información etnobotánica, los estudios de esta naturaleza

tienen especial importancia para la identificación de formulaciones farmacéuticas y principios activos con potencialidad de uso clínico (doctores Fernando Calzada y María Adelina Jiménez Arellanes).²³⁻³²

Como se deriva de lo anterior, el interés de la Unidad de Investigación Médica en Farmacología se ha centrado principalmente en la generación de conocimientos para sustentar de manera sólida propuestas como punto de partida o parte de estrategias que incidan en la prevención y el manejo clínico y terapéutico de problemas prioritarios de salud. El trabajo realizado y el desarrollo de las líneas de investigación actuales ponen en perspectiva la extensión de las actividades de investigación de la Unidad de Investigación Médica en Farmacología hacia la Farmacología Clínica.

Otro aspecto relevante y motivo de gran interés en la Unidad ha sido la formación de recursos humanos. En este sentido, cabe destacar que se han formado como maestros y doctores en Ciencias y como maestros en Ciencias Médicas un grupo numeroso de estudiantes que pertenecieron al programa de Formación de Recursos Humanos en Investigación del Instituto y cursaron sus estudios de posgrado en instituciones como la UNAM, la UAM y el IPN. La mayoría de ellos se han incorporado y desarrollado como investigadores independientes en diversas instituciones nacionales, algunos de ellos en el IMSS.

REFERENCIAS

1. CAMPOS, M. G., Segura, P., Vargas, M. *et al.* "Ozone-induced airway hyperresponsiveness to non-cholinergic system and other stimuli". *J Appl Physiol* 1992; 73, pp. 354-361.
2. CAMPOS, M. G., Oropeza, M. V., Lemus, A. E. *et al.* "The androgenic effect of norethisterone and 5-alpha-norethisterone on the contractile response of the rat vas deferens to methoxamine and serotonin". *Life Sci* 1999; 64, pp. 227-233.
3. OROPEZA, M. V., Ponce, H., Villanueva, T. *et al.* "Anatomical differences in uterine sensitivity to prostaglandin F2alpha and serotonin in non-pregnant rats". *Eur J Pharmacol* 2002; 446, pp. 161-166.
4. ZARAZÚA, A., González Arenas, A., Ramírez Vélez, G. *et al.* "Sexual Dimorphism in the Regulation of Estrogen, Progesterone, and Androgen Recep-

- tors by Sex Steroids in the Rat Airway Smooth Muscle Cells”. *Int J Endocrinol* 2016; 2016: 8423192; doi: 10.1155/2016/8423192. Epub 2016 Mar 24.
5. MORENO, J., Belmont, A., Campos, M. G. *et al.* “Pharmacokinetic study of carbamazepine and its carbamazepine 10,11-epoxide metabolite in a group of female epileptic patients under chronic treatment”. *Arch Med Res* 2004; 35, pp. 168-171.
 6. CAMPOS-LARA, M. G., Pinto, R., Oropeza, M. *et al.* “Optimization of a pravastatin quantification method using HPLC with ultraviolet detection in human serum for monitoring dyslipidemic patients”. *J Liq Chromatogr Relat Technol* 2008; 31, pp. 667-674.
 7. PERUSQUÍA, M., Hernández, R., Montaña, L. *et al.* “Inhibitory effect of sex steroids on guinea-pig airway smooth muscle contraction”. *Comp Biochem Physiol* 1997; 118, pp. 5-107.
 8. OROPEZA, M. V., Orozco, S., Ponce, H. *et al.* “Tofupill lacks peripheral estrogen-like actions in the reproductive tract”. *Reprod Toxicol* 2005; 20, pp. 261-266.
 9. CAMPOS, M. G., Oropeza, M., Torres Sosa, C. *et al.* “Sesquiterpenoids from antidiabetic *Psacalium decompositum* block ATP sensitive potassium channels”. *J Ethnopharmacol* 2009; 123, pp. 489-493.
 10. FERNÁNDEZ, J., Reyes, R., Ponce, H. *et al.* “Isoquercetin inhibits carbachol and leukotriene D4-induced contraction in guinea-pig airways”. *Eur J Pharmacol* 2005; 522, pp. 108-115.
 11. GONZÁLEZ-VIDAL, M. D., Cervera Gaviria, M., Escobar, A. *et al.* “Progesterone: Protective effects on the cat hippocampal neuronal damage due to acute global cerebral ischemia”. *Arch Med Res* 1998; 29, pp. 117-124.
 12. MORALÍ, G., Letechipía Vallejo, G., Montes, P. *et al.* “Post-ischemic administration of progesterone in rats exerts neuroprotective effects on the hippocampus”. *Neurosci Lett* 2005; 382, pp. 286-290.
 13. MORALÍ, G., Montes, P. “Neuroprotective effects of progesterone and allopregnanolone on long-term cognitive outcome after global cerebral ischemia”. *Restor Neurol Neurosci* 2011; 29, pp. 1-15.
 14. MORALÍ, G., Montes, P., González Burgos, I. *et al.* “Cytoarchitectural characteristics of hippocampal CA1 pyramidal neurons of rats, four months after global cerebral ischemia and progesterone treatment”. *Restor Neurol Neurosci* 2012; 30, pp. 1-8.
 15. ESPINOSA-GARCÍA, C., Viguera Villaseñor, R. M., Rojas Castañeda, J. C. *et al.* “Post-ischemic administration of progesterone reduces caspase-3 activation

- and DNA fragmentation in the hippocampus following global cerebral ischemia". *Neurosci Lett* 2013; 550, pp. 98-103.
16. ESPINOSA-GARCÍA, C., Aguilar Hernández, A., Cervantes, M. *et al.* "Effects of progesterone on neurite growth inhibitors in the hippocampus following global cerebral ischemia". *Brain Res* 2014; 1545, pp. 23-34.
 17. MONTES, P., Viguera Villaseñor, Morali, G. *et al.* "Progesterone treatment in rats after severe global cerebral ischemia promotes hippocampal dentate gyrus neurogenesis and functional recovery". *Neurosci Lett* 2018 (en revisión editorial).
 18. PINTO-ALMAZÁN, R., Calzada Mendoza, C. C., Guerra Araiza, C. *et al.* "Effect of chronic administration of estradiol, progesterone, and tibolone on the expression and phosphorylation of glycogen synthase kinase-3beta and the microtubule-associated protein tau in the hippocampus and cerebellum of female rat". *J Neurosci Res* 2012; 90, pp. 878-86; doi: 10.1002/jnr.22808. Epub 2011 Dec 20.
 19. FARFÁN-GARCÍA, E. D., Castillo Hernández, M. C., Pinto Almazán, R. *et al.* "Tibolone prevents oxidation and ameliorates cholinergic deficit induced by ozone exposure in the male rat hippocampus". *Neurochem Res* 2014; 39, pp. 1776-1786; doi: 10.1007/s11064-014-1385-0. Epub 2014 Jul 23.
 20. NERI-GÓMEZ, T., Espinosa Raya, J., Díaz Cintra, S. *et al.* "Tibolone modulates neuronal plasticity through regulating Tau, GSK3 β /Akt/PI3K pathway and CDK5 p35/p25 complexes in the hippocampus of aged male mice". *Neural Regen Res* 2017; 12, pp. 588-595; doi: 10.4103/1673-5374.205098.
 21. PINTO-ALMAZÁN, R., Segura Uribe, J. J., Soriano Ursúa, M. A. *et al.* "Effect of tibolone pretreatment on kinases and phosphatases that regulate the expression and phosphorylation of Tau in the hippocampus of rats exposed to ozone". *Neural Regen Res* 2018; 13, pp. 440-448; doi: 10.4103/1673-5374.228726.
 22. ESTRADA CRUZ, N. A., Almanza Pérez, J. C., Fortis Barrera, A. *et al.* "Acute administration of tibolone prevents oxidative stress in ovariectomized rats fed high-fat-and-fructose diet". *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018, agosto 14; doi: 10.1055/a-0659-9928 [Epub ahead of print].
 23. CALZADA, F., Alanís, A. D., Meckes, M. *et al.* "In vitro susceptibility of Entamoeba histolytica and Giardia lamblia to some medicinal plants used by the people of Southern México". *Phytother Res* 1998; 12, pp. 70-72.
 24. CALZADA, F., Yépez Mulia, L., Tapia Contreras, A. *et al.* "Evaluation of the antiprotozoal activity of neo-clerodane type diterpenes from Salvia polystachya

- against *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia*". *Phytother Res* 2010a; 24, pp. 662-665.
25. CALZADA, F., Solares Pascasio, J. I., Ordóñez Razo, R. M. *et al.* "Antihyperglycemic activity of the leaves from *Annona cherimola* Miller and rutin on alloxan-induced diabetic rats". *Pharmacogn Res* 2017a; 9, pp. 1-6; DOI: 10.4103/0974-8490.199781.
26. CALZADA, F., Juárez, T., García Hernández, N. *et al.* "Antiprotozoal, antibacterial and antidiarrheal properties from the flowers of *Chiranthodendron pentadactylon* and isolated flavonoids". *Pharmacogn Mag* 2017b; 13, pp. 240-244; doi: 10.4103/0973-1296.204564.
27. CALZADA, F., Solares Pascasio, J. I., Valdés, M. *et al.* 2018. "Antilymphoma potential of the ethanol extract and rutin obtained of the leaves from *Schinus molle* Linn". *Pharmacogn Res* 10 (2), pp. 119-123; doi: 10.4103/pr.pr_90_17.
28. MECKES, M., David Rivera, A. D., Nava Aguilar, V. *et al.* "Activity of some mexican medicinal plant extracts on carrageenan-induced rat paw oedema". *Phytomedicine* 2004; 11, pp. 446-451; doi: 10.1016/j.phymed.2003.06.002.
29. LEÓN-DÍAZ, R., Meckes Fischer, M., Campos, M. G. *et al.* "Antitubercular activity and the subacute toxicity of (-)-licarin a in Balb/c mice: A neolignan isolated from *Aristolochia taliscana*". *Arch Med Res* 2013; 44, pp. 99-104; doi: 10.1016/j.arcmed.2012.12.006.
30. JIMÉNEZ-ARELLANES, M. A., Luna Herrera, J., Cornejo Garrido, J. *et al.* "Ursoic and oleanolic acids as antimicrobial and immunomodulatory compounds for tuberculosis treatment". *BMC Compl Altern Med* 2013; 13, pp. 258, 11 pp; doi: 10.1186/1472-6882-13-258. issn: 1472-6882.
31. JIMÉNEZ-ARELLANES, M. A., Gutiérrez Rebolledo, G. A., Meckes Fischer, M. *et al.* "Medicinal plants, an important reserve of antimycobacterial and antitubercular drugs: An update". *J Infect Dis Ther* 2014; 2, pp. 1-7; doi: 10.4172/2332-0877.1000185.
32. GUTIÉRREZ-REBOLLEDO, G. A., Garduño Siciliano, L., Chávez Rueda, A. K. *et al.* "In vivo antiarthritic and antioxidant effects from the standardized EtOH extract of *Moussonia deppeana*". *Rev Brasil Farmacogn* 2018; 28, pp. 198-206.

Unidad de Investigación Médica en Yucatán

*Gloria María Molina Salinas, Carolina Elizabeth Medina Escobedo
y Roberto Manuel Cedillo Rivera*

RELATORÍA HISTÓRICA

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), con el objetivo de impulsar la investigación clínica a nivel nacional, creó las Unidades de Investigación en Epidemiología Clínica. En Mérida, en las instalaciones del entonces Centro Médico Nacional, en 1996, contando sólo con el espacio de una oficina, se autorizó el inicio de actividades de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica (UIEC) bajo la dirección del doctor Jorge Dávila Velázquez, que tenía como línea de investigación el estudio del asma. En esa etapa se fortaleció la investigación clínico-epidemiológica y se impulsó la maestría en Ciencias de la Salud, con área terminal en Investigación Clínica, avalada por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán (UADY).

En el año 2000 llegó a Mérida el doctor Roberto Manuel Cedillo Rivera con el proyecto de crear una Unidad de Investigación Médica que incorporara nuevas líneas de investigación, además de la clínico-epidemiológica. El doctor Cedillo-Rivera trabajaba en la línea de investigación del área de Enfermedades Infecciosas, en especial parásitos intestinales, como *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*.

Derivado de una infraestructura insuficiente para habilitar la nueva Unidad de Investigación, en el año 2001 se firmó un convenio de colaboración con una vigencia de tres años con la Facultad de Medicina de la UADY, mediante el cual el IMSS aportaba los investigadores y la UADY proporcionaba la infraestructura de laboratorios para desarrollar proyectos de colaboración. Esta unidad se denominó Unidad Interinstitucional de Investigación en Salud UADY-IMSS (UIIS). El convenio se renovó por tres años adicionales. De esta manera, se contaba con dos sitios de trabajo para realizar investigación institucional: la UIEC, ubicada

en el entonces Centro Médico Nacional, y la UISS, ubicada en la Facultad de Medicina de la UADY.

Para apoyar el desarrollo de protocolos de investigación clínica se incorporó a la UICE el doctor José Álvarez Nemegeyi, con la línea de investigación enfocada en el estudio de las Enfermedades Reumáticas. Posteriormente (en 2004) se integró la doctora Rosa Esther Moo Puc, quien se sumó a una de las líneas de investigación del doctor Cedillo Rivera: “estudios sobre productos naturales con actividad antiparasitaria”. La doctora Moo Puc inició su actividad como investigadora del IMSS en las instalaciones de la Facultad de Medicina, junto con el doctor Cedillo, a través del convenio interinstitucional referido, toda vez que los protocolos que desarrollaban requerían del uso de laboratorios de investigación biomédica básica.

En el año 2003, la doctora Carolina Elizabeth Medina Escobedo, coordinadora delegacional de Investigación de la Delegación IMSS Yucatán, gestionó ante las autoridades de la Coordinación de Investigación en Salud y las propias de la Delegación Yucatán, la autorización de un área para la Unidad de Investigación; es así que, con el apoyo del doctor Homero Martínez Salgado, coordinador de Investigación en Salud, y el doctor Hugo Manuel Ríos Rodríguez, delegado estatal del IMSS en Yucatán, se realizó la remodelación de un área adjunta al Departamento de Fisioterapia para establecer la UIEC.

En el año 2005 se autorizó el inicio de funciones de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) en Mérida, incorporando a la Unidad de Investigación como parte de la estructura, y en el año 2006 cambia de denominación a Unidad de Investigación Médica Yucatán (UIMY) y se nombra al doctor Cedillo Rivera como jefe de la UIMY.

Al terminar el segundo convenio de colaboración IMSS-UADY, los investigadores del IMSS: doctores Moo Puc y Cedillo Rivera, se integraron a las recientes instalaciones de la UIMY en la UMAE. Posteriormente, la doctora Moo Puc amplía sus líneas de investigación a la búsqueda de nuevos agentes antineoplásicos y hepatoprotectores, y de modo subsiguiente, farmacogenética y farmacocinética para un tratamiento personalizado del cáncer de mama.

En el año 2006 se integraron dos nuevos investigadores a la UIMY, los doctores Jesús Abraham Simón Campos, cuya línea de investigación es enfermedades reumáticas, y Gilma Guadalupe Sánchez Burgos, viróloga con línea de investigación en dengue, quien posteriormente amplía su investigación a estudios sobre patogenia de infecciones causadas por otros arbovirus, como Chicongunya y

Zika. En el año 2007 se integró la doctora Yelda Aurora Leal Herrera, con la línea de investigación de *Helicobacter pylori*, sepsis neonatal y después cáncer.

Desafortunadamente, el doctor Jorge Dávila Velázquez falleció y el doctor Jesús Abraham Simón Campos renunció. Tiempo después, el doctor José Álvarez Nemegeyi se jubiló.

Debido a la epidemia de influenza del año 2009, se propuso que en la UIMY se estableciera uno de los cuatro Laboratorios de Referencia de Diagnóstico Molecular de Influenza para apoyar el control de la contingencia. Se hicieron las adecuaciones correspondientes y el laboratorio empezó a funcionar el 1° de diciembre del año 2009.

En el año 2013 se incorporó la doctora Gloria María Molina Salinas, con las líneas de investigación en enfermedades infecciosas, tuberculosis: microbiología, epidemiología clínica y molecular, y búsqueda y desarrollo de nuevos fármacos para tratamiento de tuberculosis resistente. En agosto del año 2014, el doctor Cedillo Rivera se jubiló y la doctora Molina Salinas fue nombrada jefa de la UIMY (en agosto de 2015).

APORTACIONES

Derivado de las líneas de investigación de los diferentes investigadores de la UIMY, se pueden distinguir las siguientes aportaciones de impacto para nuestra Institución y en la generación de conocimiento, tanto en el diagnóstico y pronóstico, como en el tratamiento de problemas de salud:

1. Enfermedades reumáticas: lupus eritematoso y artritis reumatoide.¹⁻³
2. Epidemiología y genotipificación de *Giardia lamblia*.^{4,5}
3. Diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*.^{6,7}
4. Sepsis neonatal.^{8,9}
5. Epidemiología, prevención y patogenia del *dengue*.¹⁰⁻¹²
6. Identificación de nuevos compuestos antiparasitarios de origen natural.^{13,14}
7. Identificación de nuevos compuestos antineoplásicos de origen natural.¹⁵⁻¹⁷
8. Identificación de nuevos compuestos hepatoprotectores de origen natural.^{18,19}
9. Identificación de nuevos compuestos antituberculosos de origen natural y semisintéticos activos sobre cepas resistentes.^{20,21}
10. Epidemiología y registro nacional de cáncer.²²

La investigación en dengue ha sido de importancia prioritaria en nuestra región, y derivado de lo anterior se instaló el Grupo de Investigadores IMSS para el estudio de esta enfermedad, encabezado por investigadores de esta Unidad. Cabe señalar que mediante herramientas bioinformáticas de predicción se identificaron epítomos a partir de poliproteínas del virus del dengue, y posteriormente fueron evaluadas sus capacidades inmunogénicas y antigénicas.

Los resultados mostraron distintos subgrupos de péptidos con potencial para el desarrollo de vacunas. El conocimiento generado sobre investigación en dengue ha sido meritorio del premio CANIFARMA 2011,²³ con la investigación titulada: “Identificación de nuevos epítomos de virus del dengue mediante bioinformática”, además del registro de la patente titulada: “Composición de péptidos para el tratamiento y diagnóstico de la fiebre por el virus del dengue”.²³

Adicionalmente, en el campo del desarrollo tecnológico se han identificado productos naturales y semisintéticos con potencial para desarrollo como medicamentos contra el cáncer y la tuberculosis resistente a fármacos. Estos compuestos están en proceso de su protección por patente ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Intelectual.

Los registros de cáncer juegan un papel clave en la planificación y evaluación de los programas de control y en la vigilancia epidemiológica. La implementación de un registro de cáncer en la UIMY-UMAE Mérida adherido a los lineamientos internacionales de la International Agency for Research Cancer (IARC), de la Organización Mundial de la Salud, proporciona información invaluable sobre el perfil epidemiológico de los principales tipos de cáncer atendidos en el hospital. También permite un mejor conocimiento sobre la magnitud del problema de cáncer, así como una mejor planeación de servicios médicos para la prevención primaria, secundaria y terciaria de los pacientes con cáncer, además de que son fuente primaria de información para los registros poblacionales.²²

En junio del año 2017, la Fundación IMSS AC y el Parque Científico Tecnológico de Yucatán firmaron un contrato de comodato para situar en las instalaciones del Parque el denominado Centro de Investigación en Salud Dr. Jesús Kumate Rodríguez. Posteriormente se firmó un contrato de usufructo entre la Fundación IMSS AC y la UMAE Mérida, con vigencia del 16 de octubre de 2017 al 31 de mayo de 2018, y bajo este marco jurídico se autorizó el traslado físico de parte del laboratorio de Biología Celular desde la UIMY a las instalaciones de dicho Centro. El contrato usufructo se amplió y tiene vigencia hasta el 1º de junio de 2020.

Cabe señalar que la Unidad de Investigación localizada en el IMSS Yucatán ha sido semillero de la formación de recursos humanos de pre y posgrado tanto de especialidad médica como de maestría y doctorado, contando con la tutoría de los investigadores institucionales. También se han obtenido financiamientos a través de concurso de convocatorias del IMSS y fuera del IMSS (CONACYT), que han permitido el equipamiento de los laboratorios de la UIMY para el desarrollo de los proyectos de investigación.

REFERENCIAS

1. ÁLVAREZ-NEMEGYEI, J. “Risk factors for pes anserinus tendinitis/bursitis syndrome: A case control study”. *J Clin Rheumatol* 2007; 13, pp. 63-65.
2. SIMÓN-CAMPOS, J. A., Padilla-Hernández, R. O. “Correlation between C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate with rheumatoid arthritis disease activity”. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008; 46, pp. 591-596.
3. ÁLVAREZ-NEMEGYEI, J., Domínguez-Vallejo, S., Saavedra-Déciga, M. E. *et al.* “Relapsing risk and obstetric-neonatal outcome in pregnancy and systemic lupus erythematosus”. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50, pp. 355-361.
4. CEDILLO-RIVERA, R., Leal, Y. A., Yépez-Mulia, L. *et al.* “Seroepidemiology of giardiasis in Mexico”. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80, pp. 6-10.
5. TORRES-ROMERO, J. C., Euan-Canto Ade, J., Benito-González, N. *et al.* “Intestinal parasites and genotyping of *Giardia duodenalis* in children: first report of genotype B in isolates from human clinical samples in Mexico”. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014; 109, pp. 388-390.
6. LEAL, Y. A., Flores, L. L., García-Cortés, L. B. *et al.* “Antibody-based detection tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: A meta-analysis”. *PLoS One* 2008; 3, p. e3751.
7. LEAL, Y. A., Cedillo-Rivera, R., Simón, J. A. *et al.* “Utility of stool sample-based tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children”. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52, pp. 718-728.
8. LEAL, Y. A., Álvarez-Nemegyei, J., Velázquez, J. R. *et al.* “Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: Analysis of a four-year historic cohort follow-up”. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12, pp. 48.

9. LEAL, Y. A., Álvarez-Nemegyei, J., Lavadores-May, A. I. *et al.* "Cytokine profile as diagnostic and prognostic factor in neonatal sepsis". *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 21, pp. 1-7.
10. CABRERA-CABRERA, D., Cedillo-Rivera, R. "Características clínicas del dengue en Yucatán. ¿Se cumplen los criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud?" *Enf Inf Microbiol* 2010; 30, pp. 6-14.
11. SÁNCHEZ-BURGOS, G., Ramos-Castañeda, J., Cedillo-Rivera, R. *et al.* "Immunogenicity of novel Dengue virus epitopes identified by bioinformatic analysis". *Virus Res* 2010; 153, pp. 113-120.
12. PECH TORRES, R. E., Cedillo Rivera, R. M., Loroño Pino, M. A. *et al.* "Serum levels of IFN- β are associated with days of evolution but not with severity of dengue". *J Med Virol* 2016; 88, pp. 395-399.
13. MENA-REJÓN, G. J., Pérez-Espadas, A. R., Moo-Puc, R. E. *et al.* "Antigiardial activity of triterpenoids from root bark of *Hippocratea excelsa*". *J Nat Prod* 2007; 70, pp. 863-865.
14. VERA-KU, M., Méndez-González, M., Moo-Puc, R. *et al.* "Medicinal potions used against infectious bowel diseases in Mayan traditional medicine". *J Ethnopharmacol* 2010; 132, pp. 303-308.
15. MOO-PUC, R., Caamal-Fuentes, E., Peraza-Sánchez, S. R. *et al.* "Antiproliferative and Antiestrogenic Activities of Bonediol an Alkyl Catechol from *Bonellia macrocarpa*". *Biomed Res Int* 2015; 2015, p. 847457.
16. CAAMAL-FUENTES, E. E., Peraza-Sánchez, S. R., Torres-Tapia, L. W. *et al.* "Isolation and Identification of Cytotoxic Compounds from *Aeschynomene fascicularis*, a Mayan Medicinal Plant". *Molecules* 2015; 20, pp. 13563-13574.
17. VALENCIA-CHAN, L. S., García-Cámara, I., Torres-Tapia, L.W. *et al.* "Lupane-Type Triterpenes of *Phoradendron vernicosum*". *J Nat Prod* 2017; 80, pp. 3038-3042.
18. CHALE-DZUL, J., Moo-Puc, R., Robledo, D. *et al.* "Hepatoprotective effect of the fucoidans from the brown seaweed *Turbinaria tricostata*". *J Appl Phycol* 2015; 27, pp. 2123-2135.
19. CHALE-DZUL, J., Freile-Pelegrin, Y., Robledo, D. *et al.* "Protective effect of fucoidans from tropical seaweeds against oxidative stress in HepG2 cells". *J Appl Phycol* 2017; 29, pp. 2229-2238.
20. MATA-ESPINOSA, D., Molina-Salinas, G. M., Barrios-Payán, J. *et al.* "Therapeutic efficacy of liposomes containing 4-(5-pentadecyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)

pyridine in a murine model of progressive pulmonary tuberculosis”. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 32, pp. 7-14.

21. OLMO, E. D., Molina-Salinas, G. M., Bini, E. I. *et al.* “Efficacious In vitro and in vivo effects of dihydrosphingosine-ethambutol analogues against susceptible and multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*”. *Arch Med Res* 2016; 47, pp. 262-270.
22. LEAL, Y. A., Fernández-Garrote, L. M., Mohar-Betancourt, A. *et al.* “The importance of registries in cancer control”. *Salud Publica Mex* 2016; 58, pp. 309-316.
23. SÁNCHEZ-BURGOS, G. G. Premio CANIFARMA 2011. Categoría de Investigación en desarrollo tecnológico: identificación de nuevos epítomos de virus del dengue mediante bioinformática.
24. SÁNCHEZ-BURGOS, G. G., Cedillo-Rivera, R. M., Dumonteil, E. “Composición de péptidos para el tratamiento y diagnóstico de la fiebre por virus del dengue”. Registro MX/a/2011/007602. Otorgada el 17 de marzo de 2017.

**Logros y contribuciones
en el área epidemiológica:
temas clínicos y de servicios
de salud**

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica HGR No. 1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro

*Evangelina González Figueroa, María Victoria Goycochea Robles,
Teresa Juárez Cedillo, Oswaldo Sinoé Medina Gómez,
Ignacio Pineda del Águila, Luvia Velázquez López, y Jorge Escobedo de la Peña*

INTRODUCCIÓN

La Unidad de Investigación en Epidemiología (UIEC) del Hospital Regional No. 1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro, antes conocida como Gabriel Mancera, es relativamente nueva en la historia del Instituto, ya que inició sus actividades el último año del siglo pasado. Cumpliendo apenas su segunda década de existencia, ha fincado el desarrollo de la investigación en conducir estudios en epidemiología vinculados con la práctica clínica del hospital.

LOS PROBLEMAS DE SALUD EN EL INSTITUTO

La identificación de los problemas de salud en el IMSS fue una prioridad de la UIEC, así que al comienzo se identificaron los padecimientos que representaban la mayor carga de la enfermedad. Para ello se utilizó el indicador de años de vida saludables perdidos ajustados por discapacidad (AVISA o DALY, por sus siglas en inglés). Este indicador conjunta las pérdidas por muerte prematura y las pérdidas por discapacidad. En otras palabras, las enfermedades constituyen una carga para la sociedad porque los individuos afectados mueren más jóvenes, a la vez que muchos padecimientos que pueden quitar la vida o no, ocasionan pérdidas al individuo afectado por la discapacidad que condicionan.

Para el año 2000, en el IMSS, la diabetes mellitus y sus complicaciones, la cardiopatía isquémica y las enfermedades cerebrovasculares, conferían la mayor pérdida de AVISA.^{1,2,3} Estos tres padecimientos representaban 27% de las pérdidas en salud de la población derechohabiente. A su vez, la demencia y las enfermedades

del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo, eran frecuentes en el hospital y representaban 6% adicional en la carga de la enfermedad en el IMSS, así que gran parte de la investigación realizada en la UIEC se dirigió a conocer y tratar de mejor manera estas anomalías.

Diabetes mellitus

A nivel nacional, 13% de los derechohabientes padece diabetes tipo 2, pero esta proporción supera 30% después de los 60 años de edad.⁴ De hecho, la Ciudad de México tiene la mayor ocurrencia de diabetes en población en edad productiva, cuando se compara con otras ciudades latinoamericanas.⁵ La población indígena del país tiene también una elevada frecuencia de diabetes.⁶

Conocer los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, es sin duda una contribución importante para dirigir medidas hacia su prevención. La obesidad, la distribución de grasa corporal, la hipertensión arterial y la dislipidemia son condiciones conocidas que incrementan el riesgo de desarrollar diabetes y que se han identificado en la población del IMSS.^{6,7}

Al ser una enfermedad hereditaria, diversos genes en la población amparada por el IMSS se han relacionado con la diabetes en estudios realizados por investigadores de la UIEC en colaboración con otros centros.⁸⁻¹¹

Un hallazgo trascendente en la investigación de la UIEC sobre las posibles causas de diabetes, es la exposición a arsénico en el agua de consumo.¹² Los niveles bajos de magnesio en sangre también incrementan el riesgo de desarrollar esta enfermedad.¹³

Aportes para el manejo de la diabetes

Desafortunadamente, el control de la diabetes es pobre,¹⁴ al igual que el seguimiento de los enfermos.¹⁵ Por ello, la UIEC se ha centrado en identificar estrategias dirigidas a mejorar el control del paciente con diabetes.

La edad del paciente, el tiempo de evolución de la diabetes, los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la actividad física, predicen con qué tipo de medicamentos hipoglucemiantes (proveedores de insulina o sensibilizantes a la insulina) se logra el mejor control metabólico.¹⁶ Asimismo, el apoyo familiar

y los conocimientos sobre la diabetes, mejoran el control de la glucosa en el enfermo.¹⁷

En consecuencia, la educación en diabetes mejora la respuesta del paciente a su tratamiento. Y el aprovechamiento de estrategias actuales, como la educación multimedia, ha sido una fase de experimentación en la UIEC.¹⁸

También la dieta se relaciona directamente con el control del enfermo con diabetes. Por ejemplo, el mayor aporte de fibra en la dieta, mejora el control metabólico.¹⁹ Por ello, la UIEC estudió una estrategia que ha resultado exitosa combinando el tratamiento nutricional con la educación multimedia.²⁰ Con esto se logra un control significativo de los diferentes parámetros metabólicos que son blanco de atención en la diabetes.

El sistema así creado, que se presenta en forma esquemática en la figura 1, fue registrado por el IMSS y los investigadores en el Registro Público de Derecho de Autor, del Instituto Nacional de Derecho de Autor (INDAUTOR), con número de registro 03-2015-081310340600-01. Es deseable que su uso y explotación en los servicios de atención médica del IMSS, contribuyan al control de esta deletérea enfermedad.

Complicaciones de la diabetes

Sin duda, el daño renal es la mayor complicación de la diabetes. Los altos niveles de triglicéridos, junto con el tabaquismo, la distribución central de la grasa y la edad, incrementan el riesgo de nefropatía.²¹ Se han identificado también algunos genes relacionados con un mayor riesgo.²² El daño renal, manifestado por albuminuria, incrementa también el riesgo de enfermedad arterial periférica y el daño miocárdico.²³ La neuropatía diabética (frecuente en el paciente con diabetes) se asocia también con daño renal, pero sobre todo con marcadores de inflamación, lo cual sustenta la hipótesis de un proceso inflamatorio en la génesis de la diabetes y sus complicaciones.²⁴

El control glucémico detiene la progresión de la neuropatía diabética,²⁵ y en pacientes con daño temprano de la función renal, la dieta personalizada mejora el control metabólico y la función renal del paciente con diabetes tipo 2 y nefropatía.²⁶ En los pacientes con excreción muy alta de albúmina en orina, una dieta baja en proteínas mejora su función renal.²⁷



Figura 1. Nutriluv: sistema educativo multimedia para el manejo de la diabetes.

Prediabetes

La identificación de estadios previos al desarrollo de la diabetes, como el síndrome metabólico, también ha sido prioridad de estudio en la UIEC. El 27% de los habitantes de la Ciudad de México tienen síndrome metabólico, prevalencia mayor que la observada en otras ciudades latinoamericanas.²⁸ Los sujetos con síndrome metabólico tienen mayor ocurrencia de aterosclerosis a nivel carotídeo,²⁸ y más probabilidad de hígado graso no alcohólico,²⁹ para lo cual un buen marcador es la γ -glutamil transferasa.³⁰ En la UIEC se ha documentado que la dieta baja en calorías y carbohidratos, mejora los marcadores de riesgo cardiovascular en sujetos con prediabetes.³¹

Niños con diabetes y obesidad

Junto con otros grupos, la UIEC ha estudiado la diabetes y la obesidad en niños. La obesidad en la infancia se relaciona con el desarrollo de diabetes en la edad adulta. En niños obesos, con antecedente de bajo peso al nacer, hay menores niveles de adiponectina de alto peso molecular, mayor resistencia a la insulina y más tejido adiposo subcutáneo, todo ello relacionado con la ocurrencia futura de diabetes.³²

Los niños con obesidad y mayor cantidad de grasa visceral, tienen menores niveles de adiponectina y otras alteraciones metabólicas asociadas con el desarrollo futuro de diabetes.³³ El hígado graso puede aparecer ya en niños con diabetes, y algunos marcadores han sido identificados en ellos.³⁴

Una estrategia educativa nutricional en niños con obesidad puede mejorar los factores de riesgo para diabetes y enfermedad cardiovascular,³⁵ y una dieta mediterránea puede reducir los factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes con obesidad.³⁶

Cardiopatía isquémica

Después de la diabetes, la cardiopatía isquémica es la causa principal de mortalidad y de AVISA perdidos.^{1,2} La mortalidad causada por esta enfermedad, sin embargo, ha disminuido en los últimos años, al igual que su letalidad, a la par que la

edad promedio de muerte se ha incrementado.³⁷ Es muy probable que todo ello se deba a una mejor atención médica en el IMSS.

Desafortunadamente, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular es elevada en la población amparada por el IMSS, de forma tal que más de 50% de los hombres y 35% de las mujeres tienen, a los 20 años de edad, al menos un factor de riesgo cardiovascular.⁴

La Ciudad de México destaca por una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular cuando se compara con otras ciudades latinoamericanas.³⁸ La hipertensión arterial y la dislipidemia, sobre todo con elevados niveles de triglicéridos en sangre, son también factores de riesgo cardiovascular frecuentes.^{39,40}

Cardiopatía isquémica y diabetes

La asociación entre estas dos alteraciones es, desafortunadamente, frecuente, e incrementa la letalidad de cada una de ellas. Ha sido interés particular de la UIEC estudiar estas dos condiciones, y se ha participado en estudios de colaboración internacional con el fin de ubicar mejores estrategias terapéuticas en los pacientes afectados.

La isquemia miocárdica silente, es decir, la cardiopatía isquémica sin manifestaciones clínicas, es frecuente en los sujetos con diabetes. Los niveles séricos de fibrinógeno, un conocido factor de riesgo cardiovascular, asociados con mecanismos aterogénicos, se relacionan con la isquemia silente.⁴¹ Algunos genes se han visto asociados también con esta entidad,^{42,43} lo que puede ayudar a identificar sujetos con diabetes con un riesgo mayor de padecer cardiopatía isquémica.

Los investigadores de la UIEC han participado en sendos estudios internacionales, multicéntricos, con apoyo de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América, dirigidos a evaluar la revascularización cardíaca en pacientes con cardiopatía isquémica crónica con diabetes. Los estudios BARI 2D⁴⁴ y FREEDOM⁴⁵ han dado pautas para establecer conductas de manejo en este tipo de pacientes, y el estudio ISCHEMIA,⁴⁶ en el que actualmente se participa, sentará las bases de la revascularización en el futuro.

La obesidad en los pacientes con diabetes y cardiopatía isquémica reduce su calidad de vida,⁴⁷ mientras que bajar de peso se relaciona con una mejor capacidad funcional y de energía percibida.⁴⁸

La revascularización temprana en el paciente con diabetes, mejora su estado de salud,⁴⁹ aun cuando no tiene efectos en la mortalidad.⁵⁰

Enfermedad cerebrovascular

La carga debida a las enfermedades cerebrovasculares en el IMSS es elevada, así que la identificación de los factores de riesgo para su aparición ha sido también una prioridad de investigación en la UIEC. Se ha observado que algunos marcadores genéticos, junto con la anemia, predicen la ocurrencia de un evento vascular cerebral (EVC).⁵¹ En pacientes con diabetes y cardiopatía isquémica de múltiples vasos sometidos a revascularización quirúrgica y colocación de puentes, el antecedente de un EVC previo, el uso de warfarina y la cirugía fuera de los Estados Unidos y Canadá, incrementa el riesgo de un EVC perioperatorio, mientras que la insuficiencia renal, los valores elevados de lipoproteínas del colesterol de baja densidad y la presión arterial diastólica, predicen el desarrollo de un EVC tardío.⁵²

Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo

Las enfermedades reumáticas constituyen una carga importante a la salud de la población. En los pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosantes y gota, más de 20% del ingreso familiar se consume en gastos de la enfermedad,⁵³ y en las familias donde uno de sus miembros padece una enfermedad sistémica, como la artritis, llegan a tener gastos catastróficos que las condicionan al empobrecimiento.⁵⁴

La prevalencia de dolor musculoesquelético condicionado por padecimientos reumáticos es de 25.5%, pero con importantes variaciones geográficas (7.1 a 43.5%). Las enfermedades reumáticas más frecuentes en México son osteoartritis (10.5%), dolor lumbar (5.8%), síndromes dolorosos regionales (3.8%), artritis reumatoide (1.6%), fibromialgia (0.7%) y gota (0.3%).⁵⁵

El desarrollo de un cuestionario breve para identificar padecimientos reumáticos (CORE-COPCORD) ha sido una aportación de este grupo.⁵⁶ Desafortunadamente, el tiempo de acceso a la primera consulta de reumatología es de cuatro meses, de ahí la importancia de la detección temprana de estas entidades y de contar con registros adecuados.⁵⁷

Diagnóstico de las enfermedades reumáticas

La elaboración de guías clínicas para el manejo de las principales enfermedades reumáticas, propicia un mejor consenso en cómo abordarlas, sobre todo para la osteoartritis,⁵⁸ la artritis reumatoide⁵⁹ y las enfermedades reumáticas en el embarazo.⁶⁰

El desarrollo y la validación de índices de daño crónico pueden ser de utilidad clínica. Por ejemplo, en el síndrome antifosfolípido, uno de los padecimientos reumáticos más graves que condicionan un alto costo para su atención médica, se requiere de la identificación temprana del daño irreversible que puede condicionar.⁶¹

La evaluación de la capacidad funcional y la calidad de vida en pacientes con artritis juvenil⁶² u osteoartritis,⁶³ es de utilidad en la práctica clínica.

Intervención en enfermedades reumáticas

En relación con los patrones de prescripción entre especialistas mexicanos de reumatología, existe una variación en los esquemas de manejo, aunque la prescripción se da en apego a las recomendaciones internacionales. No obstante, los pacientes tienen importante discapacidad e impacto en su calidad de vida.⁶⁴

La terapia biológica es una de las alternativas más eficaces para el tratamiento de enfermedades reumáticas. Sin embargo, su alto costo condiciona un gran impacto económico para las instituciones.⁶⁵ A su vez, la suspensión del uso de estatinas incrementa el riesgo de infarto al miocardio en pacientes con artritis reumatoide.⁶⁶

El metotrexato a dosis quincenal en pacientes con artritis reumatoide inactiva, es efectivo,⁶⁷ y la sulfasalazina también lo es en jóvenes con espondiloartropatías.⁶⁸

En mujeres jóvenes con bajos índices de actividad de lupus eritematoso sistémico y sin evidencia clínica de complicaciones cardiovasculares, la pioglitazona mejora el perfil cardiovascular.⁶⁹

Demencia

El incremento de la esperanza de vida y la gran ocurrencia de enfermedades crónicas ha condicionado un aumento en el deterioro cognitivo del adulto mayor, con pérdida de funcionalidad y autonomía.

El estudio SADEM (Study on Aging and Dementia in México) ha dado pautas sobre la ocurrencia de la demencia y el deterioro funcional en relación con la edad. Recientemente se ha observado un deterioro en la función tiroidea con la edad y una relación del hipotiroidismo con el deterioro cognitivo.⁷⁰ A su vez, la anemia, que se relaciona con mayor riesgo de EVC,⁵¹ incrementa también el riesgo de fragilidad o debilidad en personas ancianas.⁷¹

El deterioro de la calidad de vida del adulto mayor en su funcionalidad y autonomía, puede incrementarse por las interacciones medicamentosas frecuentes en ellos y los múltiples medicamentos que muchas veces requieren.⁷²

APORTES EN EL CONOCIMIENTO DE LAS CONDICIONES DE SALUD

La UIEC se ha esforzado también por tener un mejor conocimiento de los procesos de salud-enfermedad. El adecuado diagnóstico de la diabetes debe considerarse al estimar la prevalencia de esta afectación.⁷³ Los puntos de corte para clasificar la diabetes no dejan de estar en controversia.⁷⁴

La UIEC ha participado en grandes estudios de colaboración con el fin de analizar y comprender mejor el comportamiento global de la ocurrencia de diabetes,⁷⁵ obesidad^{76,77} e hipertensión arterial,⁷⁸ o la talla de los individuos.⁷⁹

El estudio de la distribución y los determinantes sociales del proceso de salud-enfermedad es un compromiso reciente de la UIEC. Hay determinantes proximales y estructurales que condicionan las brechas de desigualdad en problemas de salud pública como la diabetes, y su análisis permitirá dirigir políticas de salud.^{80,81}

EL FUTURO CERCANO

La UIEC tiene como visión a futuro, profundizar en el conocimiento de las condiciones de salud de la población derechohabiente del IMSS, pero sobre todo proponer estrategias de intervención, preventivas y terapéuticas, que permitan disminuir la carga que las enfermedades prevalentes imponen a la población asegurada. Los siguientes 20 años podrán mostrarnos qué tan eficientes habremos sido en mejorar las condiciones de salud de la población a través del desarrollo innovador, creativo y proponente de la investigación que se realice

en la UIEC. Sólo así podremos ser partícipes y contribuyentes del éxito evidente que la Seguridad Social ha tenido y seguirá teniendo, en mejorar la salud de la población derechohabiente.

AGRADECIMIENTOS

Los autores hacen un reconocimiento a los investigadores que pertenecieron a la UIEC y que ya no ejercen sus funciones en ella, pero que contribuyeron al desarrollo de la misma: doctora Rutila Castañeda Limones, doctora María Juana Sil Acosta, doctora Rosa Isela Ramos Hernández, doctora Gabriela Rodríguez Ábrego, QFB Adriana Ruiz de Chávez y químico Francisco Rico, así como a las asistentes Tania Vanessa Montserrat Gómez Montoro y Susana Guzmán Pérez.

REFERENCIAS

1. RODRÍGUEZ-ÁBREGO, G. *et al.* “Muerte prematura y discapacidad en los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social”. *Salud Pública Mex* 2007; 49, pp. 132-143.
2. RODRÍGUEZ, G. *et al.* “Transition in ischaemic heart disease in Mexico: Estimates of disability-adjusted life-years in 1995-2005 at the Mexican Institute of Social Security”. *Lancet* 2011:111.
3. ESCOBEDO, J. *et al.* “Disability-adjusted life-years (DALYS) for diabetes in Mexico in 2005: A cross-sectional burden of disease analysis”. *Lancet* 2013; 381, p. S46.
4. ACOSTA-CÁZARES, B., y Escobedo de la Peña, J. “High burden of cardiovascular disease risk factors in Mexico: An epidemic of Ischemic Heart Disease that may be on its way?” *Am Heart J* 2010; 160, pp. 230-236.
5. ESCOBEDO, J. *et al.* “High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: The CARMELA Study”. *Diabetic Med* 2009; 26, pp. 864-871.
6. ESCOBEDO, J. *et al.* “Diabetes and other glucose metabolism abnormalities in Mexican Zapotec and Mixe Indians”. *Diabet Med* 2010; 27, pp. 412-416.

7. ESCOBEDO DE LA PEÑA, J., *et al.* “Diabetes en México. Estudio CARMELA”. *Cir Cir* 2011;79, pp. 424-431.
8. CRUZ, M. *et al.* “Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City”. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26, pp. 261-270.
9. PARRA, E. J., *et al.* “Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis (DIAGRAM)”. Consortium Kumate, J., McKeigue, P. M., Escobedo, J., Cruz, M. “Genome-wide association study of type 2 diabetes in a sample from Mexico City and a meta-analysis of a Mexican-American sample from Starr County, Texas”. *Diabetologia* 2011; 54, pp. 2038-2046.
10. ASCENCIO-MONTIEL, I. J. *et al.* “SOD2 gene Val16Ala polymorphism is associated with macroalbuminuria in Mexican Type 2 Diabetes patients: A comparative study and meta-analysis”. *BMC Medical Genetics* 2013; 14, p. 110.
11. “DIabetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium, Asian Genetic Epidemiology Network Type 2 Diabetes (AGEN-T2D) Consortium, South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D) Consortium, Mexican American Type 2 Diabetes (MAT2D) Consortium, and Type 2 Diabetes Genetic Exploration by Next-generation sequencing in multi-Ethnic Samples (T2D-GENES) Consortium. Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility”. *Nature Genetics* 2014;46, pp. 234-244.
12. CORONADO-GONZÁLEZ, J. A. *et al.* “Inorganic arsenic exposure and type 2 diabetes mellitus in Mexico”. *Environ Res* 2007;104, pp. 383-389.
13. GUERRERO-ROMERO, F. *et al.* “Multidisciplinary Research Group on Diabetes of the IMSS. Hypomagnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study”. *Eur J Clin Invest* 2008;38, pp. 389-396.
14. ESCOBEDO DE LA PEÑA, J. *et al.* “Encuesta nacional del tratamiento y control metabólico y de los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos por especialistas en Medicina Interna”. *Med Int Mex* 2010;26, pp. 449-456.
15. PÉREZ-CUEVAS, R. *et al.* “Evaluating quality of care for patients with type 2 diabetes using electronic health record information in Mexico”. *BMC Med Inf Decis Mak* 2012;12, p. 50.
16. ISMAIL-BEIGI, F. *et al.* (y The BARI 2D Study Group). “Determinants of successful glycemic control among participants in the BARI 2D Trial: A Post-hoc Analysis”. *J Diabet Complications* 2014; 28(1), pp. 101-109.

17. ÁVILA-JIMÉNEZ, L. *et al.* "Association of family support and knowledge about the disease with glycemic control in diabetic patients". *Rev Med Chile* 2013; 141, pp. 173-180.
18. PINEDA DEL ÁGUILA, I. *et al.* "La educación multimedia como apoyo en el manejo de pacientes con diabetes tipo 2. Estudio cuasi experimental". *Cir Cir* 2018; 86 (en prensa).
19. VELÁZQUEZ-LÓPEZ, L. *et al.* "Fiber in diet is associated with improvement of glycated hemoglobin and lipid profile in Mexican patients with type 2 diabetes". *J Diabetes Res* 2016:2980406.
20. VELÁZQUEZ-LÓPEZ, L. *et al.* "Multimedia education program and nutrition therapy improves HbA1c, weight, and lipid profile of patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial". *Endocrine* 2017; 58, pp. 236-245.
21. VELÁZQUEZ-LÓPEZ, L. *et al.* "Cardiometabolic risk indicators for kidney disease in Mexican patients with type 2 diabetes". *Arch Med Res* 2018 (en prensa).
22. VALLADARES-SALGADO, A. *et al.* "Association of polymorphisms within the TGF-beta1 gene with diabetic nephropathy and serum cholesterol and triglyceride concentrations". *Nephrology* 2010; 15, pp. 644-648.
23. ESCOBEDO, J. *et al.* (para The BARI 2D Study Group). "Association between albuminuria and duration of diabetes and myocardial dysfunction and peripheral arterial disease among patients with stable coronary artery disease in the BARI 2D Study". *Mayo Clin Proc* 2010; 85, pp. 41-46.
24. CARBAJAL-RAMÍREZ, A. *et al.* "Neuropathy-specific alterations in a Mexican population of diabetic patients". *BMC Neurology* 2017; 17, p. 161.
25. POP-BUSUI, R. *et al.* (para The BARI 2D Study Group). "Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) cohort". *Diabetes Care* 2013; 36, pp. 3208-3215.
26. VELÁZQUEZ LÓPEZ, L. *et al.* "Efecto de la dieta personalizada en el control metabólico y función renal de pacientes con diabetes mellitus tipo 2". *Rev Med IMSS* 2008; 46, pp. 11-18.
27. VELÁZQUEZ LÓPEZ, L. *et al.* "Effect of protein restriction diet on renal function and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical". *Nutr Hosp* 2008; 23, pp. 141-147.
28. ESCOBEDO, J. *et al.* "Prevalence of the metabolic syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: The CARMELA cross sectional study". *Cardiov Diabetol* 2009; 8, p. 52.

29. CASTRO-MARTÍNEZ, M. G. *et al.* “Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico”. *Cir Cir* 2012; 80, pp. 128-133.
30. BANDERAS, D. Z. *et al.* “ β -Glutamyl transferase: a marker of nonalcoholic fatty liver disease in patients with the metabolic syndrome”. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24, pp. 805-810.
31. VELÁZQUEZ-LÓPEZ, L. *et al.* “Low calorie and carbohydrate diet: to improve the cardiovascular risk indicators in overweight or obese adults with prediabetes”. *Endocrine* 2013; 43, pp. 593-602.
32. DOMÍNGUEZ HERNÁNDEZ, C. *et al.* “Association between abdominal fat distribution, adipocytokines and metabolic alterations in obese low-birth-weight children”. *Pediatric Obesity* 2016; 11, pp. 285-291.
33. MEDINA-BRAVO, P. *et al.* “Decrease in serum adiponectin levels associated with visceral fat accumulation independent of pubertal stage in children and adolescents”. *Arch Med Res* 2011; 142, pp. 115-121.
34. HILL DE TITO, A.C. *et al.* “Type 4 retinol binding protein as a marker of hepatic steatosis in children and adolescents with type 2 diabetes”. *Int J Pediatr Neonat Care* 2015; 1, p. 110.
35. VELÁZQUEZ LÓPEZ, L. *et al.* “Impacto de la educación nutricional sobre alteraciones metabólicas en niños y adolescentes con obesidad”. *Endocrinol Nutr* 2009; 56, pp. 441-446.
36. VELÁZQUEZ-LÓPEZ, L. *et al.* “Mediterranean-style diet reduces metabolic syndrome components in obese children and adolescents with obesity”. *BMC Pediatr* 2014:175.
37. ESCOBEDO DE LA PEÑA, J. *et al.* “Morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Estudio ecológico de tendencias en población amparada por el Instituto Mexicano del Seguro Social entre 1990 y 2008”. *Arch Cardiol Mex* 2010; 80, pp. 242-248.
38. SCHARGRODKY, H. *et al.* (para The CARMELA Study Investigators). “CARMELA: Assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities”. *Am J Med* 2008; 121, pp. 58-65.
39. HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, R. *et al.* (para CARMELA Study Investigators). “Hypertension in seven Latin American cities: The Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study”. *J Hypertens* 2010; 28, pp. 24-34.
40. ESCOBEDO DE LA PEÑA, J., De Jesús-Pérez, R., Schargrodsky, H., Champagne, B. “Prevalencia de dislipidemias en la Ciudad de México y su asociación con

- otros factores de riesgo cardiovascular. Resultados del estudio CARMELA”. *Gac Med Mex* 2014; 150, pp. 28-136.
41. GUARDADO-MENDOZA, R. *et al.* “Fibrinogen is associated to silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus”. *Acta Cardiológica* 2009; 64, pp. 523-530.
 42. CRUZ, M. *et al.* “The TGF-B1 and IL-10 gene polymorphisms are associated with risk of developing silent myocardial ischemia in the diabetic patients”. *Immunol Letters* 2013; 156, pp. 18 -22.
 43. VARGAS-ALARCÓN, G. *et al.* “The interleukin-1 β -511 T>C (rs16944) gene polymorphism is associated with risk of developing silent myocardial ischemia in diabetic patients”. *Immunol Letters* 2015; 168, pp. 7-12.
 44. THE BARI 2D STUDY GROUP. “A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease”. *N Engl J Med* 2009; 360, pp. 2503-2515.
 45. FARKOUH, M. E. *et al.* (para The FREEDOM Trial Investigators). “Strategies for multivessel revascularization in patients with Diabetes”. *N Engl J Med* 2012; 367, pp. 2375-2384.
 46. ISCHEMIA TRIAL RESEARCH GROUP *et al.* “International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design”. *Am Heart J* 2018; 201, pp. 124-135.
 47. HLATKY, M. A. *et al.* (para The BARI 2D Study Group). “The effect of obesity on quality of life in patients with diabetes and coronary artery disease”. *Am Heart J* 2010; 159, pp. 292-300.
 48. CHUNG, S. C. *et al.* (y The BARI 2D Study Group). “Body mass index and health status in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial (BARI 2D)”. *Am Heart J* 2011; 162, pp. 184-192.e3.
 49. BROOKS, M.M. *et al.* “The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. Health status after treatment for coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial”. *Circulation* 2010; 122, pp. 1690-1699.
 50. DAGENAIS, G. R. *et al.* (y The BARI 2D Study Group). “Prognostic impact of the presence and absence of angina on mortality and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease. Results from the BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) Trial”. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61, pp. 702-711.

51. ESCOBEDO, J. *et al.* "The MTHFR C677T (rs1801133) and APOA5 -1131T>C (rs662799) polymorphisms, and anemia are independent risk factors for ischemic stroke". *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27, pp. 1357-1362.
52. DOMANSKI, M. J. *et al.* "Predictors of stroke associated with coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease". *Am J Cardiol* 2015; 15, pp. 1382-1388.
53. MOULD-QUEVEDO, J. *et al.* "El costo de las principales enfermedades reumáticas inflamatorias desde la perspectiva del paciente en México". *Gac Med Mex* 2008; 144, pp. 225-231.
54. ALVÁREZ-HERNÁNDEZ, E. *et al.* "Catastrophic health expenses and impoverishment of households of patients with rheumatoid arthritis". *Reumatol Clin* 2012; 8, pp. 168-173.
55. PELÁEZ-BALLESTAS, I. *et al.* (Grupo de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Músculo Articulares). "Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A Study of 5 regions based on the COPCORD methodology". *J Rheumatol* 2011; 38, Suppl 86, pp. 3-6.
56. GOYCOCHEA-ROBLES, M. V. *et al.* (Grupo de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Músculo Articulares: GEEMA). "Validity of the COPCORD Core Questionnaire as a classification tool for rheumatic diseases". *J Rheumatol* 2011; 38, pp. 31-35.
57. DE LA VEGA, M. *et al.* "The importance of rheumatology biologic registries in Latin America". *Rheumatol Int* 2013, abril, 33, pp. 827-835.
58. GOYCOCHEA-ROBLES, M. V. *et al.* "Guía clínica para la atención de pacientes con osteoartritis de cadera y rodilla". *Rev Med IMSS* 2003; 41, pp. 99-107.
59. CARDIEL, M. H. *et al.* "Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide". Colegio Mexicano de Reumatología, *Reumatol Clin* 2014; 10, pp. 227-240.
60. SAAVEDRA, M. A. *et al.* "Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología". Parte I: *Reumatol Clin* 2015; 11(5), pp. 295-304, y Parte II: *Reumatol Clin* 2015; 11, pp. 305-315.
61. AMIGO, M. C. *et al.* "Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS)". *Lupus* 2015; 24, pp. 927-934.

62. DUARTE, C. *et al.* "The Mexican version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ)". *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (Suppl. 23), pp. S106-S110.
63. ESPINOSA CUERVO, G. *et al.* "Transculturización y validación al español del cuestionario específico de artrosis de miembros inferiores y calidad de vida AMICAL (Arthrose des Membres Inférieurs et Qualité de vie AMIQUAL)". *Rheumatol Clín* 2014; 10, pp. 241-247.
64. GOYCOCHEA-ROBLES, M. *et al.* (On behalf of researchers of the First National survey of rheumatic diseases and quality of life in Mexico). "Prescription rheumatology practices among Mexican specialists". *Arch Med Res* 2007; 38, pp. 354-359.
65. VENTURA RÍOS, L. *et al.* "Terapia biológica: supervivencia y seguridad en padecimientos reumáticos. Resultados del Registro Nacional Biobadamex". *Rheumatol Clín* 2012; 8, pp. 189-194.
66. DE VERA, M. A. *et al.* "Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study". *Ann Rheum Dis* 2011; 70, pp. 1020-1024.
67. LUIS, M. *et al.* "Comparison of two schedules for administering oral low dose methotrexate for patient (weekly versus every-other-week) in patients with rheumatoid arthritis in remission. A twenty-four-week single-blind randomized study". *Arthritis Reum* 1999; 42, pp. 2160-2165.
68. BURGOS-VARGAS, R. *et al.* "A 26 week randomized, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies". *Ann Rheum Dis* 2002; 61, pp. 941-942.
69. JUÁREZ-ROJAS, J. G. *et al.* "Pioglitazone improves the cardiovascular profile in patients with uncomplicated systemic lupus erythematosus: A double blind randomized clinical trial". *Lupus* 2012; 21, pp. 27-35.
70. JUÁREZ-CEDILLO, T. *et al.* "Prevalence of thyroid dysfunction and its impact on cognition in older Mexican adults: SADEM study". *J Endocrinol Invest* 2017; 40, pp. 945-952.
71. JUÁREZ-CEDILLO, T. *et al.* "Prevalence of anemia and its impact on the state of frailty in elderly people living in the community: SADEM study". *Ann Hematol* 2014; 93, pp. 2057-2062.
72. JUÁREZ-CEDILLO, T. *et al.* "Clinical weighting of drug-drug interactions in hospitalized elderly". *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 118, pp. 298-305.

73. NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISc). “Effects of diabetes definition on global surveillance of diabetes prevalence and diagnosis: a pooled analysis of 96 population-based studies with 331 288 participants”. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3, pp. 624-637.
74. ESCOBEDO, J., Velasco, X., Pellegrini, F., Copetti, M. “Bimodal blood glucose distribution in a Mexican Indian population. Should diagnostic cutoff values be revised in specific populations?” *Diab Res Clin Metab* 2013; 2, pp. 1-5.
75. NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISc). “Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants”. *Lancet* 2016; 387, pp. 1513-1530.
76. NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISc). “Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants”. *Lancet* 2016; 387, pp. 1377-1396.
77. NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISc)*. “Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults”. *Lancet* 2017; 390, pp. 2627-2642.
78. NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISc). “Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: A pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants”. *Lancet* 2016; 389, pp. 37-55.
79. NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISc). “A century of trends in adult human height”. *eLife* 2016; 5, p. e13410.
80. MEDINA-GÓMEZ, O., Medina-Reyes, I. “Mortalidad por diabetes tipo 2 y la implementación del programa PREVENIMSS: un estudio de series de tiempo en México, 1998-2015”. *Cad Salud Pública* 2018; 34, p. e00103117.
81. MEDINA-GÓMEZ, O., Medina-Reyes, I. “Desigualdad social y tendencias de mortalidad por diabetes”. *Gac Med Méx* 2017; 153, pp. 787-793.

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Arturo Fajardo Gutiérrez

BREVE HISTORIA DE LA UNIDAD

La Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría (UIEHP) tuvo su origen en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Surgió como una sección de la Unidad mencionada y, posteriormente, debido a su crecimiento tanto en personal como en proyectos de investigación, el doctor Onofre Muñoz Hernández consideró conveniente que tuviera un nombre, un lugar y un presupuesto propios, lo cual aconteció en 1990.

La doctora María del Carmen Martínez García conceptualizó la filosofía del funcionamiento de la Unidad y ubicó su lugar físico en el actual Hospital de Pediatría, y fue jefa hasta 1994. Asimismo, dirigió el primer Diplomado en Epidemiología Clínica que impartió en el IMSS el personal de esta Unidad.

En abril de 1994 cambió la jefatura de la Unidad, entonces se seleccionó como nuevo jefe al doctor Arturo Fajardo Gutiérrez, el cual continúa en labores.

UBICACIÓN

La UIEHP está ubicada en el tercer piso, ala oriente, del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en la Ciudad de México.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en nuestro país; entre los niños mexicanos, en el grupo de 1 a 14 años de edad, ocupa el segundo lugar después de los accidentes.¹

Para conocer el impacto en la salud que el cáncer ha producido en los niños, es indispensable establecer Registros de Cáncer de Base Poblacional (RCBP), mediante los cuales se estima tanto el riesgo (tasa de incidencia) como la tendencia que tiene en la población pediátrica.

Los RCBP son difíciles de establecer, porque se necesita una infraestructura importante para que los datos de cáncer recolectados cumplan con los requisitos de calidad necesarios para que la estimación de la incidencia se aproxime a la real. Los datos de cáncer de un RCBP deben ser: 1) completos (registrar más de 95% de los casos que se presentan en una población); 2) válidos y consistentes (el diagnóstico, como las diferentes variables de estudio, deben realizarse u obtenerse con los mejores métodos de diagnóstico, búsqueda y recolección); 3) oportunos (deben recolectarse lo más rápido posible una vez que el niño ha sido diagnosticado con cáncer); y 4) deben utilizarse estándares internacionales para la recolección, el registro, la codificación, la clasificación y el análisis, y con ello llegar a comparaciones válidas con datos de Registros de otros países.²

Para que la información recolectada cumpla con los criterios de calidad mencionados, se debe contar con personal capacitado y exclusivamente dedicado al registro de los datos de cáncer; por ello, en países desarrollados (principalmente Estados Unidos, Inglaterra, Alemania y otros) la piedra angular son los registradores de cáncer, profesionales expertos en la búsqueda, recolección, codificación, agrupación y análisis de los datos de cáncer, profesión que no se ha desarrollado en México.² Debido a esto surgió la necesidad de formar nuestro propio personal de registradores, para lo cual, el personal que recolectaba los datos y el autor de este capítulo fuimos a capacitarnos al Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), del National Cancer Institute, en Atlanta, Georgia, Estados Unidos.

IMPORTANCIA DEL REGISTRO DE CÁNCER CON BASE POBLACIONAL

Un RCBP, según la población que cubra, puede estar formado por uno o varios registros de cáncer de tipo hospitalarios, con el objetivo de que se registren casi

todos los casos (>95%) que se presentan en la población en un periodo determinado, y junto con los denominadores específicos de esa población, se estima la incidencia y se evalúa la tendencia de los diferentes cánceres que se registran y afectan a la comunidad.

La falta de información de calidad influye en la atención médica de los niños con cáncer, en el desarrollo de la investigación en general (clínica, epidemiológica y básica) y en la toma de decisiones, porque sin información válida y confiable, es difícil establecer programas preventivos y de atención médica eficaces. Por ello se acentúa la necesidad de establecer RCBP.

Por lo comentado y con el establecimiento de RCBP en los países desarrollados, se conoce mucho mejor la epidemiología del cáncer en niños, situación contraria a la que tienen los países en desarrollo, como México y otros de América Latina, África y Asia.

OBJETIVOS DE UN REGISTRO DE CÁNCER CON BASE POBLACIONAL (RCBP)

Como se mencionó, los principales objetivos de un RCBP son conocer la incidencia y la tendencia de la incidencia de cáncer que ocurre en la población.

Sin embargo, se puede obtener alguna otra información para tener un mejor conocimiento de estas enfermedades. Así, se puede recabar información sobre el primer tratamiento que se brinda a los pacientes y evaluar el pronóstico estimando la supervivencia global según los periodos de tiempo que se especifiquen.

Por otra parte, y dependiendo de los recursos con los que se cuente, pueden evaluarse otros aspectos, como: *a)* antecedentes heredofamiliares de los niños cáncer; *b)* condiciones sociales; *c)* aspectos clínicos (sintomatología clínica); *d)* tiempo de diagnóstico; *e)* complicaciones de los pacientes (efectos colaterales) y otros.

REGISTRO DE CÁNCER CON BASE POBLACIONAL
EN NIÑOS: SU DESARROLLO EN LA UNIDAD
DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA
DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI, IMSS (RCNHP)

El RCNHP se inició posterior al desarrollo de dos estudios retrolectivos que se llevaron cabo en la población de niños con cáncer residentes de la Ciudad de México. En el primer estudio se revisaron los expedientes de 5022 casos de cáncer en niños atendidos durante el periodo de 1982-1991 en los principales hospitales de la Ciudad de México; con los datos obtenidos se publicó por primera vez (1995) la incidencia de cáncer en niños de la población mencionada.³

Posteriormente se llevó a cabo un segundo estudio, pero éste sólo en la población derechohabiente del IMSS atendida en hospitales de la Ciudad de México. El IMSS, para la atención de los niños con cáncer en la Ciudad de México, cuenta principalmente con dos hospitales: Hospital de Pediatría CMN SXXI (HPCMNSXXI) y Hospital General CMN La Raza (HGCMLR), y los niños con cáncer son atendidos primordialmente en los servicios de Oncología y Hematología pediátricos (aunque otros servicios, como Neurocirugía, Cirugía Pediátrica, Oftalmología, Endocrinología y Ortopedia, también participan). En este segundo estudio se revisaron los casos atendidos durante 1992 y 1993; se revisaron un total de 667 casos de niños atendidos por cáncer y se analizaron 199 casos de niños residentes de la Ciudad de México. Con estos datos se publicó el primer artículo internacional sobre la incidencia de cáncer en niños mexicanos (1997).⁴

Con la información de los estudios mencionados se publicaron 25 diferentes artículos sobre la epidemiología del cáncer en niños mexicanos, se graduó un alumno de la Especialidad en Pediatría Médica, se graduaron dos alumnos de maestría, y, en conjunto con información de mortalidad, los datos recabados sirvieron para escribir un libro sobre la epidemiología descriptiva del cáncer en el niño (2002).⁵

También se escribió el primer artículo en nuestro país sobre el tiempo de diagnóstico, en el cual se establecieron algunos factores médicos y sociales que intervienen en su desarrollo. Uno de los aspectos más importantes de este trabajo fue la conceptualización multicausal para el estudio del tiempo de diagnóstico del cáncer en el niño (figura 1).⁶

DIAGNÓSTICO EN NIÑOS CON CÁNCER

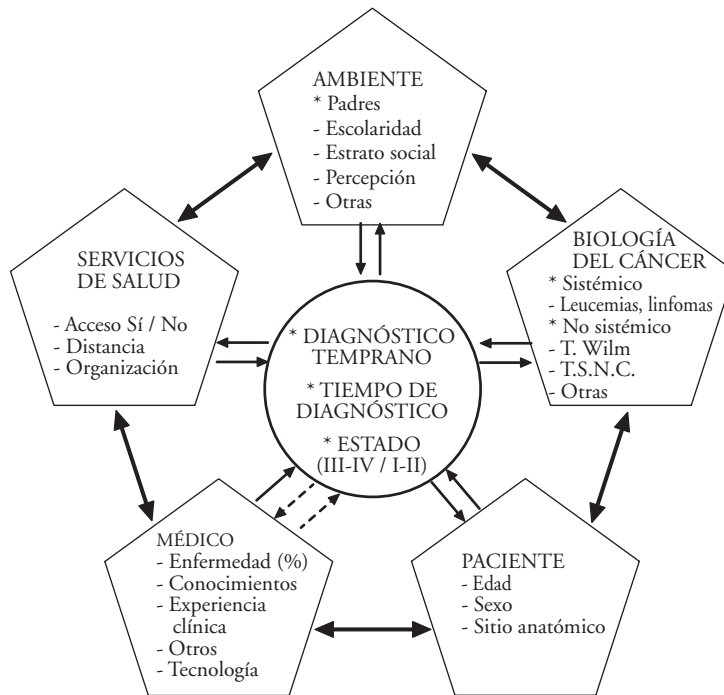


Figura 1 (Fajardo Gutiérrez, A. *et al. Med Pediat Oncol* 2002; 39, pp. 25-31).

El estudio mencionado dio la oportunidad de realizar otros estudios relacionados con el tiempo de diagnóstico. Se evaluó la correlación entre el estadio al diagnóstico y el tiempo de diagnóstico. Y, contrario a lo que se suponía (se pensaba que se obtendría una correlación positiva, o sea, a medida que aumentaba el estadio el tiempo de diagnóstico debería ser mayor), las correlaciones para la mayor parte de los grupos de cáncer fueron negativas o no hubo correlación y sólo hubo correlación positiva para el retinoblastoma y para los linfomas de Hodgkin; esto hizo pensar que realizar rápido el diagnóstico, no necesariamente influye en el pronóstico de los niños con cáncer, como erróneamente se pensaba.

Con el desarrollo de otros tipos de estudio, principalmente extranjeros, se ha visto que el tiempo de diagnóstico no depende de los médicos de primer nivel de atención médica (médicos generales, familiares o pediatras, como actualmente se señala), sino del comportamiento biológico del tumor que desarrollen los niños. Los pacientes que desarrollan un tumor de comportamiento agresivo (tipo anaplásico, de alto grado o indiferenciado) tienen un tiempo de diagnóstico menor, en comparación con los que desarrollan un tumor de comporta-

miento menos agresivo. Todo lo que se ha mencionado se plasmó en un artículo que está pronto a salir a la luz pública, donde establecemos que el pronóstico del niño con cáncer depende más de un tratamiento integral, que del desarrollo de estrategias para hacer rápido el diagnóstico en un niño con sospecha de cáncer.⁷

Con la experiencia adquirida después de la realización de los estudios mencionados y las diferentes publicaciones realizadas, se llegó a la conclusión de que era necesario establecer un RCBP que fuera prolectivo, con el objetivo de evitar o reducir al mínimo los sesgos inherentes que tienen los estudios retrolectivos (sesgos de selección y/o mala clasificación de la información), lo cual ocasiona que, en general, por la pérdida de expedientes, se subestime la incidencia del cáncer. Por esta razón, en 1996 se inició el primer registro de cáncer en niños de base poblacional prolectivo en nuestro país.

DESARROLLO DEL REGISTRO RCNHP

En un principio se tuvo contacto con los jefes de los Servicios de Oncología y Hematología pediátricos de ambos Centros Médicos (UMAES-HPCMNSXXI y HGC-MLR), los cuales estuvieron de acuerdo con que se llevara a cabo el registro de los casos de cáncer que se atendían en sus servicios. Se escribió un protocolo de investigación para llevar a cabo el RCNHP, el cual fue aprobado por el Comité Local de Investigación del Hospital de Pediatría, y se presentó ante los Departamentos de Enseñanza e Investigación del HPCMNSXXI y el HGCMLR y se inició la recolección de los datos de cáncer incidentes.

Se estableció un acuerdo verbal con los jefes de los servicios mencionados, donde tanto el personal necesario para la recolección, la codificación, la captura y el análisis de la información (dos registradoras, un capturista, un médico con especialidad en Salud Pública y el jefe de la Unidad), así como los insumos de infraestructura administrativa (papelería, material y equipo de computación, archivo y lugar de trabajo) los aportaría la UIEHP, dependiente de la Coordinación de Investigación en Salud (CIS).

El apoyo económico para el trabajo durante este periodo fue obtenido por diferentes financiamientos dados por la CIS, según convocatorias que lanzó a concurso.

Asimismo, se acordó con los jefes de los Servicios de Hematología y Oncología de ambos hospitales participantes, que cada año se les daría un análisis de

la información que se recolectara en su servicio (durante el año precedente al del informe anual que se llevara a cabo).

Después de ocho años de registro de los datos de cáncer en niños en ambos hospitales, en el año 2003 se escribió un nuevo protocolo de investigación, con el objetivo de que continuará hasta el año 2015, periodo en el cual se contaría con 20 años de registro ininterrumpido.

En el año 2015, y dado que se había terminado el tiempo para llevar a cabo el registro de datos de cáncer, según el protocolo del año 2003, y debido a que ya la recolección de los datos por los registradores era una actividad rutinaria en ambos hospitales participantes, se habló con los jefes de Servicio del HPCMNSXXI y HGCMNLR y se llegó a un acuerdo verbal en el cual nuevamente se aceptó continuar el RCBPHP, siguiendo los lineamientos que se habían establecido desde 1996. En esta ocasión no se señaló fecha de término de la recolección de los datos, dado que el registro de datos de cáncer debe ser permanente, con el objetivo de conocer los diferentes cambios de la incidencia y tendencias que puede tener el cáncer en la población pediátrica que se estudie.

Por lo comentado, desde 1996 y hasta la fecha se ha continuado registrando los datos de cáncer, y en el momento actual se tienen 22 años de registro ininterrumpido de datos de cáncer en niños derechohabientes del IMSS.

CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN

Siempre se ha tenido cuidado de la confidencialidad de los datos. O sea, cuando se ha solicitado colaboración del RCBPHP para el desarrollo de una investigación y se han solicitado los datos recolectados, siempre se han proporcionado sin que exista la posibilidad de conocer a qué persona pertenecen; nunca se da el nombre del paciente, el registro de seguridad social o algún otro dato con el que se pueda saber de quién es la información.

ASPECTOS A DESTACAR

Cabe puntualizar que ningún Registro de Cáncer de niños o adultos en el país tiene el tiempo de registro que tiene el RCBPHP (22 años de registro ininterrumpido), y además, desde su inicio se han seguido los cuatro criterios de calidad en

la recolección de los datos de cáncer: 1) completos, 2) válidos y consistentes, 3) oportunos, y 4) utilización de estándares internacionales para la búsqueda, recolección, codificación y análisis de los datos.

Debemos insistir, porque es un aspecto fundamental de un RCBP, que lo más importante es la calidad con la que se recolecten, registren y analicen los datos, más que el número de casos registrados. Cuando se asiste a cursos sobre Registro de Datos de Cáncer, siempre se insiste: “es más importante la calidad con la que se registren los datos, que la cantidad de los mismos”.⁸

Hasta el año 2017 se habían recolectado 7419 casos de cáncer en niños procedentes de diferentes estados de la República Mexicana, pero sólo se han analizado los datos de cinco localidades (Ciudad de México, Estado de México, Morelos, Guerrero y Chiapas), lo cual se debe a que los datos de estos estados se han registrado desde 1996 a la fecha.

Los principales grupos de cáncer en niños mexicanos son: 1) leucemias, 2) linfomas, y 3) tumores del sistema nervioso central, y representan entre 60 y 65% del total de neoplasias. De cada uno de los grupos de cáncer señalados, podemos decir:

1. Leucemias: son las neoplasias más frecuentes en niños mexicanos derechohabientes del IMSS; tienen una de las incidencias más altas en el ámbito mundial; según la edad, la incidencia más alta se encuentra en el grupo de 1 a 4 años; sólo en los niños residentes de la Ciudad de México se ha encontrado una tendencia al incremento. Las leucemias agudas linfoblásticas (LAL) representan 80% del total de leucemias, y las de alto riesgo se presentan en 50% de los casos (en los niños estadounidenses sólo se presentan en 25% del total de casos con LAL).
2. Linfomas: ocupan el tercer lugar en frecuencia. La incidencia más alta es para los linfomas no Hodgkin, y la incidencia es muy similar entre los estados con índice de desarrollo humano alto y bajo, lo que hace sospechar que posiblemente factores ambientales no juegan un papel importante en su causalidad. Los linfomas de Hodgkin han disminuido en forma espontánea en ciudades con mejor desarrollo humano (Ciudad de México y Estados de México), y la incidencia es mayor en el grupo de 10 a 14 años de edad. La incidencia del linfoma de Burkitt es diferente según el índice de desarrollo humano; la incidencia es mayor en los estados con menos desarrollo humano (Morelos, Guerrero y Chiapas).⁹⁻¹¹

3. Tumores del sistema nervioso central: actualmente ocupan el segundo lugar en frecuencia de los niños con cáncer que hemos estudiado. Durante el periodo 1981-1990 se presentaban en el tercer lugar, y en el periodo 2000-2015 pasaron a ocupar el segundo lugar. La incidencia es menor a la reportada en niños estadounidenses. Sin embargo, la incidencia de gliomas de alto grado (III/IV) es muy similar y, por el contrario, se tiene una incidencia muy baja de gliomas de bajo grado (I/II) en los niños mexicanos, posiblemente porque no se registraron o no se diagnostican en edades pediátricas: consideramos que ambos factores juegan un papel muy importante en la subestimación de los gliomas de bajo grado que registramos.

Con los datos recolectados prolectivamente se han publicado 24 artículos nacionales e internacionales. Además, es la primera vez que se aceptan los datos de un registro mexicano para ser publicados en un libro internacional (*International Incidence of Childhood Cancer*, Vol. III, IARC).¹² Asimismo, los datos en conjunto de todos los registros aceptados para escribir el libro mencionado se publicaron en la revista *The Lancet Oncology*.¹³

Los datos recolectados han servido también para graduar a 11 alumnos de la Especialidad en Pediatría Médica, y se ha graduado un alumno en Subespecialidad en Hematología Pediátrica.

Con los datos que se tenían recolectados hasta 2015 (6757 casos), se realizará una publicación sobre la epidemiología de los XI Grupos de Cáncer en Niños y se enviará para su publicación a la *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*.

En este enfoque histórico de la UIMECHP y de cómo se estableció el RCNHP, se han señalado los principales estudios sobre epidemiología descriptiva. Sin embargo, cabe comentar que también se han realizado estudios sobre epidemiología analítica y, principalmente, sobre el estudio de la causalidad de la leucemia en niños, información que puede revisarse en una publicación previa muy interesante que hizo el doctor Juan Manuel Mejía Arangué.¹⁴

REFERENCIAS

1. JUÁREZ-OCAÑA, S., Mejía-Aranguré, J. M., Rendón-Macías, M.E. *et al.* “Tendencia de seis principales causas de mortalidad en niños mexicanos durante

- el periodo 1971-2000. La transición epidemiológica en los niños”. *Gac Med Mex* 2003;139, pp. 325-336.
2. FAJARDO-GUTIÉRREZ, A., González-Miranda, M. G. “Calidad del registro. Aspectos metodológicos”. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49(Supl 1), pp. 39-42.
 3. FAJARDO-GUTIÉRREZ, A., Mejía-Aranguré, J. M., Gómez Delgado, A. *et al.* “Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991)”. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1995;52, pp. 507-516.
 4. FAJARDO-GUTIÉRREZ, A., Navarrete-Martínez, A., Reynoso-García, M. *et al.* “Incidence of malignant neoplasms in children attending Social Security Hospitals in Mexico City”. *Med Pediatr Oncol* 1997;29, pp. 208-212. Available from (Internet): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9212846>
 5. FAJARDO GUTIÉRREZ, A. *Epidemiología descriptiva del cáncer en el niño*. Guadalajara, Jalisco: Ediciones Cuéllar, S.A. de C. V., 2002.
 6. FAJARDO-GUTIÉRREZ, A., Sandoval-Mex, A. M., Mejía-Aranguré, J. M. *et al.* “Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer”. *Med Pediatr Oncol* 2002;39, pp. 25-31.
 7. FAJARDO-GUTIÉRREZ, A., Rendón-Macías, M. E. “Importancia del ‘diagnóstico temprano’ en los niños con cáncer para mejorar el pronóstico: concepto con poco sustento científico”. *Gac Med Mex* 2018;154, pp. 1-7.
 8. FAJARDO-GUTIÉRREZ, A. “Evaluación de la calidad del registro de cáncer”. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49(Supl 1), pp. 121-124.
 9. RENDÓN-MACÍAS, M. E., Valencia Ramón, E. A., Fajardo Gutiérrez, A., Rivera Flores, E. “Childhood lymphoma incidence patterns by ICC-3 subtype in Mexico City metropolitan area population insured by Instituto Mexicano del Seguro Social, 1996-2010”. *Cancer Causes Control* 2015;26. pp. 849-857. Available from [Internet]: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25779380>
 10. RENDÓN-MACÍAS, M. E., Valencia Ramón, E. A., Fajardo Gutiérrez, A., Castro Ríos, A. “Incidence of Childhood Hodgkin Lymphoma in Mexico by Histologic Subtypes and Socioeconomic Regions”. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016 Apr;38(3), pp. e97-e101. Available from [Internet]: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26535773>
 11. RENDÓN-MACÍAS, M. E., Valencia Ramón, E. A., Fajardo Gutiérrez, A. “Clinical and epidemiological characteristics of Burkitt lymphomas in pediatric patients from two defined socioeconomic regions in México”. *J Trop Pediatr* 2017;63, pp. 253-259.

12. STELIAROVA-FOUCHER, E., Colombet, M., Ries, L. A. G. *et al.* “International Incidence of Childhood Cancer, Volume III (electronic version)”. Lyon, Francia, 2017. Available from [Internet]: <http://iicc.iarc.fr/results/>, accessed.
13. STELIAROVA-FOUCHER, E., Colombet, M., Ries, L. A. G. *et al.* “International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study”. *Lancet Oncol* 2017;18, pp. 719-731; [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9).
14. MEJÍA-ARANGUÉ, J. M., Fajardo Gutiérrez, A., Escobedo de la Peña, J. “La investigación epidemiológica en el IMSS y el origen de sus preguntas de investigación. Una narrativa histórica”. En: Salamanca Gómez, F. *Investigación en Salud. Colección Médica de Excelencia*. Felipe Cruz Vega, Germán Fajardo Dolci, Francisco P. Navarro, Reynoso R. C. E. (editores). Ciudad de México: Academia Nacional de Medicina, 2013, pp. 307-318.

Unidad de Investigación Epidemiológica y de Servicios de Salud, Área Envejecimiento

*Sergio Sánchez García, María del Carmen García Peña, Víctor Granados García,
Rosalinda Sánchez-Arenas y Karla Moreno Tamayo*

Enfrentar el cambio demográfico y epidemiológico es uno de los desafíos más importantes para México. El envejecimiento debe concebirse como un tema prioritario de reflexión y análisis por sus implicaciones políticas, sociales, económicas y culturales, y por las evidentes consecuencias demográficas y, particularmente, para el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Para dimensionar lo anterior, basta con señalar que en 1930, los adultos mayores representaban 5.3% de la población total; en el Censo de Población y Vivienda 2010, se registró 9.0% (10.1 millones) de habitantes de la tercera edad, y las proyecciones del Consejo Nacional de Población indican que para el año 2050, el porcentaje será de 21.5%, es decir, 32.4 millones de personas.

Es necesario considerar las diversas implicaciones para este grupo de edad, como mantener y prolongar la vida saludable sin que esto signifique el desplazamiento de los jóvenes, reformular los sistemas de pensiones, considerar nuevas alternativas de provisión de servicios de salud, trabajar para la disminución de las consecuencias de enfermedades e incorporar esquemas de cuidados a largo plazo, entre otras.

El envejecimiento no es en sí mismo una enfermedad; si bien existe controversia, es aceptado que es más bien un proceso multifactorial acompañado por diferentes grados de pérdida de funcionalidad e incremento de las enfermedades.^{1,2}

La relación exacta entre envejecimiento y enfermedad es una de las áreas de investigación vigentes, pero es posible decir que envejecer no sólo significa la suma de enfermedades, sino la relación frecuentemente multidireccional entre diversos factores.

Si consideramos que “el trabajo científico en una sociedad está bien enfocado, cuando el esfuerzo de investigación se dirige de manera eficiente hacia las

preguntas que son más significativas”,³ es claro que el envejecimiento, sus consecuencias y las explicaciones en torno a cómo y por qué envejecemos, constituyen un área prioritaria del quehacer científico dentro del IMSS.

La investigación en envejecimiento es para diversos grupos de investigación aun de más relevancia que la investigación sobre enfermedades específicas, ya que es considerado como el factor de riesgo más importante para diversas enfermedades, por lo que estudiar el envejecimiento es, al mismo tiempo, estudiar la causa básica de esas enfermedades. Es decir, tal como lo menciona Holliday:⁴ el éxito en la prevención de enfermedades depende de la propia investigación sobre envejecimiento.

En este panorama, la investigación en envejecimiento tiene un papel crucial. Nuestra capacidad como país y como institución para enfrentar los retos mencionados depende, entre otros aspectos, de entender el proceso de envejecer y su compleja interacción con factores frecuentemente interdependientes, genéticos, biológicos, fisiológicos y químicos, pero también económicos, sociales y psicológicos. El trabajo que ha desarrollado la Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Área Envejecimiento, ha ido en esa dirección y se constituye en una importante fuente de información para responder a las necesidades de la población derechohabiente.

En este contexto, la Unidad de Investigación se integró formalmente en el año 2003; desde su origen pretendió contribuir a ampliar el conocimiento científico acerca del proceso de envejecimiento, realizando investigación interdisciplinaria que incluya perspectivas sociales, económicas, demográficas, salud pública, epidemiología, servicios de salud, conductuales, clínicas y en ciencias básicas.

En marzo del 2018, la Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Área Envejecimiento, cumplió 15 años de haberse inaugurado, y para celebrarlo se publicó un suplemento especial en la *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, con el propósito de difundir trabajos elaborados por diversos grupos de investigación del ámbito nacional e internacional que, en su conjunto, imprimen el carácter multidisciplinario y multicolaborativo que demanda el tema de envejecimiento y salud.

La Unidad ha contribuido en el desarrollo del conocimiento, fundamentalmente en las siguientes líneas de investigación prioritarias:

- a) Demencia: en esta Unidad se ha diseñado y evaluado el efecto de las intervenciones no farmacológicas de tipo multicomponente dirigidas tanto a la

persona enferma como a su cuidador con buenos resultados. El equipo de investigación trabaja también en la búsqueda de los factores de riesgo tanto de origen vascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, dieta alta en grasas) como genéticos, que puedan estar vinculados con el desarrollo y la predisposición a la demencia.⁵⁻⁷

- b) Depresión: en esta línea de investigación se han desarrollado diversos proyectos; en uno de ellos se integró un grupo de personas derechohabientes del IMSS mayores de 60 años de edad con síntomas significativos de depresión y otros sin estos síntomas, para seguir el curso de estos eventos a lo largo del tiempo; además, se relacionaron los hallazgos con una serie de factores sociales, demográficos, clínicos, de estilos de vida, de uso de servicios y genéticos, entre otros. Por otra parte, se ha analizado también el proceso de atención y la percepción de los síntomas depresivos, así como la trayectoria que sigue la depresión en el curso de vida.⁸⁻¹⁰ Gracias a estas investigaciones, sabemos que la depresión es muy frecuente entre la población anciana, tiene repercusiones en varias esferas de la vida y su presentación clínica es diferente a la de otros grupos de edad.
- c) Investigación en farmacología geriátrica: el quehacer de la Unidad está encaminado hacia la prevención y/o reducción de eventos adversos en la salud de pacientes de 60 años de edad y más, a través de la implementación de mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos. Otra aportación de esta Unidad es proporcionar información para justificar el uso racional y seguro de los medicamentos, disminuyendo la prevalencia de polifarmacia, es decir, que los pacientes reciban la medicación adecuada a sus necesidades clínicas en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales durante el tiempo adecuado y al menor costo posible.^{11, 12}
- d) Salud oral: al ser parte importante de la salud integral, se han implementado cuatro ejes de investigación en salud oral: 1) estado de salud oral y necesidades de atención; 2) utilización de los servicios de salud oral; 3) calidad de vida relacionada con la salud oral; y 4) estrategias de intervención para mejorar la salud oral. En esta Unidad se han llevado a cabo diversas investigaciones referentes a esta línea de investigación.¹³⁻¹⁵
- f) Fragilidad: definida teóricamente como un síndrome geriátrico bien reconocido que se caracteriza por la pérdida de la función y la reserva fisiológica y pone en relieve la vulnerabilidad de los adultos mayores, la Unidad ha

llevado a cabo un proyecto de investigación de seguimiento con el objetivo de conocer tanto su asociación con los desenlaces adversos, como su trayectoria en una población representativa de adultos mayores (60 años de edad y más) de la Ciudad de México.¹⁶⁻¹⁹

- g) Composición corporal y envejecimiento: los cambios fisiológicos y nutricionales que se manifiestan en la estatura y el peso, la pérdida de masa muscular y el aumento de la masa grasa, influyen en la redistribución del tejido adiposo, originando la acumulación de grasa en el tronco y las vísceras. La Unidad ha realizado una serie de publicaciones sobre el estudio de dichos cambios.^{20, 21}
- h) Sarcopenia: la reducción absoluta o relativa de la masa muscular en los adultos mayores, así como la pérdida de la fuerza muscular, son de gran importancia porque se ha observado su relación con la limitación funcional y la discapacidad física. Ante esto, los investigadores de esta Unidad han desarrollado estudios para estimar la prevalencia de este padecimiento en la población adulta mayor de la Ciudad de México.^{22, 23}
- i) Hipertensión: se han llevado a cabo múltiples colaboraciones y publicaciones científicas con respecto a la hipertensión, porque al ser un factor de riesgo cardiovascular para este grupo de edad y estar considerada como la enfermedad crónica más frecuente del mundo, la Unidad se ha encaminado hacia la relación de ésta con otras áreas de estudio, así como su prevención.^{24, 25}
- j) Genómica: con el objetivo de generar más conocimiento sobre la población adulta mayor, se ha colaborado con otras áreas de estudio para entender las causas genéticas de los padecimientos estudiados en esta Unidad y así buscar su relación con los problemas medioambientales.²⁶
- k) Economía de la salud: en la Unidad se ha dado cabida al análisis económico de temas relevantes, como los determinantes de la salud, las evaluaciones económicas de intervenciones en servicios de salud y los costos económicos relacionados con la atención médica de adultos mayores.²⁷⁻²⁹ En el año 2011 se integró parte de la planta de investigadores de la Unidad de Investigación en Economía de la Salud. Se considera que esta área tiene importancia estratégica debido al vínculo relevante entre la efectividad y el costo-efectividad de los servicios de salud orientados a la población de adultos mayores en el IMSS.

La Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Área Envejecimiento, tiene vinculación con la Red Temática de Envejecimiento, Salud y Desarrollo (REDESDS), que forma parte del Programa de Redes Temáticas de Investigación del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), así como con la Red de Investigación en Envejecimiento y el Grupo Colaborativo de Investigación para el Estudio y Manejo de la Demencia del IMSS. Dichas redes comparten el objetivo principal de facilitar el trabajo colaborativo entre investigadores, así como la generación y actualización de conocimiento.

La participación en distintos foros y congresos a nivel nacional e internacional de cada uno de los integrantes de la Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Área Envejecimiento, ha dado lugar a crear lazos con investigadores de alto nivel en diversos países del mundo y a la formación de múltiples colaboraciones con diferentes universidades e instituciones nacionales y extranjeras para el desarrollo de proyectos de investigación. Esto ha permitido la publicación de artículos en revistas de alto impacto en las áreas de investigación biomédica, clínica, epidemiológica, de servicios de salud y economía de la salud.

Si bien hay avances notables, se requiere de un mayor esfuerzo para enfrentar los desafíos por venir; por ello, actualmente la Unidad se ha propuesto como objetivo cubrir el espectro completo de la investigación en envejecimiento, de la biología del envejecimiento a las políticas de salud, fortaleciendo los caminos para trasladar los conocimientos científicos a los servicios de salud y a la sociedad y alcanzar mejoras en la calidad de vida de los adultos mayores.

Es entonces fundamental comprender el significado del envejecimiento saludable; responder a cuestiones como qué representa y qué implicaciones tiene envejecer es vital para la definición de políticas públicas sostenibles. Además, es urgente la búsqueda de intervenciones enfocadas en disminuir la dependencia y en prolongar el periodo libre de enfermedad, ya que la pérdida de autonomía es la consecuencia más deletérea y con mayores repercusiones que presenta este grupo de edad.

Será, por lo tanto, necesario continuar con el estudio y el análisis del proceso de envejecimiento y sus consecuencias a nivel biológico, clínico, social y económico para poder proveer datos que permitan una mejor toma de decisiones.

En resumen, el envejecimiento es un tema prioritario de investigación a fin de explicar los mecanismos que orientan hacia condiciones favorables de salud, a partir de la generación de evidencia científica y apoyándose de la investigación

multidisciplinaria; esto contribuirá a la formulación de políticas públicas que faciliten la implementación de acciones concretas dirigidas a la prevención y el control de los problemas de salud en la población mexicana.

REFERENCIAS

1. CAPLAN, A. L. "Death as an unnatural process. Why is it wrong to seek a cure for aging?" *EMBO Reports* 2005; 6 Spec No. S72-75.
2. DE GREY, A.D. "Life extension, human rights, and the rational refinement of repugnance". *Journal of Medical Ethics* 2005; 31, pp. 659-663.
3. FLORY, J. H., Kitcher, P. "Global Health and the Scientific Research Agenda". *Philosophy & Public Affairs* 2004; 32, pp. 36-65.
4. HOLLIDAY, R. "Ageing research in the next century". *Biogerontology* 2000; 1, pp. 97-101.
5. FRANCO-MARINA, F., García-González, J. J., Wagner-Echeagaray, F. *et al.* "The Mini-mental State Examination revisited: Ceiling and floor effects after score adjustment for educational level in an aging Mexican population". *International psychogeriatrics* 2010; 22, pp. 72-81.
6. JUÁREZ-CEDILLO, T., Sánchez-Arenas, R., Sánchez-García, S. *et al.* "Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in the Mexican population". *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2012; 34, pp. 271-281.
7. BOGETTI-SALAZAR, M., González-González, C., Juárez-Cedillo, T. *et al.* "Severe potential drug-drug interactions in older adults with dementia and associated factors". *Clinics (Sao Paulo, Brasil)* 2016; 71, pp. 17-21.
8. GARCÍA-PEÑA, C., Wagner, F. A., Sánchez-García, S. *et al.* "Depressive Symptoms Among Older Adults in Mexico City". *Journal of General Internal Medicine* 2008; 23, pp. 1973-1980.
9. SÁNCHEZ-GARCÍA, S., García-Peña, C., González-Forteza, C. *et al.* "Depressive symptoms among adolescents and older adults in Mexico City". *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2014; 49, pp. 953-960.
10. GARCÍA-PEÑA, C., Wagner, F. A., Sánchez-García, S. *et al.* "Late-life depressive symptoms: Prediction models of change". *Journal of affective disorders* 2013; 150, pp. 886-894.
11. SÁNCHEZ-ARENAS, R., Sánchez-García, S., García-Peña, C. *et al.* "Drug-drug interactions at hospital admission in geriatric patients in a single facility: a retro-

- spective study”. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2012; 50, pp. 426-430.
12. ROSAS-CARRASCO, O., García-Peña, C., Sánchez-García, S. *et al.* “The relationship between potential drug-drug interactions and mortality rate of elderly hospitalized patients”. *Revista de Investigacion Clínica, órgano del Hospital de Enfermedades de la Nutricion* 2011; 63, pp. 564-573.
 13. CÁRDENAS-BAHENA, Á., Velázquez-Olmedo, L. B., Falcón-Flores, J. A. *et al.* “Autopercepción de la salud oral en adultos mayores de la Ciudad de México”. 2018; 56, pp. 54-63.
 14. VELÁZQUEZ-OLMEDO, L. B., Cervantes-Velázquez, A., Cárdenas-Bahena, A. *et al.* “Calidad de vida relacionada con la salud oral en adultos mayores. Instrumentos de evaluación”. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2014; 52, pp. 448-456.
 15. HEREDIA-PONCE, E., Irigoyen-Camacho, A. E., Sánchez-García, S. “Oral Health Status of Institutionalized Older Women from Different Socioeconomic Positions”. *Journal of health care for the poor and underserved* 2017; 28, pp. 1462-1476.
 16. SÁNCHEZ-GARCÍA, S., García-Peña, C., Salvá, A. *et al.* “Frailty in community-dwelling older adults: Association with adverse outcomes”. *Clin Interv Aging* 2017; 12, pp. 1003-1011.
 17. SÁNCHEZ-GARCÍA, S., Sánchez-Arenas, R., García-Peña, C. *et al.* “Frailty among community-dwelling elderly Mexican people: Prevalence and association with sociodemographic characteristics, health state and the use of health services”. *Geriatrics & gerontology international* 2014; 14, pp. 395-402.
 18. MORENO-TAMAYO, K., Ramírez-García, E., Sánchez-García, S. “Sleep disturbances are associated with frailty in older adults”. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2018; 56, pp. S38-S44.
 19. SÁNCHEZ-GARCÍA, S., Gallegos-Carrillo, K., Espinel-Bermúdez, M. C. *et al.* “Comparison of quality of life among community-dwelling older adults with the frailty phenotype. Quality of life research”. *An international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2017; 26, pp. 2693-2703.
 20. SÁNCHEZ-GARCÍA, S., García-Peña, C., Duque-López, M. *et al.* “Anthropometric measures and nutritional status in a healthy elderly population”. *BMC public health* 2007; 7, p. 2.
 21. BASURTO-ACEVEDO, L., Saucedo-García, R., Vázquez-Martínez, A. *et al.* “Relationship between bone remodeling and metabolism in the elderly”. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2018; 56, S6-S11.

22. ESPINEL-BERMÚDEZ, M. C., Sánchez-García, S., García-Peña, C. *et al.* “Associated factors with sarcopenia among Mexican elderly: 2012 National Health and Nutrition Survey”. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2018; 56, pp. S46-S53.
23. RAMÍREZ-GARCÍA, E., Moreno-Tamayo, K., Briseño-Fabián, S. *et al.* “Sarcopenia and sarcopenic obesity in older community-dwelling adults with favorable health conditions”.
24. GALVÁN FLORES, G. M., Gallegos Carrillo, K., Palomo Piñón, S. *et al.* “Adaptation and validation of the SMP-T2D questionnaire in Spanish for evaluating self-management of high blood pressure and type 2 diabetes: PAG-DT2+HTA”. *Hipertension y riesgo vascular* 2017; 34, pp. 165-175.
25. RODRÍGUEZ-CASTAÑEDA, A., Martínez-González, K. L., Sánchez-Arenas, R. *et al.* “Oxidative stress in the elderly with diabetes mellitus or hypertension”. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2018; 56, pp. S12-S7.
26. ORTIZ-RAMÍREZ, M., Sánchez-García, S., García De la Torre, P. *et al.* “Telomere shortening and frailty in Mexican older adults” (2018).
27. GRANADOS-GARCÍA, V., Sánchez-García, S., Ramírez-Aldana, R. *et al.* “Cost of hospitalizations for older adults at one IMSS regional general hospital”. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2018; 56, pp. S65-S70.
28. GONZÁLEZ-GONZÁLEZ, C., Sánchez-García, S., Juárez-Cedillo, T. *et al.* “Health care utilization in the elderly Mexican population: expenditures and determinants”. *BMC public health* 2011; 11, p. 192.
29. MOULD-QUEVEDO, J. F., García-Peña, C., Contreras-Hernández, *et al.* “Direct costs associated with the appropriateness of hospital stay in elderly population”. *BMC health services research* 2009; 9, p. 151.

Unidad de Investigación Social Epidemiológica y de Servicios de Salud en Guadalajara

Javier E. García de Alba y Ana Leticia Salcedo Rocha

INTRODUCCIÓN

La Unidad de Investigación Social Epidemiológica y de Servicios de Salud (UISESS) se creó el 15 de agosto de 1997, como una unidad de investigación con enfoque multidisciplinario en sociomedicina y epidemiología. A partir de entonces, se ubica en los bajos de la farmacia de la Unidad de Medicina Familiar No. 3, en el Centro Médico de Occidente del imss, en la ciudad de Guadalajara, Jalisco, México.

Su objetivo es promover y desarrollar investigación aplicada a la promoción de la salud y prevención de la enfermedad desde las áreas social, cultural, epidemiológica y de servicios de salud. Todo esto, en torno a la transición entre las etapas prepatogénica y patogénica de padecimientos y enfermedades crónicas que impliquen procesos hiperglucémicos, hipertensivos y obesogénicos. La investigación se realiza sobre todo en el ámbito del primer nivel de atención en la región del Occidente mexicano, con base en los estudios clínicos de los derechohabientes del IMSS.

ESTRUCTURA

La UISESS cuenta con dos investigadores, dos secretarías y un intendente de manera permanente, pero en los procesos de investigación participan también becarios de instituciones de educación superior, personal institucional becado y los pasantes que se asignen, que desarrollan diversas actividades en un espacio de aproximadamente 100 metros cuadrados, equipado con varios cubículos, sala de actividades múltiples, centro de documentación, ventanilla de recepción y cocineta.

ACTIVIDADES

Además de las funciones sustantivas de investigación que se realizan, desde la creación de la UISESS se desarrollan labores de docencia, difusión y vinculación, con el propósito de complementar la generación del conocimiento con su aplicación práctica inmediata.

INVESTIGACIÓN

La producción del intervalo 1997-2017, reporta un promedio anual de: 0.7 libros, 4.3 capítulos de libros, 3 artículos en revistas extranjeras, 3 artículos en revistas nacionales, 29 ensayos, 3 boletines UISESS, 3 tesis de maestría y 1.5 tesis de doctorado.

El trabajo de investigación en la Unidad ha hecho aportes teóricos y prácticos, entre los que destacan:

1. La escala UISESS para estadificar el riesgo hiperglucémico poblacional, que identifica cinco grupos de riesgo en los que se puede ubicar a una población atendida (en cualquier circunscripción espacial), lo cual permite evaluar el impacto real de los niveles de prevención aplicados.
2. La escala UISESS de capacidad física, compuesta por indicadores de fuerza, resistencia y elasticidad, con los que se ubica a una persona en un rango de capacidad física excelente, buena, regular y mala.
3. El método de ejercicio UISESS en tres tiempos para acondicionamiento físico aeróbico diario.
4. La tabla UISESS de monitoreo emocional semanal, que correlaciona cinco estados emocionales y seis motivos principales.
5. La escala UISESS para riesgo parodontal, basada en hábitos, percepciones y expectativas.
6. El modelo UISESS de enfermería para primer nivel de atención, basado en el proceso de prevención para evitar el impacto y la incidencia de diabetes mellitus tipo 2.
7. La inserción de un periodo de transición entre las etapas prepatogénica y patogénica de la historia natural de la enfermedad, con el objeto de implementar medidas de reversión de algunos padecimientos crónicos, como in-

- tolerancia a la glucosa-diabetes mellitus tipo 2, presión óptima-hipertensión arterial y sobrepeso-obesidad.
8. El modelo gráfico de las catástrofes, que se aplica a entidades con transición patológica para comprender su dinámica no lineal.
 9. Dos estilos de prácticas de autoatención en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, caracterizados como patrones culturales para afrontar su padecimiento.
 10. La estructura cognitiva del paciente con diabetes mellitus tipo 2 como un proceso de interacción social.
 11. Consenso cultural sobre la diabetes mellitus entre abuelos, padres e hijos, donde se puede ubicar el movimiento de los significados que se atribuyen a diversas dimensiones del padecimiento (causas, signos, síntomas y complicaciones).
 12. El modelo de intervención higiénica para revertir la intolerancia a la glucosa en personas afectadas. Se han logrado resultados de 72% a los 18 meses con una combinación de ejercicio, dieta y educación para la salud.
 13. El proceso de hiperglucemia en la Unidad de Medicina Familiar, con el cual se demostró una prevalencia de 8% en las personas sin riesgo, 45% en individuos con uno o más factores de riesgo, 28% en pacientes con intolerancia a la glucosa y 21% en derechohabientes con diabetes mellitus (de los cuales: 2% en control y sin comorbilidad, 9% en descontrol, 13% en control y con comorbilidad, 43% con descontrol y con comorbilidad, 18% con complicaciones de la enfermedad y 15% con secuelas irreversibles de complicaciones).
 14. El modelo de variación estacional de las glucemias institucionales con curva ascendente en los meses de noviembre, diciembre, enero y febrero, compatible con una ecuación cuadrática: $Y = 186.89 - 6.85 b_2 - 0.008 b_3$, con una r^2 de 0.55.
 15. Elevación de la esperanza de vida de la población usuaria del IMSS en Jalisco. En el año 2015, la esperanza de vida de los asegurados hospitalizados fue: mujeres, 80.51 años, y hombres, 77.93 años. En general, para los derechohabientes del IMSS, la esperanza de vida en el año 2015 fue de 77.65 años para las mujeres, y 73.73 años para los hombres.

DIFUSIÓN

El órgano de difusión de la Unidad es el Boletín UISESS, inscrito en seis índices. Se publica de forma ininterrumpida cuatrimestralmente desde hace 19 años, e incluye ensayos temáticos de las líneas de investigación de la Unidad aplicados

a los intereses de servicio del primer nivel de atención de la región noroccidental del país.

Se cuenta también con un centro de documentación, donde se pueden consultar la colección completa del Boletín UISESS, las publicaciones propias de la Unidad, 18 títulos de revistas periódicas y los 976 libros que componen el acervo.

DOCENCIA

La Unidad participa en los cursos de investigación institucional y en seminarios programados por otras áreas del IMSS, y ofrece asesorías individuales para realizar investigación a nivel de la Delegación Jalisco del IMSS.

La UISESS es, por convenio, la sede del posgrado de Ciencias Sociomédicas de la Universidad de Guadalajara, que se ofrece bianualmente en los niveles de maestría y doctorado.

VINCULACIÓN

La UISESS concentra, desde 1999, un grupo constante de 50 derechohabientes, adultos mayores, denominado “Dulces amigas”, el cual participa semanalmente en actividades programadas de educación para la salud, ejercicio físico, cocina y gimnasia mental.

También es un espacio académico que congrega a un equipo multidisciplinario de pasantes de servicio social de las carreras de Medicina, Nutrición, Educación Física y Enfermería, que apoyan las labores de la Unidad. Además, los pasantes participan activamente, junto con los investigadores e invitados de la Unidad, en la sesión bibliográfica semanal y en los seminarios y cursos que organiza la UISESS sobre temas afines a la sociomedicina.

REFERENCIAS

BAER, R. D. *et al.* “Ethnomedical and biomedical realities: Is there an epidemiological relationship between stress folk illnesses and tipe 2 diabetes”. *Human Organization* 2012; 71(4), pp. 339-347.

- COLUNGA, C. *et al.* “Caracterización psicosocial de pacientes con diabetes tipo 2 en atención primaria”. *Revista Cubana de de Salud Pública* 2008; 34(4), pp. 1-7.
- GARCÍA DE ALBA, J. E. *et al.* “Un modelo para la atención primaria de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)”. SIMORELOS/IMSS/CONACYT-SEP, 2000, ISBN: 968-824-743.
- , “UISESS scale for staging and classifying clinical-epidemiological risk in type 2 diabetes mellitus”. *Preventive Medicine* 2005; 41(1), pp. 211-218.
- , “The relative effect of self management practices on glycaemic control in type 2 diabetic patients in Mexico”. *Chronic Illness* 2006; 2(2), pp.77-86.
- , “Diabetes is my companion: Lifestyle and self management among good and poor control Mexican diabetic patients”. *Social, Science and Medicine* 2007; 64(11), pp. 2223-2235.
- , “Prevalence of metabolic syndrome according to the ATP criteria and risk factor in prediabetics”. *Diabetes and Cardiovascular Disease Research* 2007; Vol. 4. Suppl. 1, p. S82.
- , “The seasonality variation plays an a important role for increasing the uncontrolled type 2 diabetes. International journal of diabetes in developing countries”. 2015, DOI 10.1007/s13410-015-0453-6.
- GARCÍA DE ALBA, J. E., y Salcedo Rocha, A. L. “Capítulo 2. El proceso salud-enfermedad dentro del marco de la historia natural y social de la enfermedad”. En: Martínez. *Pediatría. La Salud y enfermedad del niño y del adolescente*. El Manual Moderno, octava edición, México, 2017, pp. 17-47.
- GARCÍA DE ALBA, J. E., y Salcedo Rocha, A. L. (coordinadores de mesa: Salud). En: Solís Gadea, H., y Planter Pérez, K. A. “Jalisco en el mundo contemporáneo: aportaciones para una enciclopedia de época. Tomo I”. Universidad de Guadalajara/Consejo Estatal de Ciencia y Tecnología, Guadalajara, México, 2010, ISBN: 978-607-450-302-9 (tomo I); ISBN: 978-607-450-301-2 (obra completa).
- GARCÍA-SERRANO, V., Crocker Sagastume, R., y García de Alba, J. “Creencias sobre la diabetes mellitus tipo 2 en la etnia Wixarrica del occidente de México”. *Revista Chilena de Antropología* 2017; 35, pp. 113-130.
- PÁEZ, R., y García de Alba, J. E. “International research and just sharing of benefits in Mexico”. *Developing World Bioethics* 2009; Vol. 9(2), pp. 65-73.
- PARRA CARRILLO, J. Z., García de Alba, J. E., y Fonseca, R. S. “Hipertensión arterial en la clínica”. Editorial Universidad de Guadalajara, 2003, ISBN: 970-27-0459-6.

- SALCEDO ROCHA, A., y García de Alba, J. E. “Programa de atención integral al paciente diabético tipo 2 (PAIPD2). IMSS, UISESS, CONACYT, 2004, ISBN: 970-764-070 -7.
- (editores). “Comer sano para vivir bien”. Yakult Guadalajara, 2005, ISBN: 970-942-59.
- , “Revertir y detener la intolerancia a la glucosa”. IMSS-UISESS-CONACYT, México, 2010, ISBN: 978-607-00-3706-1.
- (editores). “Recetas mexicanas saludables para revertir la prediabetes y prevenir el azúcar alto”. IMSS-UISESS-YAKULT, Guadalajara, México, 2012, ISBN: 978-607-00-6708-2.
- SALCEDO ROCHA, A. L., García de Alba, J. E., y Sevilla, E. “Dominio cultural del autocuidado en diabéticos tipo 2 con y sin control glucémico en México”. *Rev Salud Pública* 2008; 42(2), pp. 256-264.
- SALCEDO ROCHA, A. L., García de Alba, J. E., y Contreras Marmolejo, M. “Presión arterial en adolescentes mexicanos: clasificación, factores de riesgo e importancia”. *Rev Salud Pública (Colombia)* 2010; 12(4).
- SALCEDO ROCHA, A. L. *et al.* “Oral health: Validation of a questionnaire of self-perception and self-habits in Diabetes mellitus 2, Hypertensive and Obese patients. The UISESS-B scale”. *Med Oral Cir Bucal* 2011; 16(6), pp. e834-e839.
- SALCEDO ROCHA, A. L., García de Alba, J. E., y De la Rosa, S. “Patología crónica, fragilidad y funcionalidad en adultos mayores de Guadalajara, México”. *Atención Primaria* 2018; DOI: 10.1016/j.aprim.2018.02.005.
- SAT-MUÑOZ, D. *et al.* “Papel del cuestionario EORT QLQ-C30 en la predicción de riesgo de desnutrición en pacientes mexicanos con cáncer de cabeza y cuello”. *Nutrición Hospitalaria* 2012; 27(2), pp. 477-482.
- WELLER, S. C. *et al.* “Explanatory Models of Diabetes in the US and Mexico. The Patient- Provider Gap and Cultural Competence”. *Social Science and Medicine* 2012; 75(6), pp. 1088-1096.
- , “Are differences between patient and provider explanatory models of diabetes associated with patient self management and glycemic control”. *Journal of Health Care for the Poor and Underdevelopment Countries* 2013; 24(4), pp. 1498-1510.

Unidad de Investigación Epidemiológica y de Servicios de Salud en Monterrey

Ana María Salinas Martínez

La Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud comenzó actividades el 17 de mayo de 1994 en la ciudad de Monterrey (UIESSM), Nuevo León, por iniciativa del doctor Héctor Guiscafré Gallardo y el apoyo del doctor Onofre Muñoz Hernández, en ese entonces jefe de la División de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud y coordinador de Investigación en Salud, respectivamente.

La UIESSM inició funciones con dos investigadores de tiempo completo: los doctores Ana María Salinas Martínez y Enrique Villarreal Ríos, aunque en poco tiempo se sumaron los doctores Georgina Mayela Núñez Rocha y José Castillo Ruiz. Posteriormente se integró la licenciada María Eugenia Garza Elizondo, quien comenzó como técnica en investigación y después ascendió a investigadora al obtener, primero, el grado de licenciatura en Enfermería, y luego, la maestría en Ciencias.

La UIESSM cuenta actualmente con dos investigadores asociados: los doctores Francisco Javier Guzmán de la Garza (médico pediatra con maestría en Ciencias y doctorado en Medicina, SNI I) e Hid Felizardo Cordero Franco (médico familiar con maestría en Ciencias y doctorado en Medicina, candidato al SNI); un investigador en funciones: el doctor Álvaro Mathiew Quiros (médico familiar con maestría en Ciencias en Sistemas de Salud), y una investigadora en jefa: la doctora Ana María Salinas Martínez (médica familiar con maestría y doctorado en Salud Pública, SNI II).

OBJETIVOS DE LA UIESSM

1. Facilitar la toma de decisiones del personal directivo basada en los resultados de la investigación epidemiológica y en servicios de salud.

2. Contribuir al conocimiento científico concerniente a la investigación epidemiológica y en servicios de salud.
3. Promover la investigación epidemiológica y en servicios de salud.
4. Apoyar la formación de recursos humanos en el área de la investigación epidemiológica y en servicios de salud.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN HISTÓRICAS

1. Calidad/desempeño de la atención médica/utilización de los servicios de salud.
2. Economía de la salud.
3. Equidad en salud.
4. Nutrición comunitaria.
5. Atribuciones de origen de enfermedades y necesidades de salud.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN ACTUALES

1. Diabetes, prediabetes y resistencia a la insulina.
2. Preeclampsia/eclampsia.
3. Etapas de conductas de riesgo únicas y múltiples.
4. Uso conjunto de fármacos, alimentos y suplementos con posible interacción en pacientes con diabetes.
5. Estratificación de riesgo de complicaciones postinfarto.
6. Obesidad Infantil y prácticas maternas de alimentación en edad preescolar.
7. Marcadores de enfermedades metabólicas asociadas a obesidad y riesgo cardiovascular.
8. Fisiopatología renal en modelos animales experimentales.

VINCULACIÓN INTRAINSTITUCIONAL

La interacción entre profesionales de la investigación, especialistas en el tema y autoridades que toman decisiones, ha sido imprescindible desde que la UIESSM comenzó sus actividades. Lo anterior es esencial para dar respuesta a problemáticas que requieren de un abordaje inter y transdisciplinario y la aplicación inmediata

del beneficio de los resultados de proyectos de investigación en los derechohabientes. Algunos ejemplos son:

- a) En el año 2005 se diseñó un modelo de atención médica grupal para el paciente con diabetes en colaboración con la jefatura de Prestaciones Médicas de la Delegación Regional Nuevo León. Se trabajó en forma conjunta con la Coordinación del Primer Nivel de Atención, la Coordinación de Nutrición, la Coordinación de Trabajo Social, la Coordinación de Enfermería, la Dirección de la Unidad Médica y el Centro de Seguridad Social No. 5.^{1,2}
- b) En el periodo 2006-2007 se implementó un sistema de vigilancia alimentaria y nutricional (SISVAN) en 18 guarderías infantiles (5 ordinarias y 13 vecinales comunitarias), en colaboración con la jefatura de Prestaciones Sociales de la Delegación Regional Nuevo León.³ Adicionalmente, en el año 2011 se determinó la prevalencia de la obesidad infantil en más de 10 000 infantes usuarios del 100% de las guarderías (ordinarias y no ordinarias) ($N = 97$).^{4,5}
- c) En el año 2013 se trabajó con la Coordinación de Planeación Enlace Institucional, la Coordinación Delegacional de Salud en el Trabajo, la Jefatura del Servicio de Prevención y Promoción de la Salud para Trabajadores y la Dirección del Hospital General de Zona No. 33, un proyecto colaborativo de índole epidemiológico con desarrollo de herramienta antropométrica.⁶
- d) Desde el año 2015 a la fecha se trabaja con personal directivo y de educación e investigación en salud de la Unidad de Medicina Familiar No. 31, en la generación y publicación de proyectos de investigación vinculados con tesis de la especialidad de Medicina Familiar. Esto favorece no sólo la salud del derechohabiente y la productividad científica, sino también la participación de la UMF en el modelo de competitividad institucional.^{7,8,9}
- e) A partir del año 2018 comenzaron proyectos para fortalecer el Modelo de Prevención de Enfermedades Crónicas, en colaboración con la jefatura delegacional de Prestaciones Médicas y la Unidad de Control Metabólico de la ciudad de Monterrey.

ACONTECIMIENTOS RELEVANTES DURANTE LA HISTORIA DE LA UNIDAD

Entre los acontecimientos más destacados está la participación, por invitación, al Foro Global de Investigación en Salud de la Organización Mundial de la

Salud (OMS), en 1998. También sobresale la colaboración (con el análisis y la difusión de resultados) en la Encuesta Estatal de Salud y Nutrición 2010-2011. Antes, se apoyó el desarrollo del Programa de Maestría en Ciencias de la Salud Pública (2009), de la Facultad de Salud Pública y Nutrición, de la Universidad Autónoma de Nuevo León. También se ha participado en concursos de investigación como evaluador, por ejemplo los organizados por la Secretaría Estatal de Salud.

Se ha interactuado con organismos públicos descentralizados, como el Instituto de Innovación y Transferencia de Tecnología (I²T²) del Estado de Nuevo León, con editoriales en diversas revistas científicas, en el papel de revisor (Health Promotion International, Family Practice, ISRN Family Medicine, JAMA e International Journal for Quality in Health Care, entre otras), y con CONACYT, en funciones de evaluación. Finalmente, se han recibido reconocimientos y premios a proyectos de investigación por parte de instituciones como la Secretaría Estatal de Salud de Nuevo León y la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

PRINCIPALES APORTACIONES

Contribución al conocimiento

Se ha generado conocimiento que constituye una herramienta indispensable para los tomadores de decisiones de toda organización de salud, el cual ha sido difundido en formato de informes técnicos y artículos científicos; en la sección de referencias se listan algunos de ellos.¹⁰⁻²² Así, también se ha contribuido a facilitar el aprendizaje de la metodología de la investigación.^{23,24}

Contribución a la capacitación y/o formación de recursos humanos

Durante ocho años se ofreció en forma ininterrumpida el diplomado de investigación en Sistemas de Salud a personal de salud del área operativa (1994-2001), y de manera permanente se ha apoyado el desarrollo de tesis de las especialidades de Medicina Familiar, Epidemiología, Calidad de la Atención y recientemente Uro-

logía; y se participa activamente en seminarios de avance de tesis, particularmente de residentes de Medicina Familiar.

Asimismo, se ofrece capacitación de educación continua en materia de Metodología de la Investigación, a profesores titulares y asociados de diversas residencias médicas del IMSS-NL.

La UIESSM ha colaborado también con diversas instituciones educativas, como la Universidad Autónoma de Nuevo León, en la formación de recursos humanos de estudiantes de posgrado a nivel maestría: hasta la fecha se han graduado más de 30 alumnos. Además, recibe pasantes de Medicina en servicio social en investigación por parte de la Secretaría de Salud.

APLICABILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN DE LA UNIDAD

El 100% de las actividades de investigación que se desarrollan en la UIESSM, tienen relación con la atención a la salud de la población derechohabiente. La investigación epidemiológica y en servicios de salud tiene aplicabilidad en el entendimiento de la influencia de factores sociales, estructurales y de procesos organizacionales, tecnologías en salud y conductas del individuo, en accesibilidad, patrones de uso de servicios y prescripción médica, bienestar de la población derechohabiente y nivel de prestación de la atención en términos de equidad, efectividad y eficiencia.

Asimismo, permite examinar las necesidades de salud, barreras de acceso, demanda, desempeño y calidad de los servicios, así como los resultados en salud.

El reto de la UIESSM ha sido encontrar el balance entre las necesidades críticas de los tomadores de decisiones y el campo de las investigaciones realizadas por los investigadores en epidemiología y servicios de salud.

REFERENCIAS

1. SALINAS-MARTÍNEZ, A. M. *et al.* "Diabetes y consulta médica grupal en atención primaria. ¿Vale la pena el cambio?" *Rev Med Chile* 2009; 137, pp. 1323-1332.
2. SALINAS, A. M. *et al.* "The cluster visit along with all-inclusive management: A good plan for improving diabetes primary care effectiveness?" Consultado en: <http://scientificsessions.diabetes.org>. Abstract No. 2387-PO, 2006.

3. NÚÑEZ-ROCHA, G. M. *et al.* “Guarderías infantiles, un espacio para la vigilancia alimentaria y nutricional”. *Rev Invest Clin* 2010; 62, pp. 54-62.
4. SALINAS-MARTÍNEZ, A. M. *et al.* “Obesidad central única y combinada con índice de masa corporal percentil ≥ 85 en preescolares mexicanos”. *Arch Latinoam Nutr* 2012; 62(4), pp. 331-338.
5. SALINAS-MARTÍNEZ, A. M. *et al.* “Estimación de sobrepeso y obesidad en preescolares. Normatividad nacional e internacional”. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2014; 52 (Supl. 1), pp. S26-S33.
6. GUZMÁN-DE LA GARZA, F. J. *et al.* “Threshold Values of Sagittal Abdominal Diameter for the Detection of Cardio-Metabolic Risk Factors in Mexican Adults: A Cross-sectional Study”. *Nutr Hosp* 2016; 33(3), pp. 609-615.
7. CORDERO-FRANCO, H. F. *et al.* “Comparison of the discriminatory accuracy of four risk criteria for preeclampsia”. *Pregnancy Hypertension* 2018; 13, pp. 161-165.
8. CORDERO-FRANCO, H. F. *et al.* “The Effect of Insulin Resistance on Breast Cancer Risk in Latinas of Mexican Origin”. *Metab Syndr Relat Disord* 2014; 12(9), pp. 477-483.
9. VILLANUEVA-SOSA, L. G., Cordero-Franco, H. F., Salinas-Martínez, A. M. “Prevalence of prediabetes based on fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in an at-risk Mexican population”. *Metab Syndr Relat Disord* 2015; 13(8), pp. 352-355.
10. SALINAS-MARTÍNEZ, A. M. *et al.* “Stages of change for mammography among Mexican women and a decisional balance comparison across countries”. *Journal of Cancer Education* (en prensa).
11. GUZMÁN-DE-LA-GARZA, F. J. *et al.* “Body frame size in schoolchildren is related to the amount of adipose tissue in different depots but not to adipose distribution”. *Am J Hum Biol* 2017; 29(5), pp. 1-7.
12. SALINAS-MARTÍNEZ, A. M. *et al.* “Prevalence and determinants of repeat mammography among women from a developing country”. *J Community Health* 2017; 42(2), pp. 252-259.
13. GONZÁLEZ GUAJARDO, E. E. *et al.* “Clinical coaching in primary care: capable of improving control in patients with diabetes mellitus?” *Prim Care Diabetes* 2016; 10, pp. 171-178.
14. SALINAS MARTÍNEZ, A. M. *et al.* “Prediabetes, diabetes, and the risk of breast cancer a case-control study in Mexican women”. *Arch Med Res* 2014; 45, pp. 432-438.

15. NÚÑEZ-ROCHA, G. M. *et al.* “Integrated preventive care coverage effectiveness in high-risk worksites in Mexico”. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83, pp. 813-821.
16. GARZA-ELIZONDO, M. E. *et al.* “Accesibilidad geográfica para detección temprana de enfermedades crónico-degenerativas”. *Rev Med Chile* 2008; 136, pp. 1574-1581.
17. GARZA-ELIZONDO, M. E. *et al.* “Necesidades de accesibilidad para acciones preventivas. Una perspectiva de la población en Monterrey, México en 2005”. *Rev Esp Salud Pública* 2008; 82, pp. 547-557.
18. NÚÑEZ-ROCHA, G. *et al.* “Resource Allocation Equity in Northeastern”. *Health Policy* 2004; 70, pp. 271-279.
19. MATHIEW QUIROS, A. *et al.* “Infarto agudo al miocardio en jóvenes mexicanos asociado a síndrome metabólico”. *Gaceta Médica* 2017; 153, pp. 297-304.
20. MATHIEW QUIROS, A. *et al.* “Síndrome metabólico en trabajadores de un hospital de segundo nivel en Monterrey, México”. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2014; 52(5), pp. 580-587.
21. NÚÑEZ ROCHA, G. M. *et al.* “¿Tiempos de espera? El triage, una alternativa en el departamento de emergencias”. *Rev Invest Clin* 2004; 56, pp. 314-320.
22. GARZA ELIZONDO, M. E. *et al.* “Atribuciones y creencias sobre la diabetes mellitus tipo 2”. *Rev Med IMSS* 2003; 41, pp. 465-472.
23. SALINAS-MARTÍNEZ, A. M. *et al.* *La investigación en ciencias de la salud. Una actividad sencilla*. Segunda edición, México, McGraw-Hill, 2000, ISBN: 970-10-3100-8.
24. SALINAS-MARTÍNEZ, A. M., Villarreal-Ríos, E., Garza-Elizondo, M. E. “La investigación en ciencias de la salud. Una actividad sencilla”. Subdirección de Educación Continua, Facultad de Medicina de la UANL, Monterrey, 1996, ISBN: 970-91740-0-2.

Unidad de Investigación Epidemiológica y de Servicios de Salud en Morelos

*Yvonne N. Flores Leonard, Katia Gallegos Carrillo,
Paula Ramírez Palacios y Jorge Salmerón Castro*

La Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Delegación Morelos (UIESS Morelos), se conformó en el año 2000 bajo la dirección del doctor Jorge Salmerón. Durante el proceso inicial de su contratación como investigadora asociada en el IMSS, la doctora Yvonne Flores le solicitó al doctor Salmerón que toda la Unidad fuera un espacio 100% libre de humo como condición para incorporarse a la UIESS Morelos. Aun siendo fumador, el doctor Salmerón aceptó su solicitud y desde ese día se prohibió el consumo de tabaco en la UIESS Morelos. Afortunadamente, hoy en día todos los hospitales, clínicas y oficinas del IMSS son espacios libres de humo, pero es probable que la UIESS Morelos haya sido de los primeros lugares en implementar esta política en nuestra Institución.

La doctora Katia Gallegos se incorporó a la UIESS Morelos como investigadora asociada en el año 2005, y la maestra Paula Ramírez trabaja en la Unidad desde el año 2004, y durante el año 2016 fue evaluada como investigadora asociada.

A pesar de ser un grupo pequeño con dos investigadoras y una jefa de Unidad, la UIESS Morelos ha sido de las unidades de investigación más productivas. En su conjunto, los investigadores de la UIESS Morelos han publicado más de 200 artículos desde el año 2000, de los cuales, el doctor Salmerón es coautor de 186, la doctora Flores de 42, y la doctora Gallegos de 32.

Un total de 36 alumnos de maestría y siete de doctorado han realizado sus tesis bajo la dirección de los tres investigadores de la UIESS Morelos, sobre todo analizando los datos de los diferentes proyectos de la Unidad.

Desde el año 2000, los investigadores de la UIESS Morelos han realizado múltiples proyectos de investigación, que se pueden clasificar en tres líneas principales: 1) el estudio de cohorte de trabajadores de la salud; 2) la prevención y detección

del cáncer cervical y del virus del papiloma humano; y 3) estudios binacionales en colaboración con investigadores de Estados Unidos. A continuación se describen los principales logros en investigación sobre estas líneas y las contribuciones de la UIESS Morelos a la medicina mundial y nacional.

ESTUDIO DE COHORTE DE TRABAJADORES DE LA SALUD

Dentro del panorama epidemiológico en México, las enfermedades crónicas constituyen, sin duda, el principal problema al que se enfrentan los servicios de salud. El envejecimiento poblacional de los últimos 30 años explica en parte este fenómeno. Sin embargo, los cambios en los patrones de estilo de vida de la población parecen ser un determinante importante de la explosión de enfermedades crónicas en nuestro país.

Para el año 2000, más de 45% de la mortalidad general fue causada por cinco patologías crónicas: enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y cirrosis.

Amplia evidencia sugiere una fuerte relación entre el estilo de vida de las poblaciones (hábitos nutricionales, sobrepeso, patrones de actividad física, consumo de alcohol y tabaco, entre otros) y el riesgo para la mayor parte de las enfermedades crónicas. El estudio de la influencia de los estilos de vida sobre la ocurrencia de enfermedades crónicas en México, es incipiente. Es urgente contar con estudios que evalúen los patrones de estilo de vida poco saludables y que permitan generar el conocimiento requerido para la planeación de intervenciones concretas que ayuden a prevenir y controlar las patologías crónicas en nuestra población.

El estudio de cohorte de trabajadores de la salud (ECTS) es una investigación longitudinal de trabajadores y sus familiares del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM) y el Centro Médico Adolfo López Mateos del Instituto de Salud del Estado de México (CMALM-ISEM).¹ El propósito de este estudio es evaluar prospectivamente una serie de hipótesis sobre la relación entre ciertos estilos de vida y la incidencia de algunas patologías de gran relevancia en el panorama epidemiológico de las enfermedades crónicas en México: obesidad, enfermedad hepática, diabetes, osteoporosis, daño renal y desórdenes mentales, entre otras.

Este proyecto inició en noviembre de 1998 con la puesta en marcha del estudio “Cohorte de trabajadores IMSS Morelos”, que se propuso documentar la facti-

bilidad de conformar una cohorte de este tipo con el fin de estudiar la asociación entre factores de estilos de vida y la ocurrencia de enfermedades crónicas. El reclutamiento inicial (1998-1999) logró incorporar 2902 participantes. Durante una segunda etapa de reclutamiento (2000-2001) se incrementó la población a 4410 sujetos. Esta primera fase de seguimiento dejó clara la factibilidad de conformar una cohorte de estas características. Sin embargo, el tamaño de la cohorte resultaba pequeño para un buen número de análisis, por lo que se decidió ampliar la base de participantes. Esto se logró durante la etapa 2004-2006, en la cual se incorporaron tanto nuevos trabajadores del IMSS como trabajadores y sus familias del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) y de la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM).

Este esfuerzo permitió el seguimiento de los participantes hasta ese momento, y la ampliación de la cohorte a 10 729 hombres y mujeres entre 6 y 94 años de edad. El trabajo desarrollado hasta el momento ha permitido documentar detalladamente la factibilidad del proyecto y apreciar la conveniencia de algunos aspectos logísticos, así como establecer la validez de procedimientos de medición y respuesta al seguimiento.

La siguiente evaluación de los participantes de la cohorte se realizó durante el periodo 2010 a 2013. Esta etapa sirvió también de seguimiento para los participantes originales y permitió la incorporación de nuevos sujetos al estudio. Durante este seguimiento se incorporó a 1206 participantes nuevos al ECTS y se invitó a 2500 empleados del IMSS en Cuernavaca que previamente habían participado en el ECTS, de los cuales 1855 (74%) continuaron en esta evaluación. En la etapa más reciente de este estudio longitudinal (2016-2018), se ha logrado el seguimiento de aproximadamente 1300 participantes del ECTS.

Durante las evaluaciones iniciales y de seguimiento, los participantes completaron un cuestionario autoadministrado y proporcionaron información detallada sobre sus características demográficas (por ejemplo fecha de nacimiento, educación, estado civil, condición laboral); su historial médico familiar y personal; uso de medicamentos (actual y pasado); información sobre el estilo de vida (por ejemplo dieta, actividad física, tabaquismo, consumo de alcohol, cantidad de sueño, etc.); información sobre peso (por ejemplo cambio de peso, medidas antropométricas autorreportadas, autopercepción sobre el peso corporal); factores psicosociales (por ejemplo tipos de estrés, síntomas de depresión, apoyo social y calidad de vida); historia reproductiva (para las mujeres); violencia de pareja; y evaluación cognitiva.

En cada evaluación, los participantes del ECTS han proporcionado una muestra de 20 ml de sangre en ayunas (≥ 8 horas) para realizar mediciones de laboratorio que incluyen pruebas de hemoglobina, hematocrito, pruebas químicas (por ejemplo aminotransferasas, triglicéridos, glucosa, colesterol total, HDL, LDL, ácido úrico, creatinina, vitamina D, etc.), y pruebas genéticas en una muestra de participantes.

Adicionalmente, se realizan pruebas clínicas a los participantes, que incluyen: densitometría, electrocardiograma, funcionamiento pulmonar, aptitud física, elastografía, oftalmología, etc. En las últimas dos etapas se han recolectado muestras de orina y heces para realizar otros análisis.

Se han publicado más de 50 manuscritos que reportan los resultados iniciales y longitudinales del ECTS sobre la asociación entre ciertos factores de estilo de vida y diferentes resultados de salud. Por ejemplo, se han publicado 15 artículos sobre patrones de dieta y varios padecimientos, ocho sobre riesgo genético y ciertas enfermedades, siete sobre enfermedad hepática, cinco sobre osteoporosis, cuatro sobre depresión, seis sobre obesidad/sobrepeso, dos sobre violencia, dos sobre salud reproductiva y varios sobre otros temas.

Este estudio longitudinal ha proporcionado información muy relevante sobre la asociación entre factores de riesgo ambientales, factores genéticos, estilos de vida y el desarrollo de varias enfermedades crónicas en una muestra de trabajadores de la salud.

PREVENCIÓN Y DETECCIÓN DEL CÁNCER CERVICAL Y DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

A pesar de que existe un programa nacional de detección oportuna del cáncer cervicouterino en México desde 1974, la reducción en la incidencia y la mortalidad por esta enfermedad, ha sido modesta. El cáncer cervicouterino es la segunda causa de muerte por cáncer y el segundo cáncer más común en las mujeres mexicanas, y el primero en las mujeres de 15 a 44 años de edad. En el año 2012 se diagnosticaron 13 960 casos nuevos de cáncer cervicouterino, y se reportaron 4769 muertes relacionadas con esta enfermedad.

Durante décadas, la prueba del Papanicolau ha sido la técnica más utilizada para detectar el cáncer cervicouterino. Sin embargo, las altas tasas de falsos negativos asociados con el uso de la prueba, especialmente en los países en vías

de desarrollo, típicamente resultan en diagnósticos erróneos o retrasados, y en costos innecesarios.

El reconocimiento del virus del papiloma humano (VPH) como causa necesaria del cáncer cervicouterino y de otros cánceres genitales y de cabeza y cuello, junto con el desarrollo de la vacuna contra el VPH, han generado cambios significativos en los programas de prevención de cáncer cervicouterino en México y otros países. Existe gran interés en el desarrollo de procedimientos más sensibles y efectivos que pudieran ser usados para la detección oportuna del cáncer cervicouterino y para la prevención de la infección con VPH.

Una de las líneas de investigación principales de la UIESS Morelos ha sido sobre la prevención y detección del cáncer cervicouterino y del VPH. Algunos de los estudios que se han realizado sobre estos temas incluyen: 1) el estudio de VPH en Morelos; 2) ensayos clínicos para determinar la eficacia de las vacunas de VPH; 3) el estudio de VPH en hombres; y 4) el estudio FRIDA.

A continuación se describen estas investigaciones y sus resultados más relevantes, que han sido reportados en 90 publicaciones.

Estudio de VPH en Morelos

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el uso de tres diferentes estrategias de tamizaje, dos técnicas de recolección de VPH (la autotoma/vaginal y la toma cervical/clínica) y el Papanicolau para detectar lesiones preinvasoras y cáncer invasor.

En 1999 se realizaron pruebas de Papanicolau, VPH-clínico y VPH-autotoma a una muestra de 7868 mujeres que acudieron al programa de detección oportuna del HGR No. del IMSS en Cuernavaca, Morelos. Los resultados de este estudio indican que las pruebas de VPH-clínica y VPH-autotoma son más sensibles que el Papanicolau para detectar casos de neoplasia cervical intraepitelial (NIC) 2/3 (93, 71 y 59%, respectivamente).²

El análisis de costo-efectividad que se realizó como parte de este estudio, demostró que el uso de la prueba de VPH-clínica o la combinación de las pruebas de VPH-clínica y Papanicolau en mujeres mayores de 30 años de edad, siempre son opciones más costo-efectivas que sólo usar la prueba del Papanicolau.³ Los resultados de este estudio se publicaron en seis artículos y dos capítulos de libro.

En la Secretaría de Salud se utiliza la prueba de VPH para identificar a las mujeres con mayor riesgo de tener cáncer cervicouterino, y sólo a las mujeres VPH positivas se les realiza el Papanicolau. El IMSS aun no usa la prueba de VPH como parte de su programa de detección oportuna de cáncer cervicouterino.

Ensayos clínicos de las vacunas de VPH

El doctor Jorge Salmerón participó como coinvestigador de varios ensayos clínicos internacionales que probaron la eficacia de la vacuna de VPH en niñas, adolescentes y mujeres mayores de 25 años de edad. También ayudó a formular las recomendaciones para definir las políticas de vacunación contra el VPH en México, incluyendo la no inferioridad de aplicar dos dosis de la vacuna en lugar de tres.⁴ Su colaboración en estos estudios resultó en un total de 17 publicaciones.

Estudio de VPH en hombres

El doctor Jorge Salmerón participó como coinvestigador del estudio “Human Papillomavirus Infection in Men: HIM”, que se realizó en una muestra de 1160 hombres en Brasil, Estados Unidos y México durante los años 2005 y 2006. Se encontró una prevalencia de VPH de 65.2%, conformada de 12% de tipos oncogénicos, 20.7% de tipos no oncogénicos, 17.8% de tipos oncogénicos y no oncogénicos, y 14.7% de infecciones no clasificadas. Se detectaron múltiples tipos de VPH en 25.7% de los participantes. La prevalencia de infección con VPH fue de 72.3% en Brasil, 61.9% en México y 61.3% en Estados Unidos.⁵ El estudio HIM fue el primero en comparar la prevalencia de VPH y describir la historia natural de la enfermedad en una muestra de hombres de 18 a 70 años de edad en tres países. A la fecha se han publicado 34 artículos que reportan los resultados de este estudio.

Evaluación de alternativas de triage en mujeres VPH positivas: el estudio FRIDA

El estudio FRIDA (Forwarding Research for Improved Detection and Access for Cervical Cancer Screening and Triage) es de demostración con base poblacional,

diseñado para evaluar el desempeño y el costo-efectividad de diferentes alternativas de triage en mujeres con VPH de alto riesgo (VPHar) positivas bajo condiciones reales de un programa de tamizaje para cáncer cervical en México.

Más de 36 212 mujeres de 30 a 64 años de edad participaron en el estudio FRIDA en Tlaxcala, México, entre los años 2013 y 2016. Para cada participante se recolectaron dos muestras cervicales en la misma visita clínica para detectar hrHPV y citología líquida para el triage de las mujeres con un resultado positivo a la prueba de hrHPV.

La prevalencia de VPHar en la población de estudio fue del 11.0%, mientras que la prevalencia global de VPH16 y VPH18 fue de 1.5 y 0.7%, respectivamente. Se detectó 11.8% de anormalidades citológicas (ASCUS+). Entre las mujeres VPHar positivas, la prevalencia de un resultado de triage positivo (VPH16/18 o citología anormal) fue de 27.0%, distribuido de la siguiente forma: 31.6% de éstos fueron sólo ASCUS+ VPH16/18 negativo, 53.6% fueron VPH 16/18 positivos y citología normal, y 9.5% positivos a ambas pruebas de triage.⁶

Los resultados de este estudio ayudarán a los tomadores de decisiones y a los proveedores de servicios de salud a establecer la mejor estrategia de triage en programas de tamizaje de cáncer cervical basados en VPHar en México y otros países. De esto se realizaron dos publicaciones.

ESTUDIOS BINACIONALES EN COLABORACIÓN CON INVESTIGADORES DE ESTADOS UNIDOS

En el año 2004, la doctora Flores realizó una estancia de posdoctorado en el Centro de Investigación para el Control y la Prevención del Cáncer de la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA). Desde entonces se han llevado a cabo múltiples proyectos que han permitido una estrecha colaboración entre los investigadores de la UIESS Morelos y la Escuela de Salud Pública de UCLA.

Algunos estudios han comparado los factores de riesgo de enfermedad hepática o de riesgo cardiovascular en mexicanos que viven en Estados Unidos y los que residen en México.⁷⁻⁹ Los resultados de estas investigaciones indican que los mexicoamericanos que nacieron en Estados Unidos, tienen mayor número de factores de riesgo de enfermedad hepática y cardiovascular que los mexicanos que inmigraron a Estados Unidos o sus compatriotas en México.

Otro estudio binacional tuvo como objetivo comparar y contrastar los conocimientos, creencias y prácticas relacionados con la vacuna de virus del papiloma humano (VPH) en una muestra de madres con una hija en edad de recibir la vacuna en Cuernavaca, Morelos ($n = 200$), y Oxnard, California ($n = 200$).^{10,11} Los resultados de esta investigación indican que haber platicado con su médico o que su médico le haya ofrecido la vacuna contra el VPH a su hija, fueron los principales predictores de haber recibido la vacuna de VPH en esta muestra binacional de madres mexicanas.

Otro hallazgo importante es el hecho de que la mayoría de las madres vacunarían a sus hijas no vacunadas si se los recomendará un médico. La doctora Flores ha publicado 26 artículos en colaboración con investigadores y estudiantes de la UCLA y otras universidades en Estados Unidos. Adicionalmente, un total de 13 alumnos de posgrado de la UCLA han realizado una estancia de investigación en la UIESS Morelos, y han desarrollado sus proyectos de tesis con los datos derivados de nuestros estudios.

En junio del año 2018 se firmó un Memorandum of Understanding (MOU) entre la Coordinación de Investigación en Salud del IMSS y la Escuela de Salud Pública de la Universidad de California, en Los Ángeles (UCLA), en espera de que este MOU ayude a fomentar la colaboración entre otros investigadores del IMSS e investigadores y estudiantes de la UCLA.

De los años 2015 a 2017, la doctora Gallegos realizó una estancia posdoctoral en el Departamento de Medicina Preventiva de la Keck School of Medicine de la Universidad del Sur de California, que ayudó a fortalecer la línea de investigación binacional con énfasis en actividad física y tabaquismo, sobre la cual se han publicado cuatro artículos y tres más están en preparación.

Esta estancia, a su vez, ha permitido conseguir la aprobación del IMSS para que la doctora Gallegos realice una segunda estancia posdoctoral en el Hackensack University Medical Center, en Nueva Jersey, que consolidará la línea de investigación sobre tabaco y conductas en salud con un enfoque binacional que permita generar evidencia para beneficiar a la población derechohabiente del IMSS.

REFERENCIAS

1. DENOVA-GUTIÉRREZ, E., Flores, Y. N., Gallegos-Carrillo, K. *et al.* "Health workers cohort study: Methods and study design". *Salud Publica Mex* 2016; 58(6), pp. 708-716.

2. SALMERÓN, J., Lazcano, E. C., Lörincz, A. T. *et al.* “Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos, México”. *Cancer Causes and Control* 2003; 14(6), pp. 505-512.
3. FLORES, Y. N., Bishai, D., Lörincz, A. *et al.* “HPV testing for cervical cancer screening appears more cost-effective than Papanicolau cytology in México”. *Cancer Causes and Control* 2011; 22(2), pp. 261-272.
4. LAZCANO-PONCE, E., Stanley, M., Muñoz, N. *et al.* “Overcoming barriers to HPV vaccination: non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose vs. a three-dose schedule at 21 months”. *Vaccine* 2014; 32(6), pp. 725-732.
5. GIULIANO, A. R., Lazcano-Ponce, E., Villa, L. L. *et al.* “The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States”. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(8), pp. 2036-2043.
6. TORRES, L., Lazcano, E., Franco, E. *et al.* “The FRIDA Study Group* Triage strategies in cervical cancer detection in México: Methods of the FRIDA Study”. *Salud Publica Mex* 2016 (marzo/abril); 58(2), pp. 197-210.
7. FLORES, Y. N., Lang, C., Salmerón, J., Bastani, R. “Risk Factors for Liver Disease and Associated Knowledge and Practices Among Mexican Adults in the U.S. and México”. *J Community Health* 2012 (abril); 37(2), pp. 403-411.
8. FLORES, Y. N., Zhang, Z. F., Bastani, R. *et al.* “Risk factors for liver disease among adults of Mexican descent in the United States and México: A comparative study”. *World J Gastroenterol* 2018 (aceptado).
9. MORALES, L. S., Flores, Y. N., Leng, M. *et al.* “Risk Factors for Cardiovascular Disease among Mexican-American Adults in the United States and México: A Comparative Study”. *Salud Pública Mex* 2014 (marzo/abril); 56(2), pp. 197-205.
10. WENTZELL, E., Flores, Y. N., Salmerón, J., Bastani, R. “Factors Influencing Mexican Women’s Decisions to Vaccinate Daughters against HPV in the US and México”. *Fam Community Health* 2016 (octubre/diciembre); 39(4), pp. 310-319.
11. FLORES, Y. N., Salmerón, J., Glenn, B. *et al.* “Factors associated with HPV vaccine uptake among Mexican mothers in the U.S. and México: Clinician offering appears key”. *Int J Public Health* 2018 (aceptado).

Unidad de Investigación Epidemiológica y de Servicios de Salud en Querétaro

*Enrique Villarreal Ríos, Liliana Galicia Rodríguez,
Emma Rosa Vargas Daza y Lidia Martínez González*

Las instituciones creadas con la finalidad de atender la salud de la población, se forman y crecen con una cultura organizacional en la que todas las acciones van encaminadas a mejorar la relación con el paciente y la población en general. Así como la razón de ser de la relación personal de salud-paciente o sistema de salud-población es el cuidado o la restitución de la salud del paciente, la razón de ser de la investigación científica es la generación de conocimiento, y cuando la investigación científica aparece en el escenario de las instituciones de salud, pareciera que no encuentra su razón de ser. En principio se ve alejada del paciente y de la población, y más aún, se ve alejada de los trabajadores de la salud en cualquiera de sus categorías, incluyendo al tomador de decisiones, a quien se le ve como un ente extraño. Así, al aparecer la investigación científica en las instituciones de salud, no encuentra el mismo escenario halagador que sí descubre en una institución dedicada a la investigación.

Lo anterior plantea un dilema para la investigación científica: mantener su esencia y continuar en el contexto de la generación de conocimiento como único y exclusivo fin, u olvidarse un poco de este propósito e involucrarse en el proceso de investigación operativa, con el riesgo de alejarse cada vez más del aspecto científico y acercarse peligrosamente al escenario de la evaluación pura y perderse en él.

Ceder a las presiones externas y llevar el método científico al terreno de la evaluación de los procesos que ocurren al interior de las instituciones de salud, es transitar al borde del precipicio, pero tal vez ése es el punto de equilibrio entre la investigación científica y la evaluación. No obstante, se mantiene balanceándose entre ambos espacios: por un lado, hacia la generación de conocimiento por conocimiento, y por otro, hacia el terreno de la evaluación pura, en la que los

resultados obtenidos son muy particulares y, en consecuencia, aplicables sólo a un escenario concreto.

Sin duda, el investigador debe resolver este dilema para seguir existiendo como investigador que genera conocimiento, y como investigador inserto en una institución de salud que debe usar el método científico para realizar la evaluación de las funciones de producción propias de la institución de salud y seguir existiendo en ésta.

En una sociedad pragmática, ávida de inmediatez, caracterizada por la relación insumo-producto en la que el resultado debe tener aplicación inmediata para ser válido, la investigación científica se encuentra en un aprieto: mantener su esencia en la idea del conocimiento por el conocimiento, o adaptarse a las circunstancias y generar conocimiento para ser usado de forma inmediata en beneficio de la institución de salud y, en consecuencia, en beneficio de la población a la que atiende.

Éste es el escenario en el que han actuado las unidades de investigación en las instituciones de salud, el cual plantea las dificultades que se refieren a continuación.

HACER INVESTIGACIÓN O FORMAR PERSONAL EN INVESTIGACIÓN

Ante el distanciamiento que hay entre la investigación y el personal de salud, se buscó generar un acercamiento con el personal en formación, el personal operativo y el tomador de decisiones.

Para lograr un acercamiento con el personal en formación se diseñó, en la Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud de Querétaro (UIESSQ), un “Programa de estancia en investigación para residentes de medicina familiar”. En él se propuso la permanencia del residente durante 30 días en la unidad de investigación para que formulara su protocolo de investigación, realizara trabajo de campo y redactara los resultados en formato de síntesis ejecutiva.

Este escenario no se tenía contemplado oficialmente en el programa de estudios de la Residencia de Medicina Familiar; entonces, la disyuntiva fue solicitar autorización a las autoridades respectivas y esperar el proceso administrativo o

adelantarse a las necesidades de formación de los residentes y poner en práctica el programa a riesgo de recibir señalamientos u observaciones administrativas.

De manera circunstancial, siempre aparecen personas con una visión más amplia a la del común denominador e incitan a realizar proyectos innovadores. Y así sucedió; llegó alguien que lo propuso: “háganlo, busquen a los responsables operativos, propongan el programa de trabajo y asuman las consecuencias”.

Se contactó a la directora de una Unidad de Medicina Familiar y a los profesores de la Residencia de Medicina Familiar (con la misma visión de quien hizo la recomendación) y entonces se inauguró la Estancia de Investigación para Residentes de Medicina Familiar en la Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud Querétaro, en principio con duración de un mes, y después, de dos meses.

Este acuerdo se estableció de palabra, pero en un momento posterior se formalizó el convenio de colaboración, en el cual se establecieron los derechos y las obligaciones de los participantes. Asimismo, se identificaron los productos esperados y, al formalizar el trabajo de colaboración, se involucró a todas las partes: investigadores de la UIESSQ, personal directivo de la unidad médica sede de la Residencia de Medicina Familiar y profesores responsables. Como testigos de honor fungieron las autoridades delegacionales, entre ellos los coordinadores de Investigación, Educación y Planeación.

Derivados del convenio de colaboración se han obtenido productos tangibles, totalmente evidentes y medibles, pero también productos intangibles.

Los productos tangibles del convenio de colaboración son libros publicados, artículos científicos incluidos en revistas académicas, síntesis ejecutivas, presentaciones en seminarios académicos y congresos, y talleres para trasladar los resultados de investigación al tomador de decisiones.

Los productos intangibles incluyen la formación de una cultura de investigación científica en el residente en formación y la propagación de dicha cultura en el resto de los residentes que no realicen estancia en la unidad de investigación. A largo plazo, esta cultura podrá mantenerse y reforzarse con el trabajo de los propios residentes formados en investigación, y que el día de mañana participarán en actividades médicas y directivas.

Con el tiempo la colaboración se fue ampliando y se fueron firmando convenios con la Residencia de Geriatría, la de Urgencias Médico Quirúrgicas, con la segunda sede de Residencia de Medicina Familiar y con el Programa de Servicio Social en Medicina.

En un momento posterior, la propuesta se hizo extensiva al personal operativo de la Institución y se trabajó con médicos familiares, médicos no familiares, trabajadores sociales, enfermeros y químicos. Los resultados fueron halagadores, pero el crecimiento del programa se detuvo: la vigencia del convenio se acotó a un periodo por cuestiones ajenas al ámbito académico.

En este escenario, el dilema para los investigadores de la unidad de investigación contempló entrar a un proceso de corte docente o permanecer en el terreno de la investigación. La respuesta se hizo evidente: la Estancia en Investigación en la unidad de investigación tenía por objetivo dar respuesta a una pregunta de investigación y con ello generar conocimiento. La atención se centró en el proceso de investigación, la congruencia entre los diferentes apartados del protocolo, la rigurosidad metodológica, el análisis de la información y el documento para hacer públicos los resultados. Así, la formación en investigación del residente se logró dado que éste realizó investigación científica.

HACER INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA O EVALUACIÓN BASADA EN EL MÉTODO CIENTÍFICO

La investigación científica no puede mantenerse con el objetivo de crear conocimiento por el avance mismo del conocimiento, sino definir su razón de ser en una institución de salud. Una de estas razones se basa en la necesidad de hacer investigación operativa para generar información que permita alimentar al tomador de decisiones; pero el planteamiento no es inocuo: tiene riesgos.

Es verdad que la investigación científica tiene como referente el uso del método científico y la rigurosidad al aplicarlo, pero también es cierto que tanto el método como y la rigurosidad se pueden extrapolar al ámbito de la evaluación. Sin embargo, habría que cuestionarse qué tanto la investigación científica deja de ser investigación científica al ubicarse en el terreno de la evaluación y se convierte en calidad de procesos administrativos.

En ambos procesos se genera conocimiento. En el primero, el conocimiento puede universalizarse, en tanto que en el segundo el conocimiento adquiere rasgos de información particularizada y con limitaciones para ser aplicada de manera general.

En los dos procesos se sigue aplicando el método científico y se es riguroso, pero uno va de la mano con la universalización y el otro con la particularización.

Visto así, el investigador inserto en una institución de salud tiene un doble compromiso: el del conocimiento y el de la atención en la institución de salud.

Por lo tanto, tiene que destinar tiempo para realizar investigación pura e investigación aplicada. No está definido en qué proporción debe distribuirse el tiempo pero, priorizando a la institución de salud y su población derechohabiente, 70% de la investigación debe ser aplicada y 30% pura.

PUBLICAR ARTÍCULOS CIENTÍFICOS O SÍNTESIS EJECUTIVAS

La evaluación del investigador se tasa preferentemente con la publicación de artículos en revistas científicas con factor de impacto. Sin embargo, el investigador inserto en una institución de salud, donde aparentemente se debe privilegiar la investigación aplicada que se acerca más a la evaluación y se aleja de la generación de conocimiento universal, el formato más apropiado para mostrar los resultados de investigación no es el artículo científico, pues éste se dirige a la comunidad científica y tiene propósitos específicos y distintos de la evaluación.

En las instituciones de salud, el formato más apropiado de presentación de resultados corresponde a la síntesis ejecutiva, pues ésta tiene por destinatario al directivo tomador de decisiones, y en este tenor, la estructura y el lenguaje del documento no pueden ser los mismos que los del artículo científico.

Pareciera entonces que el directivo necesita conocer los detalles del problema que se investigue, teniendo a la mano los resultados para alimentar su bagaje de conocimiento y así, tomar decisiones asertivas.

Requisito indispensable en este escenario es la confianza que debe tener el directivo en el grupo de investigadores. En este escenario, a diferencia del artículo científico, el rigor metodológico se da por hecho, no se cuestiona, sino que se discuten los resultados y las posibles formas de aplicarlos.

Entonces, la estructura de la síntesis ejecutiva tiene como centro de atención los resultados y el comentario que los acompaña. Es decir, en un documento breve de 3 o 4 cuartillas, se plantean la identificación del documento, la pregunta de investigación, el problema investigado, los resultados (presentados en cuadro) a la pregunta de investigación (acompañados por el texto complementario), la respuesta a la pregunta de investigación, y la metodología en formato estructurado. Visto así, corresponde a un documento ejecutivo propio del directivo.

TRASLADAR LOS RESULTADOS A LOS CIENTÍFICOS O AL TOMADOR DE DECISIONES

Si bien el producto de la investigación científica es el conocimiento generado, éste tiene tres destinatarios: la comunidad en general, los tomadores de decisiones y la comunidad científica.

Los investigadores ya tienen resuelto cómo compartir el conocimiento con la comunidad científica, es decir, por medio del artículo científico y los congresos científicos, con un lenguaje y un formato propios que han demostrado su efectividad.

Cómo trasladar los resultados al tomador de decisiones es un dilema que corresponde resolver a los investigadores. Es verdad que se ha señalado que una vía para trasladar los resultados de investigación al tomador de decisiones es la síntesis ejecutiva. No obstante, se debe reconocer que no se encuentra del todo conceptualizada ni estandarizada; más aún, pareciera que por sí sola es insuficiente para desarrollar en el directivo la cultura organizacional de acercarse y usar en la toma de decisiones el conocimiento generado en proyectos de investigación.

Pareciera que de la mano de las síntesis ejecutivas, los seminarios para directivos abonan en el fomento y desarrollo de esta cultura organizacional.

Los seminarios para directivos se alejan del formato de los seminarios académicos; en ellos, al igual que en la síntesis ejecutiva, los resultados son la esencia, y la sesión de presentación tiene que ser muy ejecutiva, no más de 10 minutos. Lo que ha demostrado la experiencia es que después de este tiempo, el directivo debe pasar a establecer los compromisos, cuyos resultados se evalúen después de determinado tiempo en un segundo taller de resultados.

En estos seminarios, los personajes centrales son los investigadores y los tomadores de decisiones, y los elementos con los que interactúan incluyen marcos teóricos, discursos, métodos y herramientas propios de cada personaje.

En este escenario se puede apreciar que cada parte, sin renunciar a su esencia, cede un poco en la postura clásica y encuentra un lenguaje nuevo pero común a ambos, una lógica de pensamiento compartida sin ceder a la esencia del investigador, o a la del tomador de decisiones. Visto en el contexto de la teoría de conjuntos, correspondería a una intersección.

Esto significa que existe una zona propia del investigador a la cual el tomador de decisiones no tiene motivo para entrar, y otra propia del tomador de decisiones a la cual el investigador tampoco tiene por qué entrar. La convivencia

se da en la zona común, en la zona de intersección, donde cada personaje cede un poco en aras de trasladar los resultados de la investigación. El investigador genera el conocimiento, lo pone en la zona común, y el tomador de decisiones lo asume, y entonces está en posibilidad de aplicarlo.

Para que el tomador de decisiones pueda hacer uso de la información generada por los investigadores, debe tener confianza en la solidez metodológica del investigador. Si la relación no se da en este sentido, el conocimiento generado en la investigación no podrá ser usado en el proceso de la toma de decisiones.

Logros y contribuciones en el área médica

Unidad de Investigación Médica en Bioquímica

Margarita Díaz Flores, Adán Valladares Salgado y Miguel Cruz López

La Unidad de Investigación Médica en Bioquímica del IMSS cumple 18 años dedicada al estudio de las enfermedades metabólicas, destacando entre ellas la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 (DT2).

Los primeros estudios en el área inician con el maestro y muy entrañable amigo doctor Jesús Kumate Rodríguez, quien, al regreso de mi estancia posdoctoral (doctor Miguel Cruz), me recibió en su Unidad y me dijo: “Miguel, éste es el lugar correcto para ti”. Ciertamente fue una gran aventura incursionar en un campo del conocimiento completamente nuevo para todos los integrantes de la Unidad, ya que la mayoría dedicaba esfuerzos en otras áreas y se preparaban para obtener el grado de doctores en Ciencias.

Para dimensionar la gran responsabilidad del tema, discutimos cómo hacer de lo complejo un pensamiento que englobara las enfermedades metabólicas. Por aquellos tiempos le propusimos al maestro Kumate el tópico Diabetes tipo 2: de lo clínico a lo molecular; por cierto, su primera reacción fue: “Miguel, ¿no está un poco exagerado?” Más escéptico que convencido, aceptó la propuesta, y con ello inició la organización para invitar a pacientes del Hospital de Especialidades Bernardo Sepulveda diagnosticados con DT2, para formar el primer banco de sueros, plasma y ADN. Así comenzó el estudio genético de la enfermedad.

Alternando a esto, el maestro Kumate sugirió estudiar el efecto de la glicina. El maestro tenía el conocimiento de que su gran amigo, el doctor Guillermo Carbajal Sandoval, comentó en un seminario el posible efecto benéfico de la glicina en la enfermedad. Cabe mencionar que el doctor Carbajal es recordado como una eminencia en el área de Bioquímica de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, y que gracias a su sugerencia realizamos diversos estudios sobre el papel antiinflamatorio del aminoácido.

Las evidencias de los estudios clínicos y experimentales demostraron que la administración de glicina aumenta la adiponectina, disminuye significativamente A1c y tiene propiedades de antioxidante, antiinflamatorio y protector celular.¹⁻⁴

En el campo de la genética y con el conocimiento de que entre los seres humanos casi 99.9% del genoma es idéntico, es decir, la secuencia de ADN es muy similar entre individuos del mundo, nos enfocamos en el estudio de los polimorfismos en pacientes y, aún más, tratar de comprender la influencia del ambiente en la genética de los individuos, con el fin de tener genes candidatos asociados a DT2.

Mediante el enfoque del gen candidato se reafirmó que los genes *IRS1*, *PPARG*, *calpaína 10*, *ADRB3*, *SIRT1*, *HHEX* y *TCF7L2*⁵ se asocian con el riesgo de padecer DT2 y síndrome metabólico.

Posteriormente, mediante marcadores informativos de ancestría, se identificó el componente genético en una muestra de habitantes de la Ciudad de México para poder estimar el número de muestras y la densidad de marcadores genéticos que debería tener un estudio de asociación.⁶

Fue así que, mediante el estudio de GWA (del inglés Genome-Wide Association), se confirmó que las variantes del gen *TCF7L2* incrementan el riesgo de padecer diabetes tipo 2 en pacientes mexicanos;^{7,8} además se observó que la frecuencia de dicha variante es más elevada en poblaciones europeas que en poblaciones nativas mexicanas, como nahuas, tlapanecos y mixtecos.

Mediante colaboraciones con las Universidades de Toronto, Canadá (profesor Esteban Parra), y Chicago (doctoras Nancy Cox y Jenifer Below), Estados Unidos, se realizó el primer GWAS y metaanálisis de muestras mexicanas y mexicanoamericanas para caracterizar genes asociados a DT2 en hispanos.

Se identificaron los siguientes genes en la muestra de la Ciudad de México: *ATP2B2*, *UNC5C* y *PIWIL4*, además de tres regiones intergénicas independientes localizadas en el cromosoma 10, una secuencia EST (Expressed Sequence Tag), localizada cerca de la región del gen *RXRA* en el cromosoma 9, y *C22orf30/DEPDC5*, localizados en el cromosoma 22.⁷

Entre los genes identificados destacan *HNF1A*, *KCNQ1* y *PTPRD*. Además, otros dos genes fueron identificados: *CSMD1* y *ANK2*, relevantes por su funcionalidad en la regulación metabólica.

Por otro lado, las variantes del gen *ANK2* observadas en nuestro estudio son también significativas en poblaciones europeas.⁸ Además, en nuestro metaanálisis demostramos que otros genes, como *DGKB-TMEM19*, *CDKN2A/CDKN2B* e *IGF2BP*, están asociados a DT2 en pacientes de México.

También se analizó la expresión génica en diversos tejidos [tejido adiposo, musculoesquelético y líneas celulares linfoblastoides (LCL)]. Una de las señales más significativas observadas en este análisis fue el SNP *rs202983*, localizado dentro del gen *CIT* del cromosoma 12, que mostró un importante efecto en la regulación del gen *WFS1*.

Se ha documentado que mutaciones del gen *WFS1* causan diabetes monogénica, y variantes comunes de este gen se han asociado con DT2.⁹

Mediante el análisis de regresión lineal, demostramos la asociación de marcadores genéticos con cinco parámetros adicionales: IMC, colesterol-total, HDL-C, LDL-C y triglicéridos. Para triglicéridos se observaron valores de probabilidad indicativos de asociación a nivel genómico ($p < 5 \times 10^{-8}$) en polimorfismos cercanos al gen *APOA5* que se localiza en el cromosoma 11. La región que incluye el gen *APOA5* se ha asociado con triglicéridos.¹⁰

El valor más bajo de p fue observado para la variante *rs964184* ($p = 2.3 \times 10^{-9}$), que es la misma variante que se ha reportado en uno de los estudios previos de GWA.

Asimismo, observamos otras variantes de interés en el gen *SYNE1* para los triglicéridos (*rs998147*, $p = 5.3 \times 10^{-7}$), una región cerca del gen *MAD2L1* para HDL-C (*rs4568220*, $p = 7.1 \times 10^{-7}$), y el gen *RBPJ* para colesterol total (*rs3109841*, $p = 4.0 \times 10^{-7}$).

Nuestra integración al consorcio liderado por la Universidad de Oxford, Reino Unido, en un estudio transétnico, identificó nuevos *loci* y corroboró los ya reportados.¹¹

Al paso de los años, la medicina traslacional (MT) se ha vuelto una realidad en nuestra Unidad. La MT utiliza los descubrimientos científicos para generar herramientas nuevas que mejoren la salud humana al reducir la incidencia de la morbilidad y la mortalidad; fomenta la investigación multidireccional, la integración de la investigación básica, la investigación orientada al diagnóstico de la enfermedad y su tratamiento; es decir, de la cabecera del paciente a la investigación en el laboratorio para generar conocimiento útil para el diagnóstico y tratamiento del enfermo.

Todas las evidencias científicas sobre las enfermedades metabólicas han sido generadas por los integrantes de la Unidad. En primer lugar, es preciso resaltar el trabajo sobre estrés oxidante, cuya responsable, la doctora Margarita Díaz Flores, y sus alumnos de posgrado, han demostrado los efectos deletéreos de la fructosa, azúcar empleada para endulzar los refrescos. Asimismo, la doctora Rebeca García Macedo se ha dedicado al estudio del proceso inflamatorio y al efecto hipoglu-

cemiante de las plantas que son parte de herbolaria de la medicina tradicional en México, que, por cierto, la mayor parte de las plantas estudiadas tienen efecto sobre la glucosa, aunque también tienen efectos no deseables en el organismo.

A su vez, la doctora Clara Ortega Camarillo, experta en apoptosis, ha demostrado que la hiperglucemia es dañina en las células beta del páncreas, situación que comúnmente observamos en los pacientes descontrolados.

Por su parte, el doctor Jesús Peralta Romero, investigador joven responsable clínico en el estudio de los niños con obesidad y los pacientes con DT2, logró recientemente el registro en Indautor del primer certificado de salud metabólico para niños con obesidad, el cual tiene un futuro promisorio de fácil aplicación para combatir la obesidad en las familias.

El doctor Jaime Gómez, por su lado, dedicado a la caracterización inflamatoria de pacientes con obesidad mórbida, ha demostrado las consecuencias y el daño en diferentes tejidos del paciente.

El doctor Fernando Suárez, a su vez, experto en la microbiota intestinal, ha demostrado las consecuencias de la obesidad y la DT2 conocida como disbiosis, apoyado por el doctor Fredrik Bäckhed, de Suecia, líder mundial en el campo de la microbiota.

En su campo, el doctor Adán Valladares, experto en el estudio de genes candidatos asociados a DT2 y a la ancestría del mexicano, ha demostrado que las dislipidemias que presentamos los mexicanos, son el resultado de la predisposición genética y los estilos de vida actual

Deseamos resaltar que todos estos investigadores pertenecen al SNI del CONACYT. Además, la Unidad cuenta con personal de confianza y de base responsable de que ésta cumpla con sus metas, genere conocimiento, forme recursos humanos y aplique el conocimiento al paciente derechohabiente del IMSS.

REFERENCIAS

1. GARCÍA-MACEDO, R., Sánchez-Muñoz, F., Almanza-Pérez, J. C. *et al.* "Glycine increases mRNA adiponectin and diminishes pro-inflammatory adipokines expression in 3T3-L1 cells". *Eur J Pharmacol* 2008; 587, pp. 317-321.
2. ALARCÓN-AGUILAR, F. J., Almanza-Pérez, J. C., Blancas-Flores, G. *et al.* "Glycine regulates the production of inflammatory cytokines in lean and monosodium glutamate-obese mice". *Eur J Pharmacol* 2008; 587, pp. 152-158.

3. CRUZ, M., Maldonado-Bernal, C., Mondragón-González, R. *et al.* “Glycine treatment decreases proinflammatory cytokines and increases interferon- γ in patients with Type 2 diabetes”. *J Endocrinol Invest* 2008; 31, pp. 694-699.
4. DÍAZ-FLORES, M., Cruz, M., Durán-Reyes, G. *et al.* “Oral supplementation of glycine reduces oxidative stress in patients with metabolic syndrome, improving their systolic blood pressure”. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* (en prensa).
5. Cruz, M., Valladares-Salgado, A., García-Mena, J. *et al.* “Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City”. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26, pp. 261-270.
6. MARTÍNEZ-MARIGNAC, V. L., Valladares, A., Cameron, E. *et al.* “Admixture in Mexico City: implications for admixture mapping of type 2 diabetes genetic risk factors”. *Hum Genet* 2007; 120, pp. 807-819.
7. PARRA, E. J., Below, J. E., Krithika, S. *et al.* “Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis (DIAGRAM)”. Consortium, Kumate, J., McKeigue, P. M., Escobedo, J., Cruz, M. “Genome-wide association study of type 2 diabetes in a sample from Mexico City and a meta-analysis of a Mexican-American sample from Starr County, Texas”. *Diabetologia* 2011; 54, pp. 2038-2046.
8. BELOW, J. E., Gamazon, E. R., Morrison, J. V. *et al.* “Genome-wide association and meta-analysis in populations from Starr County, Texas, and Mexico City identify type 2 diabetes susceptibility loci and enrichment for expression quantitative trait loci in top signals”. *Diabetologia* 2011; 54, pp. 2047-2055.
9. DIABETES GENETICS INITIATIVE OF BROAD INSTITUTE OF HARVARD, MIT, Lund University, Novartis Institutes of BioMedical Research *et al.* “Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels”. *Science* 2007; 316, pp. 1331-1336.
10. PARRA, E. J., Mazurek, A., Gignoux, C. R. *et al.* “Admixture Mapping in Two Mexican Samples Identifies Significant Associations of Locus Ancestry with Triglyceride Levels in the BUD13/ZNF259/APOA5 Region and Fine Mapping Points to rs964184 as the Main Driver of the Association Signal”. *PLoS One* 2017; 12(2): e0172880.
11. DIABETES GENETICS REPLICATION AND META-ANALYSIS (DIAGRAM) CONSORTIUM, Asian Genetic Epidemiology Network Type 2 Diabetes (AGEN-T2D) Consortium, South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D) Consortium, Mexican American Type 2 Diabetes (MAT2D) Consortium & Type 2 Diabetes Ge-

netic Exploration by Next-generation sequencing in multi-Ethnic Samples (T2D-GENES) Consortium. “Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility”. *Nature Genetics* 2014; 46(3), pp. 234-244.

Unidad de Investigación Médica en Endocrinología Experimental

Moisés Mercado Atri

El Servicio de Endocrinología/Unidad de Investigación Médica en Endocrinología Experimental (SE/UIMEE) es una entidad híbrida de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional (CMN) “Siglo XXI”, creada en 1998 durante la gestión del Dr. Héctor Aguirre Gas como Director de la UMAE y del Dr. Onofre Muñoz Hernández como titular de la Coordinación de Investigación en Salud. El SE/UIMEE constituye un modelo que fusiona las actividades asistenciales de un Servicio Clínico del tercer nivel de atención médica con las actividades científicas de una Unidad de Investigación Médica. Los que integramos esta entidad tenemos la convicción de que trabajar en una institución médica de alta especialidad constituye un privilegio y representa también una gran responsabilidad que nos obliga a usar conocimiento médico pero también a generarlo. Así, la UIMEE se nutre de ideas y material de investigación del servicio clínico; el desarrollo de estas ideas genera conocimientos trascendentes que repercuten positivamente en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Nuestro grupo está formado por 12 endocrinólogos, de los cuales 9 están adscritos al servicio clínico y 3 a la unidad de investigación. Independientemente de su adscripción, todos los integrantes del grupo están calificados como investigadores en el IMSS y realizan investigación paralela a su labor asistencial. Nueve de nosotros pertenecemos al Sistema Nacional de Investigadores (SNI), uno de nivel 3, dos de nivel 2, y cuatro de nivel 1. De manera que en el SE/UIMEE los especialistas hacen investigación y los investigadores ven pacientes. Las siguientes personas quienes integran nuestro equipo:

- Victoria Mendoza Zubieta, Jefa del Servicio Clínico, endocrinóloga certificada, experta en paratiroides y metabolismo de calcio y hueso, profesora

titular del Curso de Especialización en Endocrinología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), SNI 1, Maestra en Ciencias Médicas.

- Ana Laura Espinosa de los Monteros Sánchez, endocrinóloga certificada, encargada de la Clínica de Cushing, experta en enfermedades hipotálamo-hipofisarias, SNI 2.
- Ernesto Sosa Eroza, profesor adjunto del Curso de Especialización en Endocrinología, endocrinólogo certificado, experto en enfermedades hipotálamo-hipofisarias, encargado de la Clínica de Prolactinomas, maestro en Ciencias Médicas, SNI 2.
- Baldomero González Virla, endocrinólogo certificado, encargado de la Clínica de Acromegalia, experto en enfermedades hipotálamo-hipofisarias, biólogo de la reproducción, SNI 1, Doctor en Ciencias Médicas.
- Guadalupe Vargas Ortega, endocrinóloga certificada, encargada de la Clínica de Adenomas Hipofisarios no Funcionantes, experta en enfermedades hipotálamo-hipofisarias, bióloga de la reproducción, SNI 2, en Ciencias Médicas.
- Irma Hernández, endocrinóloga certificada, bióloga de la reproducción, experta en patología tiroidea, encargada de la Clínica de Cáncer de Tiroides.
- Alex Francisco Hernández, endocrinólogo certificado, experto en patología tiroidea, encargado de la Clínica de Trastornos Tiroideos.
- Mario Molina Ayala, endocrinólogo certificado, experto en diabetes, obesidad y dislipidemias, encargado de la Clínica de Diabetes Mellitus.
- Etual Espinosa Cárdenas, endocrinóloga certificada, adscrita a la Clínica de Prolactinoma, SNI 1, Maestra en Ciencias Médicas.
- Claudia Ramírez, endocrinóloga certificada, experta en tumores neuroendocrinos, investigadora asociada de la Unidad de Investigación Médica en Endocrinología Experimental (UIMEE), SNI 1, Maestra en Ciencias Médicas.
- Aldo Ferreira Hermosillo, endocrinólogo certificado, experto en diabetes, obesidad y síndrome metabólico, investigador asociado de la UIMEE, SNI 1, Maestro en Ciencias Médicas.
- Moisés Mercado Atri, endocrinólogo certificado con posdoctorado en endocrinología molecular, Jefe de la UIMEE, experto en enfermedades hipotálamo-hipofisarias, profesor adjunto del Curso de Especialización en Endocrinología, SNI 3.

- Daniel Marrero, doctor en Biología Molecular, investigador asociado de la UIMEE, SNI 1.

El SE/UIMEE es sede de la especialidad en Endocrinología y Nutrición de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina de la UNAM. Los jóvenes médicos se forman como especialistas en Endocrinología y algunos de ellos continúan con la maestría y el doctorado en Ciencias Médicas. Hemos tenido la suerte de reclutar algunos de estos últimos e incorporarlos al grupo, garantizando así la continuidad de nuestra misión. Es por esta razón que recientemente el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología nos ha reconocido en su Programa de Excelencia Académica. Año con año obtenemos los primeros lugares en el examen del Consejo Mexicano de Endocrinología. Algunos de nosotros también participamos activamente en el Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Es importante destacar que el SE/UIMEE mantiene nexos cercanos con otros servicios de la UMAE Hospital de Especialidades (Medicina Interna, Neurocirugía, Cirugía de Cabeza y Cuello, Gastrocirugía, Urología, Imagenología, Anatomía Patológica) y de otros hospitales del Centro Médico Nacional CMN “Siglo XXI” (Radioterapia del Hospital de Oncología, Endocrinología del Hospital de Pediatría). Así mismo, tenemos proyectos en colaboración con instituciones nacionales como el Laboratorio de Neuroendocrinología Comparada de la Facultad de Ciencias y el Instituto de Neurociencias de la UNAM, el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional y la Facultad de Medicina de la Universidad Anáhuac. Estamos vinculados también con diversas instituciones extranjeras con las que colaboramos activamente como lo son la Escuela de Medicina Feinberg de la Universidad de Northwestern, la Universidad de Oxford y el Hospital Saint Bartholomew de la Universidad de Londres. El presente capítulo busca reseñar de manera sintética las contribuciones más importantes de nuestro grupo.

ACROMEGALIA

La acromegalia/gigantismo es una enfermedad de baja prevalencia causada en la mayoría de los casos por un adenoma hipofisario productor de hormona del crecimiento. Hacia finales de 1999 creamos la Clínica de Acromegalia, que

actualmente cuenta con más de 600 pacientes registrados que, quienes reciben tratamiento multimodal de alta especialidad. Es de notar que esta clínica tiene la tasa de mortalidad más baja jamás reportada y es reconocida a nivel internacional como la más grande del mundo. La Clínica ha sido el origen de importantes investigaciones que van de lo epidemiológico a lo traslacional. En lo epidemiológico, se creó el Registro Mexicano de Acromegalia, programa oficial de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, que en la actualidad cuenta con cerca de 3000 pacientes, lo que lo sitúa como el más grande del mundo (1, 2). Información derivada de nuestra base de datos es usada como punto de referencia en diversos aspectos clínicos de la enfermedad, en particular en lo que respecta a las comorbilidades acromegálicas como la diabetes, la hipertensión y el cáncer y su relación con el control bioquímico de la hormona del crecimiento (3-6). Hemos hecho importantes contribuciones al entendimiento de la etiopatogenia de la acromegalia con nuestras investigaciones sobre el papel del oncogen GNAS y las mutaciones del receptor de GHRH y, más recientemente de manera reciente, sobre las mutaciones somáticas del gen AIP en pacientes jóvenes con acromegalia (7, 8). Gracias a la confianza que existe en el profesionalismo de nuestro grupo, en 2015 exhumamos los restos del “Gigante de Tampico”, quien a su muerte en 1973 era considerado el hombre más alto del mundo. Derivada de la exhumación logramos completar el estudio de su genoma en DNA obtenido de premolares (8). Trabajando con las distintas isoformas del receptor de GH, hemos establecido cómo éstas influyen en el fenotipo clínico de la acromegalia (9). El tratamiento actual de esta compleja enfermedad debe ser multimodal, por lo que nuestra experiencia publicada sobre el manejo quirúrgico (10, 11), farmacológico (12-15) y radioterapéutico (16) es ampliamente citada.

ADENOMAS HIPOFISARIOS CLÍNICAMENTE NO FUNCIONANTES

Estos son los tumores que con mayor frecuencia afectan la hipófisis. Dado que no producen un síndrome de hipersecreción hormonal, suelen diagnosticarse a partir de hallazgos incidentales o síntomas y signos compresivos como la cefalea y las alteraciones campimétricas (17). Contamos desde el 2009 con una clínica multidisciplinaria que a la fecha, ha registrado información completa de cerca de 800 pacientes. La combinación de esta base de datos con la utilización

apropiada de los tejidos obtenidos en la cirugía, ha generado importantes descubrimientos sobre el comportamiento biológico de estas lesiones, mismas que pueden ser muy invasivas y recurrentes (18, 19). En particular, hemos contribuido a resolver la controversia sobre si los pacientes con estos tumores, deben o no radiarse inmediatamente después de la cirugía transesfenoidal, para evitar recidivas (20, 21).

PROLACTINOMAS

Los adenomas productores de prolactina son los tumores hipofisarios funcionantes más frecuentes y en mujeres premenopáusicas se manifiestan por galactorrea y amenorrea, mientras que en los hombres, aunque la mayoría tiene datos de hipogonadismo hipogonadotrópico, generalmente se detectan cuando las lesiones ya han crecido lo suficiente para producir síntomas compresivos (22). Lo interesante de estas lesiones es que su tratamiento es casi siempre farmacológico, a base de agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina y la cabergolina. De acuerdo a los criterios de referencia y contrarreferencia de la institución, los prolactinomas menores de 10 mm (microprolactinomas) son manejados en hospitales generales de zona, dejándonos a nosotros a los macroprolactinomas, que son lesiones mayores de 10 mm, que en ocasiones pueden llegar a medir hasta 60 o 70 mm. Por lo tanto, de nuestra creada Clínica de Prolactinomas surge gran cantidad de información sobre prolactinomas gigantes y resistentes al tratamiento convencional (23, 24).

SÍNDROME Y ENFERMEDAD DE CUSHING

El síndrome de Cushing representa quizás el mayor desafío diagnóstico que enfrentan los endocrinólogos. Un diagnóstico preciso es fundamental para ofrecer al paciente las mejores posibilidades de curación. El síndrome de Cushing se divide en independiente de corticotropina (Cushing de origen suprarrenal) y dependiente de corticotropina (de origen hipofisario o Enfermedad de Cushing[®]). A través de los años hemos recolectado información detallada en más de 150 pacientes, que ha empezado a generar destacadas publicaciones en torno a la evolución de las comorbilidades y el tratamiento de la enfermedad (25-27).

TRASTORNOS EN EL METABOLISMO ÓSEO Y PATOLOGÍA PARATIROIDEA

Contamos con una extensa base de datos de hiperparatiroidismo primario, tanto del tipo esporádico como del que ocurre de manera sindrómica (28). Hemos llevado a cabo estudios sobre carcinoma paratiroideo (29) y publicado una serie grande de adenomas paratiroideos ectópicos (30). También se ha explorado el impacto de la actividad laboral sobre los niveles séricos de la vitamina D y sus potenciales consecuencias metabólicas (31).

ENFERMEDADES TIROIDEAS Y CÁNCER DE TIROIDES

Los trastornos tiroideos se encuentran entre las causas más importantes de consulta endocrinológica. Las contribuciones en este campo van desde la descripción original del tratamiento del hipertiroidismo con colestiramina, hasta la descripción de una de las series más grandes de parálisis tirotóxica (32, 33). El cáncer bien diferenciado de tiroides es, sin duda, la neoplasia endocrina maligna más frecuente. Desde 2005 contamos con una clínica multidisciplinaria de cáncer de tiroides, con una extensa base de datos con más de 500 pacientes. Se han generado publicaciones que permiten manejo más racional de estos pacientes (34, 35). Hemos creado plataformas de alto rendimiento utilizando microarreglos de tejido a partir de los cuales se han establecido las “firmas moleculares” de esta neoplasia (36, 37). En los últimos años y en colaboración con endocrinólogos de todo el país, fundamos el Registro IMSS de Cáncer de Tiroides.

DIABETES MELLITUS, OBESIDAD Y TRASTORNOS METABÓLICOS

De acuerdo con los criterios de referencia y contrarreferencia de la UMAE, la diabetes tipo 2 se maneja primordialmente en los hospitales generales de zona y las unidades de medicina familiar, por lo que en el Servicio de Endocrinología sólo se tratan pacientes con diabetes tipo 1 y con diabetes tipo 2 de difícil manejo. Si bien la diabetes mellitus tipo 1 es un trastorno cuyo eje central fisiopatológico es la deficiencia de insulina, secundaria a la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas, cada vez es más frecuente encontrar que las personas que la padecen cursan también con resistencia a la insulina y otros componentes del

síndrome metabólico. Por lo tanto, esta es la línea de investigación de uno de los investigadores de nuestro equipo. Él ya tiene varias publicaciones al respecto (38-40), y en conjunto hemos hecho algunas contribuciones sobre la concurrencia del síndrome metabólico en el hiperparatiroidismo (40) y sobre la asociación de alteraciones en el recambio óseo, mediada por citocinas proinflamatorias, en la diabetes tipo 1.

La obesidad es un problema cada vez más serio en nuestro país. Una de las clínicas de más reciente creación en el SE/UIIMEE es la de Obesidad Mórbida, que funciona como entidad multidisciplinaria que integra, además de nuestros endocrinólogos, a cirujanos, internistas, nutriólogos y psicólogos. En el tema de obesidad nuestras contribuciones incluyen estudios sobre la percepción de la imagen corporal en niños, los patrones de alimentación y de actividad física en diversas poblaciones de alto riesgo y, de manera más reciente, trabajos sobre la caracterización bioquímica, molecular y antropométrica del paciente con obesidad mórbida (41, 42).

CONCLUSIONES

Consideramos que el SE/UIIMEE propone un modelo de asistencia-investigación médica ideal en el que la generación de nuevos conocimientos, que van de lo clínico a lo molecular, redundará en una mejor atención a nuestros derechohabientes. En realidad, un modelo como este no requiere de grandes inversiones en infraestructura si se cuenta con el entusiasmo y la voluntad de crear alianzas con otros servicios y unidades de investigación tanto nacionales como en el extranjero que compartan las mismas metas.

REFERENCIAS

1. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, et al. *Successful mortality reduction and control of co-morbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic.* J Clin Endocrinol Metab 2014;99:4438-4446.
2. Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-López A, Vidrio-Velazquez M, Uribe-Díaz AM, García-Domínguez A, Mercado M, et al. *The Mexican Acromegaly Registry:*

- Clinical and biochemical characteristics at diagnosis and therapeutic outcomes.* J Clin Endocrinol Metab 2016;101:3997-4004.
3. Espinosa de los Monteros AL, Gonzalez B, Vargas G, Sosa E, Mercado M. *Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism.* Pituitary 2011;14:231-235.
 4. Gonzalez B, Vargas G, Espinosa de los Monteros AL, Mendoza V, Mercado M. *Persistence of diabetes and hypertension after multimodal treatment of acromegaly.* J Clin Endocrinol Metab 2018;103:2369-2375.
 5. Espinosa de los Monteros AL, Sosa-Eroza E, Gonzalez B, Mendoza V, Mercado M. *Prevalence, clinical and biochemical spectrum and treatment outcome of acromegaly with normal basal GH at diagnosis.* J Clin Endocrinol Metab 2018;103:3919-3924.
 6. Gonzalez B, Vargas B, Mendoza V, Nava M, Rojas M, Mercado M. *The prevalence of colonic polyps in patients with acromegaly: A case-control, nested in a cohort, colonoscopic study.* Endocr Pract 2017;23:594-599.
 7. Mendoza V, Sosa E, Espinosa de los Monteros AL, Salcedo M, Guinto G, Cheng S, Sandoval C, Mercado M. *GSPa mutations in Mexican patients with acromegaly: potential impact on long-term prognosis.* GH & IGF Res 2005;15:28-32.
 8. Ramirez-Rentería C, Hernández-Ramirez LC, Portocarrero-Ortiz L, Vargas G, Melgar V, Espinosa E, et al. *AIP mutations in Young patients with acromegaly and the Tampico Giant: The Mexican experience.* Endocrine 2016;53:402-411.
 9. Mercado N, González B, Sandoval C, Esquenazi Y, Mier F, Vargas G, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E. *Clinical and biochemical impact of the d3 growth hormone receptor genotype in acromegaly.* J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3411-3415.
 10. Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Ochoa R, Sandoval C, Guinto G, et al. *Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: A critical analysis of patients who spontaneously change disease status.* Clin Endocrinol 2006;64:245-249.
 11. Espinosa de los Monteros AL, González B, Vargas G, Sosa E, Guinto G, Mercado M. *Surgical re-intervention in acromegaly: Is it still worth trying?* Endocr Pract 2009;15:431-437.
 12. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, et al. *A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly.* Clin Endocrinol 2007;66:859-868.

13. Ramírez C, Vargas G, González B, Grossman A, Rábago J, Sosa E, Espinosa de los Monteros AL, Mercado M. *Discontinuation of octreotide LAR after long-term successful treatment of patients with acromegaly. Is it worth trying?* Eur J Endocrinol 2012;166:21-30.
14. Espinosa de los Monteros AL, Gonzalez B, Vargas G, Sosa E, Mercado M. *Octreotide LAR treatment in real life: Long-term outcome at a tertiary care center.* Pituitary 2015;18:290-296.
15. Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M, Mercado M, van der Leily AJ, Biermasz N, et al. *Safety and efficacy of oral octreotide in acromegaly: Results of a multicenter phase III trial.* J Clin Endocrinol Metab 2015;100:1699-1708.
16. Gonzalez B, Vargas G, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, Mercado M. *Efficacy and safety of radiotherapy in acromegaly.* Arch Med Res 2011;42:48-52.
17. Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. *Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects.* Endocrinol Diabetes Nutr 2017;64:384-385.
18. Ramírez C, Cheng S, Vargas G, Asa SL, Ezzat S, González B, Cabrera L, Guinto G, Mercado M. *Expression of *ki-67*, *pttg1*, *fgfr4* and *sstr 2, 3 and 5* in non-functioning pituitary adenomas: a high throughput TMA, immunohistochemical study.* J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1745-1751.
19. Vargas G, Gonzalez B, Ramirez C, Ferreira A, Espinosa E, Mendoza V, Guinto G, López Félix B, Zepeda E, Mercado M. *Clinical characteristics and treatment outcome of 485 patients with non-functioning pituitary macroadenomas.* Int J Endocrinol 2015;2015:756069
20. Vargas G, Gonzalez B, Guinto G, Mendoza V, López-Félix B, Zepeda E, Mercado M. *Pituitary apoplexy in nonfunctioning pituitary macroadenomas: A case-control study.* Endocr Pract 2014;20:1274-1280.
21. Vargas G, Gonzalez B, Mendoza V, Guinto G, Lopez Felix B, Mercado M. *Efficacy and safety of external beam radiation therapy in non-functioning pituitary adenomas: A case-control, nested in a cohort study.* J Radiother in Pract 2014;13:87-92.
22. Melgar V, Espinosa E, Sosa E, Rangel MG, Cuenca D, Ramirez M, Mercado. *Current diagnosis and treatment of hyperprolactinemia.* Rev Med IMSS 2016;54:111-121.
23. Espinosa E, Sosa E, Melgar V, Ramirez C, Mendoza V, Mercado M. *Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas?* Endocrine 2016;52:652-659.
24. Shimon I, Sosa E, Mendoza V, Greenman Y, Tirosh A, Esponsa E, Popovic V, Bronstein M, Mercado. *Giant prolactinomas larger than 60 mm in size:*

- a cohort of massive and aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas.* Pituitary 2016;19:429-436.
25. Hernández I, Espinosa de los Monteros AL, Mendoza V, Cheng S, Molina M, Sosa E, Mercado M. *Ectopic ACTH secreting syndrome: A single centre experience with a high prevalence of occult tumor.* Arch Med Res 2006;37:976-980.
 26. Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, Martínez N, Mercado M. *Persistence of Cushing's disease symptoms and comorbidities after surgical cure: a long-term, integral evaluation.* Endocr Pract 2013;19:252-258.
 27. Espinosa de los Monteros AL, Sosa-Eroza E, Espinosa E, Mendoza V, Arreola R, Mercado M. *Long-term outcome of the different treatment alternatives for recurrent and persistent Cushing disease.* Endocr Pract 2017;23:759-767.
 28. Mendoza V, Hernández AF, Márquez ML, Delgadillo MA, Peña J, Mercado M. *Primary hyperparathyroidism due to parathyroid carcinoma, report of a case and review of the literature.* Arch Med Res 1997;28:303-306.
 29. Mendoza-Zubieta V, Zamudio-Villarreal F, Peña-García JF, Marin-Mendez A, Martínez-Martínez L, Mercado M. *Hiperparatiroidismo primario, reporte de 67 casos. Experiencia de los últimos 5 años en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.* Cir Cir 2003;71:363-368.
 30. Mendoza V, Ramírez C, Espinoza AE, González GA, Peña JF, Ramírez ME, Hernández I, Mercado M. *Characteristics of ectopic parathyroid glands in 145 cases of primary hyperparathyroidism.* Endocr Pract 2010;24:1-17.
 31. Mendoza V, Villanueva MT, Vargas G, Gonzalez B, Halabe J, Simón J, Mercado M. *Vitamin D deficiency among medical residents and its relationship with metabolic indices.* Endocr Pract 2013;19:59-63.
 32. Mercado M, Mendoza-Zubieta V, Bautista R, Espinosa de los Monteros AL. *Treatment of hyperthyroidism with a combination of cholestyramine and methimazole.* J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3191-3193.
 33. Nellen H, Mercado M, Villanueva S, Mendoza V, Perez M, Hernandez A, Arellano J. *Thyrotoxic periodic paralysis in Mexican mestizo patients: A clinical, biochemical and HLA-serological study.* Arch Med Res 1999;30:74-76.
 34. Sanchez R, Espinosa de los Monteros AL, Mendoza V, Brea E, Hernández I, Sosa E, Mercado M. *Adequate thyroid stimulating levels after levothyroxine discontinuation in the follow up of patients with well-differentiated thyroid carcinoma.* Arch Med Res 2002; 33:478-481.

35. Jervis P, Gonzalez B, Vargas G, Mercado M. *Importancia de las elevaciones moderadas en la tiroglobulina estimulada en la identificación de persistencia de carcinoma papilar de tiroides*. Gac Med Mex 2011;147:12-16.
36. Cheng S, Wei L, Mercado M, Ezzat S, Asa SL. *Expression of the melanoma-associated antigen is associated with progression of human thyroid cancer*. Endocr Relat Cancer 2009;16:455-466.
37. Cheng S, Serra S, Mercado M, Ezzat S, Asa SL. *A high-throughput proteomic approach provides distinct signature for thyroid cancer behavior*. Clin Cancer Res 2011;17:2385-2394.
38. Ferreira-Hermosillo A, Ramírez-Rentería C, Molina-Ayala MA, Mendoza-Zubieta V. *Utility of the waist-to-height ratio, waist circumference and body mass index in the screening of the metabolic syndrome in adult patients with type 1 diabetes mellitus*. Diabetol Metab Syndr 2014;6:32-42.
39. Ferreira-Hermosillo A, Molina-Ayala MA, Ramírez-Rentería C, Vargas G, González B, Isibasi A. *Inflammatory cytokine profile associated with metabolic syndrome in adult patients with type 1 diabetes*. J Diabet Res 2015;972073.
40. Mendoza-Zubieta V, González-Villaseñor G, Vargas-Ortega G, González B, Ramírez-Rentería C, Mercado M, Molina-Ayala MA, Ferreira-Hermosillo A. *High prevalence of metabolic syndrome in a mestizo group of patients with primary hyperparathyroidism*. BMC Endocr Disord 2015;15:16.
41. Molina-Ayala MA, Rodríguez-González A, Albarrán-Sánchez A, Ferreira-Hermosillo A, Ramírez-Rentería C, et al. *Clinical and biochemical characteristics of patients with morbid obesity at the time of hospitalization and one year after undergoing bariatric surgery*. Rev Med IMSS 2016;54(suppl 2):S118-S123.
42. Sánchez-Ríos KL, Ferreira-Hermosillo A, Molina-Ayala MA, Ramírez-Rentería C, Mendoza-Zubieta V. *Evaluation of cardiovascular risk factors in obesity before and after bariatric surgery*. Rev Med IMSS 2017;55:556-567.

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas

Marcelino Hernández Valencia y Renata Saucedo García

INTRODUCCIÓN

Una de las mejores formas para identificar el progreso logrado en medicina en las últimas décadas, es a través del reconocimiento de los resultados científicos obtenidos en las diferentes especialidades médicas. Un área en la que se han incorporado de manera progresiva los avances científicos a la práctica clínica a través de innumerables recomendaciones para mejorar la salud de la población, ha sido la Endocrinología Ginecológica.

La Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas del IMSS es pionera en el estudio de la Endocrinología Ginecológica en el país. El objetivo de este capítulo es describir los aspectos históricos de la Unidad de Investigación, así como su productividad científica, la generación de recursos humanos y el impacto que ha tenido en las tendencias actuales de la atención médica.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Al final de la década de los años sesenta del siglo XX, el doctor Luis Castelazo Ayala, quien había conseguido que la Maternidad de Gabriel Mancera se convirtiera en el Hospital de Ginec Obstetricia No. 1 (HGO 1) por la intervención de su amigo, el entonces director general del IMSS, Antonio Ortiz Mena, tenía la intención de que su hospital ingresara a “las ligas mayores” de la medicina académica mediante la creación institucional y universitaria de la especialidad de ginec obstetricia, que gozara del reconocimiento general como centro de excelencia científica con prestigio tanto nacional como internacional y que ocupara un rango semejante al

de otras prestigiadas instituciones del país como lo eran, en ese tiempo, el Centro Médico Nacional (CMN) y el Hospital La Raza del IMSS, así como los incorporados a la Secretaría de Salubridad, como los Hospitales Infantil, de Enfermedades de la Nutrición, Cardiología, General y Juárez.

Para conseguirlo, el doctor Castelazo Ayala requería establecer y promover la actividad científica en algunas áreas clave, como la endocrinología, la genética, la bioquímica, la histopatología y la fisiología obstétrica. Primero, Jesús Corral intentó implementar un laboratorio para algunas pruebas hormonales en orina, continuando el trabajo que ya había desarrollado Francisco Gomez Mont en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, pero más adelante se hizo cargo del laboratorio Jorge Soria, quien, debido a su formación profesional, dirigió más la atención a la bioquímica en general sin profundizar en las hormonas.



Figura 1. Departamento de Endocrinología (1977).

Por lo anterior, el doctor Castelazo Ayala invitó, a finales de 1967, al especialista en endocrinología ginecológica, doctor Arturo Zárata, quien acababa de terminar su “research fellowship” en el Departamento de Endocrinología en el Medical College of Georgia, en Augusta, Georgia, Estados Unidos, bajo la tutela de uno de los pioneros mundiales de la ginecología endocrina: el profesor Robert B. Greenblatt, así como del reconocido bioquímico Virendra Mahesh,

jefe del laboratorio de hormonas, quien había recibido su doctorado en la India y Oxford. Éste fue el inicio de la Endocrinología Ginecológica en el HGO 1.

Al regreso de una estada sabática de Soria en la Universidad de Washington en St. Louis Misuri, con el bioquímico James Warren, se originó la contribución científica entre Soria, Elías Canales y Arturo Zárate que sustentó la investigación médica científica de endocrinología ginecológica y la implementación de las determinaciones hormonales necesarias para el estudio de la mujer.

Castelazo Ayala fue designado director médico del IMSS y Carlos MacGregor ocupó su lugar como director del HGO 1, creándose simultáneamente el Departamento Clínico de Endocrinología Ginecológica. En esa época se consiguió implementar en el HGO 1 la novedosa técnica del radioinmunoanálisis que permitía medir la concentración en cantidades infinitesimales de las hormonas circulantes. Este procedimiento permitió realizar investigaciones reconocidas nacional e internacionalmente; para ello se contó con la colaboración y los reactivos provenientes de los laboratorios de Albert F. Parlow (Universidad de California, UCLA, en Torrance, California, Estados Unidos), William Daughaday (Washington University, St. Louis, Misuri), Henry G. Friesen (University of Manitoba, Winnipeg, Canadá), Jesse Roth (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland) y Joseph W. Goldzieher (Southwest Foundation for Research and Education, San Antonio, Texas). También se obtuvo un gran apoyo de la Pituitary Agency (National Institutes of Health) y la Endocrine Society, además de la invitación para formar parte del comité de control de calidad del Medical Research Council en Londres.

Reubicación en el Centro Médico Nacional

A finales de la década de 1970, el Departamento Clínico de Endocrinología Ginecológica bajo la dirección del doctor Arturo Zárate y con la colaboración de la doctora María Eugenia Fonseca, cambió nuevamente de ubicación y se trasladó al Hospital General (ahora Hospital de Especialidades) del CMN para implementar un laboratorio de hormonas y técnicas de alta especialidad, así como para reorganizar y unificar al servicio clínico de endocrinología con la unidad metabólica. Más adelante, en 1982, el departamento clínico se convirtió en la Unidad de Investigación Científica de Endocrinología para continuar con la contribución en el estudio de la mujer e impulsar la implicación clínica proveniente de la investi-

gación básica. Diversos investigadores conformaron la Unidad de Investigación, entre ellos la química Macrina Mason y la doctora Raquel Ochoa, quienes, junto con el doctor Zárata y la doctora Fonseca, la consolidaron.



Figura 2. El doctor A. Zárata en la reconstrucción del CMN Siglo XXI.

CONTRIBUCIÓN CIENTÍFICA

En 1970, la extraordinaria colaboración científica de los doctores Elías S. Canales, Jorge Soria y Arturo Zárata, se reflejó en la publicación de diversos artículos de prestigio nacional e internacional, los cuales, junto con la recomendación de Carlos Gual, experto en biología de la reproducción (Instituto Nacional de Enfermedades de la Nutrición) y en el pasado mentor del doctor Zárata, hicieron que Andrew V. Schally (Veterans Administration Hospital, New Orleans, Luisiana), decidiera complementar sus estudios básicos sobre las hormonas hipotalámicas hipofisiotrópicas con sus investigaciones clínicas.

Como resultado de esta colaboración surgieron varias publicaciones realizadas completamente en México sobre el uso de las hormonas hipotalámicas relacionadas con las áreas de diagnóstico y terapéutica de los trastornos hormonales de la mujer, así como de las etapas fisiológicas de la pubertad, gestación y puerperio. Andrew V. Schally fue distinguido posteriormente con el Premio Nobel de

Medicina y Fisiología en 1978 por revelar la estructura molecular de la hormona liberadora de gonadotropinas y de la tirotrópina.

Con esta base se alcanzó un prestigio en la neuroendocrinología, la regulación de la secreción de gonadotropinas y la prolactina, las neoplasias hipofisarias, la función ovárica en el posparto y puerperio y la fisiología de la lactancia.

Posteriormente, debido al incremento en la expectativa de vida de la mujer, el interés central de la Unidad se dirigió al estudio de la mujer en la etapa del climaterio. Se ha considerado importante conocer los aspectos hormonales y metabólicos de la mujer en la posmenopausia para implementar las medidas que contribuyan a ofrecer una mejor calidad de vida. De esta manera se ha profundizado en los mecanismos que condicionan alteraciones cardiovasculares, óseas y metabólicas en esta etapa de la vida. Se han analizado diversas hormonas, adipocinas, marcadores de inflamación, de coagulación y fibrinólisis, de recambio óseo y de susceptibilidad genética. Además, se ha evaluado el efecto de distintos tipos de terapia hormonal sobre dichos marcadores.

También se ha tenido interés en el estudio del adulto mayor del género masculino y se han realizado mediciones de esteroides sexuales, adipocinas, metabolismo energético y de densidad mineral ósea que han contribuido al conocimiento de la relación entre la actividad ósea y el metabolismo.

Por otra parte, preocupados por el incremento en la frecuencia de obesidad en el país que ha afectado de manera importante a las mujeres, se han estudiado complicaciones obstétricas relacionadas con la obesidad, como la diabetes mellitus gestacional y la preeclampsia. En el año 2007 se inició una colaboración con el Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 del Centro Médico Nacional La Raza y se ha logrado la determinación de distintas adipocinas, marcadores de inflamación, de disfunción endotelial y polimorfismos relacionados con alteraciones metabólicas durante el embarazo y el posparto.

Asimismo, se han realizado diversos proyectos acerca de la fisiopatogenia del síndrome de ovarios poliquísticos por ser una alteración frecuente en la edad reproductiva de la mujer y por sus implicaciones en la ovulación y en el metabolismo.

Los resultados de los proyectos de investigación realizados en la Unidad se han publicado en cerca de 500 artículos tanto nacionales como internacionales, los cuales cuentan con más de 2000 citas. Del mismo modo, los investigadores de la Unidad han participado en la redacción de tres libros de endocrinología de la mujer y uno de diabetes, así como en la redacción de 35 capítulos de libros.

En el año 2003, en reconocimiento a la calidad de los resultados obtenidos, un proyecto de la Unidad fue merecedor al premio “Arturo Rosenkranz”, que otorga el Instituto Roche.

GENERACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

La Unidad de Investigación, comprometida con la formación de recursos humanos que requiere el país, fue sede de la Especialidad de Endocrinología de 1993 a 1998. Asimismo, a lo largo del tiempo se han realizado en sus instalaciones numerosas tesis de licenciatura, maestría y doctorado de alumnos de la UNAM y el IPN principalmente, y ha recibido a estudiantes de todo el país para que realicen una estancia de Verano de Investigación Científica que organiza el CONACYT.

La estrecha comunicación de la Unidad de Investigación con la UNAM y el IPN ha permitido que la Unidad sea sede de diversos cursos, entre los que se encuentra el Curso de Neuroendocrinología perteneciente al Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas de la UNAM, y el Curso de Endocrinología de la carrera de Medicina del IPN.

IMPACTO DE LAS INVESTIGACIONES

Los resultados obtenidos de los distintos trabajos de investigación realizados, han mostrado un aporte importante en la atención médica. Entre los padecimientos en los que se han hecho contribuciones importantes relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento, destaca el síndrome de ovarios poliquísticos.

La preeclampsia condiciona una elevada tasa de morbimortalidad materno-fetal, por lo cual se han hecho contribuciones destacadas en la fisiopatología y cuidados necesarios de las pacientes.

La diabetes gestacional es una alteración en el metabolismo de los carbohidratos que se manifiesta durante el embarazo por la sobrecarga metabólica que representa la gestación y que desaparece en la mayoría de las mujeres al concluir la gestación. Sin embargo, es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En la Unidad de Investigación se han realizado múltiples estudios en los que se ha encontrado una prevalencia incrementada de este padecimiento en mujeres con obesidad (hasta tres veces mayor que en las de peso

normal) y una persistente elevación de la adipocina leptina en el posparto relacionada con la obesidad.

También se ha identificado que el peso elevado en el posparto se relaciona con un mayor riesgo a desarrollar DM2 a corto plazo, por lo que se ha hecho difusión de los resultados obtenidos en distintos foros para incentivar a que en nuestro Instituto se apliquen medidas que logren modificar el estilo de vida de las mujeres y de esta manera se pueda disminuir el riesgo de DM2.

Aún se desconoce el mecanismo que interviene en los cambios relacionados con el hipoestrogenismo de la posmenopausia y con los trastornos sistémicos que se asocian a este periodo de la vida, por lo que se han realizado numerosos estudios en la Unidad de Investigación. Se ha observado que con el uso de la terapia hormonal mejoran el metabolismo de las lipoproteínas y de la glucemia, así como la presión arterial, y que los síntomas del climaterio tienen buena respuesta con la utilización de la vía adecuadamente seleccionada para cada paciente de forma individualizada.

PERSONAL DE LA UIMEE

Actualmente, la Unidad está conformada por cuatro investigadores miembros del SNI, un técnico en investigación, seis químicos, tres laboratoristas y un AUO:



Figura 3. Miembros de la UIMEE (invierno del año 2017).

Dr. Marcelino Hernández

Dra. Lourdes Basurto

Dra. Leticia Manuel

Dra. Renata Saucedo

QFB Leticia Damasio

QFB Yolanda García

QFB Carlos Vargas

QFB Sandra Campos

QFB Míriam Ruiz

MC Ana Laura Vázquez

Dra. Sara Vega

Lab. Antonio Vargas

Lab. Irma Álvarez

Lab. Alberto Ramírez

AUO Teresa Reyes

COMENTARIOS

Actualmente se conserva como interés central de la Unidad de Investigación la endocrinología de la mujer, y se ha agregado la tarea de analizar las implicaciones clínicas del conocimiento biomédico básico para contribuir al entendimiento de padecimientos que aquejan a nuestra población, resultando en un estímulo para seguir haciendo investigación con mayor calidad y de orden internacional.

Con esta descripción, se puede decir que, si bien uno de los objetivos del IMSS es la atención médica, la vocación científica de su personal ha llevado a que la Institución sea una de las más importantes fuentes generadoras de conocimiento médico del país y a formar parte de la comunidad científica mundial.

EPÍGRAFE

Hospitales con una larga tradición de excelencia han demostrado extensamente que la investigación enriquece la enseñanza, y ésta eleva la calidad de los servicios médicos, y esto a su vez abre nuevos caminos en la investigación.

Jack Masur

(Leyenda que se encuentra en una placa de bronce en el vestíbulo del auditorio de los Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, Estados Unidos.)

AGRADECIMIENTOS

Se reconoce la importante participación de todos los integrantes de la UIMEE en la producción científica de las revistas científicas, así como al SNI-CONACYT por el apoyo otorgado a los investigadores.

REFERENCIAS

1. VELASCO-CONTRERAS, M. E. “Perfil de salud de los trabajadores del Instituto Mexicano del Seguro Social”. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013; 51, pp. 12-25.
2. ZÁRATE, A. “Historia anecdótica”. Narración descriptiva, mayo del 2013.
3. GREENE, M. F. “Two hundred years of progress in the practice of midwifery”. *N Engl J Med* 2012; 367, pp. 1732-1740.
4. MALONE, F. D., Canick, J. A., Ball, R. H. “First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down’s syndrome”. *N Engl J Med* 2005; 353, pp. 2001-2011.
5. RUIZ-ARGÜLLES, G. J. “Las revistas médicas mexicanas”. *Gac Méd Méx* 2006; 142, pp. 125-127.
6. BENÍTEZ-BRIBIESCA, L. “The ups and downs of the impact factor”. *Arch Med Res* 2003; 33, pp. 91-94.
7. ECHEVERRÍA, Z. S., Lifshitz, A., Salamanca, G. F. “La reforma de la investigación en el IMSS”. En *Intelligent Print Vicencio*, 2012, México.
8. ZÁRATE, A., Hernández-Valencia, M., Fonseca, E., Ochoa, R. “Empleo de metformina en manejo de adolescentes con el síndrome de ovarios poliquísticos”. *Ginec Obst Mex* 1997; 65, pp. 504-507.
9. BAZAVILVASO, R. M. A., Hernández-Valencia, M., Santillán, M. J. G. *et al.* “Oxidative stress changes in pregnant patients with and without severe preeclampsia”. *Arch Med Res* 2011; 42, pp. 195-198.
10. VELOZ, M. M. G., Martínez, R. O. A., Ahumada, R. E. *et al.* “Eclampsia, hemorragia obstétrica y cardiopatía como causa de mortalidad materna en 15 años de análisis”. *Ginecol Obstet Mex* 2010; 78, pp. 215-218.
11. SAUCEDO, R., Zárate, A., Basurto, L. *et al.* “Relationship between circulating adipokines and insulin resistance during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes”. *Arch Med Res* 2011; 42, pp. 318-323.

12. HERNÁNDEZ-VALENCIA, M., Patti, M. E. "Thin Phenotype is protective for impaired glucose tolerance and related to low birth weight". *Arch Med Res* 2006; 37, pp. 813-817.
13. HERNÁNDEZ-VALENCIA, M., Córdova, P. N., Zárate, A. *et al.* "Modificación de la agudización de los síntomas de la menopausia e hipotiroidismo con tratamiento de sustitución tiroidea". *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76, pp. 571-575.
14. SCHALLY, A. V. "Some notes on the background of the isolation, determination of structure, synthesis, and early clinical trials of the luteinizing hormone and follicle stimulating hormone releasing hormone". *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125, p. 1142.
15. KASTIN, A. J., Zárate, A., Midgley, A. R. *et al.* "Ovulation confirmed by pregnancy after infusion of porcine LH-RH". *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33, pp. 980-982.
16. ZÁRATE, A., Canales, E. S., Soria, J. *et al.* "Ovarian refractoriness during lactation in women. Effect of gonadotropin stimulation". *Amer J Obstet Gynec* (1972) 112, p. 1130.
17. CANALES, E. S., Zárate, A., Garrido, J. *et al.* "Studies on the recovery of pituitary FSH function during puerperium using synthetic LRH". *J Clin Endocrinol Metab* (1974) 38, p. 1140.
18. FERNÁNDEZ, M., Basurto, L., Córdova, N. *et al.* "La grasa epicárdica se relaciona con la visceral, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en mujeres menopáusicas". *Rev Esp Cardiol* 2014; 67, pp. 436-41.
19. SAUCEDO, R., Zárate, A., Basurto, L. *et al.* "Women with gestational diabetes develop glucose intolerance with high frequency within one year postpartum". *Gyn Obstet Invest* 2012; 73, pp. 58-62.
20. BASURTO, L., Galván, R., Córdova, N. *et al.* "Adiponectin is associated with low bone mineral density in elderly men". *Eur J Endocrinol* 2009; 160, pp. 289-293.
21. VALENCIA, J., Zárate, A., Saucedo, R. *et al.* "Placental pro-inflammatory state and maternal endothelial dysfunction in preeclampsia". *Gyn Obstet Invest* 2018 (julio) 13, pp. 1-8, doi: 10.1159/000491087.

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas

*María Cristina Revilla Monsalve, José Domingo Méndez Francisco,
Myriam Altamirano Bustamante, Elsa de la Chesnaye Caraveo
y Ana Gabriela Gallardo Hernández*

La Unidad se creó en 1994 y se alojó primero en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, para después reubicarse, en 1997, en la Coordinación de Salud en el Trabajo.

A partir del año 2006, y por invitación del doctor Rubén Argüero, director de la UMAE (Hospital de Cardiología), se ubicó en el área de la Unidad de Investigación Biomolecular en Cardiología, espacio que había estado sin utilizar durante años.

En 1994 estaba constituida por cuatro investigadores: los doctores Sergio Islas Andrade, José Domingo Méndez Francisco, María Cristina Revilla Monsalve y Salvador Sánchez de la Peña (este último fue despedido en 1996, quedando sólo tres investigadores hasta el año 2010).

Actualmente, la Unidad está conformada por: los doctores María Cristina Revilla Monsalve (investigadora titular B, SNI-2), José Domingo Méndez Francisco (investigador titular B, SNI-1), Myriam Altamirano Bustamante (investigadora asociada C, SNI-1), Elsa de la Chesnaye Caraveo (investigadora asociada B) y Ana Gabriela Gallardo Hernández (investigadora asociada A), y la bióloga Noemí Grisel Castillo González.

Desde su creación, y a pesar del reducido número de investigadores, en la Unidad se han publicado 229 artículos (que cuentan con más de 3950 citas), 37 capítulos en libros y 16 libros. Asimismo, se han titulado 23 alumnos de licenciatura, 5 de especialidad, 17 de maestría y 18 de doctorado. Actualmente están registrados y vigentes 15 proyectos tanto de investigación básica como clínica.

Los miembros de la UIMEM han participado como revisores de artículos de diversas revistas, tanto nacionales como internacionales, y han realizado evaluaciones de proyectos y programas de CONACYT de instituciones nacionales y extran-

teras. Asimismo, se han establecido colaboraciones con instituciones nacionales e internacionales.

La Unidad fue el laboratorio central del proyecto apoyado por CONACYT y Fundación IMSS: “Prevención primaria de diabetes tipo 2 en población mexicana en riesgo. Estudio multicéntrico y multidisciplinario”, en el cual participaron 11 sedes (urbanas y rurales) de diferentes estados del país, y del cual contamos con muestras de 18 183 pacientes, de los cuales 5650 son niños, con un total de 255 765 criotubos almacenados en nueve ultracongeladores.

Contar con una seroteca como ésta es fundamental para una institución de salud como la nuestra, ya que se podrán seguir realizando análisis de estas muestras y obtener información muy valiosa sobre este tipo de pacientes. De este proyecto se publicaron 17 artículos (y se siguen publicando), se titularon siete estudiantes de licenciatura, dos de especialidad, dos de maestría y seis de doctorado.

La Unidad fue también el laboratorio central del proyecto: “Capítulo: Diabetes México”, iniciativa del Instituto Carlos Slim, para el que se realizaron las determinaciones bioquímicas de pacientes reclutados por nosotros, el INMEGEN y el ISSSTE. En la Unidad se tiene el resguardo de estas muestras y de las historias clínicas, y se cuenta con la base de datos. Se han publicado hasta el momento cinco artículos (NATURE, JAMA, PNAS y DIABETES) y está en revisión otro más en NATURE.

Del estudio en colaboración con el INMEGEN: “Estudio genómico del síndrome metabólico en población mexicana”, y del de “Identificación de biomarcadores de susceptibilidad para diabetes mellitus tipo 2 y obesidad mediante la caracterización de perfiles de expresión, epigenómicos y metabolómicos”, la Unidad fue también el laboratorio central, y tenemos bajo nuestro resguardo las muestras de pacientes reclutados por nosotros y por el INMEGEN. Hasta el momento de han publicado tres artículos (2 Plos One, GENE).

Estas actividades han permitido que como Unidad y como IMSS, estemos como colaboradores en importantes estudios a nivel nacional e internacional.

PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

En la línea de investigación “Perspectivas en la investigación y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones” (a cargo del doctor José Domingo Méndez Francisco), se han realizado diferentes estudios sobre el papel de las

poliaminas en la modulación de diversos procesos metabólicos tanto en modelos experimentales como en el ser humano.

En modelos animales se estudió el efecto de la arginina sobre el patrón de lípidos y lipoproteínas en ratas sanas y diabéticas.¹ La hiperglucemia se produjo en 96 horas, con el incremento de los niveles de lípidos y lipoproteínas y la disminución de HDL y su apoproteína A-1. La inyección de arginina tendió a normalizar la glucemia a partir de las 24 horas, así como la hiperlipidemia.

Estos resultados sugieren que el efecto de la administración de arginina sobre los valores de glucosa sérica y los niveles de lípidos en ratas diabéticas, puede estar mediado por la formación de poliaminas.

Con la finalidad de inhibir la formación de productos finales de glicación avanzada, probamos la inhibición *in vitro* de la formación de pirralina con albúmina de suero bovino y lisina por arginina y las poliaminas. La arginina y la espermina inhibieron potentemente la formación de pirralina.² Este efecto podría estar relacionado con la presencia del grupo guanidinio en arginina y cuatro grupos amino en espermina, pero este efecto inhibitorio también se demostró con putrescina, cadaverina y espermidina.

Para estudiar la inhibición por arginina y espermidina de la glicación de hemoglobina y la lipoperoxidación en ratas diabéticas, se les administró arginina y espermidina. Se realizó la determinación de glucosa, lípidos y lipoproteínas, y se determinó hemoglobina glicosilada y sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS). La inyección de arginina y espermidina tendió a normalizar la glucemia a partir de las 24 horas y, de manera similar, las concentraciones de hiperlipidemia, TBARS y HbA1c.

A partir de estos resultados, concluimos que la arginina y la espermidina ejercen un efecto inhibitorio de la glicación de la hemoglobina y de la peroxidación lipídica *in vivo*, lo que puede ser relevante para prevenir las complicaciones diabéticas.³ Recientemente demostramos que las poliaminas previenen la oxidación de LDL y, consecuentemente, su captura por macrófagos de pacientes diabéticos tipo 2, lo que puede tener implicaciones en la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Aunque está claro que se deben realizar más estudios para conocer los mecanismos precisos involucrados, estos trabajos proporcionan información sobre los efectos benéficos de la arginina y sus productos metabólicos: las poliaminas, en la regulación de la hiperglucemia y la dislipidemia, y en la prevención de la formación de productos finales de glicación avanzada.

En la línea de investigación “Enfermedades conformacionales: hacia un nuevo paradigma diagnóstico y terapéutico” (a cargo de la doctora Myriam Altamirano Bustamante), se realizan estudios que se basan en el hecho de que algunas veces las proteínas no se pliegan de manera correcta y presentan errores en el plegamiento [plegamiento anómalo de estructuras no nativas (NN)]. Estas estructuras interactúan entre sí y forman agregados intra o extracelulares que eventualmente pueden formar fibras amiloides, dando lugar a un amplio grupo de enfermedades, como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades neurodegenerativas (como el mal de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer), así como las enfermedades crónicas [diabetes mellitus, amiloidosis relacionadas con hemodiálisis y la amiloidosis prostática, entre otras, llamadas en conjunto enfermedades conformacionales (EC)].

Las EC tienen una base fisiopatológica común, que es una alteración a nivel de las proteínas, ya sea en su tamaño, forma, plegamiento o conformación.

Si formas anómalas de plegamiento de las proteínas blanco, como por ejemplo la amilina en el caso de DM, son detectadas en líquidos corporales de sujetos, se podrían usar como biomarcadores predictivos de la enfermedad en población en riesgo, y responder así al desafío que la transición epidemiológica nos enfrenta: el reto es identificar en forma temprana que un adolescente con obesidad desarrollará DM2, para con ello implementar estrategias terapéuticas oportunas y más firmes para resolver los problemas de salud futura.

Esta línea de investigación transfuncional y traslacional utiliza una amalgama de métodos, estrategias e ideas que van desde la química orgánica, fisicoquímica de proteínas y la bioquímica, hasta la medicina proteómica, aterrizando en el campo clínico endocrinológico con enfermedades que son un problema de salud nacional e internacional con un alto costo económico y social.⁴

En la línea de investigación “Identificación y caracterización molecular de genes involucrados en el desarrollo folicular ovárico y análisis de alteraciones moleculares en dichos genes” (a cargo de la doctora Elsa de la Chesnaye Caraveo), realizamos la caracterización de un gen que sólo se expresa en el ovario. Al ser una secuencia de ADN sin identificación previa, procedimos a registrarla en el banco de genes del Centro Nacional para la Biotecnología y la Información (National Center for Biotechnology and Information, NCBI), denominándosele conforme a su estructura proteica: *FBXW15*. De la identificación y caracterización de *FBXW15*, y debido a que es un gen ovario-específico, nos surgió el interés por estudiar el homólogo humano (denominado *FBXW12*), en casos de cáncer epitelial ovárico.

El cáncer de ovario ocupa el quinto lugar como causa de mortalidad. Nosotros reportamos por primera vez en la literatura científica que el gen humano *FBXW12*, está mutado en algunos casos de cáncer epitelial ovárico. Lo anterior es un referente para futuros estudios moleculares, que tendrán como objetivo establecer si las alteraciones moleculares presentes en *FBXW12* pueden consolidarse como un marcador molecular para cáncer de ovario que nos permitan detectar en etapas tempranas el desarrollo de esta neoplasia.^{5,6}

En la línea de investigación “Caracterización de la adipocina lipocalina-2 en el síndrome metabólico y diabetes” (a cargo de la doctora Elsa de la Chesnaye Caraveo), trabajamos en la caracterización de las alteraciones tanto en la concentración en sangre como en la transcripción génica de una adipocina, denominada lipocalina-2, en pacientes con síndrome metabólico (SM) o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y en modelos murinos de obesidad. Nuestro grupo fue el primero en nuestro país en determinar los niveles de lipocalina-2 en el suero de un grupo de pacientes prediabéticos con peso normal, y en pacientes con sobrepeso u obesidad, a fin de establecer esta asociación como un biomarcador para la detección y tratamiento temprano de la DM2.

Con los resultados obtenidos, podemos concluir que la concentración sanguínea de esta adipocina depende del estado metabólico del paciente en cuestión.⁷ Más aún, identificamos que la concentración sérica de lipocalina-2 es distinta entre géneros. Esto último no había sido reportado antes en la literatura científica mundial.⁸

En la línea de investigación “Diseño de algoritmos para dosificación de insulina” (a cargo de la doctora Ana Gabriela Gallardo Hernández), se realizaron experimentos preclínicos en ratas diabéticas a las cuales se les implantaron monitores continuos de glucosa que determinan el nivel de glucosa cada cinco minutos; con esta información, los algoritmos pueden determinar la insulina necesaria para satisfacer los requerimientos a corto plazo para mantener niveles normales de glucosa.

Los resultados han sido muy alentadores, ya que la dosis de insulina calculada por el algoritmo fue la adecuada para normalizar los niveles de glucosa sin provocar hipoglucemia.⁹ Basados en estos resultados preclínicos, se está realizando un estudio sobre insulina de acción ultrarrápida en pacientes diabéticos de la UMAE (Hospital de Cardiología). El primer objetivo de esta investigación es generar un modelo matemático que represente a los pacientes con enfermedades cardiovasculares con diabetes, a fin de realizar simulaciones para generar herramientas

de dosificación de insulina que ayuden a los pacientes a tener un mejor control de sus niveles de glucosa y minimizar las complicaciones de la enfermedad.

A los pacientes se les coloca un sensor de glucosa por cinco días, durante los cuales el paciente realiza todas sus actividades cotidianas con normalidad y lleva un diario con las actividades que realizó y los alimentos que consumió. Con la información recabada y los valores obtenidos con el monitor, los pacientes reciben la orientación del médico tratante para el control más adecuado de sus niveles de glucosa. Este estudio permitirá conocer las necesidades específicas de esta población para adecuar los algoritmos de dosificación de insulina a sus requerimientos reales.

En la línea de investigación “Estudio del efecto hipoglucemiante de plantas medicinales” (a cargo de la doctora María Cristina Revilla Monsalve), se ha analizado el efecto hipoglucemiante de *Equisetum myriochaetum* (cola de caballo) y *Cecropia obtusifolia* (guarumbo) en modelos animales y pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico.

Actualmente existen gran variedad de tratamientos farmacológicos para la diabetes cuyos mecanismos de acción son diferentes, que corrigen la hiperglucemia actuando sobre uno o más de los trastornos fisiopatológicos de la enfermedad y la posible combinación de ellos, pero la realidad es que los pacientes están, en su mayoría, descontrolados, siendo uno de los grandes problemas la falta de apego al tratamiento.

Otra alternativa para controlar los niveles de glucosa y favorecer el apego al tratamiento es a través de la medicina tradicional, que ha adquirido últimamente gran auge a nivel mundial y actualmente se realizan grandes inversiones para el desarrollo de fitomedicamentos.

En nuestro país, el uso de “remedios” de origen natural está fuertemente arraigado, por lo que es indispensable realizar estudios controlados a largo plazo para determinar la efectividad del tratamiento y garantizar la ausencia de efectos secundarios graves. El resultado de esta línea de investigación, a largo plazo, deberá ser la elaboración de un fitomedicamento.

Nuestro grupo demostró el efecto hipoglucemiante de *Equisetum myriochaetum* en pacientes diabéticos de reciente diagnóstico a los que se les administró (vía oral) una dosis única del extracto acuoso de la hojas de *Equisetum*, observándose la reducción de los niveles de glucosa a partir de los 90 minutos posteriores a su administración, sin alteración en los niveles de insulina.¹⁰ Se ha demostrado que el extracto de *Equisetum* no es citotóxico ni genotóxico.

Nuestro grupo demostró también que la administración del extracto acuoso de *Cecropia* administrado vía oral tres veces al día a pacientes diabéticos de reciente diagnóstico, sin tratamiento farmacológico, tratados sólo con dieta y ejercicio, durante 32 semanas, reducía significativamente los niveles de glucosa a partir de la cuarta semana de administración, y los de hemoglobina glucosilada a partir de la sexta semana, sin que se presentaran efectos adversos ni alteraciones bioquímicas y sí un excelente apego al tratamiento.¹¹ Aunado a ello se demostró que el extracto no es genotóxico ni citotóxico, concluyendo que puede ser administrado en forma segura.

Actualmente estamos realizando un estudio con la administración del jugo de las hojas de *Cecropia* para poder brindar a los pacientes con diabetes de reciente diagnóstico, un tratamiento eficaz y seguro.

REFERENCIAS

- 1 HOUGAARD, D. M., Nielsen, J. H., Larsson, L. I. "Localization and biosynthesis of polyamines in insulin-producing cells". *Biochem J* 1986; 238, pp. 43-47.
- 2 MÉNDEZ, J. D., Balderas, F. "Regulation of hyperglucemia and dyslipidemia by exogenous L-arginine in diabetic rats". *Biochimie* 2001; 83(5), pp. 453-458.
- 3 MÉNDEZ, J. D., Leal, L. I. "Inhibition of *in vitro* pyrrolidine formation by L-arginine and polyamines". *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2004; 58(10), pp. 598-604.
- 4 Diabetes Drug Discovery: hIAPP₁₋₃₇ Polymorphic Amyloid Structures as Novel Therapeutic Targets Molecules; 2018 Mar 19; 23(3), pii: E686. doi: 10.3390/molecules23030686.
- 5 DE LA CHESNAYE, E., Kerr, B., Paredes, A. *et al.* "Fbxw15/Fbxo12J is an F Box protein-encoding gene selectively expressed in oocytes of the murine ovary". *Biology of Reproduction* 2008; 78, pp. 714-725; ISSN: 0006-3363/1529-7268.
- 6 DE LA CHESNAYE, E., Méndez, J. P., López-Romero, R. *et al.* "FBXW12, a novel F box protein-encoding gene is deleted or methylated in some cases of epithelial ovarian cancer". *IJCEP* 2015; 8 (9), pp. 10192-10203; ISSN:1936-2625 ISSN: 1936-2625.
- 7 DE LA CHESNAYE, E., Manuel-Apolinar, L., Zárata, A. *et al.* "Lipocalin-2 plas-matic levels are reduced in patients with long-term type 2 diabetes mellitus". *IJCEM* 2015; 8(2), pp. 2853-2859; ISSN: 1940-5901 ISSN: 1940-5901.

8. DE LA CHESNAYE, E., Manuel-Apolinar, M., Oviedo, N. *et al.* "Gender differences in lipocalin 2 plasmatic levels are correlated with age and the triglyceride/HDL ratio in healthy individuals". *Gac Med Mex* 2016; 152(5), pp. 612-617; ISSN: 0016-3813.
9. GALLARDO HERNÁNDEZ, G., Fridman, L., Levant, A. *et al.* "High-order sliding-mode control for blood glucose: Practical relative degree approach". *Control Engineering Practice* 2013; 21(5), pp. 747-758.
10. REVILLA-MONSALVE, M. C., Andrade-Cetto, A., Islas, S. *et al.* "Hypoglycemic effect of *Equisetum myriochaetum* aerial parts on type 2 diabetic patients". *Journal of Ethnopharmacology* 2002; 81, pp. 117-120.
11. REVILLA-MONSALVE, M. C., Andrade-Cetto, A., Islas Andrade, S. *et al.* "Hypoglycemic effect of *Cecropia obtusifolia* Bertol aqueous extracts on type 2 diabetic patients". *J Ethnopharm* 2007; 111, pp. 636-640.

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas

*Israel Grijalva Otero, Ignacio Madrazo Navarro,
Sandra Orozco Suárez, Gabriel Guízar Sahagún,
Gabriel Manjarrez Gutiérrez, Hermelinda Salgado Ceballos,
Iris A. Feria Romero, Jefferson V. Proaño Narváez,
Paola García de la Torre y Patricia Campos Bedolla*

La Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas (UIMEN) fue fundada a finales de la década de 1980 por el doctor Ignacio Madrazo Navarro, quien fungía entonces como titular de la sub Jefatura de Investigación Médica, equivalente a lo que actualmente es la Coordinación de Investigación en Salud, a la que se denominó Unidad de Investigación en Neurología y Neurocirugía (UINN), enfocada en investigación clínica.

Además del doctor Madrazo, la UINN incluía a los doctores Noé Santiago Ramírez, neurocirujano, Carlos Cuevas García, neurólogo, Carmen Aguilera Riestra, neurocirujana, y Hugo Castrejón Román, neurólogo.

La Unidad de Investigación se situó en el lugar que hasta la fecha conserva: en la planta baja del ala C del Hospital de Especialidades.

El trabajo de investigación se enfocaba en el manejo de la enfermedad de Parkinson a través de trasplantes de médula suprarrenal o de tejido mesencefálico fetal o coinjertos de médula suprarrenal y nervio periférico.

Entre 1990 y 1994 se agregaron al grupo de investigación cuatro profesionales más, los doctores Gabriel Guízar Sahagún, traumatólogo, Israel Grijalva Otero, neurocirujano, Hermelinda Salgado Ceballos, neuromorfoloга, y Antonio Ibarra Arias, neuroinmunólogo, quienes realizaron investigación biomédica en lesión traumática de médula espinal. Para entonces ya se denominaba oficialmente Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, y era dirigida por el doctor Madrazo.

La interacción de investigadores clínicos y biomédicos ha sido una característica que se conserva hasta el momento, lo que ha favorecido la transferencia del conocimiento del área básica a la clínica y la retroalimentación de los clínicos a los biomédicos, enriqueciéndose mutuamente.

En 1994 se agregó al grupo el doctor Jefferson Proaño Narváz, neurólogo, quien empezó a realizar trabajo de investigación en neurocisticercosis. En ese mismo año, el doctor Grijalva empezó a trabajar con pacientes con lesión crónica de médula espinal.

Para los años 1994 a 1995, el grupo de investigadores del Laboratorio de Patología Experimental, dirigido por el doctor Alfredo Feria Velasco, se unió al del doctor Madrazo, trasladándose a las instalaciones de la UIMEN los doctores Alfredo Feria, Gabriel Manjarrez Gutiérrez, pediatra, María Trinidad Pacheco Cano, neurofisióloga, Sandra Orozco Suárez, neuromorfóloga, y la maestra Socorro Oshea, incluyendo en el trabajo de investigación a la epilepsia experimental, y el estudio de la serotonina en modelos de desnutrición y diabetes.

Para 1997 y 1998, el doctor Xavier Lozoya Legorreta y su grupo de trabajo, que incluía al maestro Marco Antonio Chávez y a las doctoras Érika Rivera Arce y Fabiola Domínguez Avilés, también se establecieron en la UIMEN, derivado del trabajo de colaboración iniciado a partir de 1995 y 1996 sobre plantas medicinales con efecto potencial sobre el sistema nervioso, obteniéndose algunas moléculas con efecto neuroprotector en modelos experimentales de epilepsia y lesión traumática de médula espinal. También en 1998 se integró a la Unidad de Investigación el doctor Jorge Antonio Sosa Melgarejo, patólogo.

En 1998, la UIMEN quedó a cargo del doctor Israel Grijalva Otero debido a la jubilación del doctor Madrazo. Para entonces, la mayor parte de los investigadores clínicos habían emigrado a otras áreas del Instituto para cumplir con otras tareas, y se dejó de realizar investigación en enfermedad de Parkinson, quedando únicamente el doctor Grijalva con pacientes con lesión traumática de médula espinal, y el doctor Proaño con pacientes con neurocisticercosis. Para el año 2003 se integraron las doctoras Patricia Campos Bedolla e Iris Feria Romero.

En el año 2005, el grupo del doctor Lozoya salió de la UIMEN para formar su propia unidad de investigación, y del 2006 al 2013, el doctor Grijalva pasó a la División de Desarrollo de la Coordinación de Investigación en Salud, quedando a cargo de la Unidad la doctora Sandra Orozco.

Entre 2008 y 2009, otros investigadores salieron de la Unidad de Investigación por la incertidumbre generada ante la presión que la Dirección de Prestaciones Médicas en turno ejerció sobre los investigadores institucionales.

Para el año 2012 se integró al grupo la doctora Paola García de la Torre, quien, junto con la doctora Feria, formaron dos nuevas líneas de investigación:

enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, y diagnóstico molecular en tumores cerebrales, especialmente en gliomas.

PRINCIPALES APORTACIONES CIENTÍFICAS

Durante los casi 30 años que tiene la UIMEN, sus investigadores han realizado trabajo de investigación que se ha publicado en revistas de alto impacto y que han beneficiado a la población derechohabiente. Mención especial merece el trabajo del doctor Ignacio Madrazo Navarro por su relevancia nacional e internacional. El doctor Madrazo escribió más de 200 artículos científicos en revistas internacionales, y cuatro libros. Fue considerado uno de los doce científicos mexicanos más citados por el *Life Sciences & Clinical Medicine Institute for Scientific Information* durante el periodo de 1981 a 1991. Su línea de investigación principal fue la regeneración del sistema nervioso central a través de trasplantes de células y tejidos neurales, especialmente en enfermedad de Parkinson. Realizó los primeros trasplantes exitosos al cerebro en pacientes con enfermedad de Parkinson (médula suprarrenal y mesencéfalo fetal).¹⁻⁴ Se le considera pionero en el área de trasplantes cerebrales a nivel mundial.

En el campo de la neurocisticercosis, el doctor Jefferson Proaño Narvárez realizó trabajo de investigación que ha tenido repercusiones nacionales e internacionales. Las aportaciones realizadas por el doctor Proaño en el diagnóstico y el tratamiento medicamentoso de la cisticercosis intraventricular y subaracnoidea, incluyendo quistes gigantes que anteriormente se manejaban quirúrgicamente,⁵ son avances importantes que han beneficiado a los derechohabientes del Instituto y a la población en general, y han impactado también en los costos de atención de este padecimiento. Su trabajo de investigación ha sido incluido en publicaciones conjuntas con expertos en el campo de talla internacional.^{6,7}

La principal línea de investigación que la doctora Sandra Orozco Suárez ha desarrollado, está enfocada en conocer parte de los mecanismos fisiopatológicos de la epilepsia farmacorresistente y la identificación de biomarcadores genéticos, bioquímicos y celulares que permitan individualizar aquellos casos de farmacorresistencia mediada por la sobreexpresión de proteínas, factores asociados a la variabilidad genética y sobreexpresión de factores de transcripción que se ven afectados por el desarrollo de la patología, así como la evaluación de nuevos tratamientos farmacológicos.⁸⁻¹¹ Además, la doctora Orozco forma parte de varios

grupos multidisciplinarios en el estudio de este padecimiento, como el “Grupo multidisciplinario para el estudio de la epilepsia farmacorresistente” del IMSS, especialmente en cuanto al manejo quirúrgico en la UMAE (Hospital de Pediatría del CMN SXXI).⁹ La doctora Orozco también ha implementado el diagnóstico de la encefalitis de origen autoinmune asociada a antígenos de origen neuronal, apoyando a diversos hospitales a nivel nacional.

Otra aportación importante es la propuesta por el doctor Gabriel Manjarrez Gutiérrez relacionada con la depresión y la diabetes. La depresión mayor en México es dos o tres veces más frecuente en los pacientes con diabetes mellitus. La asociación de diabetes y depresión se ha relacionado principalmente con el descontrol metabólico. El doctor Manjarrez ha demostrado que la diabetes experimental produce una inhibición en la síntesis de serotonina cerebral debido a una disminución en la actividad de la enzima que la sintetiza y que no se revierte por tratamiento con insulina, lo que sugiere que este padecimiento induce cambios epigenéticos en la enzima que explica la inhibición de la actividad enzimática durante la enfermedad.

Los estudios derivados del trabajo con animales han conducido a su realización en los seres humanos por medio de métodos no invasivos y de bajo costo que han ayudado al diagnóstico de depresión asociada a un problema cerebral de este tipo. El diagnóstico y el tratamiento de la depresión en este tipo de pacientes mejorarán la calidad de vida y reducirán los costos de atención.¹²⁻¹⁴

En el caso de los gliomas cerebrales, la doctora Feria ha trabajado con una cohorte de pacientes con este diagnóstico en los últimos siete años, de quienes se tienen ya resultados preliminares listos para ser publicados. A la fecha se han reclutado más de 100 muestras de gliomas, de las cuales de 60 se tiene el seguimiento y desenlace del paciente, y en 25 casos fue posible realizar el muestreo en el lecho quirúrgico. A todas las muestras captadas se les realizó una evaluación neuropatológica semicuantitativa con los rasgos morfológicos más importantes del glioma maligno, junto con biología molecular, determinándose la expresión del RNA mensajero de cuatro genes relacionados con la proliferación celular (FOXM1*3), angiogénesis (VEGF), resistencia a TMZ (MGMT) y recidiva tumoral (CD133); la expresión inmunohistoquímica de la proteína Ki67 relacionada con la proliferación celular, y CD15 y A2B5, que se asocian con las células madre formadoras de glioma, IDH1mut y co-delección 1p19q.

Todo lo anterior para poder determinar el pronóstico de cada paciente y establecer un tratamiento racional dependiente de la agresividad del tumor y de

las condiciones del paciente. Además, La doctora Feria desarrolló, en colaboración con investigadores nacionales y extranjeros, un modelo murino de glioma en la cepa *Sprague dawley*, que ha permitido probar tratamientos para inhibir el crecimiento del tumor pre y postimplante.

Desde su ingreso en el año 2012, la doctora Paola García de la Torre ha orientado su trabajo a la búsqueda de biomarcadores que puedan complementar el diagnóstico clínico en padecimientos como deterioro cognitivo, hipertensión, diabetes, depresión o fragilidad, propios del envejecimiento. Hasta ahora se han descrito los cambios en el estrés oxidativo de pacientes envejecidos con diabetes y/o hipertensión por ser dos de los padecimientos más comunes en nuestra población.¹⁵

La doctora García de la Torre trabaja con modelos animales de la enfermedad de Alzheimer: un modelo triple transgénico que representa a la EA de tipo familiar y un modelo con el alelo E4 del gen de APOE que representa los procesos moleculares más asociados a la EA de tipo esporádico. A la fecha se han estudiado los cambios en la longitud del telómero tanto en los ratones como en pacientes humanos,¹⁶ cambios en la microvasculatura cerebral y cambios medidos por RAMAN¹⁷ debido a la progresión de la enfermedad.

Finalmente, en relación con la lesión traumática de médula espinal, la doctora Hermelinda Salgado Ceballos ha tenido los siguientes avances relevantes: demostró la capacidad del sistema nervioso central para remielinizar sus axones de forma espontánea después de una lesión traumática de médula espinal, con refuncionalización secundaria con seguimiento a largo plazo (un año poslesión).¹⁸ Para acelerar la remielinización espontánea, implantó nervio periférico predegenerado a fin de aumentar el número de células de Schwann y macrófagos en la médula espinal lesionada, logrando mayor proporción de axones mielinizados en menos tiempo.¹⁹

Mediante el trabajo colaborativo multidisciplinario y multiinstitucional (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Universidad Autónoma Metropolitana, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares), y con el objetivo de favorecer la neuroprotección y neurorregeneración, produjeron polímeros biocompatibles sintetizados por el método de plasma capaces de favorecer la recuperación de la función motora después de una LTME tanto en la fase aguda como crónica y producidas por contusión o por sección completa de la médula espinal.²⁰

En este mismo campo, el doctor Gabriel Guízar Sahagún ha tenido los siguientes avances en cuatro campos principales: identificación de mecanismos

fisiopatológicos y alteraciones estructurales, como la formación de quistes medulares postraumáticos; participación del óxido nítrico en lesión medular; cambios espacio-temporales en meninges, compartimientos intrarraquídeos y en flujo de líquido cefalorraquídeo después de lesión medular;^{21,22} desarrollo de nuevos métodos, como el modelo de lesión medular traumática en primates; método para evaluar *in vivo* la permeabilidad del espacio subaracnoideo espinal en ratas; y método para desbridar tejido necrótico-hemorrágico intramedular.²³ Asimismo, diseñó nuevas estrategias de tratamiento para favorecer la neuroprotección, la plasticidad y la regeneración mediante diferentes tipos de trasplante y fármacos;²⁴ describió efectos metabólicos y sistémicos de la lesión, como las alteraciones farmacocinéticas en lesión medular y sus mecanismos involucrados; e identificó cambios en la microcirculación sistémica, alteraciones cardiovasculares y función renal después de la lesión temprana y tardía.²⁵

Finalmente, las aportaciones del doctor Israel Grijalva Otero son: mejoría de la función motora, sensitiva, control de esfínteres y función sexual (varones) en pacientes con lesión crónica de médula espinal que recibieron tratamiento con 4 aminopiridina, tanto con lesión incompleta como con lesión completa;^{26,27} al mismo tiempo, en investigación biomédica se demostró recrecimiento axonal, regeneración, remielinización y recuperación funcional en ratas con sección completa y crónica de la médula espinal,²⁸ haciendo necesario efectuar un estudio preclínico para, en caso de continuar con los mismos hallazgos, realizar un ensayo clínico en seres humanos.

REFERENCIAS

1. MADRAZO, I., Drucker-Colín, R., Díaz, V. *et al.* "Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease". *N Engl J Med* 1987 (abril) 2; 316(14), pp. 831-834.
2. MADRAZO, I., León, V., Torres, C. *et al.* "Transplantation of fetal substantia nigra and adrenal medulla to the caudate nucleus in two patients with Parkinson's disease". *N Engl J Med* 1988 (enero) 7; 318(1), p. 51.
3. MADRAZO, I., Franco-Bourland, R., Ostrosky-Solís, F. *et al.* "Fetal Homotransplants (Ventral Mesencephalon and Adrenal Tissue) to the Striatum of Parkinsonian Subjects". *Arch Neurol* 1990; 47, pp. 1281-1285.

4. MADRAZO, I., Franco-Bourland, R., Aguilera, M. *et al.* "Autologous adrenal medullary, fetal mesencephalic, and fetal adrenal brain transplantation in Parkinson's disease: A long-term postoperative follow-up". *J Neural Transplant Plast* 1991; 2(3-4), pp. 157-164.
5. PROAÑO, J. V., Madrazo, I., Avelar, F. *et al.* "Medical treatment for neurocysticercosis characterized by giant subarachnoid cysts". *N Engl J Med* 2001 (septiembre) 20; 345(12), pp. 879-885.
6. NASH, T. E., Singh, G., White, A. C. *et al.* "Treatment of neurocysticercosis: current status and future research needs". *Neurology* 2006 (octubre) 10; 67(7), pp. 1120-1127.
7. BHATTARAI, R., Budke, C. M., Carabin, H. *et al.* "Quality of life in patients with neurocysticercosis in Mexico". *Am J Trop Med Hyg* 2011 (mayo); 84(5), pp. 782-786.
8. LORIGADOS PEDRE, L., Gallardo, J. M., Morales Chacón, L. M. *et al.* "Oxidative Stress in Patients with Drug Resistant Partial Complex Seizure". *Behav Sci (Basel)* 2018 (junio) 9; 8(6), pii: E59.
9. REYES, C., Haro, A., Rayo-Mares, D. *et al.* "Hallazgos neuropatológicos de pacientes pediátricos sometidos a cirugía de epilepsia en un hospital de referencia nacional". *Arch de Neurociencias (Méx.)* Vol. 22, Suplemento especial, Epilepsia.
10. LÓPEZ-GARCÍA, M. A., Feria-Romero, I. A., Serrano, H. *et al.* "Influence of genetic variants of CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 on antiepileptic drug metabolism in pediatric patients with refractory epilepsy". *Pharmacol Rep* 2017 (junio); 69(3), pp. 504-511.
11. ESCALANTE-SANTIAGO, D., Feria-Romero, I. A., Ribas-Aparicio, R. M. *et al.* "MDR-1 and MRP2 Gene Polymorphisms in Mexican Epileptic Pediatric Patients with Complex Partial Seizures". *Front Neurol* 2014 (octubre) 9; 5, p. 184.
12. MANJARREZ-GUTIÉRREZ, G., Márquez, R. H., Mejenes-Álvarez, S. A. *et al.* "Functional change of the auditory cortex related to brain serotonergic neurotransmission in type 1 diabetic adolescents with and without depression". *World J Biol Psychiatry* 2009; 10(4 Pt 3), pp. 877-883.
13. MANJARREZ-GUTIÉRREZ, G., Ramírez-Campillo, R., Borrayo-Sánchez, G. *et al.* "Disturbance of serotonergic neurotransmission in patients with post-myocardial infarction and depression". *Metab Brain Dis* 2013 (marzo); 28(1), pp. 15-20.

14. HERRERA-MÁRQUEZ, R., Hernández-Rodríguez, J., Medina-Serrano, J. *et al.* “Association of metabolic syndrome with reduced central serotonergic activity”. *Int J Dev Neurosci* 2010.
15. RODRÍGUEZ-CASTAÑEDA, A., Martínez-González, K. L., Sánchez-Arenas, R. *et al.* “Estrés oxidativo en adultos mayores con diabetes mellitus o hipertensión arterial”. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 56 (sup.1), pp. S12-S17.
16. ORTIZ-RAMÍREZ, M., Sánchez García, JS., García-De la Torre, P. *et al.* “Telomere length and frailty in older community-dwelling adults”. *Geriatrics and Gerontology International*; doi: 10.1111/ggi.13463.
17. SEGURA-URIBE, J., Guerra-Araiza, C., Farfán-García, E. *et al.* “Differences in brain regions of three mice strains identified by label-free Raman microscopy”. *Spectroscopy Letters*; doi: 10.1080/00387010.2018.1473883.
18. SALGADO-CEBALLOS, H., Guízar-Sahagún, G., Feria-Velasco, A. *et al.* “Spontaneous long-term remyelination after traumatic spinal cord injury in rats”. *Brain Research* 1998; 782, pp. 126-135.
19. SALGADO-CEBALLOS, H., Grijalva, I., Guízar-Sahagún, G. *et al.* “Predegenerated peripheral nerve graft with and without methylprednisolone administration after traumatic spinal cord injury in adult rats”. *Neuroscience Research Communications* 2003; 33 (2), pp. 77-85.
20. CRUZ, G., Rodrigo, J., Mondragón-Lozano, A. *et al.* “Plasma polypyrrole implants recover motor function in rats after spinal cord transaction”. *J Mater Sci: Mater Med* 2012; 23, pp. 2583-2592.
21. GUÍZAR-SAHAGÚN, G., Grijalva, I., Madrazo, I. *et al.* “Development of post-traumatic cysts in the spinal cord of rats subjected to severe spinal cord contusion”. *Surg Neurol* 1994 Mar; 41(3), pp. 241-249.
22. REYES-ALVA, H. J., Franco-Bourland, R. E., Martínez-Cruz, A. *et al.* “Spatial and temporal morphological changes in the subarachnoid space after graded spinal cord contusion in the rat”. *J Neurotrauma* 2013 (junio) 15; 30(12), pp. 1084-1091.
23. GUÍZAR-SAHAGÚN, G., Martínez-Cruz, A., Franco-Bourland, R. E. *et al.* “Creation of an intramedullary cavity by hemorrhagic necrosis removal 24 h after spinal cord contusion in rats for eventual intralesional implantation of restorative materials”. *PLoS ONE* 2017; 12(4): e0176105.
24. GUÍZAR-SAHAGÚN, G., Ibarra, A., Espitia, A. *et al.* “Glutathione monoethyl ester improves functional recovery, enhances neuron survival, and stabilizes

- spinal cord blood flow after spinal cord injury in rats”. *Neuroscience* 2005; 130(3), pp. 639-649.
25. RODRÍGUEZ-ROMERO, V., Guízar-Sahagún, G., Castañeda-Hernández, G. *et al.* “Early systemic alterations in severe spinal cord injury: An experimental study on the impact of injury level on renal function”. *Spine* (Phila Pa 1976), 2018 (agosto) 1; 43(15), pp. E885-E890.
 26. GRIJALVA, I., Guízar-Sahagún, G., Castañeda-Hernández, G. *et al.* “Efficacy and safety of 4-aminopyridine in chronic spinal cord injured patients: Randomized, double blind controlled clinical trial”. *Pharmacotherapy* 2003; 23, pp. 823-834.
 27. GRIJALVA, I., García-Pérez, A., Díaz J. *et al.* “High doses of 4-aminopyridine improve functionality in chronic complete spinal cord injury patients with MRI evidence of cord continuity”. *Arch Med Res* 2010; 41(7), pp. 567-575.
 28. BUZOIANU-ANGUIANO, V., Orozco-Suárez, S., García-Vences, E. *et al.* “The Morphofunctional Effect of the Transplantation of Bone Marrow Stromal Cells and Predegenerated Peripheral Nerve in Chronic Paraplegic Rat Model via Spinal Cord Transaction”. *Neural Plasticity* 2015; 389520, doi: 10.1155/2015/389520.

Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva

*María Eugenia Chavarría Olarte, Alfredo Gallegos Cigarroa,
y Alejandro Reyes Fuentes*

INTRODUCCIÓN

La Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva de la Coordinación de Investigación en Salud del IMSS, tiene su origen en la conjunción de varios grupos de investigadores que, antes del terremoto de 1985, formaron parte de la División de Biología de la Reproducción de la Unidad de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional, perteneciente a la sub Jefatura de Investigación Biomédica (Bioquímica de la Reproducción, Fisiología Gonadal, Endocrinología Reproductiva y Biología de la Reproducción).

Esta División fue de las fundadoras del Departamento de Investigación Científica del IMSS en 1966, y estuvo encabezada a través de los años por distinguidos investigadores reconocidos internacionalmente, como los doctores Jorge Martínez Manautou, Adolfo Rosado García, Ramón Aznar Ramos y Alfredo Gallegos Cigarroa, entre otros.

Con motivo de los sismos de 1985, los investigadores de la División de Biología de la Reproducción tuvieron que dejar el Centro Médico Nacional (debido a su demolición), y después de contar con alojamiento y apoyo en instalaciones de la Universidad Nacional Autónoma de México y la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, en 1992, con la creación de las Unidades de Investigación Médica incluidas en los hospitales de alta especialidad del IMSS, encontraron su sede en el Hospital de Ginec Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala en el sur de la Ciudad de México, unidad médica heredera de la tradición de investigación en ginecología y obstetricia y en endocrinología ginecológica de los desaparecidos Hospitales de Ginec Obstetricia No. 1 y No. 2.

Varios de los investigadores senior se jubilaron, y en 1998 se formó un solo grupo, al que se añadieron investigadores provenientes de otras Unidades de Investigación Médica del IMSS y de otras instituciones, y que formó la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva actual.

ANTECEDENTES

Desde su inicio en el Centro Médico Nacional, la Biología de la Reproducción en el IMSS se dividió en dos grandes áreas: la investigación biomédica básica (realizada en los laboratorios de la División de Biología de la Reproducción) y la investigación clínica (principalmente en el Hospital de Ginecobstetricia No. 2).¹ Actualmente, la investigación biomédica en esta disciplina se realiza en la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva del Hospital de Ginecobstetricia No. 4; por su parte, la investigación clínica se lleva a cabo principalmente en el Hospital de Ginecobstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional La Raza.

En la medicina actual en todo el mundo, el término “biología de la reproducción” se relaciona principalmente con los procedimientos de reproducción asistida y el estudio de la infertilidad, por lo que el término “medicina reproductiva” incluye de manera más amplia el estudio, tanto desde el punto de vista clínico como del biomédico básico, de los mecanismos normales de la función reproductiva en el hombre y la mujer, así como sus alteraciones y la regulación de la fertilidad.

En la medicina reproductiva actual participan de manera conjunta médicos con diferentes especialidades (ginecobstetras, genetistas, endocrinólogos, epidemiólogos, patólogos, etc.), químicos, biólogos moleculares, especialistas en nutrición, en biología experimental, en biología de la reproducción animal, etc. En este contexto, las principales asociaciones mundiales de esta especialidad modificaron en los últimos años sus nombres de acuerdo con esta visión; por ejemplo, la American Society for Reproductive Medicine, la European Society for Human Reproduction and Embriology y la Asociación Latinoamericana de Medicina de la Reproducción.

En México existen la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción y la Academia de Investigación en Biología de la Reproducción. Esta última, fundada en 1975 principalmente por investigadores y médicos del IMSS, conserva actualmente su denominación original y fue pionera en el concepto de la medici-

na reproductiva; además, abarca tanto los aspectos biomédicos como los clínicos de esta especialidad.

CONTRIBUCIONES DE LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA REPRODUCTIVA EN EL IMSS AL CONOCIMIENTO MÉDICO

Tanto la orientación clínica como la biomédica de la Biología de la Reproducción/Medicina Reproductiva en el IMSS, en conjunto y por separado, han realizado hasta la fecha contribuciones muy relevantes a la medicina institucional de México y en el contexto internacional, relacionadas con el conocimiento de los mecanismos que regulan la función reproductiva en la mujer y en el varón, su regulación a través de la anticoncepción y el tratamiento de sus alteraciones.

División de Biología de la Reproducción (1966-1997)

La División de Biología de la Reproducción integró investigadores especializados en bioquímica, química, endocrinología, inmunología, patología y nutrición, conformando así un grupo multidisciplinario.

Su primer jefe, el doctor Jorge Martínez Manautou, realizó importantes contribuciones pioneras en el campo de la anticoncepción en la mujer, principalmente relacionadas con el uso de progestágenos en dosis bajas con esta finalidad. Sus artículos “Low doses of progestagen as an approach to fertility control”,² “Contraception by intrauterine release of progesterone clinical results”³ y “Daily progestogen for contraception: A clinical study”,⁴ se encuentran entre los más citados en este tema. Además, fue el fundador de la revista *Archivos de Investigación Médica*, y su primer editor.

De estos estudios siguieron otras aportaciones clínicas en el campo de la anticoncepción en la mujer, así como estudios básicos relacionados con los mecanismos de síntesis y efecto de derivados de las hormonas esteroides, realizados principalmente por investigadores que iniciaron su trabajo en el grupo del doctor Martínez Manautou. Por ejemplo, cambios en el endometrio provocados por el uso de dispositivos intrauterinos liberadores de progesterona y de cobre,^{5,6} el uso posparto de dispositivos intrauterinos,⁷ sangrado uterino asociado al uso de DIU,⁸ secreción hormonal y regulación de la fertilidad en la mujer y el varón.⁹⁻¹²

En la investigación clínica, los doctores Rodolfo Quiñones Guerrero y Alberto Alvarado Durán contribuyeron al desarrollo de los procedimientos endoscópicos para la oclusión tubaria.¹³

El trabajo realizado por el doctor Alfredo Gallegos Cigarroa y su grupo de investigadores acerca del comportamiento paraendocrino de la piel humana produciendo testosterona a partir de dehidroepandrosterona,¹⁴ fue pionero en este campo, seleccionado como descubrimiento importante por la enciclopedia Británica en 1969, y citado abundantemente hasta la fecha. Asimismo, este grupo de investigadores realizó una contribución significativa en el campo de la regulación de la fertilidad, a través de sus estudios con extractos de la planta del género *Montanoa* conocida como Zoapatle, como agente uterotónico y sobre los espermatozoides;¹⁵⁻¹⁷ estos trabajos han sido ampliamente comentados y citados en el ámbito nacional e internacional, reconocidos por la OMS como un aporte significativo para la regulación de la fertilidad en la mujer e inclusive se registraron dos patentes al respecto, las primeras que tuvo el IMSS.

Por otra parte, el grupo de investigadores que trabajó con el doctor Adolfo Rosado García fue pionero en la investigación en dos áreas: las modificaciones moleculares que presenta el endometrio posteriormente a su exposición a progestágenos y al cobre (componentes de los dispositivos intrauterinos),¹⁸⁻²¹ y los mecanismos que participan en la adquisición y regulación de la fertilidad masculina, incluyendo los mecanismos bioquímicos que participan en la maduración del espermatozoide de mamíferos, incluyendo el ser humano, y en la adquisición de su capacidad fertilizante, especialmente durante la maduración en el epidídimo y el proceso de capacitación.²²⁻²⁷

Los mecanismos de compactación y descondensación del ADN espermático también fueron abordados,²⁸⁻³² así como el estudio de la infertilidad masculina asociada a las alteraciones en los espermatozoides.³³⁻³⁵ Varios de estos trabajos recibieron reconocimientos nacionales e internacionales, dieron origen a colaboraciones internacionales con grupos líderes en estas áreas del conocimiento y a la fecha siguen siendo citados frecuentemente.

Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva (1998 a la fecha)

La UIM en Medicina Reproductiva está conformada por investigadores con estudios de maestría y doctorado en Biología de la Reproducción, Biología Molecu-

lar, Biología Experimental, Genética y Ciencias Médicas, además de especialistas en Endocrinología y Ginecología. Este grupo multidisciplinario ha hecho contribuciones importantes en el campo de la endocrinología reproductiva, principalmente en el conocimiento de los mecanismos que participan en la regulación de la actividad de la hormona estimulante del folículo, en la constitución molecular de su receptor y su rescate farmacológico;³⁶⁻⁴⁰ de los elementos y factores que regulan la transcripción de genes sensibles a hormonas sexuales, como la uteroglobina,^{41,42} así como del hiperandrogenismo en la mujer y el síndrome de ovarios poliquísticos.⁴³⁻⁴⁶

También se han estudiado mecanismos que participan en el desarrollo de la preeclampsia, patología del embarazo que constituye la principal causa de muerte materna en el IMSS, en México y en el mundo; en este tema, la contribución principal está relacionada con la identificación de biomarcadores para su identificación temprana y para el diagnóstico de la severidad de esta entidad clínica.⁴⁷⁻⁵¹

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN ACTUALES

Los integrantes de esta Unidad de Investigación Médica están trabajando actualmente en las siguientes líneas de investigación:

1. Características biológicas, moleculares, farmacológicas e inmunitarias de la hormona estimulante del folículo y la hormona luteinizante, así como de sus receptores.
2. Cáncer de mama y de ovario: marcadores, pronósticos y efecto de quimioterapéuticos en la expresión y la modificación epigenética de los genes supresores de tumores.
3. Preeclampsia: biomarcadores para diagnóstico temprano y de severidad, alteraciones maternas y neonatales asociadas con esta enfermedad hipertensiva del embarazo.
4. Toxicología reproductiva: efecto de pesticidas y metales pesados sobre el tejido trofoblástico.
5. Desarrollo neonatal: diagnóstico clínico, genético y molecular de las complicaciones que se presentan con mayor frecuencia en el HGO No. 4.

REFERENCIAS

1. REYES-FUENTES, A., Chavarría-Olarte, M. E., Martínez-Zaguilán, R., Hicks, J. J. "La investigación en Biología de la Reproducción en el Instituto Mexicano del Seguro Social". *Gac Med Mex* 1983; 119, pp.139-159.
2. MARTÍNEZ-MANAUTOU, J., Cortés, V., Giner, J. *et al.* "Low doses of progesterone as an approach to fertility control". *Fertil Steril* 1966; 17, pp. 49-55.
3. MARTÍNEZ MANAUTOU, J. "Contraception by intrauterine release of progesterone clinical results". *J Steroid Biochem* 1975; 6, pp. 889-894.
4. MARTÍNEZ-MANAUTOU, J., Giner-Velásquez, J., Cortés-Gallegos, V. *et al.* "Daily progesterone for contraception: A clinical study". *Br Med J* 1967; 2, pp. 730-732.
5. ROSADO, A., Hicks, J. J., Aznar, R., Martínez-Manautou, J. "Effect of the intrauterine contraceptive device upon the biochemical composition of human endometrium". *Am J Obstet Gynecol* 1972; 114, pp. 88-92.
6. MARTÍNEZ-MANAUTOU, J., Maqueo, M., Aznar, R. *et al.* "Endometrial morphology in women exposed to uterine systems releasing progesterone". *Am J Obstet Gynecol* 1975; 15 , pp. 175-179.
7. AZNAR, R., Reynoso, L., Montemayor, G., Giner, J. "Post-placental insertion of IUDs". *Contracept Deliv Syst* 1980; 1, pp. 143-148.
8. PEDRÓN, N., Gallegos, A. J., Lozano, M., Aznar, R. "Menstrual blood loss estimates in women using copper 7 and multiload-250 intrauterine devices". *Contraception* 1982; 26, pp. 475-485.
9. CORTÉS-GALLEGOS, V., Gallegos, A. J., González-Angulo, A. "La investigación en Biología de la Reproducción en el Instituto Mexicano del Seguro Social. III. Periodos hormonales críticos y la regulación de la fertilidad". *Gac Med Mex* 1983; 119, pp. 181-191.
10. LEE-BENÍTEZ, D, León, C., Cervantes, C. *et al.* "Concentración plasmática de andrógenos durante el ciclo menstrual ovulatorio". *Arch Invest Med (Mex)* 1974; 5, pp. 567-584.
11. BERMÚDEZ, J. A., Morán, C., Herrera, J. *et al.* "Determination of the steroidogenic capacity in premature ovarian failure". *Fertil Steril* 1993; 60, pp. 668-671.
12. MERINO, G., Carranza-Lira, S., Martínez-Chéquer, J. C. *et al.* "Hyperprolactinemia in men with asthenozoospermia, oligozoospermia, or azoospermia". *Arch Androl* 1997; 38, pp. 201-206.

13. QUIÑONES, G. R., Alvarado, A. D., Ley, E. C. "Tubal electrocoagulation under hysteroscopic control (three hundred and fifty cases)". *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121, pp. 1111-1113.
14. GALLEGOS, A. J., Berliner, D. L. "Transformation and conjugation of dehydroepiandrosterone by human skin". *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27, pp. 1214-1218.
15. PONCE-MONTER, H., Girón, H., Lozoya, X. *et al.* "The zoapatle III-biological and uterotonic properties of aqueous plant extract". *Contraception* 1983; 27, pp. 239-253.
16. GALLEGOS, A. J. "The zoapatle. VI. Revisited". *Contraception* 1985; 31, pp. 487-497.
17. VALENCIA, A., Wens, A., Ponce-Monter, H. *et al.* "Zoapatle. XII. *In vitro* effect of kaurenoic acid isolated from *Montanoa frutescens* and two derivatives upon human spermatozoa". *J Ethnopharmacol* 1986; 18, pp. 89-94.
18. HICKS, J. J., Hernández-Pérez, O., Aznar, R. *et al.* "Effect of intrauterine copper on the nucleic acids, polysome pattern, and glycoprotein composition of the human endometrium". *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121, pp. 981-986.
19. PÉREZ, O. H., Aznar, R., Ballesteros, L. M. *et al.* "RNA metabolism of the normal and the copper treated human endometrium". *Contraception* 1976; 14, pp. 421-433.
20. PÉREZ, O. H., Ballesteros, L. M., Aznar, R., Rosado, A. "Intrauterine release of progesterone: Changes in RNA patterns of endometrium". *Contracept Deliv Syst* 1981; 2, pp. 219-223.
21. HERNÁNDEZ, O., Ballesteros, L. M., Aznar, R. *et al.* "Intrauterine release of progesterone. II. Modification of macromolecular synthesis of endometrium". *Contracept Deliv Syst* 1981; 2, pp. 319-325.
22. ROSADO, A., Hicks, J. J., Reyes, A., Blanco, I. "Capacitation *in vitro* of rabbit spermatozoa with cyclic adenosine monophosphate and human follicular fluid". *Fertil Steril* 1974; 25, pp. 821-824.
23. REYES, A., Oliphant, G., Brackett, B. G. "Partial purification and identification of a reversible decapacitation factor from rabbit seminal plasma". *Fertil Steril* 1975; 26, pp. 148-157.
24. REYES, A., Mercado, E., Rosado, A. "Maduración epididimaria del espermatozoide y modulación de la fertilidad en el varón (interferencia con los procesos de capacitación y maduración de la espermatogénesis con el bloqueo de grupos SH)". *Ginecol Obstet Mex* 1975; 37, pp. 53-67.

25. REYES, A., Goicoechea, B., Rosado, A. "Calcium ion requirement for rabbit spermatozoal capacitation and enhancement of fertilizing ability by ionophore A23187 and cyclic adenosine 3':5'-monophosphate". *Fertil Steril* 1978; 29, pp. 451-455.
26. REYES, A., Chavarría, M. E. "Interference with epididymal physiology as possible site of male contraception". *Arch Androl* 1981; 7, pp. 159-168.
27. REYES, A., Delgado, N., Chavarría, M. E., Rosado, A. "Conceptos novedosos acerca del mecanismo terminal de la fertilización en los mamíferos". *Ginecol Obstet Mex* 1990; 58, pp. 292-299.
28. HERNÁNDEZ, O., Bello, M. A., Rosado, A. "The human spermatozoa genome. Analysis by DNA reassociation kinetics". *Biochim Biophys Acta* 1978; 521, pp. 557-565.
29. BALLESTEROS, L. M., Delgado, N. M., Rosado, A., Hernández-Pérez, O. "Structure of human sperm chromatin: A study on the accessibility of DNA to macromolecules". *Arch Androl* 1988; 20, pp. 21-29.
30. FUENTES-MASCORRO, G., Vergara-Onofre, M., Mercado, E. *et al.* "Participation of DNA structure on sperm chromatin organization". *Arch Androl* 2000; 45, pp. 61-71.
31. CARRANCO, A., Reyes, R., Magdaleno, V. M. *et al.* "Heparin-induced nuclei decondensation of mammalian epididymal spermatozoa". *Arch Androl* 1983; 10, pp. 213-218.
32. REYES, R., Rosado, A., Hernández, O., Delgado, N. M. "Heparin and glutathione: Physiological decondensing agents of human sperm nuclei". *Gamete Res* 1989; 23, pp. 39-47.
33. REYES, A., Martínez, R., Luna, M. *et al.* "Quantitative evaluation of the human spermatozoal motility and acrosome reaction in infertile oligozoospermic and fertile euspermic men". *Arch Androl* 1984; 12, pp. 187-194.
43. REYES, A., Martínez, R., Luna, M., Chavarría, M. E. "Concentrations of calmodulin in sperm in relation to their motility in fertile euspermic and infertile asthenozoospermic men". *Int J Androl* 1987; 10, pp. 507-515.
35. Chavarría, M. E., Reyes, A. "Comparative study of the morpho-functional features of the sperm of fertile and infertile men and their relation to fertilizing ability". *Ginecol Obstet Mex* 1991; 59, pp. 229-237.
36. ULLOA, A. A., Conn, P. M. "Targeting of G protein-coupled receptors to the plasma membrane in health and disease". *Front Biosci* 2009; 14, pp. 973-994.

37. MAYA, N. G., Janovick, J. A., Ulloa, A. A. *et al.* "Molecular basis of hypogonadotropic hypogonadism: restoration of mutant (E(90)K) GnRH receptor function by a deletion at a distant site". *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87, pp. 2144-2149.
38. ZARIÑÁN, T., Pérez-Solís, M. A., Maya-Núñez, G. *et al.* "Dominant negative effects of human follicle-stimulating hormone receptor expression-deficient mutants on wild-type receptor cell surface expression. Rescue of oligomerization-dependent defective receptor expression by using cognate decoys". *Mol Cell Endocrinol* 2010; 321, pp. 112-122.
39. AGUILAR, R. A., Huerta, R. M., Maya, N. G. *et al.* "Gonadotropin-releasing hormone receptor activates GTPase RhoA and inhibits cell invasion in the breast cancer cell line MDA-MB-231". *BMC Cancer* 2012; 12, p. 550.
40. CASAS, G. P., Scaglia, H. E., Pérez, S. M. A. *et al.* "Normal testicular function without detectable follicle-stimulating hormone. A novel mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene leading to apparent constitutive activity and impaired agonist-induced desensitization and internalization". *Mol Cell Endocrinol* 2012; 364, pp. 71-82.
41. PÉREZ, S. M. A., Macías, H., Acosta Montes de Oca, A. *et al.* "Molecular cloning and functional analysis of the FSH receptor gene promoter from the volcano mouse (*Neotomodon alstoni alstoni*)". *Endocrine* 2010; 37, pp. 98-105.
42. ACOSTA MONTES DE OCA, A., Zariñán, T., Macías, H. *et al.* "Cloning the uteroglobin gene promoter from the relic volcano rabbit (*Romerolagus diazi*) reveals an ancient estrogen-response element". *Mol Reprod Dev* 2012; 79, pp. 337-345.
43. MORÁN, C., Hernández, E., Ruiz, J. E. *et al.* "Upper body obesity and hyperinsulinemia are associated with anovulation". *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47, pp. 1-5.
44. MORÁN, C., García, H. E., Barahona, E. *et al.* "Relationship between insulin resistance and gonadotropin dissociation in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome". *Fertil Steril* 2003; 80, pp. 1466-1472.
45. MORÁN, C., Rentería, J. L., Morán, S. *et al.* "Obesity differentially affects serum levels of androstenedione and testosterone in polycystic ovary syndrome". *Fertil Steril* 2008; 90, pp. 2310-2317.
46. MORÁN, C., Arriaga, M., Arechavaleta-Velasco, F., Morán, S. "Adrenal androgen excess and body mass index in polycystic ovary syndrome". *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100, pp. 942-950.
47. CHAVARRÍA, M. E., Lara, G. L., González, G. A. *et al.* "Maternal plasma cellular fibronectin concentrations in normal and preeclamptic pregnancies: A longi-

- tudinal study for early prediction of preeclampsia”. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187, pp. 595-601.
48. CHAVARRÍA, M. E., Lara, G. L., González, G. A. *et al.* “Prostacyclin/thromboxane early changes in pregnancies that are complicated by preeclampsia”. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188, pp. 986-992.
 49. CHAVARRÍA, M. E., Lara-González, L., García-Paleta, Y. *et al.* “Adhesion molecules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by preeclampsia”. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137, pp. 157-164.
 50. LEAÑOS, M. A., Márquez, A. J., Cárdenas, M. G. M. *et al.* “Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes”. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93, pp. 2492-2499.
 51. LEAÑOS, M. A., Campos, G. I., Ramírez, V. K. L. *et al.* “Circulating angiogenic factors and urinary prolactin as predictors of adverse outcomes in women with preeclampsia”. *Hypertension* 2013; 61, pp. 1118-1125.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN OTONEUROLOGÍA

Katbrine Jáuregui Renaud

La Otoneurología contemporánea es una disciplina relativamente joven en el mundo médico. Los avances tecnológicos de las últimas dos décadas impulsaron la comprensión de la fisiología, con una traducción acelerada de los conocimientos básicos a la práctica clínica. A continuación se describen los conceptos generales sobre esta evolución, hasta el momento en que se hizo propicia la creación de la Unidad de Investigación Médica en Otoneurología del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

LA FUNCIÓN VESTIBULAR

La función vestibular es la sensación silenciosa que sustenta la percepción de estabilidad. La vida en el ambiente gravitacional de la Tierra y la necesidad de movimiento han hecho necesario que todos los seres vivos cuenten con sistemas de detección de aceleración. En el ser humano los sensores de aceleración lineal (como la gravedad) y de aceleración angular (rotación) se encuentran alojados en el oído interno. Durante cientos de millones de años su evolución permitió el desarrollo eficiente de mecanismos para mantener la postura corporal y conservar la visión estable mediante respuestas reflejas, que no solo actúan durante el movimiento sino aun en reposo. Para cumplir estos propósitos, el laberinto posterior del oído interno está compuesto de conductos y recesos, con epitelio sensorial que provee de impulsos a los relevos de neuronas con actividad espontánea continua; estos distribuyen la información primaria en las regiones más antiguas del sistema nervioso central, para combinarla con información de la sensación del cuerpo y la visión y, mediante relevos secundarios, dispersarla en múltiples regiones cerebrales con implicaciones en la orientación, la percepción y la cognición.

EL ESTUDIO DE LA FUNCIÓN VESTIBULAR

Aunque en textos antiguos romanos, griegos y chinos se describen alteraciones relacionadas a la manifestación de mareo/vértigo, como el malestar por movimiento (cinetosis) y el temor a las alturas (acrofobia), no se les relacionó con la función vestibular (Huppert & Brandt, 2018).

En los albores del siglo XIX William Charles Wells describió los movimientos oculares relacionados a movimientos de la cabeza en diferentes planos (Wade, 2000) y Erasmus Darwin describió el vértigo postural relacionado con el abuso del alcohol (Huppert, 2018). Años más tarde, Marie Jean Pierre Flourens realizó los primeros experimentos sobre la función vestibular al registrar el comportamiento de palomas después de lesionar estructuras del oído interno de forma selectiva (Yildirim & Sarikcioglu, 2007). Sin embargo, se considera a Jan Evangelista Purkinje como el fundador del estudio de la fisiología vestibular; como precedente de los trabajos de Josef Breuer, Ernst Mach y Alexander Crum Brown, quienes demostraron la relación entre los receptores vestibulares, el equilibrio y la orientación (Gillispie, 1975).

A pesar de los estudios efectuados en los siglos XIX y XX, el acceso limitado al aparato vestibular periférico y la complejidad de sus conexiones en el sistema nervioso central dificultaron el avance del conocimiento y su aplicación a la clínica. En la transición del siglo XX al siglo XXI la implementación de nuevas tecnologías ha favorecido el estudio de las múltiples funciones del aparato vestibular, tanto desde la perspectiva fisiológica como clínica, potenciando las oportunidades de la medicina traslacional en esta disciplina.

Hoy se conoce que la información vestibular es silente pero continua y tiene influencia más allá de los reflejos primarios que permiten la estabilidad corporal y de la mirada. Los impulsos vestibulares aferentes contribuyen también al sustento de la navegación y de referencia a la percepción del propio cuerpo y del entorno que lo rodea, además de influir en las emociones y en varios aspectos cognitivos, incluida la atención, entre otras funciones que aún se encuentran en estudio.

A la luz de los nuevos conocimientos sobre la función vestibular, actualmente también se estudia el potencial clínico que tiene la estimulación propositiva del aparato vestibular periférico para modificar el marco perceptual, principalmente en el ámbito neuropsiquiátrico.

LA DISFUNCIÓN VESTIBULAR

La manifestación más frecuente del deterioro de la función vestibular es el mareo/vértigo, que a su vez es uno de los principales motivos de solicitud de atención médica (Neuhauser et al., 2005; Newman-Tocker et al., 2008). Estudios internacionales en poblaciones abiertas muestran que se presenta entre el 20% a 69% de los adultos, de acuerdo a la edad (Agrawal, 2009; Neuhauser et al., 2005).

El estudio clínico de las manifestaciones de disfunción vestibular es competencia de la Otoneurología. El deterioro de la función vestibular por enfermedad, por traumatismo o por la edad, provoca que el individuo tome conciencia de la disfunción, de acuerdo al deterioro primario de la estabilidad corporal y visual, pero se manifiesta tanto por desequilibrio corporal, inestabilidad de la mirada y desorientación, como por alteraciones de la percepción del ambiente y de uno mismo y por síntomas emocionales y cognitivos.

LA OTONEUROLOGÍA EN EL IMSS

En la década de 1960 el IMSS fue una de las instituciones pioneras en propiciar el desarrollo de la Otoneurología en México. Entre los primeros visionarios destaca el Dr. Jorge Corvera Bernardelli, quien realizó la residencia en Otorrinolaringología en el Centro Médico Nacional La Raza y complementó su formación en Otoneurología en el Hospital Nacional de Neurología y Neurocirugía en Londres, Inglaterra. El Dr. Corvera fue adscrito al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, hoy denominado Siglo XXI. Además de ser pionero en la clínica, la docencia y la investigación en Otoneurología, entre sus múltiples contribuciones a la medicina mexicana trabajó con interés particular en la ética para la práctica médica en el país.

En el periodo en que el Dr. Jorge Corvera Bernardelli estuvo adscrito al Centro Médico Nacional propició la formación de un grupo selecto de residentes médicos en Audiología y Otoneurología. Sin embargo, fue hasta la década de 1980 que se formalizó el estudio de esta especialidad en el Instituto, pero fue casi 20 años después que se le otorgó el reconocimiento universitario, en un conjunto de especialidades afines, con la denominación de Audiología, Otoneurología y Foniatría.

LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN OTONEUROLOGÍA EN EL IMSS

El interés institucional en ofrecer atención de calidad para procurar el bienestar de los derechohabientes y de la población general siempre ha favorecido la interrelación de la investigación con las áreas clínicas. Entre los diferentes tipos de unidades que han fortalecido este vínculo, la creación de Unidades de Investigación en Epidemiología Clínica en el interior de unidades de atención médica de diferentes regiones del país facilitó el acercamiento de los médicos con interés y competencia en investigación sobre diversas disciplinas a la investigación de tiempo completo.

En el inicio del siglo XXI se creó la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, en la que se desempeñaron tres investigadores, dos con trayectoria en Endocrinología y una en Otoneurología. En el siguiente lustro, la concurrencia del fortalecimiento de competencias y oportunidades de crecimiento laboral propiciaron la movilidad de los investigadores. Esta unidad de investigación fue el vínculo adecuado para la interacción clínica y la formación de recursos humanos para la salud, además de facilitar el diseño de propuestas que respaldaran la inversión en la infraestructura pertinente para la investigación vestibular. En el mismo periodo, las herramientas tecnológicas impulsaron el desarrollo mundial de la investigación sobre la función y disfunción vestibular. Entonces se despertó el interés internacional para aplicar los nuevos conocimientos en la clínica. En el IMSS, la oportunidad de capacitación en el extranjero favoreció la habilitación de su personal en las nuevas competencias y destrezas, para transmitir las después a través de la formación de recursos humanos de posgrado en el contexto de la Otoneurología moderna. La continuidad de la investigación institucional en esta disciplina dio lugar a la creación de la Unidad de Investigación Médica en Otoneurología en el año 2006, que es única en su tipo en el país.

LA FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

En la primera etapa de la investigación institucional en Otoneurología las condiciones fueron propicias para participar en las tareas interinstitucionales para el reconocimiento de esta área del conocimiento por la Universidad Nacional

Autónoma de México. Los recursos humanos y la infraestructura de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica también fueron sustento de proyectos de tesis de especialidad médica congruentes con las inquietudes relacionadas a la práctica de la especialidad en la propia sede. En continuidad a la contribución en la formación de médicos especialistas, la unidad de investigación en sus dos etapas fue el sustento para la formación de los primeros alumnos de posgrado en investigación en esta área del conocimiento en nuestro país, en programas de la Universidad Nacional Autónoma de México, del Instituto Politécnico Nacional y de la Universidad Autónoma del Estado de México.

En la actualidad, en el contexto de la interdisciplinariedad que requiere el estudio de la función/disfunción vestibular, en una nueva etapa con visión al futuro la Unidad de Investigación Médica en Otoneurología está favoreciendo la interacción entre médicos con competencias diversas, incluyendo aspectos que en su enfoque abarcan desde la ciencia básica hasta la atención terciaria en rehabilitación, procurando la inclusión de una nueva generación de investigadores con formación a través de estudios combinados en Medicina, así como profesionales de otras áreas del conocimiento.

CONTRIBUCIONES CIENTÍFICAS

En las últimas décadas los conocimientos sobre la función vestibular se han desarrollado vertiginosamente. La participación institucional a través de la Unidad de Investigación Médica en Otoneurología ha sido constante, con el desarrollo de proyectos institucionales y colaboraciones interinstitucionales e internacionales.

La unidad de investigación ha sido partícipe de los estudios internacionales sobre las respuestas oculares reflejas en tres dimensiones, para una mejor comprensión de los trastornos que se observan en el ámbito clínico. También ha contribuido en la comprensión de la relación compleja que existe entre la sensación de orientación y equilibrio y las respuestas cardiovasculares y respiratorias automáticas del cuerpo durante el movimiento.

La unidad de investigación fue pionera en el estudio de las implicaciones de la disfunción vestibular en la percepción de uno mismo y de lo que le rodea, lo que permite comprender mejor las manifestaciones clínicas que refiere el paciente con lesión vestibular y su evolución, con implicaciones en su limitación para desarrollar sus actividades de forma óptima.

En paralelo a los trabajos con orientación fisiológica/fisiopatológica, la unidad ha procurado la continuidad de estudios con orientación clínica, congruentes con la epidemiología institucional. En lo referente a la Otorrinolaringología, entre las diversas contribuciones clínicas destacan las relacionadas a rinitis alérgica y a los efectos del humo de tabaco en las vías aéreas superiores.

Desde la primera etapa de la unidad una línea de investigación de interés general ha sido el estudio del efecto de la diabetes mellitus en el oído interno, desde una perspectiva integral y con un espectro amplio que abarca desde el daño al órgano periférico con disfunción selectiva hasta la expresión en el control postural y el equilibrio, incluyendo su interacción con variables individuales como el género y el sobrepeso, las alteraciones perceptuales que se producen y los alcances en la atención terciaria.

Hoy, la Unidad de Investigación Médica en Otoneurología continúa procurando la actualización de sus métodos de trabajo y de sus propuestas de investigación para favorecer la óptima formación de investigadores y clínicos con visión a futuro, con la obtención de productos con significado funcional o clínico de acuerdo al avance del conocimiento.

REFERENCIAS

1. GILLISPIE, C. C., *“Dictionary of Scientific Biography”*, New York, Charles Scribner’s Sons, 1975;11:213-7.
 2. HANNAFORD, P. C., Simpson, J. A., Bisset, A. F., et al. *“The prevalence of ear, nose and throat problems in the community: results from a national cross-sectional postal survey in Scotland”*. Fam Pract 2005; 22:227–33.
 3. HUPPERT, D., Brandt, T., *“Dizziness and vertigo syndromes viewed with a historical eye”*. J Neuro. 2018 Mar 12. doi: 10.1007/s00415-018-8807-x.
 4. NEWMAN-Toker, D.E., Hsieh, Y.H., Camargo, C.A., et al., *“Spectrum of dizziness visits to US emergency departments: cross-sectional analysis from a nationally representative sample”*. Mayo Clin Proc 2008 ; 83: 765–75.
- NEUHAUSER, H.K., von Brevern, M., Radtke, A., et al. *“Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotological survey of the general population”*. Neurology 2005; 65: 898–904.
- WADE, N.J., *“William Charles Wells (1757–1817) and vestibular research before Purkinje and Flourens”*. J Vest Res 2000; 10: 127-37.

- WIEST, G., Baloh, R.W., "*Sigmund Freud and the VIIIth Cranial Nerve*". OtolNeurotol. 2002; 23: 228-32
- YILDIRIM, F.B., Sarikcioglu, L., "*Marie Jean Pierre Flourens (1794–1867): an extraordinary scientist of his time*". J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 852.

Reflexiones finales

La importancia de la colaboración y la formación en investigación clínica: el IMSS y el IPN

Rodolfo Rivas Ruiz

*Al andar se hace camino, y al volver la vista atrás,
se ve la senda que nunca se ha de volver a pisar.*

Antonio Machado

Cuando los médicos funden la práctica y la investigación clínica, consiguen mejorar sus acciones y sus decisiones clínicas, y disminuir la incertidumbre. Es difícil pensar en un avance significativo o en un programa exitoso en el área de medicina sin el método científico. Esta premisa está clara en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), para el cual la formación de personal de la salud en materia de investigación constituye una de las líneas estratégicas que permite mejorar la calidad de atención y, por tanto, la salud y la calidad de vida de sus derechohabientes.

Esta alianza entre atención médica e investigación clínica ha dado frutos, siendo nuestro Instituto punta de lanza en investigación clínica (no sólo por la cantidad de pacientes, sino por la calidad y la aplicación de las investigaciones), además de ser uno de los sitios de formación de investigadores clínicos más reconocidos del país. Los egresados de estos programas, además de ejercer la medicina, son líderes de opinión y, en algunos casos, tomadores de decisiones al más alto nivel de las diferentes instituciones de salud y universidades, tanto nacionales como extranjeras. Esto se puede comprobar con el creciente número de alumnos en activo y egresados del programa de la maestría en Ciencias de la Salud, y en especial de la maestría en Investigación Clínica.

Si bien podemos hablar de que el programa de investigación clínica es exitoso en el IMSS, debemos admitir que falta mucho camino por andar. Quizá por el tamaño de nuestro Instituto es que encontramos un amplio espectro del desarrollo de la investigación, teniendo desde los hospitales que van a la vanguardia en investigación clínica hasta hospitales con escasa o nula investigación clínica. Ésta sigue siendo una tarea pendiente.

Por lo anterior, a lo largo de la historia del IMSS se han desarrollado estrategias para promover la capacitación del personal de la salud en el área de investigación clínica. Entre los recursos más importantes se encuentran las maestrías y doctorados con sede en los hospitales (hospital-aula).

Actualmente, el IMSS cuenta con diversos convenios de colaboración con las universidades más importantes del país para llevar a cabo estos programas, además de ofrecer diplomados avalados por el propio Instituto.

Por todo ello, este capítulo versa sobre la historia de las maestrías en Investigación Clínica, contada por profesores, egresados y algunos soñadores que forman parte de este proyecto educativo. Esta historia tiene el objetivo de aprender de la experiencia anterior, aplaudir los logros y plantear nuevas propuestas.

La historia que contaremos a continuación es una recopilación de entrevistas con los profesores, idearios y alumnos, los cuales nos cuentan sus vivencias, recuerdos y, por supuesto, recomendaciones para futuros programas.

INICIO DE LA HISTORIA

Los estudios de posgrado inician en 1929 en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), siendo una de las primeras instituciones en América Latina que integra los estudios. Desde entonces se ha demostrado la necesidad de la investigación científica y de su consecuente publicación.

En 1946, el doctor Salvador Zubirán, entonces rector de la UNAM, formula una iniciativa en colaboración con diferentes instituciones, como el Hospital General y el Instituto Nacional de Cardiología, para fortalecer las escuelas en el área de investigación.

La enseñanza de la investigación clínica (IC) en nuestro Instituto, seguramente comenzó desde el momento en que el primer investigador clínico le enseñó metodología y estadística a un estudiante. Aunque desde 1852, Claude Bernard, considerado como el padre de la introducción del método científico en el área médica, inicia con la investigación, no es sino hasta 1947 cuando la investigación clínica empieza a ser regulada. En la década de 1950 surgen los ensayos clínicos, como el de la vacuna contra la poliomielitis de Jonas Salk.

En 1955, la Facultad de Medicina de la UNAM transforma la didáctica de la enseñanza en la Medicina al formar grupos piloto para la enseñanza clínica, y en 1961 se aprueban en el plan de estudios las especialidades, maestrías y

doctorados. En 1979 se inician las actividades en laboratorios y se empieza a observar la necesidad de incluir a la investigación como parte de la formación del médico.

En 1977 comienzan formalmente los Cursos de Especializaciones Médicas, siendo el IMSS la institución de salud formadora con el mayor número de residentes en el país. Uno de los requisitos de egreso para la culminación de la residencia médica era, y es, que los alumnos elaboren una tesis a partir de un proyecto de investigación; realizar un proyecto de investigación clínica es una oportunidad que permite a los alumnos aprender a leer e interpretar artículos y a evaluarlos de manera crítica, capacidad que permite mejorar su juicio clínico y su toma de decisiones, además de contribuir a la generación del conocimiento.

Esto constituyó una necesidad de los profesores de la residencia para mejorar sus conocimientos, no sólo en su área clínica, sino en temas de metodología, estadística y ética, con el fin de ser los tutores de sus alumnos y guiarlos en el proceso de elaboración de su tesis.

Se formó así un círculo virtuoso, donde los profesores continuaron sus estudios, se superaron e incrementaron sus conocimientos. Estas acciones llevaron a que los hospitales sede de residencias médicas, fueran los sitios de investigación con mejor calidad de la atención. Este modelo implicó no sólo la enseñanza de las especialidades, también la profesionalización de los tutores de los alumnos que iban a realizar una tesis.

Sin embargo, un problema común fue que estas tesis no tenían en general suficiente rigor científico, lo cual se traducía en gastos innecesarios y escasas publicaciones científicas. Estos hechos motivaron la creación de adiestramientos formales en investigación clínica.

Con el fin de apoyar a los tutores y a los residentes, la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) realizó el primer intento formal, destinado a la enseñanza de la investigación en Ciencias de la Salud. En esa misma época y aunado a la corriente surgida en los años ochenta del siglo pasado, cuando la investigación biomédica regresó su mirada hacia la práctica clínica como fuente de formulación de preguntas de investigación, cuyas respuestas ofrecían aplicabilidad directa y utilidad a corto plazo, se motivó la creación de uno de los primeros programas de investigación clínica más exitosos llevados a cabo en el IMSS: la maestría en Medicina (MM) y, de manera natural, los candidatos de la maestría serían los propios médicos encargados de las áreas operativas y de la enseñanza de los médicos residentes.

La idea de la maestría en Medicina nació en 1990 por parte del doctor Leonardo Viniestra, quien publicó el ideario y los conceptos generales bajo el nombre de: “Una nueva estrategia para la educación médica de posgrado”. La idea general tenía como base “el desarrollo de una enseñanza de la Medicina que permita ampliar la potencialidad de los egresados para enriquecer el conocimiento médico y abrir cauces de superación de la práctica médica”. La base filosófica y metodológica de la MM quedó documentada y detallada en una serie de tres artículos que fueron publicados en la *Revista de Investigación Clínica* en enero de 1990.

Esta maestría fue propuesta para realizarse en los propios hospitales del IMSS con los médicos-profesores de éstos. Este nuevo programa tenía el objetivo de adiestrar a residentes en activo, donde los profesores fueran principalmente clínicos e investigadores.

El programa inicial se llevó a cabo en el Centro Médico Nacional Siglo XXI en febrero de 1991, y siguió la tendencia mundial de las unidades de Epidemiología Clínica de las Universidades de McMaster, en Canadá, y de Yale, en Estados Unidos de América, donde se buscaba promover el pensamiento crítico y reflexivo entre los médicos. Tenía como profesores a expertos en áreas clínicas con conocimientos en investigación; entre los más destacados estaban los doctores Alberto Lifshitz (director del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI), Fernando Laredo (médico adscrito a Medicina Interna), Juan Garduño y Niels Wachter (médico internista).

Los alumnos fueron destacados residentes que se encontraban cursando el segundo año de la Residencia de Medicina Interna: Juan O. Talavera y Víctor Hugo Córdoba, y de Pediatría: Noé Soria y Enrique Rendón, del mismo CMN SXXI.

La maestría comenzó a tomar fuerza, siendo apoyada principalmente por las autoridades, no así por el personal operativo, según la opinión de la doctora Ana Carolina Sepúlveda (egresada de la MM). Ella comparte que las principales limitaciones eran la tremenda carga de trabajo al conjuntar la residencia con la maestría. Sin embargo, refiere que la maestría le ayudó a mejorar su juicio clínico, a ser más crítica tanto en los casos clínicos como en el entendimiento de los artículos. La experiencia la acercó al mundo de la investigación y del conocimiento clínico.

Sin embargo, no todo era bueno en la maestría: tenía problemas administrativos, ya que al ser avalada por la UNAM y ser la misma Universidad la que daba el aval académico de los cursos de especialización, no podía expedir dos títulos de manera simultánea, por lo cual los egresados del programa tenían que optar por uno u otro documento.

Para solucionar este problema, la doctora Sepúlveda logró negociar con el entonces director de la Facultad de Medicina, doctor José Narro Robles, que se reconociera el esfuerzo de los alumnos otorgando ambos títulos universitarios. Ella reconoce como una debilidad que la MM fuera llevada por médicos-investigadores con poca formación docente, lo cual condicionó la carencia de planes académicos, siendo los programas y la logística las principales áreas de mejora en aquella maestría en Medicina (MM).

La MM continuó durante cuatro generaciones de estudiantes. A pesar de las dificultades antes mencionadas, la maestría está considerada hoy en día como una de las de mayor impacto, ya que sus egresados continuaron publicando con una media de 10 publicaciones (mínimo 2, máximo 70), o se encuentran como líderes en diferentes áreas médicas, como la Unidad de Investigación, Educación y Políticas de Salud en el IMSS, la Coordinación de Educación en Salud o la Dirección de Hospitales y las jefaturas de diferentes servicios médicos.

No obstante, esta modalidad desapareció, dándole paso a la maestría en Ciencias Médicas y de la Salud.

La UNAM inició la transformación de los estudios de posgrado en las maestrías en Ciencias Médicas, Odontológicas y de Salud el 14 de diciembre de 1997. Se constituyó como un programa multidisciplinario, encabezado por la Facultad de Medicina, contando con la participación de la Facultad de Odontología, la Facultad de Química y la Facultad de Filosofía y Letras, y permeó rápidamente en los Institutos de Salud y, sin duda, en el IMSS, desplazando por completo a la MM.

Esta maestría se dividió en tres ramas: Ciencias Médicas (estudios básicos y de laboratorio), Epidemiología Clínica (investigación clínica, ensayos clínicos, cohortes, enfocados en la atención de los pacientes) y Epidemiología Clásica (estudios comunitarios enfocados en problemas de salud pública). Esta división tenía como base que las ramas de la investigación fueron cada vez más técnicas y específicas y requirió que los profesores fueran más especializados y calificados.

Si bien la rama de Epidemiología Clínica tuvo su lugar en el nuevo orden de la maestría, el proyecto de adiestrar a los médicos en servicio por sus colegas no continuó. En la maestría en Epidemiología Clínica predominan carreras afines a la salud, como licenciados en Nutrición, biólogos, enfermeros, etc., mientras que los médicos, en general, eligen hasta hoy en día la maestría en Ciencias Médicas, la cual tiene mayor vinculación con la medicina experimental y de laboratorio básico.

Un segundo intento por retomar al adiestramiento de médicos en servicio, comenzó en el año 2004: el doctor Juan O. Talavera, después de egresar como MM, realizó una estancia patrocinada y promovida por el IMSS en la Universidad de Yale con el doctor Alvan Feinstein (padre de la epidemiología clínica), lo cual le permitió al doctor Talavera crear un programa de médicos para médicos.

En esta ocasión la maestría fue respaldada por la Universidad Autónoma del Estado de México. El perfil de los alumnos fue ser médico de base, graduado y con plaza en el IMSS. Con estos requisitos se pretendía capacitar a los líderes de opinión de los centros médicos, es decir, a los profesores de las nuevas generaciones. Esto garantizaba que el personal formado no se perdiera tan fácilmente. Además, adiestrar en el área de Investigación Clínica a profesionistas con experiencia clínica como los jefes de servicio, garantizaba tener los tiempos para estudiar, y de manera secundaria ayudaría a los médicos y residentes que se encontraban a su cargo.

En esta ocasión sólo se aceptó a un alumno que cursaba la Residencia en Pediatría (a manera de control). El éxito de esta maestría radicó en que al adiestrar a los responsables de los residentes, se impactó indirectamente en los colegas médicos de base y en la calidad de las tesis de los residentes en las sesiones clínicas, y es muy probable que en la calidad de la atención de los pacientes. Muchos de los egresados de esta maestría se encuentran actualmente como líderes de opinión y puestos directivos del IMSS y otras instituciones.

Este proyecto terminó en el año 2009. La principal razón fue que la sede: la Facultad de Medicina en la ciudad de Toluca, decidió que los alumnos tomaran clases en las aulas de la universidad, terminando con el modelo del hospital-aula que se planteó inicialmente, según relata el doctor Miguel Ángel Villasis, profesor adjunto de la maestría.

La debilidad de la maestría fue que los médicos de base tenían múltiples ocupaciones y en ocasiones faltaban a clases. Los horarios de clase eran entre las 12:00 y la 16:00 horas; este horario semivespertino no resultaba conveniente para la práctica clínica habitual, ya que los médicos tenían que interrumpir sus actividades de asistencia.

El residente control de esta maestría recuerda que las principales dificultades fueron los horarios; el hecho de ser el único del programa, provocó diferencias entre sus compañeros de generación, al gozar de permisos para asistir a las clases. Sin embargo, la adquisición del nuevo conocimiento lo llevó a la mejor comprensión del padecimiento de los pacientes y a una mejor integración en el

diagnóstico, pronóstico y la prescripción de tratamientos más eficaces en los pacientes pediátricos. Los conceptos vistos en clase se reforzaron en las guardias y en la visita médica del diario. Puede considerarse como un caso de éxito, ya que apreciar mejor a la medicina, incrementa el placer de practicarla.

Lamentablemente el proyecto de la maestría en Investigación Clínica con sede en el CMN Siglo XXI terminó en el año 2006.

Un nuevo intento comenzó en el año 2011 con la maestría en Investigación Clínica, en esta ocasión avalada por el Instituto Politécnico Nacional (IPN). Sin embargo, el principal problema fue que contaba con escaso personal: al inicio se contó únicamente con un profesor de tiempo completo: el doctor Juan O. Talavera.

Esta maestría retomó la esencia y la experiencia de las maestrías anteriores, tanto la MM como la de Investigación Clínica de la UAEM. El objetivo es adiestrar a los clínicos en el área de Investigación Clínica y promover el pensamiento crítico y la lectura crítica de los artículos médicos publicados, además de hacer énfasis en la enseñanza de la metodología con base en el diseño arquitectónico, en la estadística médica y en la bioética.

Además, con el fin de estandarizar la enseñanza y mostrar la interpretación de la metodología en Investigación Clínica, se publican una serie de 24 artículos bajo el nombre de Investigación Clínica en la Revista Médica del IMSS.

Para el año 2014 se logró contratar a dos investigadores más para funcionar de tiempo completo como profesores e investigadores, formando el Centro de Adiestramiento e Investigación Clínica (CAIC). Este Centro tiene como objetivo organizar y administrar los cursos de investigación clínica ligados al IPN y el diplomado en Investigación Clínica avalado por el propio IMSS, además de continuar con las líneas de investigación de los propios miembros del CAIC.

El 24 octubre del 2014 se inauguró la sede de la Unidad de Medicina Familiar No. 28, que tiene como objetivo adiestrar a los médicos de primer nivel de atención, siendo la primera vez que se realiza este tipo de proyectos en unidades de primer contacto.

En el año 2017 se consolidó el CAIC con la llegada de una notable egresada del proyecto, ya como miembro activo del CAIC, garantizando así la sustentabilidad del proyecto CAIC.

El crecimiento del CAIC se puede constatar en el número de egresados del programa, en el número de publicaciones, en las sedes que se han incorporado y recientemente en la labor de educación a distancia.

ENCUENTROS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Una de las actividades del CAIC es la difusión de la investigación clínica, para lo cual se propuso realizar un encuentro de investigación clínica que permita intercambiar ideas entre los investigadores consolidados y los alumnos.

En el año 2013 se hizo el primer encuentro de investigación, con apoyo de la industria farmacéutica. El doctor Jorge Tanaka, gerente médico de los Laboratorios Roche, participó de manera activa en el apoyo de los clínicos, logrando traer a médicos, jefes de servicio y líderes de opinión de toda la República con el fin de promocionar la investigación clínica y los beneficios de la maestría, así como para participar en talleres de discusión de proyectos de investigación.

Desde esa fecha, estos encuentros clínicos se realizan anualmente en el mes de junio, donde los alumnos de nuevo ingreso muestran sus proyectos e ideas a los alumnos de semestres más avanzados y a los egresados del programa. Además, se invita a ponentes internacionales y artistas plásticos.

En el v encuentro realizado en el año 2018, se reunieron un total de 180 alumnos inscritos y se presentaron 100 proyectos de investigación en formato de cartel; acudieron autoridades del IMSS, del IPN, de Combioética, de COFEPRIS y de la Academia Mexicana de Pediatría, dando su apoyo al proyecto de la maestría y a la investigación clínica.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Aún se necesita mucho trabajo para lograr que los programas en investigación clínica se consoliden a nivel nacional y compitan a nivel internacional.

Algunos de los puntos pendientes para mejorar el programa de investigación clínica en el IMSS son:

1. Asumir la responsabilidad académica y social que tienen los clínicos al trabajar en el IMSS.
2. Incrementar la cobertura del programa en todo el país a través de cursos a distancia o en modalidad semipresencial.
3. Acceder a la capacitación de servicios completos de atención clínica que permitan mayor productividad científica.

4. Fortalecer los equipos de trabajo de personal capacitado, fomentando así el sentido de pertenencia a la Institución.
5. Incrementar las facilidades a los alumnos que accedan a las clases, por parte de los jefes inmediatos superiores.
6. Incrementar el número de publicaciones.

Tenemos clara la importancia de adiestrar a los médicos en sus áreas de trabajo, así como las limitaciones y las fortalezas de la MIC, y tenemos como nuestro principal reto, mantener el programa con la calidad y la continuidad con las que se está llevando hasta ahora.

Conocer la historia y los fundamentos de la investigación clínica es de vital importancia para aprender de las experiencias pasadas y no repetir errores.

Visión hacia el futuro de la investigación en el IMSS

*Ana Carolina Sepúlveda Vildósola
y Fabio Abdel Salamanca Gómez*

Las páginas previas dan testimonio de las trascendentales contribuciones que el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) ha realizado a lo largo de sus 75 años de existencia, tanto en el campo de la investigación biomédica, como clínica, en epidemiología y en Servicios de Salud. Sin duda, el IMSS se ha posicionado, a través de la historia, como una de las instituciones mexicanas que más aportan al conocimiento médico mundial.

En los próximos años será fundamental mantener el impulso que se le ha dado a la investigación dentro del IMSS para seguir siendo competitivos en la esfera nacional e internacional. Si bien en los últimos dos años se incrementó en 50% el apoyo financiero institucional para realizar investigación, y se recobró el Programa de Reconocimiento a la Excelencia en Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico del IMSS, aún se requiere más inversión financiera.

En este sentido, será importante cristalizar el ambicioso proyecto de la creación del “Centro de Investigación Siglo XXI”, el cual dotará de nuevas áreas físicas para la creación de Centros de Instrumentación comunes para las distintas Unidades de Investigación Médica que contarán con las más avanzadas tecnologías, y que brindarán oportunidades para la realización de protocolos de investigación traslacional, además de mejorar las oportunidades de vinculación e interacción con instituciones de investigación de prestigio nacional e internacional. Este centro de investigación brindará, además, la oportunidad de obtener recursos financieros mediante la venta de servicios a particulares u otras instituciones de salud.

En los últimos 10 años, el Instituto ha tenido un decremento importante en el número de investigadores de tiempo completo, secundario a jubilaciones y renuncias. En el futuro deberá recuperarse, o incluso incrementarse, la plantilla de profesionales que realizan investigación de tiempo completo en la Institución.

Como ocurre en el resto del mundo, estos investigadores podrán, mediante concurso, mantener o mejorar sus condiciones contractuales a través de evaluaciones curriculares periódicas que demuestren su productividad científica y su capacidad para atraer recursos financieros a la Institución. Asimismo, deberán establecerse mecanismos para otorgar oportunidades laborales a los alumnos de maestría y doctorado destacados que se forman dentro de nuestro Instituto.

Sin embargo, el mayor potencial en lo que respecta a investigación clínica, se encuentra en cada uno de los médicos y personal de enfermería que trabajan en las unidades médicas de primero, segundo y tercer nivel. Si bien el número de investigadores clínicos se ha incrementado paulatinamente en los últimos años, deben aumentarse y diversificarse los esfuerzos para capacitar en materia de investigación a este personal; aumentar la creación de grupos interdisciplinarios en investigación y la creación de plazas de tiempo completo para investigadores clínicos, son los grandes retos para los siguientes años; representa “sembrar la semilla” para que el Instituto pueda ser la mayor potencia nacional y latinoamericana en publicaciones científicas en las próximas décadas.

En los últimos años, tanto el registro de proyectos de investigación como el número y la calidad de las publicaciones científicas, se han incrementado. Ahora, y en adelante, el reto es mantener un crecimiento de al menos 10% anual en cada rubro.

El Instituto deberá también, en los próximos años, fortalecer las alianzas con instituciones nacionales, como el Instituto Politécnico Nacional (IPN), la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) y el CONACYT, así como con instituciones de salud hermanas, como los Institutos Nacionales de Salud y el ISSSTE, al igual que con instituciones prestigiadas del extranjero, como el Instituto Pasteur, la Universidad de Stanford, la Universidad de Berkeley y la Universidad de Harvard, entre otras. La colaboración más intensa con la industria farmacéutica nacional e internacional permitirá, también, acercar tratamientos innovadores de alto costo a nuestros pacientes, además de ser una fuente de financiamiento para la investigación institucional. El apoyo de la Fundación IMSS es, y deberá seguir siendo, un pilar para el desarrollo de la investigación institucional.

En este campo de las colaboraciones con instituciones nacionales, deberá promoverse la creación del “Comité Nacional Único de Investigación en Salud”, que permita la revisión y aprobación de proyectos de investigación de interés

interinstitucional, lo que posibilitará incrementar la competitividad y representatividad de nuestro país en temas de investigación clínica mundial.

La investigación institucional ha tenido cambios en la temática principal de acuerdo con las diferentes décadas, que reflejan las modificaciones epidemiológicas y sociodemográficas que han tenido los motivos de atención médica en nuestro país. Sin duda, en el futuro los temas de interés de la investigación institucional deberán regirse por estos cambios epidemiológicos y sociodemográficos a lo largo del tiempo. La misión de la investigación institucional deberá seguir siendo coadyuvar a resolver los problemas de salud de la población derechohabiente. En este sentido, será necesario revisar anualmente los padecimientos que representan la mayor carga de atención del Instituto, y modificar los temas prioritarios de investigación, las convocatorias de financiamiento e incluso el número y composición de las Unidades y Centros de Investigación de acuerdo con las necesidades institucionales.

Asimismo, se deberá impulsar la capacitación de nuestro personal de investigación en tecnologías emergentes que nos permitan ser competitivos internacionalmente. Tal es el caso, por ejemplo, de la edición de genes con técnicas como las actualmente famosas CRISPR, que tendrán cada día mayores aplicaciones de índole diagnóstica, pero también en el campo terapéutico. Tampoco puede dejar de mencionarse la importancia que han cobrado en el área biomédica tecnologías tan importantes como la nanotecnología, que empieza a brindar oportunidades para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer y aplicaciones en la lucha contra la contaminación ambiental y el saneamiento y la purificación del agua.

En los próximos años deberá promoverse una mayor vinculación entre los investigadores de tiempo completo y el personal clínico que atiende a los derechohabientes, de manera que se complementen mutuamente en beneficio de nuestra población afiliada. Esto significará cambios en procesos, normativas y sistemas de financiamiento institucionales, entre otros. Éste es el caso de la medicina genómica, que permitirá otorgar una medicina predictiva, preventiva, personalizada y participativa, que no sólo redundará en una mejor atención al enfermo, sino que reducirá los costos institucionales al brindar el mejor agente terapéutico, el más efectivo y el que menos efectos adversos tendrá sobre el paciente.

Por otro lado, deberá continuar creándose una cultura de innovación que permita registrar un mayor número de patentes nacionales e internacionales, así como continuar creando las condiciones para que el IMSS y los inventores puedan

beneficiarse económicamente del licenciamiento de las patentes a las industrias farmacéutica y de dispositivos médicos.

Por último, nuestra revista científica de gran prestigio internacional: *Archives of Medical Research*, deberá continuar escalando su posicionamiento internacional. Estrategias como la modernización de las condiciones del contrato con la casa editorial, la transición a una revista de acceso abierto, la invitación a científicos e instituciones nacionales e internacionales destacados para publicar en la revista y mayor difusión internacional, permitirán que esta publicación científica sea cada vez de mayor calidad.

Grandes son los retos que tiene nuestra Institución en los próximos años en materia de investigación, pero estamos seguros de que podremos lograr todos estos retos, ya que contamos con un gran talento humano que respalda el hacer frente a esos desafíos.

Desde la fundación del Instituto Mexicano del Seguro Social, la investigación ha acompañado su desarrollo y crecimiento. En sus inicios requirió del impulso de ilustres personajes para establecerse como una actividad fundamental y sistematizada del quehacer institucional. En la actualidad, 484 investigadores biomédicos y clínicos –integrados en 46 Centros y Unidades de Investigación y múltiples unidades de atención médica– coadyuvan día con día al progreso de la ciencia y a la resolución de los problemas de salud de 80 millones de derechohabientes que tiene el Instituto.

Las 1112 publicaciones anuales, producidas en 2017, colocaron al IMSS como una de las instituciones de salud más productivas de nuestro país y de América Latina. Sin duda uno de los factores que hace del IMSS un líder en investigación científica es la vinculación que tiene con el Instituto Politécnico Nacional, la Universidad Nacional Autónoma de México, el CONACYT y otras instituciones de salud y educación superior nacionales e internacionales.

Este libro reúne diversas investigaciones –relatadas por sus propios autores–, que se suman a un sinnúmero de importantes contribuciones que ha hecho el IMSS a la medicina mundial, como el desarrollo de vacunas, propuestas clínicas en materia de nutrición y avances para la suplementación alimenticia, así como planteamientos de vanguardia en el estudio de células troncales, hallazgos en torno al diagnóstico molecular de cáncer, además de resultados de intervenciones médicas y educativas en el área de nefrología.

No obstante, esta obra también es un reconocimiento a otras investigaciones ampliamente referidas en otros ámbitos, como la investigación en amibiasis realizada por el Dr. Bernardo Sepúlveda, los hallazgos sobre anticonceptivos que hizo el Dr. Jorge Martínez Manatou, las aportaciones de microscopía electrónica hechas por el Dr. Héctor Márquez Monter y su grupo o los estudios sobre biología del espermatozoide del Dr. Adolfo Rosado y su grupo, entre otras contribuciones.

El futuro de la investigación del IMSS implica grandes desafíos que incluyen la formación de recursos humanos, la obtención de financiamiento, la transferencia tecnológica y la aplicación del conocimiento científico en beneficio de las personas. Ante dicho escenario, el Instituto apuesta por el fortalecimiento del vínculo con instituciones nacionales e internacionales, por la transformación normativa y la inversión sostenida en la investigación con énfasis en la calidad y la innovación. Todos estos planteamientos se abordan en estas páginas.

