

Revista de

Medicina e Investigación



Universidad Autónoma del Estado de México

Editorial

El reto mundial contra el *Aedes aegypti* y sus transmisiones virales

A.C. Hinojosa-Juárez

Artículos originales

Determinación de los alcaloides de isoquinolina en extractos de *Chelidonium majus* L. utilizando emulsión extracción de membrana líquida y GC/MS

Z. Guo, et al.

Nivel de conocimiento sobre autoexploración mamaria en mujeres de 20 a 59 años de edad

M.A. Cancela-Ramos, et al.

Impacto de la variabilidad de la hemoglobina glucosilada en la función renal de enfermos insulinodependientes

S. Pereira, et al.

Artículos de revisión

Concepción innovadora para la organización del trabajo educativo del tutor en la carrera de Medicina

S. Socarrás Sánchez, et al.

El arte de la evasión, fuente de nuevos fármacos

I. Pallardo Fernández

El espino blanco, en el corazón de la salud

I. Pallardo Fernández

Los sacrificios humanos entre los aztecas. Un contexto de poder, mito y religión

H.L. Ocaña-Servín, et al.

Estrategia de superación profesional dirigida al entrenador para la promoción de una cultura de salud

J.E. Chila Velásquez, et al.

Espacio académico estudiantil

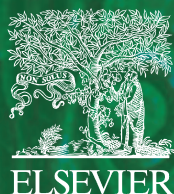
Productos finales de glicación avanzada en la enfermedad cardiovascular como complicación de la diabetes

L. Díaz-Casasola, et al.

Efemérides

De porqué el amor es una enfermedad

A.G. Pineda Terán





Revista de
**Medicina e
Investigación**



Comité editorial

Revista de Medicina e Investigación Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México

Director

M. en I.C. Mario Alfredo Jaramillo García
(Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México,
Toluca, Estado de México, México)

Editora

Dra. en C. Araceli Consuelo Hinojosa Juárez
(Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México,
Toluca, Estado de México, México)

Comité editorial externo

Dr. en C. Jesús Kumate Rodríguez (El Colegio Nacional, Ciudad de México, México)
Dr. en C. Ruy Pérez Tamayo (El Colegio Nacional, Ciudad de México, México)
Dr. en C. Ranulfo Romo Trujillo (El Colegio Nacional, Ciudad de México, México)
MHD Ph.D. Vanderlei Salvador Bagnato (Instituto de Física de Sao Carlos, Universidad de Sao Paulo, Brasil)
MD Ph.D. Roberto Trujillo (Medicine School Harvard University, Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos)
MD Ph.D. Joana Rosario (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, Estados Unidos)
Dr. en C. Stefan Marian Waliszewski Kubiak (Instituto de Medicina Forense, Universidad Veracruzana, Veracruz, México)
Dr. Gabriel O'Shea Cuevas (Comisionado Nacional de Protección Social en Salud, Seguro Popular, Ciudad de México, México)
Dra. en C. Ana Cecilia Rodríguez de Romo (Laboratorio de Historia de la Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México)
Dr. Gilberto Bernal Sánchez (Universidad Anáhuac, Ciudad de México, México)
Dr. Romeo Sergio Rodríguez Suárez (Comisionado Nacional de Instituciones de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, Ciudad de México, México)
Dr. Javier Mancilla Ramírez (Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México)
Dra. Beatriz Sidonio Aguayo (Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México, México)
Dr. Juan Francisco Márquez Vázquez (Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México, México)

Dr. en C. Jorge Caraveo Anduaga (Instituto Nacional de Psiquiatría, Ciudad de México, México)
Dr. Ángel Romero Cárdenas (Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, Ciudad de México, México)
Dra. Maité Vallejo Allende (Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, Ciudad de México, México)
Dr. en C. Ángel Betanzos Reyes (Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México)
Dr. Armando Muñoz Valencia (Centro Médico Toluca, Toluca, Estado de México, México)
Dr. Horacio Reyes Vázquez (Comisión de Lactancia Materna, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México)
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo (Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México)
Dr. Juan Manuel Alanís Tavira (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)
Dr. Juan Márquez Jiménez (Academia Mexiquense de Medicina, Toluca, Estado de México, México)
Dr. Guillermo Alberto Gutiérrez Calleros (Academia Americana de Pediatría, Phoenix, Arizona, Estados Unidos)
M. en C.S. Luis Guillermo de Hoyos Martínez (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)
Esp. en M.I. Alfredo Cabral Casas (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)

Comité editorial interno

Esp. en M.F. Jorge Francisco Osorio Ocampo (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)
Esp. en C. Manuel Enrique Muñoz Rogel (Torres Médicas, Toluca, Estado de México, México)
Esp. en Psiq. Jesús Bermeo Méndez (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)
Dr. en C.E.A. Joel Alberto Vargas Hernández (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)
Esp. en C.G. Marco Antonio Mondragón Chimal (Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos", Toluca, Estado de México, México)

C.P. Felipe de Jesús García (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)
Dr. en C. Alberto Hardy Pérez (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)
Dr. en C. Hugo Mendieta Zerón (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)
Dra. en C. M^a Elena Escalona Franco (Facultad de Odontología, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)
Dr. en C. Eugenio Torres García (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)



ELSEVIER

Editado por:

Masson Doyma México, S.A.
Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,
Col. Actipan, C.P. 03230,
Del. Benito Juárez, México D.F.
Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

© 2016 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A.

La Revista de Medicina e Investigación Universidad Autónoma del Estado de México es el órgano oficial de la facultad de Medicina de la UAEMex, publica en forma semestral trabajos de investigación clínica y básica de medicina y carreras afines en inglés y español. Toda correspondencia deberá ser enviada a correo: revista_fm@uaemex.mx o a Jesús Carranza esquina Paseo Tollocan, Colonia Moderna de la Cruz, Toluca, estado de México, México CP 50180, Tel. (722) 2702899 ext. 107, 126.

Reserva de derechos al uso exclusivo número 04-2012-062510505400-203, ISSN: 2214-3106. El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de los autores. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright, y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso, además de los términos de cualquier licencia Creative Commons que el editor haya aplicado a cada artículo concreto:

Fotocopiar. Se pueden fotocopiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para fotocopiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para fotocopiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por el editor. Se requiere permiso de la editorial y el pago de una tasa para todas las demás fotocopias.

Productos derivados. Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas. Aparte de los artículos publicados bajo la licencia CC BY, se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe. Para cualquier artículo o artículos suscritos publicados bajo una licencia CC BY-NC-ND, se requiere autorización de la editorial para todos los demás trabajos derivados, incluyendo compilaciones y traducciones.

Almacenamiento o uso. Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor.

Derechos de autor. El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor (más información en <http://www.elsevier.com/authorsrights>).



Contenido

Editorial

- El reto mundial contra el *Aedes aegypti* y sus transmisiones virales
A.C. Hinojosa-Juárez 1

Artículos originales

- Determinación de los alcaloides de isoquinolina en extractos de *Chelidonium majus* L. utilizando emulsión extracción de membrana líquida y GC/MS
Z. Guo, H. Su, R. Cai y X. Ma 3
- Nivel de conocimiento sobre autoexploración mamaria en mujeres de 20 a 59 años de edad
M.A. Cancela-Ramos, J.M. Contreras-Hernández, M. Phinder-Puente, A. Acevedo-Marrero y E.A. Sánchez-Valdivieso 10
- Impacto de la variabilidad de la hemoglobina glucosilada en la función renal de enfermos insulino dependientes
S. Pereira, J. Barros, A. Salgueiro, N. Cardoso, M. Esteves, J. Salomão, D. Silva y A. Duarte 15

Artículos de revisión

- Concepción innovadora para la organización del trabajo educativo del tutor en la carrera de Medicina
S. Socarrás Sánchez y M. Díaz Flores 20
- El arte de la evasión, fuente de nuevos fármacos
I. Pallardo Fernández 28
- El espino blanco, en el corazón de la salud
I. Pallardo Fernández 35
- Los sacrificios humanos entre los aztecas. Un contexto de poder, mito y religión
H.L. Ocaña-Servín, H.M. Tlatoa-Ramírez, J. Jaimes-García, M.A. Karam-Calderón, A. García-Rillo, M.E. Arceo-Guzman y M.L. Pimentel-Ramírez 42
- Estrategia de superación profesional dirigida al entrenador para la promoción de una cultura de salud
J.E. Chila Velásquez, R. Julien de Chila e I. Font Rodríguez 46

Espacio académico estudiantil

- Productos finales de glicación avanzada en la enfermedad cardiovascular como complicación de la diabetes
L. Díaz-Casasola y D. Luna-Pichardo 52

Efemérides

- De porqué el amor es una enfermedad
A.G. Pineda Terán 58



Contents

Editorial

- The global challenge against *Aedes aegypti* and viral transmissions
A.C. Hinojosa-Juárez 1

Original articles

- Determination of isoquinoline alkaloids in extracts of *Chelidonium majus* L.
using emulsion liquid membrane extraction and GC/MS
Z. Guo, H. Su, R. Cai and X. Ma 3
- Level of knowledge on breast self-examination amongst 20 to 59-year-old women
*M.A. Cancela-Ramos, J.M. Contreras-Hernández, M. Phinder-Puente,
A. Acevedo-Marrero and E.A. Sánchez-Valdivieso* 10
- The impact of glycemic variability in the progression of renal disease in diabetic
patients treated with insulin therapy
*S. Pereira, J. Barros, A. Salgueiro, N. Cardoso, M. Esteves, J. Salomão, D. Silva
and A. Duarte* 15

Review articles

- Novel concept for organising the educational tasks of the tutor in the Medical
degree
S. Socarrás Sánchez and M. Díaz Flores 20
- The art of evasion, source of new drugs
I. Pallardo Fernández 28
- Hawthorn, at the heart of health
I. Pallardo Fernández 35
- Human sacrifice among the Aztecs. A context of power, myth and religion
*H.L. Ocaña-Servín, H.M. Tlatoa-Ramírez, J. Jaimes-García, M.A. Karam-Calderón,
A. García-Rillo, M.E. Arceo-Guzman and M.L. Pimentel-Ramírez* 42
- Professional development strategy directed at the trainer for the promotion of a
health culture
J.E. Chila Velásquez, R. Julien de Chila and I. Font Rodríguez 46

Student academic area

- Advanced glycation end products in cardiovascular disease as a complication of
diabetes
L. Díaz-Casasola and D. Luna-Pichardo 52

Events

- Why love is disease
A.G. Pineda Terán 58



Medicina e Investigación

www.elsevier.es/rmi



EDITORIAL

El reto mundial contra el *Aedes aegypti* y sus transmisiones virales



The global challenge against *Aedes aegypti* and viral transmissions

El planeta se encuentra experimentando un cambio climático a gran escala, cambio que ha favorecido el aumento del nivel del mar, de la temperatura de los océanos, de la intensidad de los huracanes, de los ciclones, de las tormentas, de la deforestación, del traslado de plantas o de animales, aunado al importante transporte aéreo de los seres humanos, en conjunto ha creado las condiciones adecuadas para que el vector *Aedes aegypti* (*A. aegypti*) sea el transmisor de 3 virus: el virus del dengue, de *chikungunya* y de Zika, causantes de episodios epidémicos de enfermedades, cada vez más preocupantes, de las que en esta editorial comentaremos. Disponible online: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>

En el año 2013, el escenario de transmisión de enfermedades infecciosas virales, causadas principalmente por el culicido de las tribus *Aedini*, *Aedes* y, particularmente, sus especies *A. aegypti* ha cambiado significativamente y, hasta ese año, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) habían reportado un total de 2.386.836 casos de dengue en América. En el año 2014, gracias a la gran movilidad en la región, se empezaron a reportar casos en diferentes países, muchos de los cuales tenían ya las condiciones ecoepidemiológicas idóneas para la transmisión, no solo de dengue sino también de *chikungunya*. A finales de ese año, Francia notificó 2 casos autóctonos, confirmados mediante pruebas de laboratorio en la parte francesa de la isla caribeña de San Martín. Este fue el primer brote documentado de fiebre *chikungunya* con transmisión autóctona en América. Disponible online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/es/>

Desde entonces, se ha confirmado la transmisión local en más de 43 países y territorios de América, y en los 2 años posteriores ya se habían registrado 1.379.788 casos sospechosos de *chikungunya* en las islas del Caribe, los países de América Latina y los EE.UU.; en el mismo periodo se han atribuido 191 muertes a esta enfermedad. En Canadá, México y los EE.UU., en donde también se han registrado casos importados. Con todo ello, se adiciona

entonces a la endemidad del dengue y la de *chikungunya*, en muchas regiones. Es decir, *Aedes* transmite y permite la cocirculación en América de dengue y de *chikungunya*. En 2014 se contabilizaron 1.176.529 casos de dengue (el 49% menos que en 2013), pero con 1.110.034 casos de *chikungunya*. Esto significa que las especies de *Aedes* transmitieron más de 2,2 millones de casos de alguna arbovirosis en 2013 (dengue) y lo mantuvieron en 2014, con 2,2 millones también (de dengue y de *chikungunya*). El vector parece que ha sido tan eficiente para transmitir dengue como ahora *chikungunya*. Infortunadamente, el problema no termina allí. Sin aún tener bajo un verdadero control la situación con *chikungunya*, se presenta una amenaza inminente, la llegada de un tercer arbovirus, también transmitido por *Aedes*, el virus de Zika. Disponible online: <http://archivosdemedicina.com/medicina-defamilia/no-era-suficiente-con-denguey-chikungunya-llegtambinzika.pdf>

El 7 de mayo de 2015, la OPS emitió una alerta sobre el potencial de transmisión del virus de Zika en Brasil. Esto ahora se ha confirmado con la amplia propagación de la enfermedad, lo que subraya el potencial del virus de Zika a extenderse a nivel global, de forma similar al del dengue y del *chikungunya*. Si se analiza cómo se ha propagado el *chikungunya* y asume que Zika puede hacerlo en forma similar, una vez se extienda a otros países de la región, especialmente considerando lo rápido que se ha extendido dentro del territorio brasileño, en 2016 una considerable fracción de la transmisión de arbovirus por el *Aedes* será de Zika. Estas arbovirosis son entonces amenazas emergentes, por múltiples razones. Si bien dengue produce más muertes, *chikungunya* también puede conllevar a esto. *Chikungunya* a diferencia de lo que ocurre en dengue, conlleva a secuelas, a complicaciones crónicas, especialmente de importancia el reumatismo inflamatorio crónico, y el compromiso neurológico en la población pediátrica, que puede quedar con déficit neurocognitivo, con todo ello representando una importante carga de discapacidad. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2015.06.001>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mei.2016.02.001>

2214-3106/© 2016 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La directora general de la Organización Mundial de la Salud, resume los resultados de la reunión del Comité de Emergencia, convocado el día 1 de febrero de 2016, en relación con los casos de microcefalia y el síndrome de Guillain-Barré, después de examinar y comparar los datos, del reciente conglomerado de casos de microcefalia y de otros trastornos neurológicos descrito en Brasil, con el registro similar de casos de microcefalia en 2014 en la Polinesia francesa, constituye un «evento extraordinario» y una amenaza para la salud pública de otras partes del mundo.

Se consideró necesaria una respuesta internacional, coordinada para minimizar la amenaza en los países afectados y reducir el riesgo de una mayor propagación internacional. Lo cual es un reto mundial para el control del *A. aegypti* y sus transmisores virales. Disponible *online*: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/es/>

A.C. Hinojosa-Juárez

Editora

Correo electrónico: araceli.hinojosa.juarez@gmail.com



ORIGINAL ARTICLE

Determination of isoquinoline alkaloids in extracts of *Chelidonium majus* L. using emulsion liquid membrane extraction and GC/MS



Z. Guo^a, H. Su^a, R. Cai^a, X. Ma^{b,*}

^a Research Center of Physics and Chemistry Analysis, Key Laboratory of Analysis Science and Technology, College of Chemistry and Environmental Science, Baoding, China

^b College of Traditional Chinese Medicine, Hebei University, Baoding, China

Received 25 September 2015; accepted 6 October 2015

Available online 16 March 2016

KEYWORDS

Chelidonium majus L.;
Isoquinoline alkaloids;
Emulsion liquid membrane extraction;
GC/MS

Abstract Alkaloids contained in *Chelidonium majus* L. (*C. majus*) were investigated based on emulsion liquid membrane extraction followed by GC/MS. The oil-in-water emulsion was prepared using polybutadiene-styrene rubber kerosene solution as emulsifier and it is more stable than that of the oil-in-water emulsion prepared with Span 80. The key parameters affecting alkaloids membrane mass transfer rate were investigated and optimized using protopine as reference substance. The optimal emulsion liquid membrane extraction was performed through dispersing the oil-in-water emulsion in aqueous sample extracts solution at room temperature (20 °C) for 4 min with acetic acid as carrier, which gave much higher extraction efficiency insignificantly than conventional liquid-liquid extraction method. Complete separation of nine alkaloids was achieved within only 4 min. A comparison was made of alkaloids from the same *C. majus* sample in two models: one was the raw and other had undergone an acid bath as the processed sample. The result showed that the alkaloid content in the raw sample is more than that of the processed sample. It means that the content of alkaloid containing in *C. majus* will be decrease when the raw *C. majus* has been processed.

© 2016 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

PALABRAS CLAVE

Chelidonium majus L.;
Alcaloides de isoquinolina;

Determinación de los alcaloides de isoquinolina en extractos de *Chelidonium majus* L. utilizando emulsión extracción de membrana líquida y GC/MS

Resumen Un método simple basado en emulsión por extracción de membrana líquida seguido por GC/MS fue desarrollado para la cuantificación de alcaloides en *Chelidonium majus* L. (*C. majus*). La emulsión de aceite en agua se preparó utilizando caucho de polibutadieno-estireno.

* Corresponding author. Tel.: +86 0312 5079385; fax: +86 0312 5079525.
E-mail address: ma.xiaoli@163.com (X. Ma).

Emulsión por extracción de membrana líquida; GC/MS

La solución de queroseno como emulsionante fue más estable que la emulsión de aceite en agua preparada con Span 80. Se investigaron los parámetros clave que afectan a la velocidad de transferencia de los alcaloides a través de la membrana, y se optimizó el uso de protopina como sustancia de referencia. Se realizó la óptima emulsión por extracción de membrana líquida a través de la dispersión de la emulsión de aceite en agua en extractos de solución de muestras acuosas a temperatura ambiente (20 °C) durante 4 min con ácido acético como portador, lo que otorgó una mayor eficacia a la extracción que el método de extracción líquido-líquido convencional. La separación completa de 9 alcaloides se logró en tan solo 4 min. Se realizó una comparación de los 2 métodos de extracción de los alcaloides de la misma muestra de *C. majus*: uno fue en crudo y otro se sometió a un baño de ácido como la muestra procesada. El resultado mostró que el contenido de alcaloides en la muestra cruda es mayor que el que contiene la muestra procesada. Esto significa que el contenido de alcaloide en *C. majus* será menor cuando la muestra en crudo haya sido procesada.

© 2016 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Chronic inflammations are known to be responsible for the pathogenesis of many chronic diseases including asthma, rheumatoid arthritis, septic shock, multiple sclerosis, Parkinson's, Alzheimer's diseases and other allergic diseases such as colon cancer.¹⁻³ Antibiotics have little effect on the chronic inflammations. One of the alternatives is to seek novel anti-inflammatory agents in herbal drug plants. During a screening on to find candidates, *Chelidonium majus* L. (*C. majus*) has exhibited considerable inhibitory activity in its methanol extract. With being anti-inflammatory, anti-microbial, antiviral, antispasmodic activities, antifungal and fungistatic effects, the *C. majus* extracts have been reported to control several diseases including dermatoses, liver and gastrointestinal disorders, gastric ulcer, fight fever and treating traumatic injuries and various types of carbuncle, stopping bleeding, relieving pain, alleviating swelling⁴⁻⁸ and parasitic infections in human and animals.⁹⁻¹¹

C. majus or Greater celandine belongs to the Papaveraceae family, also named as Shanhuanglian, niujinhua, babujin, duanchangcao and xionghuangcao in Chinese, is a herbaceous perennial plant throughout the world including Asia, Europe, Northwest Africa and North America.¹² The main chemical components of *C. majus* are alkaloids, flavonoids, and phenolic acids,¹³ in which isoquinoline alkaloids are considered as mainly pharmacological effective component^{14,15} and in general, have been as indices for estimation of quality of *C. majus*. Although the *C. majus* is used as traditional folk medicine for the treatment of diseases with long history, it is also one of potentially hepatotoxic herbs when being used at relatively high concentration, leading an herb induced liver injury.^{16,17,7}

The chemical screening and characterization of extracts is conducted by liquid chromatography (LC), gas chromatography (GC) or capillary electrophoresis (CE) techniques coupled with mass spectrometer (MS) or other different detectors, providing a great deal of preliminary information about the content and nature of constituents.^{12,18-21}

Gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC/MS) is one of the most powerful tools for natural products analysis.²²⁻²⁴ With the equipped capillary column, GC/MS has advantages of high separation efficiency, low detection limit and identification easy.²⁵⁻²⁷

Generally, the isolation of bioactive compounds from bio-matrix requires a preliminary fractionation, and thus, a cleanup pretreatment of herbal drug plants is needed prior to GC/MS analysis. In recent years, the emulsion liquid membrane extraction (ELME) has been proven to be a powerful sample extraction technique,^{28,29} which can give a channel for the feed phase to the trip phase for weak alkaline organic compound, and thus, alkaloids in herbs can be enriched from its extracts. Separation of alkaloids from traditional Chinese medicines (TCMs) using ELME, as was done in the current study, provides a discriminating benefit with respect to attractant analysis. It is known that at least some of the alkaloids will be transferred to strip phase. The use of ELME is believed to allow for preferential concentration of attractive compounds while minimizing collection of organic impurities.^{30,31} However, ELME suffers from the emulsion instability, which limits its applications at a broader scale. To overcome the emulsion instability, the alternative was added some polymeric compounds to the organic phase in preparation of emulsion, which was considered as a good way for improvement of emulsion stability.³¹

Our previous works have been the focus of attention for developing new analytical methodology for the use of GC/MS combining a sample pretreatment to determine the alkaloids in plants.³²⁻³⁹ In the present work, a simple and rapid method based on ELME followed by GC/MS was developed for the simultaneous identification and determination of isoquinoline alkaloids in *C. majus*. The emulsion for pretreatment of *C. majus* extracts was prepared by adding rubber additive as emulsifier instead of Span 80 and its superiority over conventional emulsion for the extraction of isoquinoline alkaloids from *C. majus* was investigated and demonstrated.

Experiments comparing ethanol extracts from the crude and processed *C. majus* have been briefly discussed in the literature. This method of pretreatment was reported to provide more material than extraction of alkaloids from TCMs. The purpose of this manuscript is to report the identities of alkaloids that are contained in crude and processed *C. majus* and then analyzed using the method described by us in a previous paper.³² The results reported herein provide the foundation for the next manuscript in this series, in which a comparison is made of alkaloids content from the crude and processed same TCMs sample for which alkaloids has a markedly different content.

Experimental

Materials and chemicals

C. majus L. (dried) was purchased from herbal medicine market (Anguo, Hebei, China) and identified with their voucher numbers. The protopine reference standard was purchased from Shanghai Yuanye Bio-Technology Co., Ltd. (Shanghai, China). Matrine was purchased from Chinese control of pharmaceutical and biological products (Beijing, China). Acetone of HPLC grade was supplied by Beijing RUIZHIX Technology Company (Beijing, China). The solvents and other commercial-grade reagents were obtained from local distributors. Kerosene (boiling point range of 200–240 °C) and butadiene styrene rubber (BR9000) were obtained from manufacturers (Yanshan, Beijing). The water used in the experiments was doubly distilled water prepared in our laboratory.

Samples treatment

The sample of *C. majus* was divided two group, one was undergone a processing drug and other was not. The processing drug was performed with being soaked raw *C. majus* in HCl solution (2 mol/L) for 1 h and dried in the air. Both samples were extracted with ethanol aqueous solution (60%) in Soxhlet extractor until the sample extracted solution colorless. After ethanol was recovered, two samples extracts solutions (50 mL) were obtained, marked E1 for raw *C. majus* sample and E2 for processed *C. majus* sample.

Emulsion extraction of alkaloids

The preparation procedural details of the emulsion employed to extract alkaloids were described in the reference.³² A volume of 7 mL 0.1 M H₂SO₄ was added to 13 mL the membrane phase (kerosene and rubber emulsifier) and 0.4 mL carrier (36% of acetic acid) in a 25 mL beaker and the mixture was vortexed (WX500CY, Weiyu, Shanghai, China) at 10,000 rpm for several min, before obtaining about 20 mL fresh water in oil (W/O) emulsion. The feed phase was prepared through diluting the sample solution E1 or E2 with water 2-fold and adjusting pH 12 with NaOH solution (9.8%), respectively. The fresh emulsion (10 mL) was dispersed in the feed phase (40 mL) forming a water-oil-water (W/O/W) emulsion for the extraction of alkaloids under magnetic stir (150 rpm).

After emulsion extraction, the emulsion was separated and demulsified. The resulting demulsification product strip phase solution was basified using 9.8% aqueous NaOH and then were extracted with methylene dichloride (3 × 3 mL). The organic solvent in extracts was evaporated under N₂ blow and the dried extracts were dissolved in 10 mL of acetone of HPLC grade in glass vials. The final products for GC/MS analysis were limpid.

Liquid–liquid extraction (LLE)

Samples solution E1 or E2 (approximately 20 mL) was mixed with 20 mL of hydrochloric acid solution (2 mol/L). After refluxed under heating for 1 h, the mixture was defatted using methylene dichloride (3 × 15 mL). Next, the aqueous layer was collected and basified to pH 12 using 9.8% aqueous NaOH solution and then was extracted using methylene dichloride (3 × 20 mL). The organic solvent in extracts was evaporated under N₂ blow and the dried extracts were dissolved in 10 mL of acetone of HPLC grade in glass vials. The final products for GC/MS analysis were limpid.

GC/MS apparatus and measurement conditions

Chromatographic separation was performed using an Agilent 6890N GC system equipped with a fused silica capillary column (DB-5MS UI, length: 30 m, i.d.: 0.32 mm, film thicknesses: 0.5 μm). The carrier gas was Helium at a constant flow-rate of 1 min⁻¹. The column temperature program was 50 °C, held for 1 min, then increased at 40 °C min⁻¹ to 200 °C, and was further increased at rate 4 °C min⁻¹ to 280 °C, finally, held for 10 min. The injections (1 μL each) were of the split mode (10:1) with the injector and interface line temperature set at 260 and 280 °C, respectively. The GC was coupled to a 5975C MS. The measurement was operated in positive electron impact (EI) ionization mode at 70 eV; EM voltage was 1423 V. The temperature of ion source and quadrupole was 230 °C and 150 °C, respectively. The mass spectra were obtained in a full scan mode (33–550 amu) at 0.25 s/scan scan rate.

Calibration was performed using the standard stock solution (STD) and one working solution made from the STD with its dilution. The STD of protopine was dissolved 10 mg of protopine in the mixture of acetone (HPLC) and methylene dichloride (8:2, v:v). Reference standard solution (200 mg/L) of matrine was prepared in water containing 40 mg of matrine in a 200 mL of volumetric flask.

A series of working standard solutions were prepared by dilution of the STD of protopine with acetone (HPLC). All the solutions were stored at –20 °C until use. Prior to injection, the solutions were each added 50 μL of the matrine reference standard.

The calibration curve was made by plotting the ratio of peaks area of the analyte protopine to matrine in function of the injected mass of the analyte. The correlation coefficient (*R*²) of the calibration curve was between 0.99713.

$$y = 0.12841 + 1.4244 \times x$$

where y was the concentration of solution and x was the ratio of peaks area of the analyte protopine to matrine.

Results and discussion

Effect of emulsification time

Stability of a prepared W/O emulsion is one of the most important factors impacting the extraction efficiency. Breakage of emulsion nullifies the separation efficiency by transferring back of the separated solute to the feed phase. Our recent work has emphasized a stable W/O emulsion can be prepared using a rubber emulsifier instead of Span 80.⁴⁰ The most important factors governing the emulsion stability were studied. These factors involve emulsification speed and time, strip phase pH, emulsifier concentration and volume ratio of the strip aqueous phase to organic phase etc. Extending emulsification time, the W/O emulsion prepared with rubber emulsifier is obvious consistence, which affect the permeation process.

Experiments were conducted in the light of "Emulsion extraction of alkaloids" section described with emulsification time from 2 to 4 min. Content of protopine per gram *C. majus* (CPC) extracted by this method was regarded as the assessment for assessing the effect of emulsification time on mass transfer rate.

Quantification employed external standard method using matrine as reference substance with different concentration of protopine. The standard curve of protopine was achieved by measuring the ratio of two peaks areas as a function of the concentration of protopine solution, which showed a linear relationship with a good correlation coefficient in the protopine concentration range from 2 to 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($y = 0.12841 + 104244x$, $R^2 = 0.9971$). Each experiment was performed at least triplicates and the mean values were calculated.

The effect of emulsification time shows that the CPC is increased with emulsification time increased from 2 to 3 min and decreased for further increase in emulsifying time to 4 min (Fig. 1). For insufficient emulsification time (<3 min), the effect of coalescence was great because the droplets have a large size, which leads to their coalescence. In contrast, for a long emulsification time, the breakage plays a role because of high internal shearing conducive to a very high number of small droplets by volume unit. This increases collision frequency between small droplets conducting to emulsion breakage. Therefore, an emulsification time of 3 min was taken as the optimum for further studies in the following experiments.

From Fig. 1, whatever the emulsification time was used, an abnormal CPC decrease with increase of extraction time beyond 4 min was observed. This phenomenon was also observed in our previous similar work extracting DL-anabasine from *Alangium platanifolium* root.³² The CPC decrement caused by extending extracting time is not clear yet. Fortunately the decrement is not a fatal fault because the most target compounds can be transferred within 4 min. In the other ward, a 4 min of extracting time is long enough for an emulsion extraction and the abnormal mass transport can be avoid as long as limiting the extracting time in 4 min.

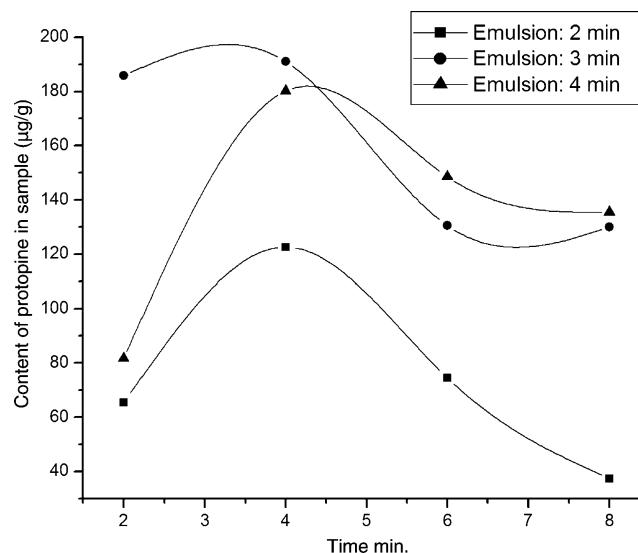


Figure 1 Effects of emulsification time on the extraction protopine. Experimental conditions – emulsions: volume ratios of rubber emulsifier to kerosene to internal strip phase (0.1 M sulfuric acid aqueous solution) are 1:12:7; emulsification speed is 10,000 rpm; *C. majus* alcohol extracts aqueous solution (pH 12) is feed phase; 10 mL of the emulsion is dispersed 40 mL the feed phase for 4 min at 150 rpm of magnet stirring speed.

Effects of pH of the strip phase on mass transfer rate

The strip aqueous solution pH effect of mass transfer rate was studied because increasing acidity of the strip phase should not always contribute to analyte mass transfer rate according to the present literatures.^{14,41,42} For this purpose 0.05, 0.1 and 0.5 M sulfuric acid aqueous solution were prepared as the strip phase and *C. majus* extracts as the feed phase. The CPC at three different sulfuric acid concentrations was shown in Fig. 2, which showed that the order of transfer protopine amount at different sulfuric acid concentrations was $0.05 < 0.5 < 0.1 \text{ M}$, indicating that the solution of increasing acidity of strip phase for enhancing the mass transfer rate would be not always available. The reason should refer stability of the emulsion, because the stronger acid solution as the strip phase would lead to the W/O/W emulsion instability.

Selection of carrier

According to the mechanism of emulsion extraction,⁴¹ with addition of organic acid as carrier in the membrane phase should be the benefit of alkaloid mass transfer rate. The reactions of dissociated alkaloid anion A^+ and the organic acid carrier CH in two interfaces of oil and water are



The effect of carrier was investigated using three of polar organic compounds as carrier according to their polarity order: acetic acid > metacresol > octanoic acid, *C. majus*

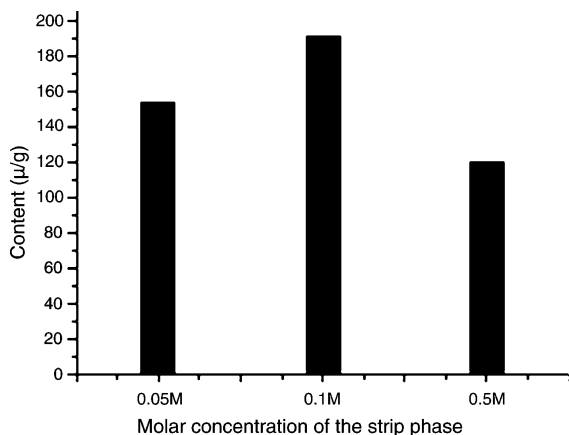


Figure 2 Effects of concentration of sulfuric acid aqueous solution in the strip phase on the ELME protopine efficiency. Experimental conditions – emulsions: volume ratios of rubber emulsifier to kerosene to internal strip phase are 1:12:7; emulsification speed is 10,000 rpm; *C. majus* alcohol extracts aqueous solution (pH 12) is feed phase; 10 mL of the emulsion is dispersed 40 mL the feed phase for 4 min at 150 rpm of magnet stirring speed.

extracts as the feed phase and the CPC also as the assessment.

Experiments comparing the CPC extracted without added carrier in the membrane phase, as shown in Fig. 3, the CPC was increased as acetic acid added and decreased, however, when metacresol and octanoic acid as carrier added in the membrane phase. The decrease of CPC was agreed with the decrease of the used carrier polarity. Increase in the CPC corresponds to increased diffusion of solute carrier complex across the membrane. Among all three carriers, acetic acid has the strongest polarity. Therefore, it can increase the protopine's concentration at the interface, providing a CPC increase. However, the carriers like metacresol and octanoic acid are the weaker polar compounds than acetic acid and hence an inhibition of ion exchange of solute carrier

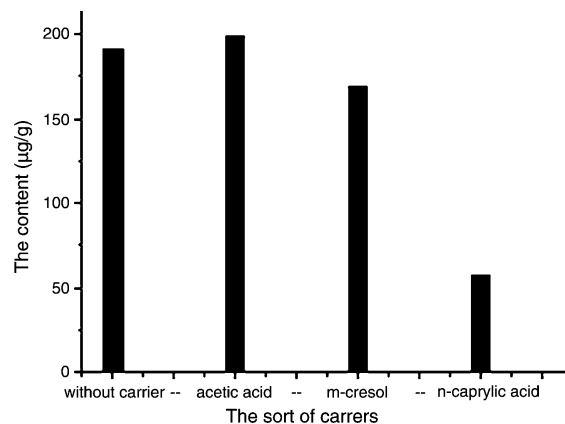


Figure 3 Effects of different carriers on the ELME protopine efficiency. Experimental conditions – 0.4 mL of carrier was added to 13 mL of the organic phase as membrane phase; volume ratios of the membrane phase to strip phase (0.1 M sulfuric acid aqueous solution) is 13.4:7; emulsification speed is 10,000 rpm; *C. majus* alcohol extracts aqueous solution (pH 12) is feed phase; 10 mL of the emulsion is dispersed 40 mL the feed phase for 4 min at 150 rpm of magnet stirring speed.

complex across the interfaces of oil and water providing the CPC decrease. Therefore, it appears that there is a limit to the carrier polarity that will give significant increase in the extraction rate, probably as a result of the equilibrium of the ion exchange reaction.

Extraction of alkaloids

The above ELM individual optimization was employed for the extraction of alkaloids from *C. majus* extracts. A total ion chromatogram (TIC) of *C. majus* alkaloids extracted by emulsion, acquired in EI mode, is presented in Fig. 4. The peak numbers represent the elution order of identified peaks. Analysis using the methods employed here resulted in chromatograms that contained as many as 36 discernible

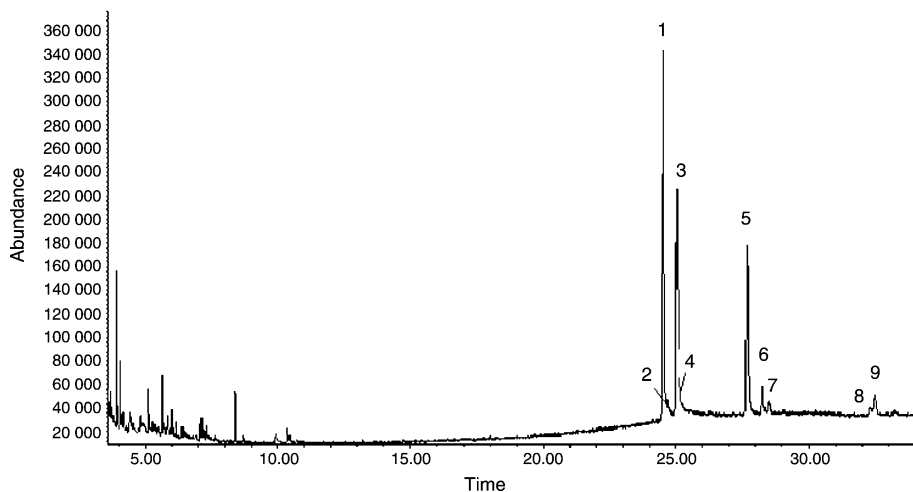


Figure 4 Chromatogram of *C. majus* alcohol extracts. Experimental conditions is the same as the described in caption of Fig. 3 peak 1: stylopine, peak 2: dihydroberberine, peak 3: chelidonine and protopine, peak 4: dihydrosanguinarine, peak 5: dihydrochelerythrine, peak 6: fumariline, peak 7: 6-acetyldihydrochelerythrine and peak 8: 6-acetyldihydroavicine.

Table 1 Alkaloids present or suspected present from extraction of *C. majus* using emulsion liquid membrane.

Peak no.	Alkaloids	Molecular formula and matching degree	Retention time (min)	^a Content (µg/g)
1	Stylopine	C ₁₉ H ₁₇ NO ₄ 98	24.514	265
2	Dihydroberberine	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄ 95	24.67	9.1
3	Chelidonine	C ₂₀ H ₁₉ NO ₅ 99	25.038	^b 191
4	Protopine	C ₂₀ H ₁₉ NO ₅ 99	25.051	
5	Dihydrosanguinarine	C ₂₀ H ₁₅ NO ₄ –	27.671	156
6	Dihydrochelerythrine	C ₂₁ H ₁₉ NO ₄ 74	28.267	25.6
7	Fumariline	C ₂₀ H ₁₇ NO ₅ 30	28.498	11
8	6-Acetyldihydrochelerythrine	C ₂₄ H ₂₃ NO ₅ 53	32.316	5
9	6-Acetyldihydroavicine	C ₂₃ H ₁₉ NO ₅ –	32.483	22.7

–, Manual interpretation was used according to a specific EI fragmentation pattern and its molecular mass.

^a Qualification of the alkaloids in *C. majus* is performed using protopine as reference compound through calculation of their relative ratio of chromatogram peak area to protopine peak.

^b The peaks observed in the chromatograms were not separated.

peaks. Of these, 9 alkaloids identifications were made by matching sample mass spectra with those of the NBS library in varying degrees of certainty. They are labeled by number on the chromatogram. As seen in Fig. 4, the alkaloids of peaks were not wholly eluted prior to 20 min and 3# peak should be correspond to both alkaloids chelidonine and protopine, which were not distinguished through their chromatogram behavior but they can be distinguished from their mass spectra. The peak numbers in Fig. 4 correspond to those listed in Table 1.

It reported that over 20 different *C. majus* alkaloids were identified and main alkaloids are benzylisoquinolines.¹⁴ But here only 9 sort of the alkaloids were separated and identified. The reason should be from the dried and aged *C. majus* sample.

In order to illustrate the efficiency of the method employed here, same the sample was extracted by liquid-liquid extraction (LLE) method for comparing their extraction efficiency. The *C. majus* sample was divided into two groups, one group was the crude and the other was immersed in 2 M of hydrochloric acid solution for 1 h prior to extraction, calling the former raw sample and the later processed sample.

Protopine was also selected as the reference analyte for assessing the extraction efficiency because it was second main alkaloid content eluted in chromatogram (Fig. 4). Table 2 shows the separation efficiency achieved by ELME and LLE. Horizontal comparison from Table 2, it is observed that the CPC extracted by ELME is about 1.4 time to that by LLE, indicating the method described is more efficiency than

LLE in extraction of alkaloids. Column comparison, the CPC extracted from the raw sample is also about 1.4 times to that from the processed sample, indicating the some alkaloid content lost as *C. majus* undergo a process of acid bath. The alkaloid content lost can be evaluated as an alkaloid dissolved in acid bath process. In other ward, a part of alkaloids content in *C. majus* can be removed through acid bath sample.

Conclusion

An available and reliable method based on ELM combined with GC/MS was developed for the extraction of alkaloids from *C. majus*. The operational conditions here for an excellent stability of the W/O emulsion prepared with rubber emulsifier was emulsification time 3 min at 10,000 rpm stirring speed. The organic phase was kerosene with rubber emulsifier (1:15.25, v:v), acetic acid (36%) as carrier. The strip phase was 0.1 M of sulfuric acid aqueous solution and the volume ratio of strip phase to organic phase was 3/7.

At the optimum experimental conditions, the emulsion extraction time should be limited within 4 min. Total of 9 alkaloids were separated and identified from the dried *C. majus* using the present method. Of them, the most content of alkaloid was stylopine and second content was chelidonine and protopine. The content of alkaloids would be partly consumed as *C. majus* sample was underwent an acid bath process. In comparison with currently LLE method, the content of protopine per gram *C. majus* extracted by the ELME is 1.4 time to that by LLE and hence the present method offers an effective way for analysis of alkaloids in *C. majus*.

Funding

No financial support was provided.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Table 2 The content of protopine per gram *C. majus* extracted by ELM or LLE.

Sample of <i>C. majus</i>	Extraction method	
	ELM	LLE
Raw	191.0	134.6
Processed	141.0	99.2

Experimental conditions are the same as described in caption of Fig. 3.

References

- Heiss E, Herhaus C, Klimo K, et al. *J Biol Chem*. 2001;276:32008.
- Kundu JK, Surh YJ. *Mutat Res*. 2008;659:15.
- Palladino MA, Bahjat FR, Theodorakis EA, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2:736.
- European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Final assessment report on *Chelidonium majus* L., herba, EMA/HMPC/369801/2009; 2011, September.
- Orvos P, Virág L, Tálósi L, et al. Hohmann effects of *Chelidonium majus* extracts and major alkaloids on hERG potassium channels and on dog cardiac action potential – a safety approach. *Fitoterapia*. 2015;100:156–65.
- Nawrot R, Zauber H, Schulze WX. Global proteomic analysis of *Chelidonium majus* and *Corydalis cava* (Papaveraceae) extracts revealed similar defense-related protein compositions. *Fitoterapia*. 2014;94:77–87.
- Gilca M, Gaman L, Panait E, et al. *Chelidonium majus* – an integrative review: traditional knowledge versus modern findings. *Forsch Komplementmed*. 2010;17:241–8.
- Feng RZ, Lian WY, Fu GX, et al. Chemical classification and resource utilization of tribe Chelidoniaceae (Papaveraceae). *Acta Phytotaxon Sin*. 1985;23:36–42.
- Yao J, Li X, Shen J, et al. Isolation of bioactive components from *Chelidonium majus* L. with activity against *Trichodina* sp. *Aquaculture*. 2011;318:235–8.
- Wang GX, Han J, Zhao LW, et al. Anthelmintic activity of steroidal saponins from *Paris polyphylla*. *Phytomedicine*. 2010;17:1102–5.
- Liu Q, Liu YJ, Guo ML, et al. *Talanta*. 2006;70:202–7.
- Lei Q, Zhao X, Xu L, et al. Chemical constituents of plants from tribe Chelidoniaceae and their bioactivities. *Chin Herb Med*. 2014;6:1–21.
- Borghini A, Pietra D, di Trapani C, et al. Data mining as a predictive model for *Chelidonium majus* extracts production. *Ind Crops Prod*. 2015;64:25–32.
- Barnes J, Anderson LA, Philipson JD. *Herbal medicines*. 3rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2007. p. 136–45.
- Rey JP, Levesque J, Pousset JL. Analytical studies of β -stylopine in *Chelidonium majus* L. using high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A*. 1993;641:180–3.
- Teschke R, Glass X, Schulze J. Herbal hepatotoxicity by Greater Celandine (*Chelidonium majus*): causality assessment of 22 spontaneous reports. *Regul Toxicol Pharm*. 2011;61:282–91.
- Kim DH, Lee JH, Park S, et al. 6-Acetyl-5,6-dihydroanguinarine (ADS) from *Chelidonium majus* L. triggers proinflammatory cytokine production via ROS–JNK/ERK–NF κ B signaling pathway. *Food Chem Toxicol*. 2013;58:273–9.
- Suchomelová J, Bochořáková H, Paulová H, et al. *J Pharm Biomed Anal*. 2007;44:283–7.
- Gu Y, Qian DW, Duan JA, et al. *J Sep Sci*. 2010;33:1004–9.
- Kulpa M, Bragina O, Kogerman P, et al. Capillary electrophoresis with led-induced native fluorescence detection for determination of isoquinoline alkaloids and their cytotoxicity in extracts of *Chelidonium majus* L. *J Chromatogr A*. 2011;1218:5298–304.
- Luo X, Chen B, Yao S. *Chromatographia*. 2004;60:347–51.
- Cortes N, Alvarez R, Osorio EH, et al. Alkaloid metabolite profiles by GC/MS and acetylcholinesterase inhibitory activities with binding-mode predictions of five Amaryllidaceae plants. *J Pharm Biomed Anal*. 2015;102:222–8.
- Claveria LT, Berkov S, Codina C, et al. Metabolomic analysis of bioactive Amaryllidaceae alkaloids of ornamental varieties of *Narcissus* by GC–MS combined with k-meanscluster analysis. *Ind Crops Prod*. 2014;56:211–22.
- Bazaoui A, Bellimam MA, Soulaymani A. Nine new tropane alkaloids from *Datura stramonium* L. identified by GC/MS. *Fitoterapia*. 2011;82:193–7.
- Chun MH, Kim EK, Yua SM, et al. GC/MS combined with chemometrics methods for quality control of *Schizonepeta tenuifolia* Briq: determination of essential oils. *Microchem J*. 2011;97:274–81.
- Gherman C, Culea M, Cozar O. Comparative analysis of some active principles of herb plants by GC/MS. *Talanta*. 2000;53:253–62.
- Peng C, Zhang T, Zhao G, et al. Analysis on fat-soluble components of sinapis semina from different habitats by GC–MS. *J Pharm Anal*. 2013;3:402–7.
- Lee SC. Purification of xylose in simulated hemicellulosic hydrolysates using a two-step emulsion liquid membrane process. *Bioresour Technol*. 2014;169:692–9.
- Lee SC, Lee HK. Development of an emulsion liquid membrane system for extraction of a neutral species. *J Membr Sci*. 2005;264:13–9.
- Jayasinghe C, Gotoh N, Wada S. Pro-oxidant/antioxidant behaviours of ascorbic acid, tocopherol, and plant extracts in *n*–3 highly unsaturated fatty acid rich oil-in-water emulsions. *Food Chem*. 2013;141:3077–84.
- Skelland AHP, Meng XM. *J Membr Sci*. 1999;158.
- Guo Z, Su H, Cai R, et al. Extraction of β -anabasine from *Alangium plataniifolium* root using an emulsion liquid membrane. *Anal Methods*. 2015;7:1860–5.
- Guo Z, Zhang L, Song C, et al. Molecularly imprinted solid-phase extraction of matrine from radix *Sophorae tonkinensis*. *Analyst*. 2011;136:3016–22.
- Guo Z, Song C, Zhang L, et al. Extraction matrine from Radix *Sophorae Tonkinensis* by non-supported liquid membrane extraction technology. *Arab J Chem*. 2011, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.02.028>.
- Guo Z, Guo T, Guo M. Preparation of molecularly imprinted adsorptive resin for trapping of ligustrazine from the traditional Chinese herb *Ligusticum chuanxiong* Hort. *Anal Chim Acta*. 2008;262:136–43.
- Guo Z, Wang L, Song C, et al. Extraction of nicotine from local tobacco using double-supported liquid membranes technique. *J Membr Sci*. 2010;356:105–9.
- Tian S, Guo Z, Zhang X, et al. Synthesis of molecularly imprinted co-polymers for recognition of ephedrine. *Anal Methods*. 2013;5:5179–87.
- Guo Z, Cai R, Su H, et al. Alkaloids in processed rhizoma corydalis and crude rhizoma corydalis analyzed by GC/MS. *J Anal Methods Chem*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/281342>.
- Guo Z, Wu X, Dong J, et al. Electrospun nanofibers prepared using polystyrene (PS) with polymeric additive for the determination of nicotine in cigarette mainstream smoke. *Anal Methods*. 2014;6:6755–61.
- Dong JJ, Guo ZF [Master thesis] Study on the improvement of the stability of emulsion liquid membrane and extraction of alkaloids. China: Hebei University; 2014.
- Patnaik PR. Liquid emulsion membranes: principles, problems and application in fermentation processes. *Biotechnol Adv*. 1995;13:175–208.
- Sahoo GC, Dutta NN. Studies on emulsion liquid membrane extraction of cephalixin. *J Membr Sci*. 1998;145:15–26.



ARTÍCULO ORIGINAL

Nivel de conocimiento sobre autoexploración mamaria en mujeres de 20 a 59 años de edad



M.A. Cancela-Ramos, J.M. Contreras-Hernández, M. Phinder-Puente, A. Acevedo-Marrero y E.A. Sánchez-Valdivieso*

Departamento de Investigación, Licenciatura en Médico Cirujano, Universidad Cristóbal Colón, Boca del Río, Veracruz, México

Recibido el 4 de octubre de 2015; aceptado el 6 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 17 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Nivel de conocimiento;
Cáncer de mama;
Autoexploración;
Información de salud

Resumen

Introducción: El cáncer de mama es el más frecuente tumor maligno, registrándose cada año 1.38 millones de nuevos casos a nivel mundial. Es de vital importancia que las mujeres tengan un alto grado de conocimiento sobre la técnica correcta en autoexploración para la detección precoz del cáncer y así reducir los índices de mortalidad.

Material y método: Estudio transversal analítico, en el cual se aplicó una encuesta a 89 mujeres en el Instituto Mexicano del Seguro Social con el fin de conocer su nivel de conocimiento sobre autoexploración mamaria. Se les preguntó edad, escolaridad, medios de información, frecuencia y momento del ciclo menstrual en el que se realizan la autoexploración o el motivo por el cual no la realizan, así como una prueba visual ilustrada conformada por 5 figuras desordenadas de los pasos correctos de autoexploración de mama indicada en la guía de prevención, tamizaje y referencia oportuna de casos sospechosos de cáncer de mama en el primer nivel de atención.

Resultados: La mayoría de las encuestadas tenía el conocimiento básico sobre la técnica pero no la forma adecuada, lo que coincide con lo publicado por otros. No se demostró una asociación con el nivel de escolaridad.

Discusión y conclusiones: Existe la necesidad de fortalecer los programas de salud dirigidos a la mujer en lo que se refiere al conocimiento de su cuerpo, principalmente en el autoexamen de mamas.

© 2016 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia: Departamento de Investigación, Licenciatura en Médico Cirujano, Universidad Cristóbal Colón Campus Calasanz, carr. Veracruz-Medellín s/n, Boca del Río, Ver., México, CP 94272, teléfono 52.229.9232950.

Correo electrónico: esasanchezv@gmail.com (E.A. Sánchez-Valdivieso).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mei.2016.01.005>

2214-3106/© 2016 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Degree of knowledge;
Breast cancer;
Self-examination;
Health information

Level of knowledge on breast self-examination amongst 20 to 59-year-old women**Abstract**

Introduction: Breast cancer is the most common malignant tumour, with 1.38 million new cases worldwide each year. It is vital that women have a high degree of knowledge about the correct technique for self-examination for the early detection of cancer in order to reduce mortality rates.

Material and methods: Cross-sectional study; 89 women were interviewed in order to determine their level of knowledge about breast self-examination. They were asked about their education level, media, frequency and timing for self-examination or why they did not self-examine. They were also given a visual test with five unordered cards from the guide for prevention, screening and time of referral of suspected cases of breast cancer in primary care.

Results: A high percentage of women showed a basic knowledge of breast self-examination but not the correct technique, which is consistent with the published findings of others. An association with the education level of women was not observed.

Discussion and conclusions: There is an increasing need to strengthen health programmes targeted at women, when it comes to knowledge of their bodies body, particularly with regard to breast self-examination.

© 2016 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de mama (CAM) femenina ocupa el primer lugar en frecuencia con cerca de 1.38 millones de casos nuevos diagnosticados cada año en el mundo. Más de medio millón mueren cada año por esta enfermedad¹. El CAM es el cáncer más común en mujeres tanto de países desarrollados como en vías de desarrollo².

En México, el CAM es uno de los desafíos más importantes para la salud de la mujer, por lo que es muy importante que estas tengan un alto grado de conocimiento sobre la técnica correcta en autoexploración mamaria (AEM) para la detección precoz, y así reducir los índices de mortalidad por este cáncer.

El CAM puede aparecer en cualquier mujer independientemente de su nivel educativo y sociocultural. El CAM es curable si se detecta tempranamente, por lo que despertar conciencia en la mujer es crucial. El pronóstico de las pacientes depende en gran medida del tamaño del tumor al diagnóstico, por lo que la AEM resulta un gran aliado en la detección temprana de esta enfermedad. En muchas mujeres, una masa mamaria indolora es frecuentemente ignorada por varios meses antes de presentarse al hospital³ con el consecuente detrimento en la sobrevivencia.

El tamizaje para la detección temprana (TDT) del CAM es el área de técnicas de protección más importante y benéfica, y se asocia con un decremento de la morbimortalidad de la enfermedad⁴. La capacidad para identificar la diferencia entre mamas normales y anormales, el conocimiento de saber qué buscar y cuál es el tiempo apropiado para el TDT puede ayudar a detectar el CAM precozmente.

Se ha establecido que el TDT constituye la mejor defensa contra la morbimortalidad del CAM⁵ y se recomienda la AEM como una de las prácticas de TDT del CAM (*American Cancer Society* y *National Cancer Institute*). Los métodos aceptados para TDT del CAM incluyen la AEM y la mastografía.

La mastografía es más cara y no es muy asequible, ya que necesita recursos financieros y de infraestructura sustanciales, y su indicación precisa se restringe a mujeres mayores de 40 años de edad⁶.

Existe controversia sobre el efecto de la AEM⁷, pero no hay suficiente evidencia para desaprobarla; es un método sencillo para descubrir cambios tempranos en el seno, no invasivo, barato, accesible y asequible para las mujeres más jóvenes y en alto riesgo⁸. Ofrece a las mujeres la oportunidad de aprender lo que es normal para ellas en sus senos y así poder reconocer cualquier cambio anatómico. Resulta entonces esencial educar a las mujeres acerca del AEM como un método de TDT de esta fatal enfermedad^{9,10}. El objetivo de este estudio fue conocer el nivel de conocimiento en una población de mujeres de 20 a 59 años de edad sobre la AEM.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal analítico, en el cual se aplicó una encuesta a mujeres derechohabientes de la Unidad Médico Familiar N.º 28 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Ciudad de Martínez de la Torre, Veracruz, con el fin de conocer su nivel de conocimiento sobre la AEM; las mujeres fueron seleccionadas mediante un muestreo no probabilístico (por conveniencia) con el criterio que compartieran características comunes, como el ser mayores de 20 años, no tener familiares de primer grado con antecedentes personales o familiares de CAM, así como no estar embarazadas. En dicha encuesta se les preguntó sobre su edad, escolaridad, medios de información de AEM, frecuencia y momento del ciclo menstrual en el que se realizan la AEM o el motivo por el cual no se la realizan, así como una prueba visual ilustrada en la misma encuesta conformada por 5 figuras desordenadas de los pasos correctos de AEM indicada en la «Guía de Práctica Clínica: prevención,

tamizaje y referencia oportuna de casos sospechosos de cáncer de mama en el primer nivel de atención» (Instituto Mexicano del Seguro Social. Diciembre de 2011), y en base a la «Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama». Se les pidió a las mujeres que indicaran la forma correcta en que se debe realizar la AEM ordenando del 1 al 5 el orden de la autoexploración, considerando 3 o más en el orden correcto como una técnica adecuada; de esta forma se evaluó la técnica personal, calificando entonces como una técnica «completa» si la entrevistada ordenó correctamente 3 o más imágenes, y tomando como incompleta o no adecuada si ordenó de forma correcta menos de 3 imágenes. Se utilizó estadística descriptiva con frecuencias, medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (rango y desviación estándar), tomando el valor de $p < 0.05$ para determinar significación entre las variables. Para calcular estos parámetros se utilizó el paquete estadístico SPSS.

Resultados

Fueron encuestadas 89 mujeres derechohabientes, con una mediana de edad de 35 años; el grupo etario más frecuente fue de 20 a 29 años (28.1%), siguiendo el de 30 a 39 años (26.96%), el de 50 a 59 años (23.6%) y el de 40 a 49 años (21.3%) (tabla 1). Según la escolaridad de la población encuestada, tenían bachillerato completo 27 mujeres (30.3%), seguido de primaria con 19.1%, secundaria con 17.97%, solo el 6.7% tenían nivel licenciatura y el 4.5% nula escolaridad (tabla 2).

Al explorar el conocimiento de las técnicas de AEM se observó que, de las 89 mujeres encuestadas, solo 74 de ellas (83.1%) refieren que conocen la técnica y 15 mujeres refieren no conocerla (16.9%) (tabla 3). En cuanto a la técnica

Tabla 1 Distribución de las derechohabientes encuestadas en relación con el grupo etario al cual pertenecían

Edad (años)	n	%
20-29	25	28.08
39-39	24	26.96
40-49	19	21.34
50-59	21	23.59
Total	89	100.0

Tabla 2 Distribución de las encuestadas según su nivel de escolaridad

Escolaridad	n	%
Nula	4	4.49
Primaria incompleta	17	19.1
Primaria completa	13	14.6
Secundaria incompleta	3	3.37
Secundaria completa	16	17.97
Bachillerato incompleto	3	3.37
Bachillerato completo	27	30.33
Licenciatura	6	6.74
Total	89	100.0

Tabla 3 Nivel de conocimiento de las técnicas de AEM entre las encuestadas

	n	%
<i>Conoce sobre la AEM</i>		
Sí	74	83.14
No	15	16.85
<i>Tipo de técnica</i>		
Adecuada	31	34.83
Inadecuada	58	65.16
<i>Fuentes de información</i>		
Médico/enfermera	63	70.78
Televisión	14	15.73
Radio	1	1.12
Otros	11	12.35

AEM: autoexploración mamaria.

Tabla 4 Momento y frecuencia con que este grupo de mujeres se realizan la AEM

	n	%
<i>Frecuencia de realización</i>		
No se lo realiza	17	19.10
Diario	6	6.74
Semanal	7	7.87
Mensual	36	40.44
Solo con síntomas	23	25.84
<i>Momento del ciclo</i>		
Antes de la menstruación	13	14.61
Después de la menstruación	28	31.46
No tiene en cuenta el ciclo	27	30.34
No lo realiza	21	23.60
<i>Relación CAM con lactancia</i>		
El CAM es menos frecuente	55	61.80
El CAM es más frecuente	10	11.24
No se relacionan	24	26.97

AEM: autoexploración mamaria; CAM: cáncer de mama.

correcta de AEM con ayuda de la prueba visual se demostró que solo el 65.2% de estas mujeres ($n = 58$) tienen una técnica adecuada de AEM; las restantes 31 mujeres (34.8%) tienen una técnica inadecuada (tabla 3). Las encuestadas refieren que han obtenido información sobre la AEM a través del personal de salud (70.8%), seguido de los medios masivos de comunicación, siendo más frecuente la televisión con 15.7%, otros con 12.4%, teniendo la radio mucho menor relevancia (1.1%) en la difusión de esta información (tabla 3).

En relación con la frecuencia con que estas mujeres se realizan la AEM (tabla 4), se observó que solo 72 de ellas se la realizan (80.9%), de las cuales la mayoría la realiza mensualmente (36 mujeres; 40.4%). Las restantes 17 mujeres (19.1%) no se realizan la autoexploración. De las mujeres que se realizan la AEM, el 31.34% de ellas lo hacen después de la menstruación, mientras que 30.34% no tiene en cuenta el día del ciclo menstrual para realizarse dicha exploración (tabla 4). La mayoría de las encuestadas (61.8%) opina que el CAM es menos frecuente en las mujeres que lactan, mientras

Tabla 5 Distribución de las mujeres que no acostumbran a explorarse según los motivos

Motivos de no exploración	n	%
Desinterés	8	8.99
Flojera	9	10.11
Ignorancia	6	6.74
Miedo	16	17.98
Olvido	47	52.81
No contestó	3	3.37
Total	89	100.0

que un 26.97% afirma que el CAM y la lactancia no se relacionan (tabla 4). El 52.8% de las encuestadas mencionan que el motivo por el cual no se exploran es el olvido, seguido por desinterés, flojera e ignorancia en 25.8%, mientras que un 17.98% no se exploran por el miedo (tabla 5).

Discusión

Está demostrado que una de las maneras más eficaces para reducir el costo de la atención de salud estriba en mantener sanos a los individuos, detectando las enfermedades en su etapa más temprana, de modo que un tratamiento oportuno evite la pérdida de años socialmente productivos y útiles. Para que los programas de detección del cáncer tengan el éxito deseado es indispensable que las mujeres conozcan la importancia del diagnóstico precoz del CAM y el impacto que este tiene en la curación y en la supervivencia a largo plazo⁸.

Este estudio demostró la necesidad de incrementar la labor educativa del personal de salud encaminada a enseñar y divulgar los procedimientos sobre la forma correcta de AEM, ya que el mayor porcentaje de las mujeres encuestadas tenía el conocimiento básico sobre la técnica pero no en la forma adecuada, coincidiendo con lo reportado por otros autores^{8,11}. En el análisis de correlación no se encontró asociación entre la práctica de la AEM y la escolaridad, ya que tanto las mujeres con un nivel básico de educación como de nivel profesional demuestran un conocimiento erróneo de la AEM, hallazgos que son similares a los reportados por Yépez-Ramírez en 2012, que evaluó la efectividad de la educación en el nivel de conocimiento de la AEM en los diferentes grupos de mujeres con grados escolares similares a los de este estudio¹². Nuestros resultados demostraron que 83.1% de las encuestadas afirmaron conocer sobre la AEM, a diferencia de estudios en donde los autores referían que la población no conocía la AEM^{6,11}. Sin embargo, de nuestras encuestadas que afirmaban conocer sobre el tema, de acuerdo a la prueba visual, solo el 34.8% demostró tener una técnica adecuada, por lo que, si bien la mayoría de las encuestadas afirman conocer sobre la técnica, el conocimiento no es el apropiado⁹.

En cuanto a las vías de información sobre la AEM, el 70.8% de las mujeres afirmaron obtener la información a través de médicos y enfermeras, similar a algunos autores¹², y a diferencia de otros, en los que los medios de difusión fueron más importantes, sobre todo a través de la televisión⁸. La periodicidad con la que se realizan la AEM fue mensualmente y tomando en cuenta el momento aconsejable que

es después de la menstruación, pues en esta fase existe menos nodularidad, esto a diferencia de otros reportes en donde las pacientes se realizaban la AEM solo ante la presencia de algún síntoma, sin tener en cuenta la fase del ciclo menstrual⁸. Está demostrado que la lactancia materna protege contra la aparición de lesiones malignas^{13,14}. Este conocimiento fue el que predominó entre las encuestadas, coincidiendo con lo encontrado por otros autores⁸.

De manera cualitativa podemos deducir que la perspectiva observada en las pacientes encuestadas respecto al tema del CAM muestra características que parten de la idiosincrasia de la población femenina en general, es decir, las mujeres consideran que la AEM es una manera fácil y práctica para detectar CAM; sin embargo, la mayoría no se explora por aspectos como el olvido (52.81%) o el miedo (17.98%), que predominan en las mujeres que saben que pueden tener CAM y por ello evitan examinarse, aun cuando saben que la AEM es la manera más fácil de detectar una tumoración y actuar de manera oportuna, hallazgo que está en concordancia con lo encontrado por otros autores^{8,12}.

Conclusiones

La mayoría de las mujeres tiene conocimientos de la AEM, pero no con la técnica correcta. No se demostró una asociación entre la práctica de AEM y el nivel de escolaridad de la mujer. La principal vía de aprendizaje fue a través del personal sanitario, pero se observa aún insuficiente. Se confirma que existe la necesidad de fortalecer los programas dirigidos a la mujer, principalmente de AEM.

Financiación

Este estudio no recibió ningún tipo de financiación.

Autoría

MACR, JMCH y EASV: concibieron el diseño de la investigación y llevaron a cabo el estudio.

EASV: preparó el primer borrador del manuscrito.

JMCH, MPP y AAM: ayudaron al diseño del estudio y ayudaron en la escritura del manuscrito.

MACR y JMCH: diseñaron el cuestionario para las entrevistas. MPP y AAM: ayudaron a concebir la investigación y ayudaron en la escritura del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no existe ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nuestros agradecimientos son dirigidos a todas aquellas personas que nos brindaron su apoyo y confianza para que esta investigación pudiera llevarse a cabo.

Referencias

1. World Health Organization: Cancer [consultado 22 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en>
2. Jernal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69–90.
3. Ohene-Yeboah M, Amaning EP. The spectrum of complaints presented at a specialist breast clinic in Kumasi Ghana. *Ghana Med J*. 2008;42:110–2.
4. Mele N, Archer J, Pusch BD. Access to breast cancer screening services for women with disabilities. *J Obstet Gynecol Neonat Nurs*. 2005;34:453–64.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Breast Cancer. Atlanta, GA USA [consultado 22 Jul 2015]. Disponible en: http://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/screening.htm
6. World Health Organization (WHO). Breast cancer: Prevention and control [consultado 22 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>
7. Martínez-Montañez OG, Uribe-Zúñiga P, Hernández-Ávila M. Políticas públicas para la detección del cáncer de mama en México. *Salud Publ Mex*. 2009;51 Supl. 2:S350–60.
8. Secginli S, Nahcivan NO. Breast self-examination remains an important component of breast health: A response to Tarrant. *Int J Nurs Stud*. 2006;43:521–3.
9. Parvani Z. Breast self-examination; breast awareness and practices of systemic review. *Professional Med J*. 2011;18:336–9.
10. Bala DV, Gameti H. An educational intervention study of breast self-examination (BSE) in 250 women beneficiaries of urban health centers of west Zone of Ahmedabad. *Healthline*. 2011;2:1–4.
11. Ospina-Díaz JM, Manrique-Abril FG, Veja NA, et al. La no realización del autoexamen de mama en Tunja, Colombia. *Enferm Glob*. 2011;10:30–40 [consultado 04 Oct 2015]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412011000300003&lng=es
12. Yépez-Ramírez D, de la Rosa AG, Guerrero-Albarrán C, et al. Autoexploración mamaria: conocimiento y perspectiva en mujeres. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc*. 2012;20:79–84.
13. Pérez ZSE, López RAL, Benítez CLA, et al. Conocimientos y comportamientos sobre factores de riesgo de cáncer de mama en un grupo de mujeres. *Rev Enfermer Univ ENEO-UNAM*. 2011;8:26–32.
14. Steiner E, Klubert D. Assessing breast cancer risk in women. *Am Acad Fam Phys*. 2008;78:1361–6.



ORIGINAL ARTICLE

The impact of glycemic variability in the progression of renal disease in diabetic patients treated with insulin therapy



S. Pereira^{a,*}, J. Barros^a, A. Salgueiro^b, N. Cardoso^a, M. Esteves^a, J. Salomão^a,
D. Silva^a, A. Duarte^a

^a Department of Internal Medicine I, Centro Hospitalar do Medio Ave, Vila Nova de Famalicão, Portugal

^b Department of Family Medicine, Unidade Saúde Familiar Santa Clara, Vila do Conde, Portugal

Received 4 October 2015; accepted 6 October 2015

Available online 18 March 2016

KEYWORDS

Diabetes Mellitus;
Glycosylated
hemoglobin;
Chronic kidney
disease;
Coefficient of
variability

Abstract

Introduction: Diabetic nephropathy is the leading cause of end-stage renal disease in Portugal. Previous studies reported that reduction of glycosylated hemoglobin (HbA1c) in patients with *Diabetes Mellitus* is associated with decreased microvascular complications, including chronic kidney disease. However, few studies reported the relation between HbA1C fluctuations and renal disease. This study aims to evaluate the relationship between fluctuations in HbA1c and renal disease progression in diabetics treated with insulin therapy.

Methods: This is a retrospective cohort study. Diabetic patients treated with insulin therapy, who were observed between January and December 2011, were enrolled for 3 years follow-up. We calculated the baseline and final follow-up estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* equation and defined patients with or without renal disease progression. Also, we examined the relationship between fluctuations in HbA1c (measured by coefficient of variability) and changes in eGFR.

Results: Of the 538 subjects enrolled, 221 completed the follow-up and were included in the study. 24% had progression in renal status and 76% maintained the eGFR. The coefficient of variability in progression group *versus* no progression group was 0.0973 *versus* 0.0812 with *p* 0.019 (with statistical significance).

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; HbA1c, glycosylated hemoglobin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* equation; DM, *Diabetes Mellitus*; NKF, *National Kidney Foundation*; BMI, body mass index; HTA, arterial hypertension.

* Corresponding author.

E-mail address: saracp86@gmail.com (S. Pereira).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mei.2016.01.006>

2214-3106/© 2016 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;
Hemoglobina
glucosilada;
Lesión renal crónica;
Coeficiente de
variabilidad

Conclusion: These data suggest that fluctuations in glycemic control are associated with kidney disease progression in diabetics treated with insulin therapy.

© 2016 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Impacto de la variabilidad de la hemoglobina glucosilada en la función renal de enfermos insulinodependientes

Resumen

Introducción: La nefropatía diabética es la principal causa de lesión renal crónica terminal en Portugal. Estudios previos reportan que la reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) en diabéticos está asociada a una disminución de las complicaciones microvasculares, incluyendo la nefropatía. A pesar de esto, pocos estudios relatan la relación entre las fluctuaciones de HbA1c y la enfermedad renal. El objetivo del estudio es evaluar la variabilidad de la HbA1c en diabéticos insulinodependientes e investigar su influencia en la función renal.

Métodos: Se procedió a la realización de un estudio retrospectivo, de diabéticos insulinodependientes seguidos en la consulta de Diabetología de un centro de Portugal, de enero a diciembre de 2011, durante 3 años. La población evaluada fue clasificada en 2 grupos: con y sin progresión de la lesión renal, de acuerdo con la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*. Se calculó el coeficiente de variabilidad de la HbA1c, que se define como la razón entre la desviación estándar de la HbA1c intrapersonal y la media de la HbA1c.

Resultados: Se incluyeron 538 diabéticos insulinodependientes de los cuales 221 completaron el seguimiento. El 76% no reflejó progresión de la lesión renal y el 24% sí la reflejó. El coeficiente de variabilidad entre el grupo de progresión y el de no progresión de la lesión renal fue de 0.0973 frente a 0.0812, lo que evidencia resultados estadísticamente significativos siendo $p=0.019$.

Conclusión: La variabilidad de la HbA1c influye sobre la progresión de la lesión renal en diabéticos insulinodependientes.

© 2016 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Diabetic nephropathy is the leading cause of end-stage renal disease in Portugal and 30% of diabetic patients develop CKD in all stages.¹ Improvements in glycemic control are associated with reductions in the incidence of microvascular complications, including CKD.²

The diabetic nephropathy is a major public health problem worldwide and is associated to other cardiovascular diseases, such as arterial hypertension, dyslipidemia, obesity, coronary heart disease and stroke.³

The concern about the glycemic control to prevent diabetic long-term complications was demonstrated in several prospective studies, which used the mean HbA1c to understand who develop renal disease, more often. Recently, there are some studies with established relationship between fluctuations in HbA1c and its impact in renal function.⁴ In fact, HbA1c variability is frequent in diabetics and it makes difficult to achieve appropriate glycemic control.⁵

To our knowledge, this is the first Portuguese based population study, in which HbA1c variability has been used to examine diabetic complications, such as nephropathy, in selected patients treated with insulin therapy (minimizing the impact of oral antidiabetic drugs in renal function), and without arterial hypertension, dyslipidemia or tobacco use.

Diabetic patients with arterial hypertension were excluded because this disease is an important risk factor to proteinuria and glomerulosclerosis.^{6,7}

Dyslipidemia is implicated in atherosclerosis and in cardiovascular complications of renal disease.⁸ Previous studies show that high levels of cholesterol are related to renal disease progression. Thus we excluded patients with dyslipidemia to avoid bias.

The tobacco is associated with an increased speed in renal disease progression in diabetic and non-diabetic nephropathy because of its vasoconstrictor effect and the increased risk of thromboembolic events.⁹

The purpose of this study was to examine the relationship between fluctuations in HbA1c over time and renal disease progression in diabetics treated with insulin therapy and without other diseases related to nephropathy.

Methods

This retrospective cohort study examined adult patients (>18 years old) with established diagnosis of type 1 or type 2 DM treated with insulin therapy, in a medical center in the North of Portugal. The baseline time period was January to December 2011, with a 3 years follow-up.

We measured at least 8 HbA1c values for each patient over the follow-up period (determined by high-performance

$$eGFR = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018 \text{ [if female]} \times 1.159 \text{ [if black]}$$

Scr is serum creatinine (mg/dL), κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and -0.411 for males, min indicates the minimum of Scr/ κ or 1, and max indicates the maximum of Scr/ κ or 1.

Figure 1 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation.

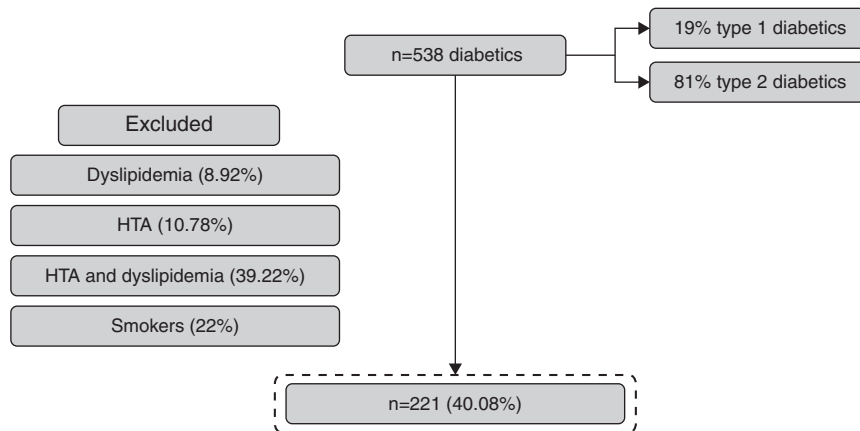


Figure 2 Patients enrolled in the cohort study.

liquid chromatography) and we collected data of patient’s medical records such as age, sex, height, weight, serum creatinine levels (determined with Jaffe’s method, calibrated by isotope dilution mass spectrometry) and co-morbidities.

The exclusion criteria included patients with arterial hypertension, dyslipidemia and smokers, to minimize bias in what concerns renal disease progression.

The eGFR at baseline and at last follow-up visit were calculated using the CKD-EPI equation (Fig. 1) and CKD stage was based on NKF criteria.¹⁰

Two groups were defined: one with renal disease progression, who had worsened their NKF stage; and the other group without renal disease progression, who maintained their NKF stage during the follow-up period.

The glycemic variability is defined by fluctuation of HbA1c and the coefficient of variability was calculated by the ratio between standard deviation of intrapersonal HbA1c values obtained and the mean HbA1c value.

The statistical analysis was performed by SPSS Statistics® version 20.0, to compare the influence of HbA1c variability in progression and no progression groups, using the Mann-Whitney test, and Chi-square test for categorical variables comparison.

Results

From 538 patients with DM observed, 41.07% (n=221) fulfilled the inclusion criteria (Fig. 2). The mean age of the population was 52 ± 8 years and 58% were women (Table 1).

BMI > 25 kg/m² was present in 67% of the population.

Table 1 Patient demographic characteristics.

Characteristics	%
Sex	
Male	42.0
Female	58.0
Renal progression	24.0
Sex	
Male	41.5
Female	58.5
Type of DM	
Type 1	30.1
Type 2	69.9
Type of treatment	
Insulin	77.4
Insulin + oral antidiabetics	22.6
No renal progression	76.0
Sex	
Male	42.0
Female	58.0
Type of DM	
Type 1	33.3
Type 2	66.6
Type of treatment	
Insulin	80.4
Insulin + oral antidiabetics	19.6

Table 2 Homogeneous characteristics of cohort study.

Progression versus no progression	p value
Type of DM	0.181
Type of treatment	0.904

HbA1c		
	No progression group	Progression group
* Mean	8.103	8.536
* Standard deviation	0.6728	0.8327
* Coefficient of variability	0.0812	0.0973

*p<0.05

Figure 3 Mean, standard deviation and coefficient of variability of HbA1c in progression and no progression group.

The mean number of HbA1c measurements was 8.2 ± 1.5 during the follow-up.

The progression in renal dysfunction was identified in 24% (58.5% were women and 30.1% had type 1 DM) and 76% maintained the eGFR (58% were women and 33.3% had DM type 1).

In the group with maintained eGFR, 19.6% were treated with oral antidiabetic drugs in addition to insulin therapy and, in the progression group, 22.6% were treated with oral antidiabetic drugs; but with the *Chi-square* test, we obtained p 0.904, which means there are no important differences between these two groups relatively to antidiabetic therapy (Table 2).

The mean HbA1c in the group without renal disease progression was 8.013, with a standard deviation of 0.7 and a coefficient of variability of 0.0812. The mean HbA1c in the renal disease progression group was 8.638, with a standard deviation of 0.8327 and a coefficient of variability of 0.0978. The *Mann-Whitney* test reveals p 0.019 comparing the coefficient of variability of HbA1c and p 0.033 comparing the mean HbA1c of the two groups, presenting statistical significance (Fig. 3).

Discussion

It is important to notice the high prevalence of co-morbidities in diabetic patients enrolled in this study. More than 50% of the initial diabetic population had arterial hypertension, dyslipidemia or were also smokers. This emphasizes that the role of diet, exercise and regular follow-up of these patients are crucial to achieve the glycemic control and to prevent or minimize the impact of co-morbidities.¹¹

Importantly, we showed that the two groups have similar characteristics, namely in type of DM and type of drugs used to treat the patients.

Relatively to NKF stages, the progression was more frequent from stage 1 to 2 (49.1%), 1 to 3 (25.2%) and 2 to 3 (12.5%).

We demonstrated that fluctuations in HbA1c are associated with renal disease progression in diabetic patients, which is in accordance with previous studies^{4,6,12}. Also the mean HbA1c has an important role in this subject. These parameters are central in the management of a diabetic patient because of their role to minimize the renal disease progression.

This study has a number of limitations, like the number of patients included and the reduced duration of follow-up. Also, we have not analyzed the duration of DM, which can influence the timing of renal disease worsening.

Conclusion

Renal disease progression in diabetic patients is associated with high mean HbA1c and high coefficient of variability of HbA1c, which means that it is important to reduce the fluctuations of HbA1c, in order to minimize the renal disease progression and to prevent the morbidity related to DM complications.¹³ The fluctuations in glycemic control should be evaluated in the context of the patient's overall risk profile.

Funding

No financial support was provided.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

- Diabetologia, S.P. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Portugal. 11/2014; Available from: http://spd.pt/images/od_2014.pdf
- Cortez-Dias N, et al. Prevalence, management and control of diabetes mellitus and associated risk factors in primary health care in Portugal. *Rev Port Cardiol.* 2010;29(4):509–37.
- Powers AC. Diabetes Mellitus: Complications. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. McGraw Hill Education; 2015. p. 2422–30.
- Cummings DM, et al. Glycemic control patterns and kidney disease progression among primary care patients with diabetes mellitus. *J Am Board Fam Med.* 2011;24:391–8.
- Gomes MB, et al. Variabilidade intra-individual do controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 1. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2003;47:578–83.
- Waden J, et al. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2009;58:2649–55.
- Yuan C, et al. Cumulative effects of hypertension, dyslipidemia, and chronic kidney disease on carotid atherosclerosis in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res.* 2014:1–7.
- Alvarenga C. Hipertensão arterial na diabetes mellitus tipo 2 - Evidência para a abordagem terapêutica. *Rev Port Clin Geral.* 2005;21:8.
- Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;45:405–13.
- Michels WM, et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(6):1003–9.

11. Banach M, et al. Lipid, blood pressure and kidney update 2013. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:947–61.
12. Cheng D, et al. HbA1C variability and the risk of renal status progression in Diabetes Mellitus: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(12):1–13.
13. Mula-Abed WA, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR): A Serum Creatinine-Based Test for the Detection of Chronic Kidney Disease and its Impact on Clinical Practice. *Oman Med J*. 2012;27:108–13.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Concepción innovadora para la organización del trabajo educativo del tutor en la carrera de Medicina



S. Socarrás Sánchez^{a,*} y M. Díaz Flores^b

^a Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Centro para el Desarrollo de las Ciencias Sociales y Humanísticas en Salud, Camagüey, Cuba

^b Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

Recibido el 29 de mayo de 2015; aceptado el 18 de junio de 2015

Disponible en Internet el 11 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Docentes;
Trabajo educativo;
Educación superior;
Educación médica

KEYWORDS

Teachers;
Educational tasks;
Higher education;
Medical education

Resumen El artículo que se presenta ofrece como contribución teórica una concepción para organizar el trabajo educativo, tiene como objetivo caracterizar la nueva concepción para la organización del trabajo educativo en la carrera de Medicina. Se concluyó que la concepción propuesta contribuye al enriquecimiento de la teoría y por ende a la práctica educativa; está en correspondencia con las exigencias actuales de la formación del futuro médico en Cuba y favorece el perfeccionamiento de la actividad pedagógica de los tutores o profesores guía, que es el nombramiento que se da en Cuba. La concepción revela en su dinámica, la existencia de una cualidad superior determinada por el principio del carácter integral participativo.

© 2015 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Novel concept for organising the educational tasks of the tutor in the Medical degree

Abstract This article presents a new theoretical concept as a contribution for organising the educational tasks of medical students. It is concluded that the proposed concept contributes to the enrichment of the theoretical, and consequently, the practical education. This is in line with the current demands of training for future doctors in Cuba, and leads to an improvement in the teaching activity of the tutors, or *profesores guía* (mentors), as they are called in Cuba. The

* Autor para correspondencia: Centro para el Desarrollo de las Ciencias Sociales y Humanísticas en Salud. Carretera Central Oeste Km 4½, CP 70700, Camagüey, Cuba.

Correo electrónico: ssonia@iscmc.cmw.sld.cu (S. Socarrás Sánchez).

concept shows, in its dynamics, the existence of a superior quality determined by the principle of its comprehensive and participatory nature.

© 2015 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los cambios operados en la situación internacional después del derrumbe del campo socialista, los efectos nocivos de la globalización neoliberal y el incremento de la agresividad contra Cuba de sucesivas administraciones estadounidenses conforman el escenario actual del proceso de construcción del modelo cubano de socialismo; estas condiciones histórico-concretas demandan de la universidad cubana egresados con un desempeño profesional integral, lo que significa disponer de una sólida preparación científica y técnica, una amplia formación humanística; un pensamiento filosófico; valores sociales en general, y un alto compromiso social, lo que exige de un personal docente con un alto grado de profesionalidad (fig. 1).

La labor educativa tiene una gran importancia en el desarrollo integral de los futuros profesionales. La misma se basa en el desarrollo de valores como: dignidad, justicia, honestidad, solidaridad, honradez, laboriosidad, patriotismo, antiimperialismo y humanismo¹. Refiere que «la formación de estos valores es el eje alrededor del cual debe girar toda la vida universitaria, tanto en lo curricular como extracurricular, comenzando por el ejemplo personal de los profesores y el ambiente universitario que se cree».

Asimismo la Universidad de Ciencias Médicas tiene bien definido su encargo social que se expresa en la formación de los profesionales de la salud, que requiere la sociedad, con una buena preparación científico-técnica y constante actualización en los avances de las ciencias médicas y otras

ciencias afines, comprometidos para satisfacer las demandas y las necesidades del sector, fundamentalmente mediante el programa de Atención Primaria de Salud, lo que puede traducirse en la formación de un profesional con un sólido sistema de convicciones y una tendencia orientadora de la personalidad hacia su profesión².

Al hacer alusión a la misión de la Universidad Cubana³ refiere: «Las universidades cubanas están conscientes del rol decisivo que juegan para consolidar el proyecto social desde el triunfo de la Revolución». Por eso en la actualidad el profesorado y las instituciones docentes tienen un gran reto en la formación de las nuevas generaciones y en este proceso ocupa un lugar primordial el trabajo educativo al ser este una prioridad del Ministerio de Educación Nacional y de la alta dirección estatal y política del país ya que tiene como objetivos educar en valores, desarrollar la conciencia política, las convicciones patrióticas y revolucionarias⁴.

El trabajo educativo ha sido tratado por investigadores de la Educación Médica Superior entre los que se destacan⁵⁻⁷. También se ha analizado este aspecto en Seminarios Nacionales (2010)⁸ y de preparación para educadores (2011)⁹. Las contribuciones de los diferentes autores tienen una gran significación en la comprensión del trabajo educativo; sin embargo, se denotan insuficiencias, ya que si bien se reconoce al trabajo educativo como necesario, no se aprecian evidencias de que exista una concepción metodológica que ofrezca el tratamiento para desarrollar de manera integral el trabajo educativo en la Universidad de Ciencias Médicas.

Para organizar la labor educativa, se han normado disposiciones legales emitidas para los centros de enseñanza universitaria, entre las que se encuentran el material sobre el enfoque integral para la labor educativa y político-ideológica con los estudiantes (2007)¹⁰ y la Resolución 210 del año 2007 donde refiere: «La labor educativa en los centros de educación superior constituye la principal prioridad en el proceso de formación y se desarrolla utilizando un enfoque integral» (2007)¹¹.

A pesar de las normativas diseñadas, subsisten dificultades en esta dirección en la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, las que se analizan en la tesis de doctorado realizada por la autora a partir de la aplicación de métodos y técnicas de la investigación. Para realizar una valoración global de la situación, se aplicó la triangulación de métodos y fuentes, evidenciándose en este proceso las siguientes regularidades: insuficiente fundamentación epistemológica acerca del enfoque integral del trabajo educativo, carencias en la argumentación científica y pedagógica del lugar y papel del profesor guía en el contexto de la carrera de Medicina y limitaciones teóricas en el diseño de los proyectos educativos.

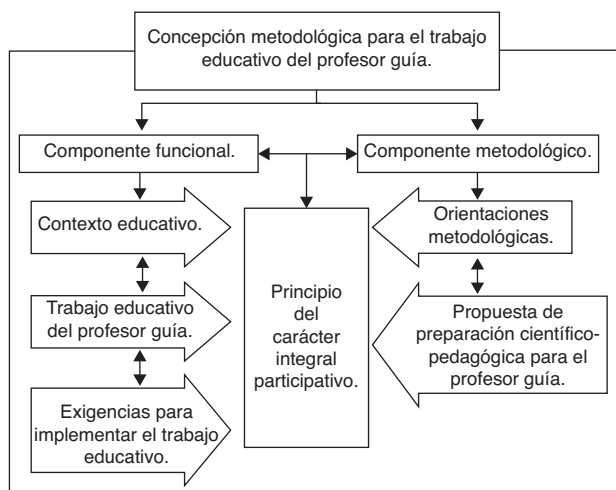


Figura 1 Esquema de la concepción.

Estos elementos justifican la necesidad de contribuir al perfeccionamiento del trabajo educativo en la carrera de Medicina de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, por lo que el objetivo de este trabajo consiste en caracterizar la nueva concepción para la organización del trabajo educativo en la carrera de Medicina.

Desarrollo

Fundamentación epistemológica de la nueva concepción para la organización del trabajo educativo en la carrera de Medicina

En la conferencia especial del evento internacional Pedagogía¹², se refirió a las características de la segunda década del siglo XXI, relacionadas con el agravamiento de la crisis económica mundial, un empeoramiento de la situación medioambiental ante los efectos negativos del cambio climático, el peligro de una guerra nuclear y una brecha creciente entre los que tienen mucho y los que cada vez tienen menos, así como al papel ascendente que desempeña el conocimiento en la solución de graves problemas que afectan a la humanidad.

En este contexto, potenciar el trabajo educativo del docente a partir del desempeño profesional pedagógico y educar en valores a los estudiantes desde el sistema de trabajo político-ideológico constituyen una tarea esencial en el perfeccionamiento del modelo educativo de la universidad cubana. En este sentido, se ofrece como aporte al trabajo educativo, y en correspondencia con las nuevas condiciones, exigencias del momento histórico concreto y el encargo social, una nueva concepción dirigida a perfeccionar la labor de los profesores guía. Se presentan los procedimientos epistemológicos seguidos para la elaboración de la concepción, sus premisas teóricas y su estructura en función de lograr el carácter integrador del trabajo educativo.

Premisas de la concepción para la organización del trabajo educativo del profesor guía

Esta concepción tiene un carácter metodológico y se define operativamente como «un sistema de ideas organizadas lógicamente, que se concretan en orientaciones metodológicas así como acciones dirigidas a los profesores guía encaminadas a orientar el trabajo educativo en la carrera de Medicina» (Socarrás, 2013).

La concepción asume como una de las premisas la filosofía marxista leninista y el método dialéctico materialista, ya que permiten reconocer el papel activo del profesor guía en la transformación de la realidad educativa; por eso se sustenta en la interpretación del trabajo educativo, donde la actividad humana constituye una plataforma teórico-metodológica para la comprensión del lugar que debe ocupar el docente juntamente con el sistema de influencias educativas, para accionar en estrecha relación con los estudiantes en el contexto específico de las universidades médicas y para el diseño de una concepción sistémica de las acciones que impliquen al estudiante de forma activa.

Se sustenta también en los principios de la filosofía marxista leninista: sobre el carácter universal del desarrollo,

del análisis histórico concreto y de la concatenación universal de los fenómenos que permiten explicar la interacción del profesor guía con los estudiantes, agentes educativos y el conjunto de influencias del contexto educativo. El materialismo dialéctico e histórico es asumido en el trabajo educativo porque señala el camino a seguir en dicho proceso. Se manifiesta el carácter de sistema con los nexos y conexiones de cada uno de los elementos que intervienen en el trabajo educativo y posibilita la logicidad e historicidad en su estudio, hasta llegar a conclusiones que como expresión de lo sintético conducen a una renovación en los mecanismos de adquisición de conocimiento e incorporar recursos teóricos y metodológicos al modo de actuación de los profesores guía.

Las premisas sociológicas sobre la educación del hombre enfatiza en el papel de la institución en la socialización de los estudiantes y en la relación entre la educación y la transformación de la sociedad; en tal sentido, se privilegia la misión de la Universidad de Ciencias Médicas y el modelo del profesional que se aspira a formar, en correspondencia con las transformaciones de la educación superior. Esto implica que el profesor guía como el máximo orientador del trabajo educativo posea la preparación necesaria para contribuir a la formación integral de los estudiantes a partir de su participación activa en las acciones correspondientes a la dimensión curricular, extensionista y sociopolítica.

En el contexto de la Universidad de Ciencias Médicas, se concibe a los agentes educativos como el conjunto interactivo de sujetos que participan en el proceso de formación del estudiante, destacándose el papel protagónico y orientador del profesor guía, además de los miembros del colectivo pedagógico de año como son su coordinador, jefe de brigada, secretario de la Unión de Jóvenes Comunistas, profesores de las asignaturas, el tutor de la Atención Primaria de Salud, los especialistas de la Unidad de Diagnóstico y Orientación Estudiantil, el colectivo estudiantil, y dentro del mismo se destaca el Grupo de Trabajo Educativo integrado por el presidente de la FEU de la brigada y el secretario general del comité de base de la Unión de Jóvenes Comunistas; también desempeñan un papel importante los representantes del Partido Comunista de Cuba, de la Unión de Jóvenes Comunistas, la Federación Estudiantil Universitaria, y la sección sindical, el instructor educativo de la residencia estudiantil y los trabajadores de apoyo a la docencia.

Entre las agencias educativas que intervienen en el proceso formativo del estudiante de Medicina del ciclo básico se encuentran: la familia, la universidad, el policlínico universitario docente y el consultorio del médico de la familia.

Las premisas pedagógicas se fundamentan en el pensamiento pedagógico universal y cubano heredado de los siglos XVI-XIX, ya que las obras de diferentes figuras son referentes pedagógicos necesarios y además se ha nutrido del basamento teórico-metodológico para fundamentar el trabajo educativo en la enseñanza médica superior. Como componentes personales del proceso se encuentran la integración de los agentes educativos de la Universidad de Ciencias Médicas por influir en la formación de los estudiantes de Medicina, en especial, se valora la actividad pedagógica de interacción permanente entre el colectivo profesoral y los estudiantes.

Labarrere y Valdivia Pairol¹³ plantean que se sustenta en las siguientes leyes:

- La relación indisoluble entre la escuela y la vida como ley pedagógica esencial establece la importancia del contexto en el cual se desarrolla el estudiante de Medicina, por lo que se precisan sus características y su incidencia en el profesional que se necesita formar.
- La unidad entre el proceso educativo que se ofrece en la escuela y los que se derivan de los otros agentes educativos de la sociedad establece el papel que desempeña el profesor guía con su participación activa y consciente en la interacción con los otros al influir en la formación integral de los estudiantes y se proyecta como un docente cuya actividad educativa principal la constituye el proceso de orientación y coordinación del sistema de influencias con el grupo que tiene a su cargo, como premisa para la comprensión de esta labor en la formación de médicos en particular.
- La ley del carácter socialmente condicionado y condicionante de la educación¹³ es expresión de lo determinante que resulta la inclusión de nuevos procesos en un contexto donde su actividad fundamental no coincide con las características del mismo, lo cual condiciona las estructuras de estos contextos y, a su vez, son condicionantes para transformar sus direcciones fundamentales de trabajo. Por eso la labor del profesor guía se contextualiza en la carrera de Medicina para que pueda cumplir con su encargo social.

Se sustenta en concepciones sobre el proceso educativo (como categoría pedagógica ya que es un momento integrador de todas las influencias educativas y abarca diferentes esferas de desarrollo del estudiante. Incluye fundamentalmente la institución docente, pero también puede contener alternativas no escolarizadas. Incide en la formación integral del estudiante de Medicina y el proceso educativo escolarizado contribuye a su socialización, ya que se inserta en los diferentes contextos de actuación que le permiten realizar actividades relacionadas con el cumplimiento del modelo del profesional en los espacios formativos de la Atención Primaria de Salud.

Las premisas psicológicas se fundamentan en el enfoque histórico cultural en el que se asumen los principios y postulados de esta teoría y de su máximo representante, Vigotsky¹⁴. Una de las premisas sustentadas se centra en la transformación del contexto educativo en bien de la sociedad, lo que se traduce en la influencia de los agentes educativos en la formación del estudiante de Medicina, a partir de significar las interacciones sociales que se establecen en la actividad que permite el proceso de su formación.

A través de sus funciones el profesor guía debe interactuar con los estudiantes para facilitar una educación coherente, organizar su labor apoyándose en el diagnóstico y brindar atención a la diversidad educativa. En su desempeño, toma de la orientación educativa determinados recursos, como son las caracterizaciones de los estudiantes, el proyecto educativo de la brigada y el tarjetero metodológico, que le permiten dar cumplimiento a los 3 momentos de la orientación educativa: caracterización, intervención y seguimiento.

Con relación al papel del medio, Vigotsky (1985) expresó que bajo las mismas condiciones de vida pueden formarse distintas particularidades de la psiquis, por eso en la Universidad de Ciencias Médicas se deben tomar en cuenta las acciones educativas generales que demanda la sociedad, y atender la labor educativa desde lo particular que se le asigna a la carrera de Medicina, al año, grupo y estudiante, integrando en ello las acciones de orientación educativa.

En el trabajo educativo adquiere gran connotación y denotación psicológica la categoría de vivencia, ya que para favorecer la promoción de vivencias positivas se deben aprovechar las potencialidades afectivo-volitivas de los estudiantes, lograr la unidad de las influencias de los agentes educativos involucrados en los diferentes contextos de actuación, los cuales contribuyen al desarrollo de las vivencias afectivas profesionales al potenciar el significado, sentido personal y social de la profesión. El estudiante de Medicina se forma en contacto directo con el objeto de la profesión, mediante el desempeño de las funciones y tareas de la misma, bajo la guía y la orientación de los profesores y tutores en la atención primaria de salud, en él se originan vivencias que expresan cómo el estudiante se involucra en el entramado de relaciones típicas de la formación.

El trabajo educativo lleva implícito la educación vivencial, y en este sentido se asume el aporte de Alonso Hernández (2011)¹⁵. A partir de la organización de las influencias educativas que sustentan al desarrollo integral del estudiante se pueden crear situaciones relacionadas con los perfiles del modelo del profesional del médico general integral básico. Para la formación de vivencias profesionales en la carrera de Medicina, y específicamente en la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, se establecen espacios de promoción, entre los que se encuentran:

- La creación de ambientes que propician el desarrollo de la educación estética en la formación de los médicos a través de las potencialidades del grupo de teatro Olga Alonso, en el cual se trabajan técnicas de teatro de títeres y los estudiantes integrantes del mismo son capaces de disfrutar y vivir con los niños sus alegrías y fantasías en las actividades comunitarias, comparten emociones y sentimientos de amor. Esta constituye una experiencia que se realiza en la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, por parte del Departamento de Extensión Universitaria.
- La inserción de los estudiantes de Medicina del ciclo básico en los diferentes espacios formativos de la Atención Primaria de Salud permite que desplieguen sus habilidades, destrezas y aptitudes, y que puedan autorregularse, autorreafirmarse y disfrutar el éxito de la actividad profesional; de esta manera, adquieren vivencias en el proceso de acercamiento a su futura profesión, mediante actividades organizadas y diseñadas en correspondencia con los objetivos de las disciplinas biomédicas y los del ciclo básico de la carrera, a través de la interrelación de la clase con las actividades en la Educación en el Trabajo, como forma principal de enseñanza, con la participación en la solución de situaciones reales mediante la interrelación de problemas docentes y profesionales en la promoción y prevención de salud, la familiarización con las situaciones reales en el proceso

salud-enfermedad, mediante la comunicación médico-paciente en las diversas áreas del contexto formativo, en la interacción del estudiante con todos los factores del policlínico universitario, docentes, tutores y otros profesionales de la salud.

- En la práctica médica que inician desde el primer año de la carrera, los estudiantes de Medicina aprenden a utilizar la cercanía al paciente a través del trabajo de forma directa con este, sobre la base de recursos médicos que constituyen el método clínico, con el fin de llegar a importantes conclusiones sobre el estado de salud del paciente. Se consolidan la enseñanza y el empleo del método clínico y epidemiológico, y el estudio de su entorno social en el abordaje de los problemas de la salud de la población, por eso adquiere significado el aprendizaje independiente del estudiante en la práctica asistencial. Esto viabiliza la comprensión del prestigio de la profesión, su significación personal y social.
- El empleo de métodos educativos, como son la persuasión, el ejemplo, la asignación de responsabilidades, el estímulo, la crítica y autocrítica, la autorreflexión y el debate, propicia vivencias positivas, las cuales se deben potenciar en las reuniones de la brigada estudiantil, ya que constituyen un espacio para realizar autorreflexiones individuales y colectivas, analizar los retos a partir de las potencialidades y dificultades, así como las exigencias hacia nuevas metas en lo personal y profesional (Socarrás, 2013).

Otro postulado que se asume es el papel de la educación para propiciar el desarrollo. El papel de la educación como motor desarrollador del trabajo del profesor guía con el grupo y el estudiante es de gran importancia, ya que las diferentes funciones psíquicas superiores se forman y desarrollan en el proceso de interrelación con los demás, solo después se construyen individualmente. En este aspecto se manifiesta la relación de ayuda, operando la zona de desarrollo próximo del estudiante, mediante el establecimiento de un vínculo desarrollador con ese otro que facilita las condiciones de desarrollo personal.

El profesor guía con los agentes educativos realiza la orientación educativa al establecer la relación de ayuda que pone al estudiante en función de aprender, crecer y resolver de forma desarrolladora sus problemas, logra que cada decisión y actuación del mismo estimule el desarrollo de sus motivos, sentimientos y valores, que le haga sentir la necesidad de aprender más y lo ubique ante un proyecto de vida útil para él y la sociedad, donde encuentre la realización personal, alcance su protagonismo, independencia y creatividad.

Estas premisas reconocen la relación integral de lo filosófico, sociológico, pedagógico y psicológico en la concepción de manera contextualizada en la carrera de Medicina. Desde estas premisas tiene gran significación considerar la preparación de estos docentes como centro del proceso pedagógico, utilizar todos los aspectos revelados por el diagnóstico para influir en su personalidad y desplegar sus potencialidades, desarrolladas sobre bases científicas para la dirección del trabajo educativo. Las mismas concretan los criterios de particularidad para la labor del profesor guía con un carácter integral participativo, en correspondencia con las características de este docente en la Educación Médica Superior.

Entre las características generales de la concepción pueden destacarse: su integridad, carácter transformador e innovador, contextualización, flexibilidad y el desarrollo de un aprendizaje organizacional.

La nueva concepción contextualiza el tratamiento del trabajo educativo en la carrera de Medicina. Lo particular se refleja en la relación que se establece entre este proceso y el uso de herramientas organizativas y metodológicas para su implementación en la praxis educativa con una visión integradora y desarrolladora a partir de su relación con el principio del carácter integral participativo, siendo estos elementos los que distinguen cualitativamente la concepción propuesta de otras.

Principio del carácter integral participativo

El término principio permite fijar nexos lógico-gnoseológicos y metodológicos entre el sistema categorial y los postulados filosóficos, psicológicos, pedagógicos y sociológicos adoptados; por lo anteriormente planteado se propone un principio que orienta la labor del profesor guía en el contexto educativo en el cual interactúa y se denomina «principio del carácter integral participativo» (Socarrás, 2013).

La finalidad educativa que se persigue con este principio es dotar al profesor guía, mediante el conocimiento directo de los aspectos relacionados con el trabajo educativo, de una preparación que le permita comunicarse e interactuar con el entorno educativo, donde es de especial interés que logre identificar las cualidades presentes en ese entorno, así como que realice la valoración acerca de la importancia que él mismo posee para accionar como orientador de la labor educativa e incidir en la formación integral del estudiante.

Los elementos que justifican el establecimiento del principio del carácter integral participativo parten de un análisis histórico-lógico del objeto, del diagnóstico realizado y de un examen de los fundamentos teóricos existentes, por lo que entre esos elementos se encuentran los siguientes: no se advertía desde la teoría la fundamentación de un principio que estableciera la relación entre los agentes educativos y su accionar coherente a través de las diferentes esferas de actuación de los estudiantes de Medicina, además del insuficiente aprovechamiento de las potencialidades del contexto educativo y de todos los espacios formativos en los que se desarrolla el estudiante de Medicina.

A partir de las consideraciones anteriores, y como resultado de un proceso creativo y reflexivo, el «principio del carácter integral participativo» se define como principio porque es un postulado que direcciona y sustenta, desde el punto de vista gnoseológico y práctico, el trabajo educativo que se desarrolla en la Educación Médica Superior, sobre la base de sus particularidades contextuales. Este conduce en su interior a la organización necesaria para el logro de los fines y objetivos de la educación y la instrucción a favor del crecimiento personal y el desarrollo armónico del futuro estudiante de Medicina.

Su carácter integral participativo ofrece una nueva perspectiva de articular el trabajo educativo a partir de los espacios formativos que ofrece el contexto de la Universidad de Ciencias Médicas y de la participación activa e interacción de los agentes educativos en el proceso de formación integral del estudiante de Medicina. Brinda una visión general

del trabajo educativo, ya que incluye el sistema de principios y métodos del trabajo educativo, procedimientos y orientaciones metodológicas que guían la actividad orientadora del profesor guía y propician la realización coherente del trabajo educativo. Desde este principio se revela la tendencia al desarrollo en el modo de actuar del profesor guía como orientador del trabajo educativo y contribuir así con el proceso de formación integral del estudiante de Medicina, según las exigencias del modelo del profesional.

Este principio es el núcleo dinamizador de la concepción ya que la esencia del mismo se encuentra en la propia naturaleza del trabajo educativo, en su carácter integral y en la revelación de la concatenación que existe entre las dimensiones curricular, extensionista y sociopolítica y las actividades que se realizan en los espacios formativos de la Atención Primaria de Salud. Por tanto, el principio le brinda la posibilidad de interactuar con el contexto educativo universitario, al asumir los objetivos propuestos y favorecer el perfeccionamiento del trabajo educativo a partir de la acción conjunta de los agentes educativos.

Este proceso de transformación y apropiación de saberes, que va desde la identificación de las necesidades educativas y su respectiva jerarquización, la articulación de los objetivos y las posibles propuestas de solución, ejecución y evaluación de las acciones, implica la acción recíproca entre los componentes de la concepción, que sin perder su propia identidad, tributan a la coherencia en el trabajo educativo, de manera tal que los profesores guía se apropien de los conocimientos y habilidades generales que les permitan enfrentar el trabajo educativo integrador, desempeñando un papel importante su participación en la búsqueda de soluciones a los problemas educativos, en la reelaboración, la comprensión, la confrontación crítica de lo que ya está presente en la práctica de los sujetos que interactúan. En este sentido, se establece una estrecha relación dialéctica entre el trabajo educativo, la orientación educativa y la praxis transformadora.

Como resultado de la coherencia en el trabajo educativo se logra la formación armónica del estudiante y su preparación para la vida y «al ser portador de conocimientos, habilidades, valores y capacidades creativas, manifiesta en su desempeño una dimensión desarrolladora de saberes que le permite solucionar problemas profesionales en el quehacer cotidiano en todas las esferas del saber, saber hacer y saber ser»¹⁶.

Este principio se caracteriza por los rasgos siguientes:

- Tiene carácter estructurador por la necesidad de articular congruentemente los componentes funcional y metodológico de la concepción, para el logro de saberes, desarrollo de la creatividad y autoperfeccionamiento en el trabajo educativo del profesor guía.
- Posee carácter integrador, ya que establece la acción recíproca entre los agentes educativos y los espacios formativos en los cuales interactúa el estudiante de Medicina, lo que contribuye a su formación integral.
- Su carácter sistémico se manifiesta en que permite establecer la lógica secuencial del trabajo educativo a partir del empleo del tarjetero metodológico integrador y de los pasos a seguir para el diseño del proyecto educativo,

lo que permite que los profesores guía puedan realizar el trabajo educativo de manera coherente.

- Tiene carácter contextual porque permite que el desarrollo del trabajo educativo se oriente hacia los diversos campos de actuación del estudiante de la carrera de Medicina y hacia la contextualización de los métodos, procedimientos y principios de la labor educativa.
- Permite con flexibilidad planificar el trabajo educativo en correspondencia con las necesidades de los profesores guía, las exigencias del modelo del profesional de la carrera de Medicina y las características del contexto.
- Admite utilizar los cambios y las nuevas exigencias en el proceso de formación de los estudiantes para desarrollar con carácter innovador el trabajo educativo.
- Establece la relación dialéctica entre las exigencias del trabajo educativo y el empleo de herramientas organizativas y metodológicas para el desempeño de los profesores guía.

Para su aplicación es necesario formular las acciones siguientes:

- Potenciar las posibilidades de los profesores guía y su papel socioeducativo como sujetos orientadores y desarrolladores del trabajo educativo.
- Determinar las potencialidades de los diferentes contextos de actuación del estudiante de Medicina, para desarrollar el trabajo educativo con un carácter integral participativo.
- Concebir el desarrollo del trabajo educativo, a partir de la interrelación de las dimensiones curricular, extensionista sociopolítica y los contextos formativos de la Atención Primaria de Salud que son el Policlínico Universitario y el consultorio del médico de familia.
- Tener en cuenta en el proceso de desarrollo del trabajo educativo, su carácter sistémico y secuencial.
- Promover la participación activa de los agentes educativos en el proceso de formación del estudiante de Medicina, a partir de la labor orientadora del profesor guía.

A través de este principio, se garantiza el sustento de la concepción, lo cual constituye condición fundamental para favorecer y potenciar el desarrollo integral de la personalidad de los futuros médicos y, además, permite estimular la labor educativa del profesor guía.

Componentes estructurales de la nueva concepción para la organización del trabajo educativo en la carrera de Medicina

La estructura de la concepción está constituida por los componentes Funcional y Metodológico⁴ y se elaboran sobre la base de las propias necesidades surgidas en el trabajo educativo.

Componente funcional. Revela el sistema de relaciones sociales en el que se inserta el trabajo educativo en la carrera de Medicina en estrecha relación con las funciones que desempeña el profesor guía, en la que se destaca la dialéctica de la relación sujeto-objeto, a partir de considerar a este docente en su función de orientador del trabajo

educativo. Tiene la función de habilitar a los profesores guía de los aspectos cognoscitivos esenciales para el desarrollo del trabajo educativo con carácter integral participativo.

Este componente está conformado por los siguientes elementos: el contexto educativo de la Universidad de Ciencias Médicas, el trabajo educativo del Profesor Guía y las exigencias para la implementación del trabajo educativo en la carrera de Medicina. Entre ellos existen relaciones de coordinación que permiten la realización del trabajo educativo personalizado y este proceso condiciona la aparición del componente metodológico.

Componente metodológico. Ofrece las orientaciones metodológicas para actuar en correspondencia con la transformación que se plantea del objeto de estudio en el que se precisa los elementos para la formación del estudiante de Medicina. Facilita la ejecución de la concepción y permite implementar las normativas que están reguladas para el trabajo educativo en la Educación Superior, pero a partir de su contextualización en la carrera de Medicina. Tiene la función fundamental de pertrechar a los docentes de los aspectos metodológicos esenciales para la implementación del trabajo educativo en la praxis educativa.

Este componente lo constituyen los elementos siguientes: las orientaciones metodológicas para el diseño del proyecto educativo a través de un aprendizaje organizacional, para la elaboración y empleo del tarjetero metodológico integrador, para contribuir a la formación armónica de los estudiantes de Medicina desde la integración de las actividades correspondientes a las dimensiones curricular, extensionista y sociopolítica, y a los espacios formativos de la Atención Primaria de Salud y para potenciar el trabajo educativo de la familia de los estudiantes.

Además se propone la preparación científico-pedagógica que se define «como la actividad continua y sistemática dirigida a los profesores guía, con el propósito de actualizar y perfeccionar el desempeño profesional actual y/o perspectiva, atender insuficiencias en la formación. Es un proceso de apropiación de conocimientos, métodos y procedimientos educativos, técnicas participativas, de desarrollo de habilidades no adquiridas anteriormente, formas de actuación en las funciones, en las direcciones de trabajo, que les permitirá asumir una actitud positiva en el desempeño de su labor en la praxis educativa». Para esta preparación se proponen como vías el posgrado: instrumentos teóricos y metodológicos para el diseño del proyecto educativo y los talleres metodológicos interactivos.

Relaciones entre los componentes funcional y metodológico. El principio del carácter integral participativo permite articular dialécticamente los componentes, que son interdependientes e interactúan entre sí. Se establecen relaciones de jerarquía, en las que el componente funcional constituye el elemento rector, ya que todos los aspectos que lo componen giran alrededor del trabajo educativo y cómo, en correspondencia con el contexto, se debe organizar el mismo; le sigue en orden jerárquico el metodológico, que se subordina a él, estableciéndose entre ellos relaciones de coordinación y de retroalimentación.

En este sentido, se revelan vínculos intrasistémicos que le confieren totalidad e integridad y están determinados por las relaciones de coordinación, ya que el componente funcional posibilita la realización del componente metodológico. Las relaciones de subordinación se manifiestan en

la dependencia de un componente de otro, así como en la retroalimentación que se establece entre ellos, los cuales determinan el orden, la jerarquización y la dinámica del sistema, revelándose la sinergia al encontrarse los componentes bien integrados e interactuando entre sí.

El esquema siguiente muestra de forma sintetizada los componentes y relaciones principales de la concepción.

La concepción permite perfeccionar el desempeño del profesor guía, por eso «prestar atención a la labor educativa en el desarrollo integral de los futuros profesionales, a la formación de un ciudadano responsable y comprometido con el bienestar de la sociedad en su conjunto, es una función vital de la universidad que la sociedad actual necesita»¹⁷.

El profesor guía, a través de su labor, dirige, orienta, coordina y moviliza a los agentes educativos para la atención personalizada de los estudiantes, a partir de la caracterización, la intervención y el seguimiento en el proceso de crecimiento personal, intenciona la integración de las actividades curriculares, extensionistas y sociopolíticas a las realizadas en los escenarios formativos de la Atención Primaria de Salud desde el proyecto educativo, para favorecer la participación activa de los estudiantes en la gestión transformadora del cuadro de salud a través de la educación en el trabajo, contribuyendo así a la formación de un médico general integral básico, dotado de un sistema de valores de la profesión médica que responda a las condiciones actuales del desarrollo del proyecto social cubano.

Conclusiones

Las ideas fundamentales que se exponen en el trabajo permiten expresar las conclusiones siguientes:

- Los presupuestos teóricos que devienen de la revisión y el análisis de diferentes teorías aportadas desde las distintas ciencias y que han sido asumidos como referentes fundamentales, conlleva a la elaboración de la concepción para el trabajo educativo de los profesores guía, la cual posibilita enriquecer la visión científica del trabajo educativo y su integración al proceso de formación general integral del futuro médico.
- Con la elaboración de la concepción se contribuye a resolver, de manera creadora y novedosa, las dificultades presentadas, desde el punto de vista teórico, en el desarrollo del trabajo educativo, ya que esta revela un sistema de relaciones objetivas que posibilitan la concreción de la configuración de acciones dirigidas a desarrollar los contenidos de este proceso que favorecen su contextualización en las universidades médicas.
- La concepción que se ofrece se sustenta en presupuestos filosóficos, sociológicos, psicológicos y pedagógicos que se sintetizan en premisas teóricas y principios que constituyen el basamento epistemológico esencial para explicar el proceso del trabajo educativo en la carrera de Medicina.
- El fundamento de la concepción se sustenta en el establecimiento de un sistema de relaciones esenciales, y que devienen en regularidades, creándose como principio metodológico el carácter integral participativo.

Financiación

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Díaz Canel Bermúdez M. Conferencia de apertura: La Universidad ante los retos de la construcción de la sociedad socialista en Cuba. En 7-º Congreso Internacional de Educación Superior. La Habana: Palacio de las Convenciones; 2010. p. 8.
2. Socarrás Sánchez S, Díaz Flores M. Evolución histórica de las experiencias del trabajo educativo en la Educación Médica Superior en Cuba. *Rev Hum Med [revista en la Internet]*. 2014;14(1) [consultado 10 Sept 2014] [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.humanidadesmedicas.sld.cu/index.php/hm/article/view/540>.
3. Díaz Canel Bermúdez M. Conferencia inaugural: L' Université et le développement durable: une vision depuis Cuba. Huitième Congrès International de l'enseignement supérieur. La Habana: Palacio de las Convenciones; 2012. p. 14.
4. Socarrás Sánchez S. Estrategia metodológica para el trabajo educativo del profesor guía en la carrera de medicina de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey [tesis doctoral]. Camagüey: Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey; 2013. p. 3, 57-69 [consultado 10 Sept 2014]. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/731/>.
5. García Álvarez I. La labor docente pedagógica de los profesores guías en las carreras de ciencias médicas como expresión del trabajo educativo. *Cuadernos de Educación y Desarrollo [revista en la Internet]*. 2011;3(31) [consultado 10 Sept 2014]. Disponible en: <http://www.eumed.net/rev/ced/31/iga.html>.
6. Brizuela Tornés G, González Brizuela C, González Brizuela Y. Trabajo educativo y desarrollo de valores en estudiantes de Medicina del Hospital Infantil Sur de Santiago de Cuba. *Medisan [revista en la Internet]*. 2011;15(6):863-73 [consultado 10 Sept 2014]. Disponible: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=73323&id_seccion=4108&id_ejemplar=7315&id_revista=80.
7. Leal García A. La labor formativa del profesor guía de la carrera de Medicina en el Modelo Policlínico Universitario [tesis doctoral]. Centro de Estudios Pedagógicos Juan B. Sagarra. Santiago de Cuba: Universidad de Ciencias Pedagógicas Frank País García; 2011.
8. Cuba. Ministerio de Educación Superior. Seminario nacional a dirigentes del Ministerio de Educación Superior. La Habana: Editorial Félix Varela; 2010.
9. Cuba. Ministerio de Educación Superior. Seminario nacional de Preparación del curso 2011-2012. La Habana: MES; 2011.
10. Cuba. Ministerio de Educación Superior. Enfoque Integral para la labor educativa y político-ideológica con los estudiantes. La Habana: MES; 2007.
11. Cuba. Ministerio de Educación Superior. Reglamento para el trabajo metodológico del MES de la República de Cuba. Resolución Ministerial N.º 210. La Habana: Impresiones del MINED; 2007.
12. Díaz-Canel Bermúdez M. Más de medio siglo de Universidad en Revolución. En: *Folleto del Congreso Internacional Pedagogía 2011*. La Habana: Palacio de las Convenciones; 2011. p. 7-8.
13. Labarrere G, Valdivia Pairol G. *Pedagogía. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 2009. p. 167-9.*
14. Vigotsky LS. Historia del desarrollo de las funciones psíquicas superiores. Obras escogidas, Tomo III. Moscú: Academia de Ciencias Pedagógicas, Comisión Editorial para la edición en lengua rusa; 1985 [consultado 4 Sept 2014]. Disponible en: <http://www.colegiodepsicologosperu.org>.
15. Alonso Hernández E. La formación de intereses profesionales pedagógicos en los estudiantes de la carrera en Educación Preescolar [tesis en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Pedagógicas]. Holguín: Universidad de Ciencias Pedagógicas José de la Luz y Caballero; 2011.
16. Caimbo Nhongola G. Hacia un enfoque de formación por competencias en la Universidad Lueji A' Nkonde. En: *Itinerarios*. Revista do Centro de Estudos de desenvolvimento social da ULAN. Edição # 01-agosto 2013. Universidade Lueji A' Nkonde/ULAN; 2013. p. 91-95.
17. Bartutis Romero M, Socarrás Sánchez S, Bujardón Mendoza A. Participación de la familia en el fortalecimiento de valores en la Educación Superior. *Rev Hum Med [revista en la Internet]*. 2014;14(2):442-57 [consultado 12 Oct 2014]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1727-81202014000200013&script=sci.arttext>.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

El arte de la evasión, fuente de nuevos fármacos[☆]



I. Pallardo Fernández^{a,b,c,d,*}

^a Oficina de farmacia y de laboratorio de elaboración de fórmulas magistrales, Madrid, España

^b Red de Farmacias Centinela de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

^c Agencia Antidroga de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

^d Universidad San Pablo CEU, Madrid, España

Recibido el 18 de agosto de 2015; aceptado el 25 de agosto de 2015

Disponibile en Internet el 12 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Protozoos;
Helminths;
Enfermedades autoinmunes;
Evasión del sistema inmunológico;
Diseño de nuevos fármacos;
Vacunas

KEYWORDS

Protozoan;
Helminths;
Autoimmune diseases;
Immune evasion;
Drug design;
Vaccines

Resumen El proceso de coevolución que se da entre parásito y hospedador ha traído consigo la selección genética en el parásito de numerosos y efectivos mecanismos de evasión del sistema inmunológico del hospedador. Estos mecanismos tienen un enorme potencial como compuestos líderes para el desarrollo de fármacos. Entre los objetivos de la presente publicación está dar a conocer algunos de estos mecanismos, los más interesantes desde el punto de vista científico y farmacológico para, de este modo, ayudar a potenciar la investigación para su aprovechamiento en el diseño de fármacos.

Así, se destacan los últimos hallazgos en cuanto a mecanismos de evasión del sistema inmunitario de un gran número de parásitos, abarcando desde los protozoos hasta los helmintos. Ya se puede entender que entre las aplicaciones de los sustratos moleculares de estos mecanismos destaca tanto el tratamiento de enfermedades autoinmunes y alérgicas, como el desarrollo de vacunas.

© 2016 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

The art of evasion, source of new drugs

Abstract The co-evolution process existing between parasite and host has brought about genetic selection of several effective mechanisms to evade the immune response of the host. These mechanisms are useful as leading compounds aimed at drug development. Among the objectives of this publication is to present those that are the most interesting from a scientific and pharmacological point of view and, thereby, help promote research for use in drug design.

Thus, the latest findings in relation to immune response evasion mechanisms are reviewed, considering a wide spectrum of parasites ranging from protozoans to helminths. Now it can

[☆] El presente manuscrito no ha sido presentado en ningún evento ni revista ni similar.

* Autor para correspondencia. C/Velázquez 136, 9.ºA, 28006 Madrid. Móvil: +34608387130.

Correos electrónicos: inigo-pallardo@cofm.es, inigo.pallardo@farmazia.net

be understood the applications of the molecular substrates of these mechanisms include the treatment of autoimmune and allergic diseases and vaccine development.

© 2016 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La coevolución parásito-hospedador, especialmente en el caso de los parásitos inmunorreguladores, ha hecho suya la máxima de *Sun Tzu*:

«El supremo arte de la guerra es doblegar al enemigo sin luchar».

Sun Tzu, *El arte de la guerra*.

En muchos parásitos, esto se instrumentaliza a través de estrategias evolutivas de evasión del sistema inmunitario de su hospedador. Y no solo con el objetivo de evitar el daño que pudiera producir el sistema inmunológico del hospedador en el parásito, que puede acabar con él, sino también para reducir el daño en el hospedador para que, de este modo, este pueda albergar mejor y por más tiempo al parásito: el sistema inmunológico, vía respuesta inflamatoria, puede causar daños en el hospedador que le hagan perder valor como hospedador y, además, hacerle acudir en busca de ayuda química para acabar con el parásito. En definitiva, el parásito que cuide mejor su hogar-hospedador estará en mejor situación de satisfacer la directiva genética de supervivencia y reproducción, ya que podrá realizar más ciclos reproductivos en el mismo hospedador, reduciendo el riesgo de fracaso en la búsqueda de otros; además, se tratará de un hospedador con más recursos, más sano.

Es por ello que la lucha evolutiva ha seleccionado numerosos parásitos inmunomoduladores, especializados en eludir las respuestas del sistema inmunológico del hospedador. En este artículo se revisarán algunos de los que me han parecido más interesantes, centrándome en sus mecanismos de evasión inmunológica, muchos de los cuales aún no vienen en los libros por ser resultado de investigaciones recientes, que se han revisado para elaborar esta publicación. Además, estas características inmunorreguladoras de muchos parásitos serán clave en el desarrollo de fármacos destinados al tratamiento de procesos inflamatorios de diferente índole, como los de origen autoinmune¹.

Material y métodos

Para la elaboración del presente trabajo, se ha revisado diversa documentación, constituida principalmente por las publicaciones internacionales más recientes y relevantes sobre los mecanismos de evasión del sistema inmunológico más interesantes presentes en diferentes parásitos, con especial hincapié en aquellos con más relevancia desde el punto de vista de desarrollo de nuevos fármacos. La tipología de la documentación revisada está constituida principalmente por artículos de revistas científicas y libros, tanto en español como en inglés. Las bases de datos consultadas para localizar artículos han sido, principalmente y entre otras: el

catálogo CISNE, UCM-AECID, SciELO, PubMed, el catálogo de revistas extranjeras Bucea, y Google Scholar.

Resultados y discusión

Giardia spp.

El caso de *Giardia* es muy interesante, ya que muchos de sus mecanismos patológicos y de evasión inmunitaria aún no están bien documentados, quedando mucho aún por investigar. El mecanismo de evasión central es similar a un cambio de disfraz: una variación antigénica². Todo el parásito, incluidos flagelos y disco suctorio, se encuentra recubierto de unas proteínas transmembrana ricas en cisteína, que se denominan *proteínas variables de superficie* (*variant surface proteins* [VSP]). Estas son muy inmunogénicas y se cambian cada 6-16 generaciones³, dependiendo de la especie; el cambio afecta a todo el parásito^{2,4}, no ocurriendo *mosaicismo* (conurrencia de diferentes proteínas de superficie en un mismo momento, lo que sería un «derroche antigénico»). Aún no está bien documentado el mecanismo epigenético⁴ que induce al cambio de las mismas; lo que sí se sabe es que es un mecanismo seleccionado por la evolución, que cumple la función de evasión del sistema inmunitario. Además se sabe que estas proteínas transmembrana, las VSP, también tienen funciones de transducción de señales y de adhesión al enterocito.

La potencialidad de la variación antigénica reside en la posibilidad de expresión de proteínas VSP provenientes de la combinación de entre 150 y 303 genes^{3,5}, dependiendo de la especie. El mecanismo de selección de los genes a expresar consiste en un interesante proceso de silenciamiento postranscripcional basado en *ARN de interferencia*³.

Otro mecanismo evasivo es la secreción de proteinasas que rompen las inmunoglobulinas A, defensa clave del sistema inmunológico contra *Giardia*⁶.

También tiene especial interés la *arginina deiminasa*, enzima que neutraliza la arginina producida por las células de la mucosa del hospedador para la obtención de óxido nítrico, necesario en el ataque al parásito vía *especies reactivas de nitrógeno*⁶.

Entamoeba histolytica

En este caso, el mecanismo de evasión está ligado al mecanismo de adherencia a las células intestinales del hospedador. Este mecanismo está conformado por la formación de un trímero denominado *proteína de adherencia inhibible por galactosa* (*galactose-inhibitable adherence protein* [GIAP]), que contiene *lectinas*, que unen a restos de galactosa (Gal) y a N-acetil-galactosamina (NAcGal) presentes en

las cadenas de hidratos de carbono del glicocálix de las células del hospedador. Una vez unida, la ameba puede moverse fácilmente gracias a sus *lobopodios* y penetrar en tejidos gracias a la secreción de *fosfatasas* y *cisteín proteasas*, de carácter lítico, y a la formación de *ameboporos* en las células hospedadoras.

Para que ocurra la activación de las GIAP como adhesinas, es necesario que se forme el trímero. Los componentes de ese trímero son, por un lado, un heterodímero formado por una cadena pesada (H) y otra ligera (L) y, por otro, una cadena intermedia (I) que reside en «balsas de colesterol» de la membrana (denominadas *rafts*). Un aumento de la concentración de colesterol en la membrana de la ameba facilita que estas balsas viajen a través del mosaico fluido que es la membrana, aumentando las posibilidades de interacción no covalente con el dímero H-L. Esta interacción activa el comportamiento adhesina del trímero.

Una de las características relevantes de H es que es homóloga a CD59 presente en las células de los mamíferos, cuya presencia impide su lisis por el propio sistema de complemento. Ello se logra mediante la unión de CD59 a los componentes C8 y C9 del complemento, impidiendo la polimerización del complejo de ataque a membrana. De este modo, *Entamoeba histolytica* (*E. histolytica*) elude un mecanismo defensivo del sistema inmunológico, como es la lisis por el sistema de complemento⁷.

Plasmodium spp.

Este género posee numerosos mecanismos evasivos, entre los que se van a destacar varios en este epígrafe. *En primer lugar*, una proteína con interesantes funciones evasivas es *circumsporozoite protein* (CSP), expresada en las fases infectivas de *Plasmodium*: los *esporozoitos*⁸. Tanto es así que ha sido empleada en el diseño de vacunas antimaláricas, como la RTS/S: vacuna recombinante con coadyuvante, actualmente en fase de diseño, debida a Pedro Alonso (de GSK). Esta vacuna contiene un fragmento de CSP⁹. Entre las funciones de evasión de la respuesta inmunitaria de CSP, cabe destacar su interferencia con el factor de transcripción NF- κ B¹⁰, lo que afecta a la respuesta inmunitaria del hepatocito, por ejemplo inhibiendo la generación de *especies reactivas de oxígeno* (ROS) en respuesta a microorganismos intracelulares como *Plasmodium*. El mecanismo de esta interferencia es la competencia entre CSP y NF- κ B en el acceso al núcleo, inhibiéndose la transcripción de genes dependientes de NF- κ B¹¹. Además, este hecho también afecta a la producción de citocinas proinflamatorias. En la *célula de Kupffer*, leucocito que el parásito tiene que atravesar para invadir el hepatocito, también se inhibe la producción de ROS, aunque de un modo algo diferente¹². Además, hay que destacar otras funciones de esta proteína que son clave para el progreso de la infección y de la invasión, como por ejemplo: el desarrollo del *esporozoito* en *ooquistes* y su salida de los mismos, la adhesión a ligandos de las glándulas salivares del vector (*Anopheles*) para posibilitar la invasión de las mismas¹³, la adhesión a restos de *heparán-sulfato* presentes en el hepatocito para instrumentalizar su invasión, la inducción de apoptosis hepatocito, etc.

Dada la importancia de la proteína CSP para el ciclo biológico del parásito, su carácter altamente antigénico y el hecho de que, hoy por hoy, y a pesar de haber fracasado, la vacuna más perfecta que se ha diseñado contra la malaria es la RTS/S, que incluye un segmento de CSP⁹, actualmente está en estudio la variación genética que puede afectar a esta proteína clave en el ciclo de vida de *Plasmodium*¹⁴. Es posible que estos estudios arrojen algo de luz sobre el hecho de por qué la vacuna RTS/S no es totalmente efectiva.

En segundo lugar, destaca el mecanismo de acceso de los *merozoítos* a los capilares pulmonares, escondidos en la membrana del *hepatocito* que acaban de destruir tras una *esquizogonia*¹⁵, que exhibe una de las mayores tasas de reproducción que se conoce en *células eucariotas*, y que es clave para amplificar la carga parasitaria y, consecuentemente, aumentar las posibilidades de éxito de la infección. La cobertura por la membrana del *hepatocito* destruido es fundamental para evadirse del sistema inmunitario, posibilitando la salida de *Plasmodium* de la fase hepática y facilitando su acceso a la sangre, con la consiguiente invasión del *eritrocito*. Estos restos de membrana del hepatocito, cada uno de los cuales esconde cientos o miles de parásitos provenientes de la *esquizogonia extraeritrocítica*, se denominan en la literatura científica *merosomas* o *extrusomas*¹⁵.

En tercer lugar, también son de destacar en este caso los fenómenos de aglutinación de *eritrocitos*, basados en proteínas de adherencia que se expresan en los denominados *knobs* (zonas electrodensas) o abultamientos que se constituyen en la superficie de los *eritrocitos* infectados. Entre estas destaca la proteína transmembrana *P. falciparum erythrocyte membrane protein 1* (PfEMP1). Es notable el recorrido que tiene hacer esta proteína para alcanzar la membrana eritrocítica, teniendo que atravesar la *vacuola parasitófora* (VP), el citoplasma y la membrana del *eritrocito*. Esta proteína es responsable de fenómenos de adherencia tanto al endotelio capilar, como a otros *eritrocitos*, *trombocitos* y *monocitos*¹⁶; de este modo, se forman *rosetas* y aglutinaciones celulares en el flujo sanguíneo, que facilitan a los eritrocitos infectados¹⁷:

- Infectar a otros cercanos, más accesibles en la proximidad de la aglutinación.
- Evadir la respuesta del sistema inmunológico, al quedar rodeados por otros elementos celulares sanos que los ocultan del mismo.
- Retrasar su llegada al bazo, donde sufrirían los correspondientes procesos de aclaramiento que ocurren en él.

Lógicamente, PfEMP1 también es un factor de virulencia de la malaria que causa *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), ya que estos mecanismos enlentecen el flujo sanguíneo, con las conocidas consecuencias clínicas de la malaria.

Un resultado extremadamente interesante es el hallazgo de que las variantes de la hemoglobina que reducen la virulencia de la enfermedad lo hacen porque distorsionan la expresión de PfEMP1 en los *eritrocitos* infectados¹⁶.

Hay que decir que en la formación de *knobs* están implicadas otras proteínas, como PfEMP2 y *knob associated histidine rich proteins*¹⁷, ambas actuando en el lado interno

de la membrana; a través de interacciones con el citoesqueleto del *eritrocito*, confieren esa morfología característica a los *knobs* y anclan la parte interna de PfEMP1.

P. falciparum también presenta mecanismos de variación antigénica basados en genes de contingencia^{18,19}, análogos a los que se describirán más adelante al hablar de *Trypanosoma brucei* (*T. brucei*). Así, PfEMP1 es una proteína de alta variedad antigénica, asegurada por el hecho de estar implicados 60 *genes var* en su codificación; estos genes se encuentran situados principalmente en regiones subteloméricas. A través de procesos de exclusión alélica, solo se expone una versión de PfEMP1 cada vez. De este modo, se mantiene oculto del sistema inmunológico del hospedador el arsenal antigénico existente, listo para ser utilizado en cada momento a través de cambios en la expresión de las PfEMP1. La expresión de las diferentes «versiones» de PfEMP1 es gobernada por procesos epigenéticos relacionados con alteraciones de la estructura de la cromatina¹⁷. Además, a través de procesos de *recombinación homóloga* de estos genes en las *meiosis*, se mantiene una enorme variedad de PfEMP1 entre los distintos parásitos. A pesar de esta variedad en la estructura primaria de estas proteínas PfEMP1, no se alteran sus funciones.

Toxoplasma gondii

A igual que otros *Apicomplexa*, este parásito está dotado de un interesante mecanismo de penetración celular, que le permite desarrollar su ciclo biológico como parásito intracelular. Además es uno de los parásitos con mayor éxito evolutivo. Esto es gracias a la gran variedad de hospedadores intermedios a los que es capaz de parasitar debido, tanto a un amplísimo proteoma que le permite desenvolverse en todos y cada uno de ellos, como a la disposición de una ruta de infección alternativa a la reproducción sexual con *ooquistes*; esta vía alternativa consiste en la posibilidad de infectar a través de la ingestión de *quistes* al consumir carne.

Su principal relevancia patológica es en inmunodeprimidos y neonatos. Especial interés tiene su relación con patologías psiquiátricas²⁰⁻²².

Toxoplasma gondii (*T. gondii*) dispone de determinadas estructuras, encargadas de la secreción de proteínas cuyas funciones son, entre otras:

Instrumentalizar la invasión a través de la formación del *anillo de ensamblaje* en la superficie de la célula a invadir y del *ensamblaje móvil* en el propio parásito, que deslizará sobre el anillo en el proceso de penetración. Este es el caso de las proteínas MIC, secretadas desde los *micronemas* y de las RON, secretadas desde las *roptrias* del parásito.

Crear un ambiente apropiado para el desarrollo y reproducción del parásito en la VP mediante: limitación de las posibilidades de unión de *lisosomas* a la misma, posibilitar la asociación a la VP de estructuras como el *retículo endoplásmico* y la *micocondria* de la célula invadida, permitir el tráfico de nutrientes y desechos a través de la membrana de la VP, formación de la estructura en roseta *host organelle secreted tubulo structures* (H.O.S.T), etc. Entre las proteínas de *T. gondii*, involucradas en estas funciones, destacan las proteínas GRA²³, secretadas desde los *gránulos densos*

presentes en el parásito, que son clave en el mantenimiento de la VP.

En este apartado, también es importante destacar a ROP-5, secretada por las *roptrias* durante la invasión y presente en la VP, debido a su función como *proteína adaptadora* de otras; esta función consiste en mediar el acoplamiento de otras proteínas a la VP.

Modular el sistema inmunológico del hospedador para atenuar la respuesta Th1, que es necesaria para hacer frente a este tipo de infección. Este apartado es el que nos interesa en la presente publicación, por sus posibles aplicaciones en el desarrollo de nuevos fármacos.

A continuación, se indican algunas de las macromoléculas clave en la regulación de la respuesta inmunológica. Como se ve, no todas ellas son inmunosupresoras, como ROP-16 y ROP-18, sino que algunas son proinflamatorias, como GRA-15. Lo relevante es destacar cómo el parásito regula el sistema inmunológico del hospedador a su antojo, mediante la secreción en cada momento de las proteínas adecuadas a la fase de la infección de que se trate (tabla 1).

Ya puede entenderse el interés que presentan estas proteínas, por ejemplo ROP-16, como compuestos líderes para el desarrollo de futuros fármacos destinados al tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, como la enfermedad de Crohn. Otras proteínas, como ROP38, ampliamente secretadas durante la invasión por *T. gondii*, y presentes en mayor o menor medida en todas las cepas del mismo, pueden presentar utilidad en el desarrollo de vacunas contra la toxoplasmosis crónica²⁷.

Trypanosoma brucei

Otro proceso de variación antigénica similar al de *Giardia*, ocurre con las *glucoproteínas variables de superficie* (VSG) de *T. brucei*. Igual que en el caso de *Giardia*, en cada momento, solo una de estas proteínas transmembrana con anclaje *glicosilfosfatidilinositol* tapiza la superficie del parásito, sin mosaicismos²⁸. La secuencia de aminoácidos de estas *glucoproteínas* es muy diferente entre ellas; a pesar de ello, la estructura secundaria y terciaria no difiere tanto, para asegurar un tapizado adecuado de la superficie del parásito. Existen unos 1.600 genes que dan soporte a las VSG, aunque no todos ellos son funcionales²⁹; todos ellos están situados en zonas que no se transcriben, situadas en regiones silentes subteloméricas, salvo el que se está expresando en cada momento. Sin embargo, en este caso, el mecanismo de expresión de unos u otros, más que un mecanismo *postranscripcional*, como es el caso de *Giardia*, consiste en una *recombinación homóloga*^{28,29}, que sitúa una copia de un gen VSG en el sitio activo de transcripción, junto a la región telomérica de determinados cromosomas²⁹. Como puede deducirse del tipo de mecanismo³⁰, en algunos casos puede producirse la combinación de genes o fragmentos de genes VSG diferentes, en el sitio activo de transcripción, expresándose en superficie ese nuevo constructo VSG²⁹. Esto enriquece todavía más la variedad de proteínas VSG que estos parásitos pueden expresar.

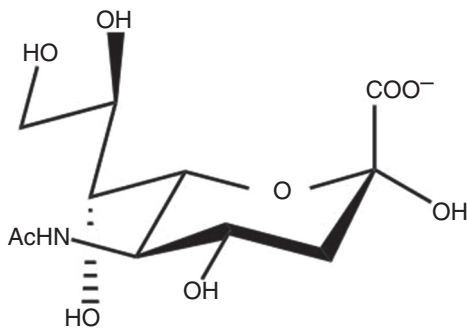
Este tipo de genes, normalmente responsables de procesos de variación antigénica, se denominan *genes de contingencia*¹⁸.

Tabla 1 Proteínas en *Toxoplasma gondii* relevantes para el tema que se trata

Proteína	Origen	Acción	Vía
ROP-16, cinasa de tirosina ²⁴	Roptrias de cepas I y II de <i>T. gondii</i>	Atenuación de la respuesta inflamatoria Th1 ^{24,25}	La vía de señalización es JAK/STAT en determinadas CPA y (MF ϕ). ROP-16 activa, independientemente de la vía JAK3 ^a , STAT3 (inhibidor de la activación de NF- κ B) y STAT6 ^{24,25} . Estas acciones inhiben la cascada de proinflamatoria Th1 de IL-12, bloqueando la secreción de IFN-g por los linfocitos T y células NK. Además inhiben el proceso apoptótico
ROP-18, cinasa de treonina ²⁶	Roptrias de <i>T. gondii</i>	Inhibe algunos de los mecanismos de citotoxicidad para parásitos intracelulares IFN-g ²⁶	Fosforilación de los IRG, que tapizan la VP e instrumentalizan la citotoxicidad mediada por IFN-g para microbios intracelulares ²⁶
GRA-15 ^{23,25}	Gránulos densos de la cepa II de <i>T. gondii</i> ^{23,25}	Activa la respuesta Th1 y es responsable de la virulencia de la toxoplasmosis ^{23,25}	Activación del factor de transcripción NF- κ B ^{23,25} independientemente de la vía fisiológica MyD88. Este factor de transcripción es clave en la producción de la citocina proinflamatoria Th1, IL-12
ROP-38 cinasa ²⁷	Roptrias de <i>T. gondii</i> . Mayor expresión en cepas II y III, pero presente en todas ²⁷	Inmunomodulación a través de la inhibición de la transcripción de citocinas ²⁷	Parece que actúa inhibiendo la vía MAPK, responsable de la transcripción de ARNm para la biosíntesis de numerosas citocinas ²⁷

CPA: células presentadoras de antígenos; IFN-g: interferón gamma; IL: interleucina; MF: macrófagos.

^a Las proteínas STAT son factores de transcripción que se encuentran en el citoplasma desactivadas y, al unir una citocina al receptor, este dimeriza y, las tirosina-cinasa JAK (de Janus) asociadas a él, al estar próximas, se fosforilan cruzadamente, activándose, y luego fosforilan al propio receptor. Los residuos tirosina fosforilados en el receptor son sitios de unión para los dominios SH2 de las proteínas STAT que, al unirse, son fosforiladas por JAK y, de este modo, dimerizan y se activan, trasladándose al núcleo para activar la transcripción de determinados genes. ROP cortocircuita esta vía, fosforilando directamente los residuos de STAT3/STAT5, aun en ausencia de citocina señalizadora. El resultado es la síntesis de proteínas de función inmunoreguladora.

**Figura 1** Resto de ácido siálico.

Trypanosoma cruzi

En *Trypanosoma cruzi* hay que destacar las funciones de la enzima *transialidasa*, también denominada *factor neurotrófico derivado del parásito* (PDNF) por su importancia en el establecimiento y virulencia de la patología nerviosa en la enfermedad de Chagas.

Existen numerosos genes que codifican diversas formas de PDNF, unas son proteínas transmembrana y otras son secretadas.

Esta enzima es una *glicosil hidrolasa*³¹, cuya función es la transferencia de restos de ácido siálico (fig. 1) de las

células hospedadoras a determinadas macromoléculas del parásito³² (p. ej., tipo *mucinas*), o al espacio intercelular. Entre las consecuencias de esta transferencia de ácido siálico al parásito que, de este modo emula los tejidos del hospedador, está la evasión del sistema inmunológico del siguiente modo³¹:

- Inhibición de la vía alternativa de activación del sistema de complemento de la inmunidad innata.
- Protección contra la opsonización por anticuerpos del hospedador.
- Interacción de los restos de ácido siálico del parásito con proteínas de superficie de las células dendríticas, iniciando cascadas de señalización celular que inhiben la secreción de *citocinas* proinflamatorias interleucina-12, necesarias para orquestar la respuesta inmunológica frente al parásito.

Asimismo es destacable como estrategia evasiva la interacción de la enzima *transialidasa*, tanto desde la superficie del parásito como secretada, con *receptores de actividad intrínseca tirosina cinasa* de las células hospedadoras invadidas. Este hecho activa las vías *Erk1/2* y *Akt*, tanto para evitar la apoptosis de la célula hospedadora invadida, como para inhibir la respuesta de estrés oxidativo y la liberación de citocinas proinflamatorias³³.

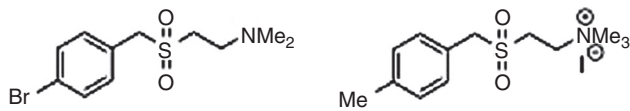


Figura 2 Compuestos análogos sintéticos de los restos de fosforil-colina presentes en ES-62, que actualmente están en estudio.

Tomado de Rzepecka et al.³⁴.

Pero esta enzima también desempeña otras importantes funciones invasivas, como es la adherencia a células hospedadoras, tanto en vector como en hospedador humano. Esa adherencia puede producirse bien por la propia morfología de la enzima *transialidasa* en sí misma, bien a través de los restos de *ácido siálico* que la enzima transfiere a macromoléculas del parásito.

Trichuris suis

En este caso, son los *glucanos* presentes en los productos solubles de *Trichuris suis* (*T. suis*) son los que producen el efecto inmunorregulador¹. Actualmente son objeto de desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento de enfermedades en las que esté involucrado el sistema inmunológico, como son: colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, autismo y otras.

Además de *T. suis*, existen multitud de otros *helmin*tos poseedores de mecanismos inmunorreguladores que les confieren interesantes aplicaciones farmacoterapéuticas en el campo de las enfermedades autoinmunes, muchos de los cuales están actualmente en estudio¹: *Trichuris trichiura*, *Necator americanus*, *Hymenolepis diminuta*, *Schistosoma mansoni*, *Heligmosomoides polygyrus bakeri*, *Trichinella spiralis*, *Strongyloides stercoralis*, *Ascaris lumbricoides*, *Fasciola hepatica*, *Nippostrongylus brasiliensis* y *Schistosoma japonicum*. Entre las enfermedades de origen autoinmune cuyo tratamiento se está investigando en relación con los mencionados parásitos están: encefalomielitis autoinmune, diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide y celiacía. Además, se está investigando el tratamiento de otras patologías, como la obesidad.

Acanthocheilonema viteae

Este helmintho contiene una *glucoproteína*, ES-62, que presenta propiedades atenuadoras de la respuesta inmunológica Th2 en pacientes alérgicos. Los restos de *fosforil-colina* de esta macromolécula están sirviendo de líderes en el desarrollo de nuevos fármacos antialérgicos^{1,34} (fig. 2).

Financiación

Ausente.

Conflicto de intereses

Ausente.

Referencias

- Pallardo Fernández I. Enfermedades autoinmunes, tratamiento con *Trichuris suis* y otros helmintos. *Ars Pharm.* 2015;56(2):65–75.
- Antigenic variation in *Giardia lamblia*. *Cell Microbiol.* 2009;11(12):1706–15.
- Junli G, Wenyu Z, Yuehua W, et al. Coexistence of sense and anti-sense mRNAs of variant surface protein in *Giardia lamblia* trophozoites. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;444:439–44.
- Adam RD, Nigam A, Seshadri V, et al. The *Giardia lamblia* vsp gene repertoire: characteristics, genomic organization, and evolution. *BMC Genomics.* 2010;11:424.
- Einarsson E, Svärd SG, Troell K. UV irradiation responses in *Giardia intestinalis*. *Exp Parasitol.* 2015;154:25–32.
- Cotton JA, Beatty JK, Buret AG. Host parasite interactions and pathophysiology in *Giardia* infections. *Int J Parasitol.* 2011;41:925–33.
- Ventura-Juárez J, Campos-Rodríguez R, Jarillo-Luna RA, et al. Trophozoites of *Entamoeba histolytica* express a CD59-like molecule in human colon. *Parasitol Res.* 2009;104:821–6.
- Coppi A, Pinzon-Ortiz C, Hutter C, et al. The *Plasmodium* circumsporozoite protein is proteolytically processed during cell invasion. *J Exp Med.* 2005;201(1):27–33.
- Casares S, Brumeanu TD, Richie TL. The RTS, S. malaria vaccine. *Vaccine.* 2010;28:4880–94.
- Singh AP, Buscaglia CA, Wang Q, et al. *Plasmodium* circumsporozoite protein promotes the development of the liver stages of the parasite. *Cell.* 2007;131:492–504.
- Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NFκB signaling. *Cell Res.* 2011;21(1):103–15.
- Usynin I, Klotz C, Frevert U. Malaria circumsporozoite protein inhibits the respiratory burst in Kupffer cells. *Cell Microbiol.* 2007;9(11):2610–28.
- Wang J, Zhang Y, Zhao YO, et al. *Anopheles gambiae* circumsporozoite protein-binding protein facilitates *Plasmodium* infection of mosquito salivary glands. *J Infect Dis.* 2013;208:1161–9.
- Bailey JA, Mvalo T, Aragam N, et al. Use of massively parallel pyrosequencing to evaluate the diversity of and selection on *Plasmodium falciparum* csp T-cell epitopes in Lilongwe, Malawi. *J Infect Dis.* 2012;206:580–7.
- Baer K, Klotz C, Kappe S, et al. Release of hepatic *Plasmodium yoelii* merozoites into the pulmonary microvasculature: e171. *PLoS Pathog.* 2007;3(11):1651–68.
- Fairhurst RM, Bess CD, Krause MA. Abnormal PfEMP1/knob display on *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes containing hemoglobin variants: Fresh insights into malaria pathogenesis and protection. *Microbes Infect.* 2012;14:851–62.
- Pasternak ND, Dzikowski R. PfEMP1: An antigen that plays a key role in the pathogenicity and immune evasion of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009;41:1463–6.
- Barry JD, Ginger ML, Burton P, et al. Why are parasite contingency genes often associated with telomeres? *Int J Parasitol.* 2003;33:29–45.
- Scherf A, Figueiredo LM, Freitas LH Jr. Plasmodium telomeres: A pathogen's perspective. *Curr Opin Microbiol.* 2001;4:409–14.
- Fabiani S, Bonuccelli U, Pinto B, et al. Neurobiological studies on the relationship between toxoplasmosis and neuropsychiatric diseases. *J Neurol Sci.* 2015;351:3–8.
- Fabiani S, Pinto B, Bruschi F. Toxoplasmosis and neuropsychiatric diseases: Can serological studies establish a clear relationship? *Neurol Sci.* 2013;34(4):417–25.
- Amir Abdoli. Letter to the editor. *Toxoplasma gondii* and neuropsychiatric diseases: Strain hypothesis. *Neurol Sci.* 2013;34:1697–8.

23. Mercier C, Cesbron-Delauw MF. *Toxoplasma* secretory granules: One population or more? *Trends Parasitol.* 2015;31(2):60–71.
24. Ong Y, Reese ML, Boothroyd JC. *Toxoplasma* rhoptry protein 16 (ROP16) subverts host function by direct tyrosine phosphorylation of STAT6. *J Biol Chem.* 2010;285(37):28731–40.
25. Jensen KDC, Hu K, Whitmarsh RJ, et al. *Toxoplasma gondii* rhoptry 16 kinase promotes host resistance to oral infection and intestinal inflammation only in the context of the dense granule protein GRA15. *Infect Immun.* 2013;81(6):2156–67.
26. Sullivan WJ Jr, Jeffers V. Mechanisms of *Toxoplasma gondii* persistence and latency. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;36:717–33.
27. Xu Y, Zhang N, Tan Q, et al. Evaluation of immuno-efficacy of a novel DNA vaccine encoding *Toxoplasma gondii* rhoptry protein 38 (TgROP38) against chronic toxoplasmosis in a murine model. *BMC Infect Dis.* 2014;14:525.
28. McCulloch R. Antigenic variation in African trypanosomes: Monitoring progress. *Trends Parasitol.* 2004;20(3):117–21.
29. Weirather JL, Wilson ME, Donelson JE. Mapping of VSG similarities in *Trypanosoma brucei*. *Mol Biochem Parasitol.* 2012;181:141–52.
30. Willey JM, Sherwood LM, Woolverton CJ. Prescott, Harley and Klein's microbiology. 7th ed New York: Mc GrawHill; 2008. p. 330–3.
31. Schenkman S, dC-Rubin SSC. *Trypanosoma cruzi* trans-sialidase as a multifunctional enzyme in Chagas' disease. *Cell Microbiol.* 2012;14(10):1522–30.
32. Todeschini AR, Mendonça-Previato L, Previato JO, et al. Trans-sialidase *Trypanosoma cruzi* catalyzes sialoside hydrolysis with retention of configuration. *Glycobiology.* 2000;10(2):213–21.
33. Nagajyothi F, Machado FS, Burleigh BA, et al. Mechanisms of *Trypanosoma cruzi* persistence in Chagas disease. *Cell Microbiol.* 2012;14(5):634–43.
34. Rzepecka J, Coates ML, Saggat M, et al. Small molecule analogues of the immunomodulatory parasitic helminth product ES-62 have anti-allergy properties. *Int J Parasitol.* 2014;44:669–74.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

El espino blanco, en el corazón de la salud



I. Pallardo Fernández ^{a,b,c,d,*}

^a Oficina de farmacia y de laboratorio de elaboración de fórmulas magistrales, Madrid, España

^b Red de Farmacias Centinela de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

^c Agencia Antidroga de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

^d Universidad San Pablo CEU, Madrid, España

Recibido el 20 de agosto de 2015; aceptado el 25 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 17 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Farmacología;
Agentes antiarritmia;
Insuficiencia
cardiaca;
Angina;
Prevención;
Fitoterapia;
Etnobotánica;
Farmacognosia

KEYWORDS

Pharmacology;
Antiarrhythmia
agents;
Heart failure;
Angina;
Prevention;
Phytotherapy;
Ethnobotany;
Pharmacognosy

Resumen El *objetivo* de esta publicación es dar a conocer las propiedades del *espino blanco*, para potenciar su investigación y utilización en el tratamiento de las mismas.

Como *resultados*, destacar sus propiedades terapéuticas en: determinados tipos de insuficiencias cardíacas congestivas; reducción de la incidencia de *procesos isquémicos cardíacos*, así como mejoras en la recuperación tras su ocurrencia; reducción en la incidencia de diversos tipos de arritmias de origen nervioso, y otras.

Por otro lado, se debe destacar la buena tolerabilidad y la baja incidencia de efectos secundarios en el tratamiento con *espino blanco*.

Como *conclusiones*, se deben destacar los beneficios que tendría un mejor aprovechamiento de una especialidad fitoterapéutica tan útil como es el *espino blanco* en: prevención de patologías cardíacas y la consiguiente promoción de la salud; tratamiento de patologías cardíacas leves y de situaciones de riesgo de presentarlas; tratamiento de patologías cardíacas moderadas y graves, como coadyuvante de especialidades farmacéuticas de síntesis.

© 2016 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Hawthorn, at the heart of health

Abstract The *aim* of this publication is to present the interesting therapeutic properties of *hawthorn*, to maximize investigation on it and to make the most of its utilization.

The following results are highlighted as the therapeutic properties of *hawthorn* in: certain types of congestive heart failure; lowering the incidence of ischaemic heart disease, as well as promoting better recovery after such an event; lowering the incidence of some types of arrhythmias of nervous system origin; other.

Moreover, we also highlight the good tolerability and low incidence of adverse effects with treatment with *Hawthorn*- based medicines.

* Autor para correspondencia. C/Velázquez 136, 9.ºA, 28006 Madrid. Móvil: +34608387130.

Correos electrónicos: inigo-pallardo@cofm.es, inigo.pallardo@farmazia.net

As conclusions, highlighted below are the benefits of Hawthorn-based medicines, in: the prevention of heart disease and consequent promotion of health; the treatment of mild heart conditions and the risk of suffering these conditions; the treatment of moderate and serious heart disease with Hawthorn, as an adjuvant of current synthesis drugs.

© 2016 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las plantas, para desempeñar cada una de sus funciones fisiológicas, sintetizan un amplio abanico de principios activos, cada uno de ellos en bajas concentraciones, y que actúan sinérgicamente en el desempeño de las mismas. Esto las caracteriza, desde el punto de vista farmacológico como:

- Poseedoras de un gran abanico de principios activos, de acción terapéutica sinérgica en muchos casos, los más interesantes.
- Cada uno de los cuales se encuentra muy diluido.

Veamos las implicaciones terapéuticas de estas 2 afirmaciones en la indicación de la fitoterapia (fig. 1).

En primer lugar, la composición sobre la base de principios activos a bajas concentraciones hace que, en general, la tolerancia sea buena. Así, normalmente son especialidades que se pueden tomar durante largos periodos, debido a su baja incidencia de efectos secundarios. Esto hace que la fitoterapia sea apta para el tratamiento de *enfermedades crónicas* en las que, al actuar como coadyuvante de las especialidades convencionales normalmente utilizadas en su tratamiento, puede reducir (que no eliminar) la necesidad de estas, con la consiguiente reducción de sus efectos secundarios. El mismo comentario es válido para el empleo de especialidades fitoterapéuticas en el campo de la *prevención y promoción de la salud*, debido a la posibilidad de su administración diaria durante periodos prolongados,

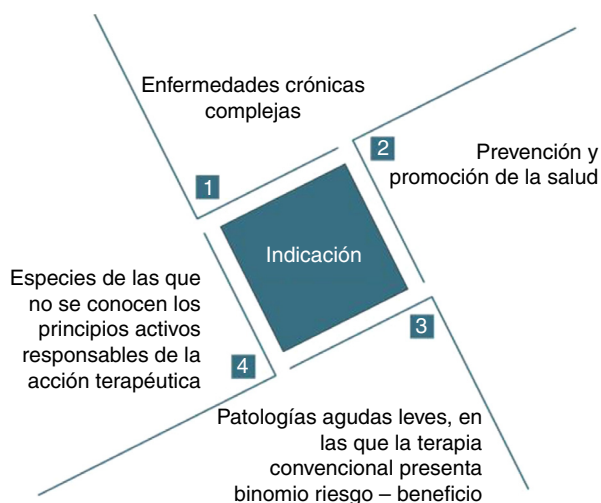


Figura 1 Esquema resumen de indicaciones terapéuticas de la fitoterapia. Elaboración propia.

de un modo seguro, como requiere este tipo de acciones de prevención.

En segundo lugar, hay que decir que, debido al gran abanico de principios activos presente en las especies vegetales que se utilizan en fitoterapia, esta supone un tratamiento multifactorial de diversas patologías. Esto significa que, en muchos casos, una sola especialidad fitoterapéutica sirve para tratar diversos aspectos/manifestaciones de una patología compleja, como son las *enfermedades crónicas*. Así mismo, esta capacidad multifactorial las hace también muy aptas en indicaciones de prevención y promoción de la salud, que normalmente requieren actuaciones fisiológicas integrales, desde varios frentes, equilibradas y sostenibles, reforzando lo indicado en el punto anterior.

Veamos ejemplos de esto; utilización en el tratamiento del *síndrome metabólico*, que consiste en la concurrencia de diversas patologías concomitantes que se refuerzan entre sí, siendo unas causa de las otras en una especie de círculo vicioso. Tales patologías son: hiperglucemia (prediabetes), hipertlipidemia (hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia), obesidad, hipertensión y riesgo isquémico y vascular, por formación de placas de ateroma. Pues bien, existen soluciones fitoterapéuticas tan completas que son beneficiosas en el tratamiento de todas esas patologías conjuntamente. Veamos algunas de ellas:

- Hoja de olivo (*Olea europea*) pulverizada, de acción hipoglucemiante, hipolipidemiante, hipotensora y antiagregante plaquetaria.
- Concentrados de ajo (*Allium sativum*), también con acción hipoglucemiante, hipolipidemiante, hipotensora y antiagregante plaquetaria¹.

Otro ejemplo de fitoterapia de acción múltiple sobre una patología sería la utilización de la sumidad del *espino blanco*, que es el objeto de este artículo de revisión, y del que se tratará en detalle en el epígrafe de resultados. A pesar de estar avalada por una amplia tradición terapéutica, que tiene su origen en la *medicina china*, es un tema de actualidad en nuestro sector ya que, recientemente, 28 de enero del 2015, se ha aprobado su indicación para consulta por el Committee on Herbal Medicinal Products de la Agencia Europea del Medicamento².

Otras aplicaciones de la fitoterapia es en *patologías agudas leves en las que el binomio riesgo-beneficio de los tratamientos convencionales no sea apropiado*. Así podemos tener casos de ansiedad leve, en la que puede ser beneficioso el empleo de ansiolíticos naturales como *Eschscholzia californica* (la amapola naranja), frente al empleo de *benzodiacepinas*. Igualmente, en casos de depresión leve

puede ser interesante contemplar el uso de *Hypericum perforatum*, hierba de San Juan, por sus menores efectos secundarios. Sin embargo, en este caso, es importante tener en cuenta que presenta numerosas interacciones con otros medicamentos, por ser inductor enzimático de algunas isoenzimas de la superfamilia del citocromo P-450³. Y es que la fitoterapia es una medicación y ha de contemplarse en el marco general del tratamiento e historia clínica del paciente. Este hecho, generalmente ignorado, se ilustra en el informe de 2011 de la Organización Mundial de la Salud sobre medicina tradicional⁴.

Material y métodos

Para la elaboración del presente trabajo, se ha revisado diversa documentación, constituida principalmente por las publicaciones internacionales más recientes y relevantes sobre las especialidades fitoterapéuticas de las que se habla en esta publicación y, especialmente, sobre el *espino blanco*. Las bases de datos consultadas para localizar publicaciones han sido, principalmente y entre otras: el catálogo CISNE, UCM-AECID, SciELO, PubMed, el catálogo de revistas extranjeras Bucea, y Google Scholar.

Resultados y discusión

Esta maravilla de nuestro acervo *etnobotánico* que es el *espino blanco*, *espino albar*, *majuelo* o *hawthorn*, para los súbditos del rey Arturo, está constituido por la sumidad florida y/o frutos de diversas especies del género *Crataegus* spp.; concretamente destacan *Crataegus monogyna*, *Crataegus oxycantha*, *Crataegus laevigata*, etc. Se encuentra regulado actualmente como medicamento en la Unión Europea, mediante la calificación *medicamento tradicional a base de plantas*^{5,6}.

Utilidad terapéutica

A continuación, se indican los principales usos farmacoterapéuticos del *espino blanco*, clasificados en varios apartados de la A a la D.

Tratamiento de determinados tipos de insuficiencia cardiaca congestiva de carácter leve o, en casos más avanzados, en combinación con otros fármacos más potentes con los que actúa sinérgicamente

Los mecanismos se describen a continuación.

1. *Acción inotropa positiva* (aumento de la fuerza del miocardio) debida a su acción inhibidora de la *fosfodiesterasa-3*⁷. El efecto es el aumento de la fuerza de contracción del miocardio debido a un mejor aprovechamiento del calcio fisiológico. Al inhibirse la *fosfodiesterasa-3*, se incrementa la duración del *adenosín monofosfato cíclico* que, al ser activador de la *proteína cinasa A*, potencia la fosforilación de canales de calcio del retículo endoplásmico por ella, provocando la salida de calcio del mismo al sarcoplasma, lo que es clave para mejorar la efectividad de la contracción cardiaca. Este mecanismo es similar al de fármacos como la *amrinona* o *milrinona*, utilizados en el

tratamiento de determinadas patologías cardiacas. Fármacos, estos últimos, con importantes efectos secundarios.

Por otro lado, a través de un mecanismo similar al de la *digoxina*, como es la inhibición de la bomba de ATP Na/K⁷, facilita la entrada de calcio a través del intercambiador Na/Ca de la membrana del miocito. Es por ello que podría emplearse beneficiosamente en biterapia con la *digoxina* debido a sus acciones sinérgicas; sin embargo, el efecto potenciador de la acción de esta hace que sea necesario tener en cuenta el uso concomitante, también como interacción farmacológica. Cabe preguntarse en relación con esto si sería posible reducir la dosis de *digoxina*, que es un fármaco de estrecho margen terapéutico con importantes efectos secundarios y contraindicaciones, si se está utilizando concomitantemente *espino blanco*. Evidentemente, se trata de una consecuencia lógica de la teoría expuesta que, desde mi punto de vista, debe de ser respaldada por más investigación clínica.

2. Esta acción inotropa positiva descrita es coadyuvada por efectos de *reducción de las resistencias a la circulación sanguínea*, debidos al carácter hipotensor del *espino blanco*, así como a su condición de antiagregante plaquetario; aún no bien documentado este último efecto. En el carácter hipotensor por vasodilatación del *espino blanco* no solo están involucrados factores dependientes del endotelio, como es el *óxido nítrico* y las *prostaglandinas vasodilatadoras PG-2*⁸, sino también otro tipo de acciones, como es la inhibición de la *enzima convertidora de angiotensina*^{7,9}. En relación con esta afirmación, existen investigaciones interesantes¹⁰, en las que se ha registrado un efecto de relajación del músculo liso vascular en vasos desprovistos de endotelio, tras la utilización de extractos de *espino blanco*. Estos vasos se encontraban previamente contraídos por la acción de *noradrenalina* en «baño de órganos», aspecto experimental fundamental, ya que en pacientes infartados existe gran concentración plasmática de catecolaminas. El hecho de la ausencia de factores endoteliales en esta investigación apunta a mecanismos adicionales al *óxido nítrico* o a *prostaglandinas vasodilatadoras PG-2* como responsables de los efectos vasodilatadores e hipotensores. Sin embargo, no parece que estos mecanismos se deban a bloqueo adrenérgico, como se pensaba antes, sino más bien a la inhibición de la *enzima convertidora de angiotensina* y, por tanto, de la síntesis de angiotensina, potente vasopresor.

La sinergia de estas 2 acciones (1 y 2) proporciona unos efectos considerables en el tratamiento de determinados tipos de *insuficiencia cardiaca congestiva*, a pesar de la modesta concentración de principios activos en el *espino blanco*. Y precisamente por esta baja concentración de principios activos sinérgicos, la incidencia de reacciones adversas es mucho menor.

Reducción de la incidencia de problemas cardiacos isquémicos tipo angina de pecho y mejora de la salud cardiovascular en general

Los mecanismos se describen a continuación.

1. *Acción antiagregante plaquetaria*. Esta acción, desde un punto de vista teórico, debería estar soportada por el mismo mecanismo bioquímico que el inotropismo positivo, la inhibición de la *fosfodiesterasa-3* que, además de encontrarse en el miocito, también se encuentra en el trombocito.

Esta inhibición de la *fosfodiesterasa-3* en el trombocito potenciaría la acción de la *prostaglandina I₂*, de acción opuesta al *tromboxano A₂*. Este es el mecanismo del fármaco denominado *dipiridamol*. Sin embargo, a pesar de alguna investigación sobre este mecanismo en el tratamiento con *espino blanco*¹¹, no existe suficiente evidencia científica del mismo.

Anteriormente se pensaba que la acción antiagregante de las procianidinas era similar a la del *ácido acetil-salicílico* (Adiro®), que es debida a la inhibición de la biosíntesis del *tromboxano A₂*, que es ligando de *receptores metabotrópicos Gq* en la membrana del trombocito, responsables del mecanismo de agregación plaquetaria. Sin embargo, algunos estudios¹² parecen descartar este segundo mecanismo antiagregante plaquetario en el *espino blanco*. No obstante, he encontrado información confusa sobre este tema, ya que algunos estudios clínicos^{13,14} evidencian lo contrario.

En cualquier caso, la acción antiagregante de los extractos de *espino blanco* es débil¹² y no se prevé que puedan interaccionar con la administración de antiagregantes plaquetarios usados en pacientes con riesgo isquémico coronario, como es el *ácido acetil-salicílico*.

2. *Acción antilipemiante y anticolesterolemiante*, que reduce los niveles plasmáticos de LDL por medio de una mayor expresión de receptores LDL en el hígado, que captan estas partículas y las retiran de la circulación. Esta acción también responde a una inducción de la biotransformación del colesterol en ácidos biliares. Adicionalmente, también se atribuye a los principios activos del *espino blanco* una inhibición de la biosíntesis fisiológica de colesterol.

3. Efecto *antioxidante*¹⁵, que es sinérgico con el efecto anticolesterolemiante en el sentido de que en la formación de placas de aterosclerosis participan tanto un exceso de concentración plasmática de colesterol LDL, como un proceso de oxidación de estas grasas una vez depositadas en la pared vascular, por diversos mecanismos.

Estas 2 acciones (2 y 3) suponen un efecto preventivo y protector de la salud cardiovascular del *espino blanco*.

Otra importante consecuencia terapéutica de este efecto, como se indica en el punto siguiente, es la reducción de *especies reactivas de oxígeno*, presentes en exceso en el proceso de recuperación de infarto de miocardio.

4. *Inhibición de la elastasa neutrofílica*. Curiosamente, tras la reperfusión cardíaca subsiguiente a un proceso isquémico cardíaco agudo, se produce daño en el tejido cardíaco debido a la infiltración de productos del sistema inmunológico, como la *elastasa neutrofílica*, así como por la generación descompensada de especies reactivas de oxígeno. El efecto inhibitorio sobre la *elastasa neutrofílica*, así como el efecto antioxidante visto en el punto 3, han evidenciado en numerosos ensayos clínicos¹⁶ la reducción significativa de tamaño del tejido infartado tras un proceso isquémico cardíaco agudo, en pacientes tratados con *espino blanco*.

5. Efecto *vasodilatador coronario* que, en este caso, sí que es únicamente dependiente de factores endoteliales, como el *óxido nítrico* y las *prostaglandinas vasodilatadoras PG-2*, incrementando el flujo sanguíneo coronario, con la consiguiente reducción del riesgo de ocurrencia de procesos isquémicos. Además, reduce el riesgo de muerte por crisis hipotensivas posteriores al evento isquémico agudo, medidas a través del *producto presión-frecuencia*. Existe fuerte evidencia científica de estos efectos¹⁶.

Estos 5 efectos son sinérgicos, reduciendo considerablemente la incidencia de *enfermedad coronaria isquémica* (diversos tipos de *angina de pecho*) y sus efectos, mejorando además la salud cardiovascular en general.

Reducción en la incidencia de diversos tipos de arritmias de origen nervioso

Los mecanismos se describen a continuación.

1. *Acción sedante y ansiolítica*. Constituye esta uno de los empleos más comunes del *espino blanco*¹⁷.

2. *Acción simpaticolítica*, cuyo mecanismo de acción aún no está bien documentado, pero del que se habla en numerosa bibliografía.

3. *Batmotropismo negativo*, debido al incremento del periodo refractario cardíaco que produce el tratamiento con *espino blanco*¹⁶. El efecto es una reducción de excitabilidad del sistema de conducción cardíaco, que reduce la incidencia de arritmias en pacientes con esta dolencia.

Debido a estos efectos, su uso en el tratamiento de patologías cardíacas de origen nervioso está *bien establecido* según la monografía publicada por la Agencia Europea del Medicamento¹⁷.

También está bien establecido por la Agencia Europea del Medicamento el empleo en el tratamiento de insomnio debido a estrés y ansiedad¹⁷.

Otras aplicaciones potenciales del espino blanco no tan ampliamente documentadas en humanos

Las actividades terapéuticas indicadas a continuación no están tan ampliamente documentadas en humanos como las anteriores, existiendo alguna investigación clínica sobre ellas en modelos animales. Es por ello que el *espino blanco* no se suele emplear con los fines indicados en este apartado.

1. *Actividad antiinflamatoria y gastroprotectora*, testadas en modelos animales consistentes en: inflamación inducida mediante la administración parenteral de *carragenanos* en extremidades de ratas, y mediante la inducción de úlcera en ratas debida a la ingestión de alcohol, respectivamente. El tratamiento con *espino blanco* en estas investigaciones ha concluido acciones antiinflamatorias y gastroprotectoras¹⁸.

El uso del *espino blanco* con fines gastroprotectores es común en Alemania.

2. *Actividad inmunomoduladora*¹⁹. Valorada y ya puesta de manifiesto anteriormente en este artículo, cuando se ha hablado del efecto del *espino blanco* en la reducción de las concentraciones fisiológicas de *elastasa neutrofílica* tras la reperfusión cardíaca de pacientes infartados.

3. *Actividad antimicrobiana*, que no incluye actividad antifúngica. Hay ensayos clínicos¹⁵ en los que se han testado las especies *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Micrococcus luteus* y *Salmonella typhimurium*. De estas especies, solo las *grampositivas* han resultado ser sensibles a los principios activos del *espino blanco*, habiéndose obtenido para todas ellas la misma *concentración mínima inhibitoria* que, además, coincide con la *concentración mínima bactericida*. Esto significa que los principios activos de *Crataegus* spp. son bactericidas y no solamente bacteriostáticos.

La mayor sensibilidad de las *grampositivas* ha de atribuirse a la diferente composición de su pared bacteriana. En

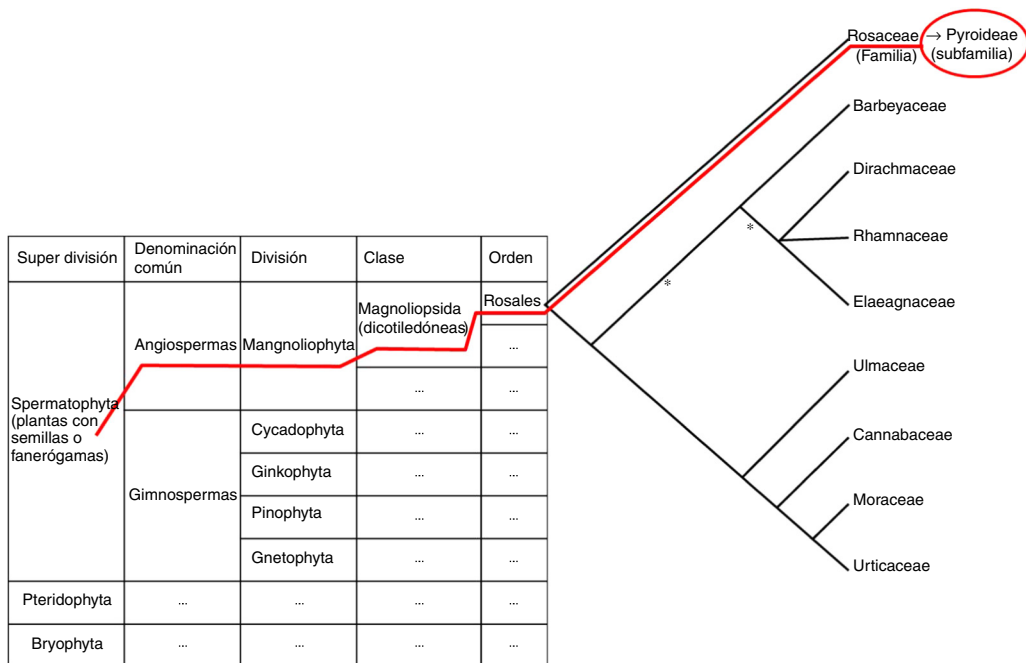


Figura 2 Esquema de encuadre taxonómico del género *Crataegus* spp. Elaboración propia.

estas especies la pared es más lipófila que en las *gramnegativas*, debido a la presencia de *ácidos teicoicos*; esto facilita la asimilación de las *geninas procianidínicas* presentes en el *espino blanco*.

Origen y obtención

Esta especialidad fitoterapéutica se obtiene de las sumidades floridas (hojas y flores) de diversas especies de *Crataegus* spp., indicadas anteriormente. En cada tradición terapéutica se ha tenido predilección por una u otra de las especies. Igualmente, la droga utilizada no ha sido en todos los casos la sumidad florida, habiéndose registrado también el uso de sus frutos. En este caso, nos referimos normalmente a la especialidad con un término chino, que es *shan zha*. Y es precisamente la tradición china a la que los expertos atribuyen la utilización original de esta droga.

En el género se agrupan más de 300 especies arbustivas y pequeños árboles que pertenecen a la familia *Rosaceae*, orden de los *Rosales*. Aunque este orden no es especialmente relevante desde el punto de vista de la *botánica medicinal*, sí que lo es cuando consideramos las especies comestibles.

La identificación botánica de las diferentes especies de este género es complicada incluso para expertos, habiendo de acompañarse siempre de técnicas adicionales a la caracterización botánica organoléptica y/o morfológica, como: micrografías, cromatografías o reacciones químicas cualitativas (figs. 2-4).

Química

En general, en fitoterapia, especialmente cuando se trata de especialidades con tal cantidad de actividades como es



Figura 3 Flor de *Crataegus monogyna*. En general en el género, flores blancas y con fuerte olor. Extraído de: <https://www.flickr.com/photos/xema-romero/3735383266/?&cuid=65ed78e100ed03427cccbebc9f8087a6>.



Figura 4 Fruto de *Crataegus laevigata*. En general en el género, frutos carnosos y de poco sabor, que presentan colores que van desde el amarillo hasta el negro, pasando por el rojo. Extraído de: http://www.dobies.co.uk/Garden/Flowers/Trees+and+Shrubs/Crataegus+laevigata+Tree+++Pauls+Scarlet_240589.htm.

el *espino blanco*, la identificación de los principios activos responsables de las mismas es tarea complicada. Adicionalmente a esta complejidad técnica, está la falta de justificación económica en la realización de investigaciones sobre elementos que no son fácilmente susceptibles de patente, como son las especies vegetales. Es por ello que el mecanismo de acción de muchas de estas actividades farmacoterapéuticas no está aun totalmente clarificado. Sin embargo, actualmente se han identificado como los principales principios activos determinados *flavonoides*. Concretamente, un tipo de *proantocianidinas*, que son las *procianidinas*, especialmente las oligoméricas como son la *catequina* y *epicatequina*^{16,20}. Estos principios activos incorporan el siguiente grupo farmacóforo, con diversos radicales, condensado en oligómeros (fig. 5).

Los *flavonoides* son productos del metabolismo secundario de las plantas cuyas funciones, más que la supervivencia directa de la planta, son: el color, la defensa frente a otras especies vegetales y animales (compuestos alelopáticos como *fitoalexinas*), la protección frente a agentes

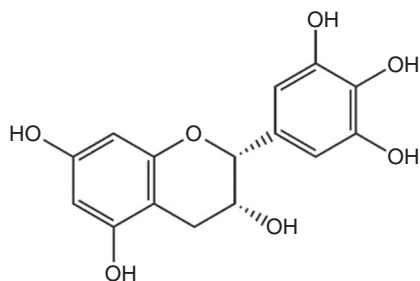


Figura 5 Grupo farmacóforo de los flavanoles.

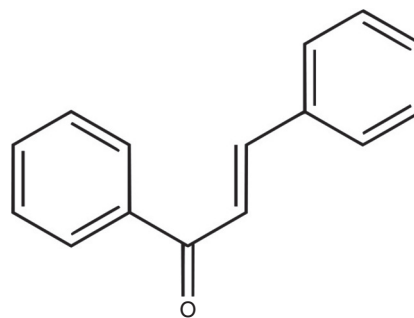


Figura 6 Estructura química de las chalconas.

bioquímicos, protección frente a radiaciones, modulación de la acción de hormonas, etc. En el caso del *espino blanco*, están muy relacionados con la coloración de los frutos.

Bioquímicamente, los flavonoides son compuestos fenólicos derivados de la condensación de 2 compuestos clave del metabolismo secundario, como son:

Derivados hidroxilados del *ácido cinámico*, como es el *ácido fenilpropanoico*, producto de la «ruta del sikimato».

Derivados del metabolismo de los hidratos de carbono como es el *malonil coenzima A*.

Esta condensación origina las denominadas *chalconas*, compuesto base precursor de todos los flavonoides que, mediante transformaciones posteriores, da origen a los diferentes compuestos flavonoides²¹ (fig. 6).

Es importante hacer notar²⁰ que la concentración de estos compuestos tiene tanta variación dentro de una misma especie del género *Crataegus* spp. como entre diferentes especies. Esta dispersión se debe a:

- Condiciones de cultivo y recolección, estando más concentrados estos principios activos en fases de crecimiento que en aquellas en las que el fruto está maduro. Esta afirmación vale tanto para hojas como para frutos.
- Órgano de la planta que se emplea. Así, los principios activos presentes en el género *Crataegus* spp., los flavanoles, se concentran más en las hojas, mientras que otros compuestos coadyuvantes como los flavonoles, lo hacen más en las flores²⁰.
- Condiciones medioambientales y clima.

En relación con el contenido de principios activos en diferentes especies y órganos de la planta, hay que destacar la existencia de estudios extraordinarios²⁰.

Especialidades/formas farmacéuticas

Existen numerosas preparaciones de *espino blanco* que pueden utilizarse, como son: la sumidad pulverizada o triturada en cápsulas, sumidad triturada para infusión, extracto seco utilizando alcohol, extracto líquido utilizando alcohol, tintura y zumo¹⁷.

Existen interesantes estudios sobre la equivalencia de las diferentes preparaciones¹⁰.

Reacciones adversas

La incidencia de efectos secundarios y reacciones adversas debidas al uso de *espino blanco* es despreciable y sin

significación estadística, como demuestran algunos trabajos extraordinarios de revisión sistemática de efectos adversos²² del *espino blanco*. Por el contrario, se trata de un tratamiento muy bien tolerado y aceptado por los pacientes, como demuestran los datos recopilados en numerosos ensayos clínicos llevados a cabo con esta especialidad²³.

Mayor relevancia podrían tener las interacciones farmacológicas, si bien no existe ninguna evidencia significativa de ello. Serían interacciones a tener en cuenta las siguientes: uso concomitante con medicamentos vasodilatadores y con *glucósidos cardiotónicos* como *digitalis*.

Financiación

Ausente.

Conflicto de intereses

Ausente.

Referencias

- Awang DVC. Tyler's herbs of choice. The therapeutic use of phyto-medicinals. 3rd ed. Boca Ratón: CRC Press; 2009. p. 95-99; 120.
- Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union list entry on *Crataegus* spp., folium cum flore. European Medicines Agency, 2015.
- Packer L, Cadenas E. Herbal medicine: Biomolecular and clinical aspects. 2nd ed. Boca Ratón: CRC Press; 2011, 224- C229.
- Robinson MM, Zhang X. The world medicines situation 2011. Traditional medicines: Global situation, issues, and challenges. WHO: Genève; 2001. p. 8.
- Directiva 2004/24/CE, de 31 de marzo del 2004, del Parlamento Europeo y del Consejo.
- Real Decreto RD 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
- Ramawat KG. Herbal drugs: Ethnomedicine to modern medicine. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p. 116-24.
- Chen ZY, Zhang ZS, Kwan KY, Zhu M, Ho WK, Huang Y. Endothelium-dependent relaxation induced by hawthorn extract in rat mesenteric artery. *Life Sci*. 1998;63:1983-91.
- Franck U, Günther B, Vierling W, Wagner H. Investigation of cecropia and crataegus extracts for their angiotensin converting enzyme inhibitory and vasorelaxant activities. *Phytomedicine*. 1996;3(1):93.
- Vierling W, Brand N, Gaedcke F, Sensch KH, Schneider E, Scholz M. Investigation of the pharmaceutical and pharmacological equivalence of different Hawthorn extracts. *Phytomedicine*. 2003;10:8-16.
- Yun-Choi HS, Kim SO, Kim JH, Lee JR, Cho HI. Modified smear method for screening potential inhibitors of platelet aggregation from plant sources. *J Nat Prod*. 1985;48:363-70.
- Dalli E, Vallés J, Cosin-Sales J, Santos MT, Moscardó A, Milara J, et al. Effects of hawthorn (*Crataegus laevigata*) on platelet aggregation in healthy volunteers. *Thromb Res*. 2011;128:398-400.
- Vibes J, Laserre B, Gleye J, Declume C. Inhibition of thromboxane A2 biosynthesis in vitro by the main components of *Crataegus oxyacantha* (Hawthorn) flower heads. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1994;50:173-5.
- Tachjian A, Maria V, Jahangir A. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:515-25.
- Bahri-Sahloul R, Radhia BF, Boughalleb N, Shriaa J, Saguem S, Hilbert JL, et al. Phenolic composition and antioxidant and antimicrobial activities of extracts obtained from *Crataegus azarolus* L. var. *aronia* (Willd.) Batt. Ovaries Calli. *Journal of Botany*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/623651>.
- Veveřis M, Koch E, Chatterjee SS. *Crataegus* special extract WSR 1442 improves cardiac function and reduces infarct size in a rat model of prolonged coronary ischemia and reperfusion. *Life Sci*. 2004;74:1945-55.
- Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Crataegus* spp., folium cum flore. European Medicines Agency, October 2014.
- Tadic VM, Dobric S, Markovic G, Dordevic SM, Arsic IA, Menkovic NR, et al. Anti inflammatory, gastroprotective, free-radicalscavenging, and antimicrobial activities of hawthorn berries ethanol extract. *J Agr Food Chem*. 2008;56:7700-9.
- Elango C, Devaraj SN. Immunomodulatory effect of Hawthorn extract in an experimental stroke model. *J Neuroinflamm*. 2010;7:97.
- Edwards JE, Brown PN, Talent N, Dickinson TA, Shipley PR. A review of the chemistry of the genus *Crataegus*. *Phytochemistry*. 2012;79:5-26.
- Villar del Fresno AM. *Farmacognosia general*. 1.ª ed. Madrid: Editorial Síntesis; 1999, 59-C70191-217.
- Daniele C, Mazzanti G, Pittler MH, Ernst E. Adverse-event profile of *Crataegus* spp. *Drug Saf*. 2006;29(6):523-35.
- Degenring FH, Suter A, Weber M, Saller R. A randomised double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh *Crataegus* berries (*Crataegisan*®) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II. *Phytomedicine*. 2003;10:363-9.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Los sacrificios humanos entre los aztecas. Un contexto de poder, mito y religión



H.L. Ocaña-Servín^{a,b,*}, H.M. Tlatoa-Ramírez^a, J. Jaimes-García^c,
M.A. Karam-Calderón^c, A. García-Rillo^b, M.E. Arceo-Guzman^b y M.L. Pimentel-Ramírez^b

^a Centro de Medicina de la Actividad Física y el Deporte (CEMAFYD), Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

^b Cuerpo Académico de Humanidades Médicas. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

^c Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

Recibido el 15 de junio de 2015; aceptado el 18 de junio de 2015
Disponible en Internet el 17 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Historia;
Sacrificio humano;
Ritual

KEYWORDS

History;
Human sacrifice;
Ritual

Resumen Los sacrificios humanos por extracción del corazón han representado un punto importante en el debate científico, en especial en cuanto a la técnica se refiere; sin embargo, no se puede tocar el tema sin mencionar los rituales y otros elementos a su alrededor que les imprimían un proceso eminentemente simbólico, por lo que el objetivo del presente trabajo es presentar los aspectos rituales que se veían inmersos en el proceso sacrificial.

© 2015 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Human sacrifice among the Aztecs. A context of power, myth and religion

Abstract Human sacrifices by heart extraction are currently an important issue for debate, especially in relation to the technique. However, there are additional considerations that give them a pre-eminent symbolic context, especially the rituals. The aim of the present work was to review the ritual aspects immersed in the sacrificial process.

© 2015 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En el México prehispánico, y en particular entre los aztecas, se practicaban 3 clases de rituales sangrientos relacionados con la persona: el autosacrificio o rituales de efusiones de sangre, los rituales asociados a las guerras y los sacrificios

* Autor para correspondencia. Centro de Medicina de la Actividad Física y el Deporte. Av. Eduardo Monroy Cárdenas s/n. Col. San Buenaventura, Toluca, México. CP 50110.

Correo electrónico: hectorl.ocana@gmail.com
(H.L. Ocaña-Servín).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mei.2015.06.004>

2214-3106/© 2015 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

agrarios. No consideraron al sacrificio humano como una categoría específica, sino que formaban parte importante del algún determinado ritual¹. Los sacrificios humanos se llevaban a cabo en especial en las épocas de fiestas en un calendario de 18 meses, cada mes con 20 días, y correspondían a una determinada divinidad. El ritual tenía como función la introducción del hombre en lo sagrado y servía para darle a conocer su introducción en un mundo diferente como lo sería el correspondiente al cielo o al inframundo, y para ello era necesario tener un recinto y tener un ritual².

Los recintos utilizados presentaban diversas características, desde un escenario natural en un monte o cerro, un bosque, un río, una laguna o un cenote (caso de las mayas), o eran recintos creados para ello como templos y pirámides^{3,4}. En el caso de los mexicas o aztecas ya ubicados en la ciudad de Tenochtitlan, tenían un Templo Mayor, el *Macuilcalli* o *Macuilquiahuitl* (lugar de las 5 casas o lugar de las 5 lluvias) en donde se sacrificaban los espías de ciudades enemigas, el *Tzompantli* (fila o hilera de cabezas) en donde se ensartaba la cabeza de la víctima sacrificada en una estaca de madera, el *Teutlalpan* o *Teotlalpan* (lugar del juego de pelota), el Coacalco, considerado como un lugar donde se podía tener a dioses hechos prisioneros, o el *Cuauhxicalco* otro recinto cercano al Templo del Sol y que se utilizaba para quemar o preparar a cautivos antes de ser sacrificados^{5,6}.

En el caso del autosacrificio el ritual se iniciaba con una penitencia que asociaba varias clases de mortificaciones: ayuno, abstinencia sexual, reclusión, vigilia y efusiones de sangre. Se comía solamente determinados platillos hechos para esa ocasión. La toma de tabaco, fumado o tragado crudo mezclado con cal, era un acompañante de esta parte del ritual de la penitencia. Un fuego alumbrado debía arder durante la totalidad de este período⁷. En el caso del rey este período de penitencia era previo a su instalación en el poder, y se repetía en compañía de guerreros y sacerdotes en las fiestas anuales y antes de las guerras, para ser favorecido por sus dioses. La gente común también practicaba abstinencia y mortificación sobre todo antes de las fiestas del dios *Huitzilopochtli*. En el caso de los rituales con sacrificio humano, no se realizaban sin que el sacrificante o sacerdote hubiera sufrido previamente una mortificación. Es probable, como mencionan algunos autores, que el corazón del sacrificado representara el corazón del pueblo o del rey en ofrecimiento a sus dioses⁸.

En los rituales de guerra participaban no solo los propios guerreros, sino también sus mujeres y los sacerdotes, los primeros prisioneros eran sacrificados en campo y los restantes eran llevados a la ciudad de Tenochtitlan, y para recibirlos el rey y los guerreros se sangraban. En el caso de los sacrificios agrarios, existía un sacrificante (el campesino), una víctima (hombre, mujer, niño) y una deidad. La víctima era vestida como el dios y era sacrificada en el ritual y después enterrada, consumida o incinerada. Las ceremonias eran relacionadas con la agricultura y representaban a deidades del sol, la tierra, la fertilidad, el agua, el maíz y seguían un determinado orden de calendario anual y así mediante una clase de «tratado», por un acto mágico de reciprocidad el hombre entregaba su dolor y su cuerpo a las deidades para conseguir agua, lluvia, maíz y crecimiento de las plantas⁹.

El ritual era muy importante, porque de no hacerlo se profanaban estos recintos sagrados y no le era posible al

ser humano penetrar en el mundo de los dioses. El ritual también era practicado por todos los participantes porque era necesario encontrarse «puro», es decir haber dejado toda falta, y para ello se requería hacer ofrendas a los dioses, abstinencia sexual y practicar en algunos casos un autosacrificio consistente en infligirse dolor a sí mismo y en dar sangre para el sustento de los dioses. Por lo general la sangre era derramada en los *cúes* (adoratorios) de día o de noche, y delante de estatuas de dioses y demonios, en ocasiones se hacían sangrar la lengua a través de navajas y se introducían pajas gruesas de heno, también se obtenía sangre de brazos, piernas y si no existían *cúes* se podía derramar la sangre en una cueva o en un monte. Había celebraciones en las que los hombres derramaban sangre 5 días previos a la fiesta principal y con la sangre se untaban el rostro o se pintaban rayas¹⁰.

En fiestas muy especiales como la de *Etzalqualiztli* (la tercera fiesta del dios *Tlaloc* en el sexto mes del calendario azteca), antes del amanecer hombres y mujeres desnudos se dirigían a donde estaban puntas de maguey que un día antes habían cortado y se cortaban orejas y brazos para ensangrentar las puntas y también sus rostros e iniciaban la ceremonia. En la fiesta de *Quechollli* (nombre de origen maya que indica familiaridad, hogar), el ritual era la obtención de la sangre solo de las orejas. En la fiesta de *Panquetzaliztli* (levantamiento de banderas) se honraba al dios principal que era *Huitzilopochtli*, se cortaban las orejas, ensangrentaban 4 puntas de maguey, 2 eran ofrecidas al dios, una se tiraba al agua y la otra se clavaba en la orilla del agua. El historiador León-Portilla menciona que se llegaban a atravesar con las agujas y varas cualquier parte del cuerpo y si había varas muy ensangrentadas se barrían al día siguiente en la casa del dios o en el camino hacia la casa del dios¹¹.

Es importante mencionar que los rituales acompañados de sacrificio no fueron exclusivos de Mesoamérica, existen testimonios de su práctica en China, en Grecia, en el continente africano; aun en el siglo XIX los ingleses reportaron que un grupo étnico del norte de la India, los *thugs* tenían la costumbre de estrangular en forma ritual a los viajeros que transitaban por sus tierras, y de esa forma los transformaban en víctimas para su diosa. El acto de sacrificar deriva de un verbo en latín que indica «hacer sagrado» y en Mesoamérica estuvo muy relacionado con las guerras, que tenían como objetivo además de la dominación del pueblo, la obtención de víctimas para «sacrificarlos» a sus dioses. Los cautivos en el caso de los aztecas eran conducidos a su ciudad México-Tenochtitlan, donde desfilaban frente al *tlatoani* o rey y frente a la estatuas de las deidades principales y eran prisioneros en las casas de los guerreros, en donde ayunaban y a veces bailaban con sus captores, y al día siguiente el cautivo era conducido por su propia voluntad o por la fuerza hasta la cima de una pirámide o un monte, en donde se realizaba el sacrificio. Los sacrificados eran muy variados: hombres, mujeres, niños, jóvenes, ancianos, nobles, hombres comunes, extranjeros, etc. En general las víctimas, pertenecían a 2 grandes categorías: los que servían para alimentar a los dioses y los que cumplían el papel de «representantes» de los dioses, como en el caso del mito de la Guerra Sagrada para alimentar al Sol y la Tierra, niños representaban a los *tlaloques* o pequeños dioses de la lluvia, jóvenes representaban a *Huitzilopochtli* o a *Tezcatlipoca*, mujeres representaban a diosas del maíz, ancianas o mujeres maduras representaban

a la Tierra y ancianos representaban al inframundo y de esa manera se rendía culto a la estatua del dios o a su representante vivo en la tierra con lo que el dios era «vivificado». Se pensaba que el sacrificio purificaba al que lo ofrecía, y podía alargar su vida para que alcanzara después de muerto un más allá feliz en la Morada del Sol¹².

Materiales y métodos

Recopilación de hechos históricos para entender desde el punto de vista médico el ritual del sacrificio humano y el rito de expiación y la participación del médico o médica en muchos de los rituales.

Resultados

El sacrificado también debía de pasar por un ritual de preparación que le permitiera entrar en contacto con lo sagrado. En primer lugar, el esclavo o la persona que iba a ser sacrificada pasaba de un *Tlacotli* (esclavo) a *Tlaltilli* (esclavo bañado) y el dueño del esclavo se denominaba para la fiesta como *Tealtiani* (el que se ha bañado), el baño era con agua caliente y con algunas esencias. Después venía la danza en donde se distinguían 2 tipos de baile: el *macehualiztli* (baile del merecimiento) para diferenciarla del baile popular que se llamaba *netotiliztli*. El otro ritual de danza era el *mitotiliztli* (danza solar o danza cósmica) en el que el baile estaba enfocado al dios sol. Una vez que el sacrificado pasaba los actos de purificación, tenía que llegar alegre al momento del sacrificio, para ello se le proporcionaban mujeres para su desgaste físico o se le daban bebidas embriagantes o alucinógenos en forma de bebidas o de comida. El otro elemento del ritual era la música, ya que durante toda la fiesta había ritmos continuos, persistentes, armónicos con trompetas y tambores como soporte melódico para crear un ambiente especial en la población y en la víctima para que el ritual se llevara cabo en toda su solemnidad¹³.

El sacrificio era la esencia del rito de expiación, que consistía en la muerte del sujeto con la finalidad de liberar la energía necesaria y conservar el equilibrio y armonía en el cosmos. Se colocaba el cuerpo extendido de la víctima sobre una piedra cuya punta había sido redondeada; 4 sacerdotes lo mantenían sujeto de brazos y piernas, y a veces un quinto sacerdote le tomaba de la garganta. A los sacerdotes se les denominaba *Chachamelca* que indica ministro o sacerdote de cosa divina; el tener este privilegio se heredaba de padres a hijos. El quinto o sexto sacerdote era el más importante y era el pontífice o supremo sacerdote, el cual portaba un gran cuchillo de pedernal muy agudo y ancho, mientras el mismo u otro llevaba una collera de palo labrada con la figura de una culebra. Se ponían frente al ídolo, hacían una inclinación y se situaban junto a la piedra puntiaguda que era tan alta que llegaba a la cintura, tan puntiaguda que doblaba al sujeto que iba a ser sacrificado para favorecer el que al dejar caer el cuchillo se abriera el tórax del sacrificado como en el caso de una granada. El sumo sacerdote le abría el pecho, le sacaba el corazón arrancándolo con las manos y lo mostraba al sol y luego se volvía al ídolo y se lo arrojaba al rostro. El cadáver era tomado por los *quaquacuiltin* (ancianos sacerdotes), ya que no podía ser tomado por otras manos, era descuartizado y en ocasiones repartido entre los comensales para comer, lo que formaba parte de determinados

rituales o fiestas; en otras ocasiones la cabeza se ensartaba en el *Tzompantli* y el resto, incluyendo el corazón, era arrojado a las aguas o bien enterrado, o bien colocado en un recipiente especial denominado *cuauhxicalli* (vasija de las águilas)¹⁴.

En algunas ocasiones después del sacrificio existía un combate simulado llamado por los españoles «sacrificio gladiatorio», en el que los cautivos eran amarrados a una gran piedra redonda llamada *temalacatl*, situada al pie de la pirámide y se le armaba con macanas o cuchillos falsos y combatía contra guerreros bien armados; al morir el cautivo, el sacerdote extraía su corazón, o moría a causa de flechas disparadas por guerreros. Si se llegaban a guardar los huesos de cráneo y miembros, se forraban y se les llamaba *maltéotl* (dios cautivo), a la muerte del guerrero se le incineraba junto con los huesos de sus cautivos¹⁵. Dos palabras en náhuatl calificaban la relación entre el hombre y las deidades de la naturaleza: *macehua* (conseguir) e *ixtlahua* (pagar). La primera designaba todas las prácticas de penitencia e incluía la vigilia, la abstinencia sexual y las efusiones de sangre, y la segunda *nextlahualli* (pago) era propiamente el sacrificio; se puede así dilucidar que el hombre pagaba su subsistencia a los dioses no con su propio cuerpo sino con el cuerpo de otro hombre, por eso la guerra era la que proveía el mayor número de víctimas y el guerrero vencedor se vestía de yeso y plumas como su prisionero y su familia lo lloraba como si fuese la víctima y si el cuerpo era destinado a ser comido, el guerrero no comía, porque era imposible que comiera su propia carne¹⁵.

En resumen, las víctimas del sacrificio solían tener uno de 2 significados principales. Por un lado, las *nextlahualtin* (restituciones) en que los individuos eran un medio de pago y daban el alimento más preciado en retribución a la divinidad. Por otro lado, estaban las *teteo imixiptlahuan* (imágenes de los dioses) que eran sujetos poseídos por la divinidad para recibir la muerte en el sacrificio, y representaban la muerte que sufrió el dios al inicio de los tiempos; así la divinidad desgastada, sucumbía al filo del cuchillo pedernal, viajaba a la región de los muertos y recuperaba allí sus fuerzas para volver a nacer. En general, los rituales tenían una amplia gama de víctimas, ya estaba estipulado con rigor el origen, el sexo, la edad y la condición de quienes habrían de morir. Por ejemplo una vez al año una mujer de familia noble era sacrificada en la festividad agrícola más importante. Los niños con 2 remolinos en la cabeza eran ofrecidos por sus propios padres a los dioses de la lluvia, los albinos eran ofrecidos por sus padres al dios sol en los eclipses y los enanos y jorobados eran sacrificados cuando moría un rey para que le sirvieran en el más allá. También existían voluntarios como era el caso de sacerdotes, de músicos y de prostitutas. Y otro grupo numeroso eran los esclavos que eran tratados como sirvientes domésticos y podían obtener su libertad mediante pagos o podían ser vendidos si se comportaban mal a los comerciantes, o eran sacrificados en alguno de los rituales. Según la ceremonia, la liturgia determinaba la forma de morir y el destino del cadáver. También existían además rituales destinados a restablecer la seguridad y el orden perdidos durante enfermedades, sequías, inundaciones y hambrunas⁸⁻¹⁵.

En todas las ceremonias, las víctimas destinadas al sacrificio debían portar los atributos de la divinidad a la que se rendía culto. La manipulación adecuada del ritual era

indispensable para continuar la vida y existía una analogía muy especial en los objetos que se presentaban como ofrendas así como en el sujeto que era sacrificado. Visto así, los sacrificios humanos tienen una lógica interna en la que los habitantes de Mesoamérica, ante la imposibilidad de establecer una comunicación «normal» con las fuerzas de la naturaleza, trataban de ejercer influencia sobre ellas con un esquema de interpretación. En el ritual se encuentra la explicación de los ciclos de la naturaleza que son amenazados por el momento que se presenta: ¿Cómo asegurar una buena cosecha? ¿Cómo tratar en el resultado de una guerra? ¿Cómo favorecer la llegada de la lluvia? ¿Cómo recuperar la salud? Las respuestas a estas preguntas hacen que el ser humano se vea en la necesidad permanente de solicitar que su vida siga siendo la que ha llevado o de esperar que pueda retornar a ella después de que se presentó algo importante o trascendental en su vida. No es de extrañar entonces que el médico o médica de la época representara un papel importante en estos rituales.

Conclusiones

No puede entenderse el sacrificio humano sin tener el entorno completo del ritual en el que se desarrollaba; era un mundo extraño, pero con determinado realismo y lógica. El médico o médica en su calidad de sacerdote, cirujano o partero formó parte importante de estos rituales y de estos sacrificios.

Financiación

No existió financiación para la realización de este proyecto.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Referencias

1. Dehouve D. Ritos sangrientos. México DF: Letras libres. 2010.p.24-29.
2. González-Torres Y. El sacrificio humano entre los mexicas. México DF: Fondo de Cultura Económico 1985.
3. López-Austin A, López-Luján L. El sacrificio humano entre los mexicas. *Arqueología Mexicana*. 1995;15:24-33.
4. Olivier G. Las tres muertes del nuevo tlatoani: una nueva interpretación de los ritos de entronización mexicana. En: Olivier G, ed). *Símbolos de poder en Mesoamérica*. México: Instituto de Investigaciones Históricas/Instituto de Investigaciones Antropológicas, Universidad Nacional Autónoma de México. 2008; p. 263-291.
5. Olivier G. Sacrificio humano, mito y poder entre los mexicas. México DF: Letras libres; 2010. p. 30-6.
6. Díaz del Castillo B. Historia verdadera de la conquista de la Nueva España. México: Editorial Porrúa SA; 1998. p. 10-316.
7. León Portilla M. Ritos, sacerdotes y atavíos de los dioses. México: Editorial UNAM; 1992. p. 53-5.
8. Rico-Méndez F. El ritual en el sacrificio humano entre los aztecas. *Neumología y Cirugía de Tórax*. 1996;55:124-31.
9. Clavijero FJ. Historia antigua de México. En: Colección Sepan Cuantos, n.º 29. México DF: Editorial Porrúa SA; 1979.
10. Durán Fray D. Historia de las Indias de la Nueva España e islas de la tierra Firme. En: Garibay AM, ed. Colección Biblioteca Porrúa, 2 vols. N.ºs 36 y 37. México: Editorial Porrúa SA; 1967.
11. León-Portilla M. Los antiguos mexicanos a través de sus crónicas y cantares. México DF: Fondo de Cultura Económica; 1985.
12. León-Portilla M. La religión de los mexicas. En: Historia de México. México: Ed. Salvat Mexicana de Ediciones; 1978.p.805-838.
13. De Benavente Motolinía Fray T. Historia de los indios de la Nueva España. En: O'Gorman E, ed. Colección Sepan Cuantos, n.º 129. México DF: Editorial Porrúa SA; 1979.
14. De Sahagún Fray B. Historia general de las cosas de Nueva España. [edición preparada por Ángel María Garibay]. En: Colección Sepan Cuantos, n.º 300. México DF: Editorial Porrúa SA; 1975.
15. Brumfiel E, Feinman G, editores. *The Aztec world*. Nueva York: Abrams Harry N. Inc. The Field Museum; 2008. p. 137-52.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Estrategia de superación profesional dirigida al entrenador para la promoción de una cultura de salud



J.E. Chila Velásquez^{a,*}, R. Julien de Chila^b e I. Font Rodríguez^a

^a Facultad de cultura física de Camagüey Manuel Fajardo, Universidad de Camagüey Ignacio Agramonte Loynaz, Camagüey, Cuba

^b Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador

Recibido el 16 de junio de 2015; aceptado el 18 de junio de 2015

Disponible en Internet el 6 de febrero de 2016

PALABRAS CLAVE

Estrategia;
Entrenador;
Cultura de la salud

Resumen Se realizó una investigación para elaborar una estrategia que contribuya a la preparación teórico-metodológica. El artículo presenta las acciones desarrolladas a partir de las dificultades detectadas, incluida la existencia de personas con bajo nivel de preparación que afecta a la profesionalidad en todos los niveles en la educación, particularmente la salud, la educación física y el deporte. Hay escasa preparación científico-metodológica de los entrenadores dirigidos a la gestión en la promoción de una cultura de la salud, los cuales trabajan con diferentes edades en los gimnasios de Portoviejo en la provincia de Manabí en la República de Ecuador. Por esta razón, con el fin de perfeccionar su labor, se define la cultura de la salud y el deporte para abordar criterios que permitan crear las bases de la estrategia. En este artículo se aborda la sistematización de los aspectos para una cultura de salud en la población, de la teoría relacionada con estudios del deporte, la salud y la superación profesional del entrenador como gestor y al estado ecuatoriano como mediador, a partir de leyes principios y normas que rigen la excelencia académica a todas las esferas promoviendo una cultura de salud para un mejor desarrollo social.

© 2015 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Universidad Autónoma del Estado de México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Strategy;
Trainer;
Health culture

Professional development strategy directed at the trainer for the promotion of a health culture

Abstract A study was carried out with the aim of preparing a strategy that could contribute to theoretical-methodological training. The article presents actions developed from the difficulties detected, including individuals with a low level of preparation, affecting professionalism at all levels of education, particularly health, physical and sports education. There is scarce scientific

* Autor para correspondencia. Universidad de Camagüey Ignacio Agramonte Loynaz, Facultad de Cultura Física, Camagüey, Cuba.
Correo electrónico: juan.chila@reduc.edu.cu (J.E. Chila Velásquez).

methodological preparation of trainers directed at increasing the promotion of a health culture, such as those that work with different ages in Portoviejo's gyms of Manabí province in the Republic of Ecuador. For this reason, in order to perfect their work, the health and sports culture is defined to discuss criteria that enable them to create strategy bases. In this article, the systematization of the aspects for a culture of health in the population is discussed, from the theory associated with sports and health studies, and the development of the trainer as a manager and to the Ecuadorian state as mediator, from the ethical principles and laws that govern the academic excellence at all the spheres, promoting a health culture for a better social development.

© 2015 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Universidad Autónoma del Estado de México. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las profundas y radicales transformaciones ocurridas en el panorama cultural mundial en relación con su gestión en la salud han demandado de todos los profesionales que laboran en este ámbito un constante y elevado nivel científico. La visión del entrenador y su gestión en la promoción cultural de la salud se proyecta en el presente sobre la base de lo logrado, las conquistas en la salud el deporte y la educación; pero al mismo tiempo extiende sus resortes hacia el futuro, no con la esperanza solo de transitar por él, sino de transformarlo, preservando así lo logrado y continuar desarrollándose.

Para el año 2003 se implementa un proyecto de «Formación de maestros en educación», que no hace énfasis en la superación, trayendo como consecuencia la existencia de personas sin nivel académico de ningún tipo, muchos de ellos ejerciendo esta profesión por causas políticas, afectando la profesionalización a todos los niveles en la educación particularmente la salud, la educación física y el deporte. Este proceso de perfeccionamiento ha requerido en las sociedades, en las que el caudal de conocimientos aumenta incesantemente, de la adopción de sistemas estratégicos organizacionales superiores en el cumplimiento de su gestión, de forma tal que se imponga la solidez y la sostenibilidad del mismo. Pasos previos a la implementación de un sistema de innovación, como etapa preeminente en las instituciones gubernamentales en salud y deporte.

En el presente siglo se exige un conocimiento del medio, de los contextos, pero sobre todo de las posibilidades del recurso humano, principal elemento y protagonista del proceso de innovación para enfrentar el cambio. La filosofía del cambio incitado tiene para los diferentes organismos un razonamiento muy simple, no basta solo con anhelar, hay que poder alcanzarlo, y para esto se necesita ser capaz. Una organización es idónea: cuando ha instruido, perfeccionado y educado a sus profesionales para que estos produzcan con un nivel de excelencia su labor en bien de la sociedad a la cual pertenecen. Ello podrá ser posible mediante un alto nivel de aplicación de la ciencia, la técnica y la innovación, ya sea para emplear en el propio desarrollo del proceso de formación de profesionales o como herramienta

del conocimiento científico a utilizar para la gestión en la promoción de una cultura de la salud.

El Ministerio Sectorial, en coordinación con el Ministerio de Educación y la autoridad de educación superior correspondiente, deberá planificar cursos, talleres y seminarios para la capacitación del talento humano vinculado con esta área y además planificará, supervisará, evaluará y reajustará los planes, programas, proyectos que se ejecutan en todos los niveles de educación¹. La investigación que básicamente sustentó la obtención del resultado científico expuesto representa la primera realizada en el país, que aborda la superación profesional dirigida a fortalecer la preparación de entrenadores y su gestión en la promoción de una cultura de la salud, consideración que refleja la actualidad e importancia del trabajo realizado. A partir de una investigación precedente realizada por los autores se detectaron las siguientes carencias.

- Insuficiente preparación de los entrenadores para enfrentar problemas promoviendo la gestión en la promoción de una cultura de la salud, por lo que se manifiestan altos niveles de empirismo por parte del entrenador en este sentido, influyendo por tanto en los resultados en la mejora de una cultura de salud.
- Las asignaturas que aparecen en el mapa curricular de las universidades que acogen la carrera Licenciatura en Educación Física, Deporte y Recreación no recogen contenidos dirigidos a formar competencias profesionales en el egresado, que le permitan realizar una buena gestión en la promoción de una cultura de la salud.
- Insuficiencias en el nivel de preparación de los entrenadores para utilizar adecuadamente los elementos básicos para promover la gestión en la promoción de una cultura de la salud.
- Deficiente nivel de conocimientos referentes al tratamiento metodológico que demanda la elaboración y cumplimiento de los objetivos previstos.
- La no existencia de un diagnóstico respecto a las necesidades del profesional dirigida al entrenador y su gestión en la promoción de una cultura de la salud.

A las actividades de la superación no siempre asisten los entrenadores que sean capaces de reproducir los temas en la base a otros entrenadores, de manera que se recicle la información. Todas las insuficiencias mostradas anteriormente permiten arribar al siguiente objetivo de este artículo que es elaborar una estrategia de superación profesional, desde la didáctica dirigida a la preparación de entrenadores hasta su gestión en la promoción de una cultura de la salud.

Desarrollo

Deporte y cultura de la salud

A partir del enfoque integrador de la salud, la educación y el deporte como un proceso para la formación del entrenador como profesional y atendiendo a su misión en mejora de la calidad de vida, surge esta ponencia, entendida no solo para abarcar las relaciones e influencias recíprocas salud, sociedad-educación y deporte en el proceso de socialización del individuo, sino también su contrapartida, la individualización del sujeto. El estudio de los mecanismos de control social, de la reproducción de normas y valores en el marco de la superación profesional, de movilidad social, son elementos tenidos en cuenta, por ser el entrenador deportivo una de las más interesantes instituciones dentro de la cual se reproducen todos los modos y conductas sociales existentes.

El desarrollo de la sociedad es simultáneamente un proceso de formación y desarrollo de la personalidad humana. Por más solidario que sea el hombre existe siempre una cierta contradicción entre el individuo y la sociedad. Ante la ciencia se alza la tarea de estudiar las interrelaciones del individuo y la sociedad dentro del marco de cada tipo históricamente determinado. Particular importancia tiene la elaboración de estos problemas para ciencias tales como la salud y el deporte que influyen en cada sociedad para lo cual estudian las leyes en el buen vivir el desarrollo social en su relación con la actividad de los hombres para una mejor calidad de vida.

No es tan frecuente escuchar hablar de deporte y cultura de salud, o viceversa, como si se tratara de mundos distantes. En las altas esferas de la salud y el deporte Internacional se convocan congresos, en los cuales se diserta sobre el tema entre intelectuales de las más variadas ramas del saber. Tal interés por el deporte y la cultura de salud podemos encontrarlo en todas partes y expresado de diferentes maneras pero no frecuentemente unidos. Para ello haremos un bosquejo referente a estos términos.

«Cultura viene de la voz latina *cultus*, que significaba veneración. Primero sirvió para describir la práctica del cultivo de la tierra y, más tarde, el de la mente y las buenas costumbres. En el siglo XIX abarcó los aspectos estéticos e intelectuales de la civilización. La UNESCO considera que no solo incluye las letras y las artes, sino también los modos de vida, derechos fundamentales del ser humano, sistemas de valores, tradiciones y creencias.»⁴.

La cultura de la salud ha sido un fenómeno investigado por diferentes profesionales y se analiza como «la categoría que revela el grado de desarrollo alcanzado por el hombre en el conocimiento y dominio de su organismo y medio socioecológico de tal modo que trascienda en su actuación a una conducta que propicie la vida saludable»².

Desde esta perspectiva, la obtención del nuevo conocimiento y la difusión y utilización de este responden al contexto social y se orientan al beneficio de la población, lo cual implica que individuos, grupos, colectivos, comprendan que el avance de la ciencia y la tecnología se debe al apoyo político, económico, jurídico, moral y cultural, que reciben. Es ese apoyo el que orienta la actividad científico-tecnológica por el camino del bienestar de la salud material y espiritual de todos los seres humanos o por el de la destrucción del medio ambiente y la profundización de los abismos sociales que caracterizan a la humanidad el siglo XXI.

La promoción de la salud es el proceso que da a la población los medios para ejercer un mayor control sobre su propia salud y para mejorarla. Para alcanzar un estado de completo bienestar físico, mental y social, un individuo o un grupo debe ser capaz de identificar y realizar sus aspiraciones, satisfacer sus necesidades y cambiar o adecuar el medio ambiente.

Los autores de este artículo definen la promoción de cultura de la salud a partir de la gestión que realiza el entrenador como un incorporado grupo de valores, creencias, tradiciones, que refleja las condiciones materiales de su objetividad y suministra herramientas para alterarlas lo que le otorga experiencias positivas, con alto nivel de satisfacción por la atención conservando una actitud positiva en cuanto a la solícitud de ayuda médica, deportiva que ofrezca la transformación de su modo de vida, con el objetivo de incrementar su mejora o mantener su salud a partir de la gestión del entrenador.

A partir de los conceptos mencionados se deben tener en cuenta los aspectos que rigen la salud, entre ellos se encuentran los principios en salud y la voluntad política de los gobiernos y decisores. Los mismos centran la atención en la acción sobre las causas o determinantes de la salud para asegurar que el ambiente que está más allá del control de los individuos sea favorable a la salud.

El deporte es un fenómeno sociocultural contemporáneo que contribuye a la formación y consolidación de valores, principios o criterios que definen lo que es bueno o malo, por lo que acaba influyendo poderosamente en la conducta del individuo o de los miembros del grupo social que lo practica; una de sus definiciones, nos dice Rodríguez López J. (2003), es «que para ilustrar la complejidad de este fenómeno científico el deporte se ejemplifica con la "Medicina deportiva" y su frondoso desarrollo (...) galeno descubrió para la filosofía y la biología una importante verdad para el hombre»³.

Para exponer la concepción sobre la ciencia los autores coinciden con lo dicho por Lahera Cabrales 2007 quien plantea que «la ciencia en su concepción de conocimientos, una esfera de la actividad humana cuya función es la elaboración y la sistematización teórica de los conocimientos objetivos sobre la realidad. Expresa un sistema de conceptos sobre la naturaleza, la sociedad y el pensamiento. Las revoluciones científicas traen cambios en las concepciones y teorías existentes. Los conocimientos científicos deben ser estudiados en su vínculo con la cultura material y espiritual»⁴.

Los avances experimentados por la ciencia-tecnología-sociedad (CTS) y el gran impacto de la ciencia moderna, la salud y el deporte como fenómeno universal, contribuyen a la necesidad de lograr un mejor uso del tiempo libre y luchar contra el sedentarismo que genera el desarrollo

económico y la urbanización, así como consolidar el cuidado del medio ecológico y la mejora de la calidad de la vida. Por tanto, la práctica deportiva adquiere un significado estrechamente asociado a una práctica saludable, constituyendo este elemento un pilar esencial en la formación y desarrollo de una cultura de salud a la par con el deporte generadora de valores. La práctica deportiva forma parte de un estilo de vida; es decir, de un modo de sentir, pensar y vivir que se denomina modernidad.

Esta concepción reconoce que la cultura de la salud es un bien que puede acumularse o atesorarse, pero desconoce y oculta las raíces sociales pues aun con el esfuerzo de los estados, organismos e instituciones tanto en la educación de la salud como del deporte aún no está al alcance de todos. La concepción elitista de cultura de la salud no reconoce el carácter cultural de las acciones en el deporte y su influencia e impacto en la salud; las instituciones y procesos de aquellos campos de acción social que de forma explícita se rigen por valores prácticos centran su atención en la esfera económica, sin tener presente otras esferas de la actividad como es la deportiva, no ven a la cultura en su significado genérico, como todo lo creado por los seres humanos, la totalidad de la vida específicamente humana que nos diferencia de los animales, y por tanto ella constituye toda la experiencia humana que es transmitida socialmente.

Esta visión ha ampliado el alcance del análisis cultural al deporte, el ocio, la vida cotidiana, la política de salud y educación en la formación del profesional, incluyéndose de este modo en el campo de investigación de los valores que transmite. La sociedad es un sistema integrado por diversos subsistemas, uno de los cuales es el cultural, y como bien señalamos esta encierra todo lo creado por la humanidad; valoremos entonces en qué sentido la práctica deportiva contribuye en la formación y desarrollo de los valores en estudiantes universitarios como futuros encargados de la salud, el deporte y la educación de las nuevas generaciones.

La vida social es resultado de un proceso vivo y de permanente cambio lo que origina modificaciones en los hábitos y actitudes en la forma de vida y la salud, así como los intereses, cambian las expectativas, motivaciones, y por ende también se modifican los alcances que las personas permiten tanto a sus propias labores como a las de los demás.

La práctica deportiva debe verse con un espíritu de superación constante al que no se le vislumbra límite, y en los ambientes pedagógicos cercanos al deporte es uno de sus valores más apreciados, es el estímulo sumamente positivo para lograr una formación adecuada del profesional, del desarrollo integral de su personalidad, y de la adquisición de un grupo de elementos brindados por las CTS que permiten formar al entrenador que incidirá de forma directa en la salud de las personas y su mejora en la calidad de vida, pues el espacio social en que cada uno desempeñan sus diferentes roles sociales determina en buena medida el estilo de vida según el cual llevamos diferentes disposiciones sociales, es decir el esquema de relación social en el que nos encontramos integrados.

La práctica deportiva con influencia en la salud vista desde su autoridad cultural se asocia a que ella actúa como determinante en la calidad de la vida, siendo parte importante de esta el sistema educativo que influye en el mantenimiento de la salud, a optimizar la inserción social

y a fomentar la solidaridad. En el proceso de formación y desarrollo de una cultura de salud es necesario destacar el papel de la familia como primer y gran agente socializador, por cuanto es transmisor de la cultura, pues mediante condicionamientos prematuros transfiere a su nuevo miembro esquemas incorporados que son la base sobre la que se registrarán los hábitos, que son asimilados de forma inconsciente al esquema de pensamiento.

No obstante, conviene ser reflexivo ya que durante mucho tiempo la concepción de «deberes del hombre» ha hecho del individuo más consciente cuando del hombre se trata humanizándolo en el trato con el propio hombre y siendo más consciente cuando de «derechos humanos» se habla. En cambio, en las relaciones sin reciprocidad, es menester reconocer la existencia de deberes. Queda por encontrar un justo equilibrio ya que nuestros deberes para con las generaciones futuras no deben anular los derechos de las actuales.

«A todas las generaciones, presentes y futuras, les afectan los peligros derivados de las innovaciones tecnológicas que usted ha incluido entre los desafíos planteados al humanismo moderno.»⁵. El conocimiento del humanismo evoluciona con el tiempo, asistiendo a las innovaciones científicas y las evoluciones políticas. En la era digital, las tecnologías aumentan las posibilidades de combinación de las culturas, y la emergencia de un humanismo universal que llegue a todas las esferas de acción en las que el hombre tiene que ver con la salud del hombre o su incidencia en el organismo directa o indirectamente, por ello debe el entrenador como profesional estar a la par con las innovaciones cuando de ciencia y tecnología se habla teniendo en cuenta indicadores que inciden en la salud y que exponemos a continuación.

Indicadores de actividad deportiva y calidad de vida

- Aumento de la perspectiva de vida.
- Disminución en años de aparición y permanencia de las enfermedades crónicas no transmisibles y prolongación de la vida de las personas.
- Disminución del porcentaje de la población con enfermedades crónicas no infecciosas incluidas en los programas de salud.
- Aumento en los niveles de crecimiento, mejora y eficiencia física de la población según grupos de edades de las personas y sexo.
- Porcentaje de la población por edades que recibe actividades deportivas para la mejora de la salud y calidad de vida por habitantes.
- Cantidad de entrenadores. Especializados en la mejora de la salud y calidad de vida por habitantes.
- Porcentaje de prestación de servicios con entrenadores y profesores de educación física, para realizar las actividades teniendo en cuenta el total de niños jóvenes, adultos y adultos mayores en el sistema de salud.

El desarrollo de investigación, tecnología e innovación es uno de los pilares fundamentales por el cual se encamina la posibilidad de alcanzar otro modelo de gestión dentro de

la institución pública y los sectores productivos priorizados. En Ecuador está especialmente diseñado para afrontar las dificultades de un mundo que atraviesa grandes crisis y que tiene escasas posibilidades de crear condiciones favorables de vida, en especial para las poblaciones menos instruidas y capacitadas. Por ello, el Plan Nacional para el Buen Vivir 2013-2017 de la Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo de la República del Ecuador plantea «fortalecer las capacidades y potencialidades de la ciudadanía»⁶.

Beneficios del deporte como gestión del entrenador en la promoción de una cultura de salud

La práctica deportiva de forma sistemática y regular debe tomarse como un mecanismo significativo en la prevención, desarrollo de la calidad de vida y rehabilitación a partir de una cultura de salud. En general, los efectos benéficos del deporte que el entrenador puede brindar se pueden ver en los siguientes aspectos:

A nivel orgánico

Prevención de enfermedades: diabetes, hipertensión arterial, osteoporosis, cáncer de colon y lumbalgias, entre otras.

- Incremento de la adaptación y movilidad articular.
- Aumento de la coordinación, habilidad y capacidad de reacción.
- Desarrollo de la fuerza muscular y ósea (ampliación de la densidad óseo-mineral) con lo cual se previene la osteoporosis.
- Aumento de la fuerza muscular (prevención de la obesidad y sus consecuencias).
- Desarrollo de la resistencia a la fatiga corporal (cansancio).
- Aumento de la resistencia orgánica a nivel cardíaco.
- Incremento de la circulación, regulación del pulso y disminución de la presión arterial.
- Incremento de la capacidad pulmonar y consiguiente oxigenación.
- Fortalecimiento de la musculatura lumbar.

A nivel psicoafectivo

El deporte como actor de una cultura de la salud es encargado de regular y producir una mejoría en las funciones orgánicas, originando una sensación de bienestar psíquico y una actitud positiva ante la vida, lo cual a su vez repercute en forma positiva en el área somática, al desarrollar un mejor dominio del cuerpo, una mayor seguridad y confianza en su desenvolvimiento ante las tareas cotidianas. Se ha determinado que quienes practican en forma regular cualquier ejercicio o actividad física tienen una mejor respuesta ante la depresión, angustia, miedo y decepciones, y por otro lado, se fortalecen ante el aburrimiento, el tedio y el cansancio.

El fortalecimiento de la imagen del propio cuerpo como ser biológico y la concepción personal fortifican la voluntad en la perseverancia de mejorar e invita a la persona a producir una emoción de realización, libertad y control de su vida, a la vez que estimula la perseverancia hacia el resultado de los objetivos. El deporte es una forma de aprender a

vivir a partir de aceptar una cultura de salud, a afrontar a su parte negativa, en la disputa no solamente con los demás, sino consigo mismo, con nuestros defectos y virtudes, donde el hombre debe ser esencia y sujeto de su adecuada salud, teniendo en cuenta su contexto social.

A nivel social

El deporte como promoción de una cultura de la salud reconoce a las personas como entes individuales que a su vez tengan la vitalidad, el vigor, la fuerza y la energía fundamental para cumplir con su deber en el ámbito social en que se desenvuelven. Quien practica un deporte en forma organizada es una persona optimista dirigido por el entrenador deportivo, perseverante en la lucha por el logro de sus metas, que muestra respeto mutuo, honradez y sentido de compromiso.

Problemas epistemológicos en el tratamiento de la salud como promoción en la gestión del entrenador

Entre los principales problemas en los países del tercer mundo y las opciones de la educación médica y deportiva se encuentra que ante el proceso globalizador no pueden negarse los cambios responsables en su situación; ellos son en parte presentados en documentos.

El desarrollo tecnológico está alterándolo todo, desde lo económico y lo político hasta lo psicosocial, la vida íntima de las personas, los patrones de consumo, la reproducción humana, la extensión de la vida y sus límites con la muerte. La tecnología lo invade todo en el mundo contemporáneo siendo este una solución pero también la presencia de nuevas limitantes en las CTS a la hora de crear una cultura de la salud en la que el entrenador deportivo sea para el médico y la medicina un apoyo al momento de tratar determinadas enfermedades que pueden tener solución a partir de un conocimiento de cómo tratarlas a través del deporte.

El contexto social de la cultura de la salud se puede analizar como un proceso, asunto de política y de valor social. La política ecuatoriana así como la cubana, entre otros gobiernos en el área de salud, como elemento de la política social y científica está generando oportunidades de establecer una dinámica alternativa de la exploración de conocimiento en este campo, más próxima a las necesidades y los valores sociales contextuales; necesita énfasis en las capacidades de autorreflexión, recapacitar en sí misma, en la relación ciencia-cultura, lo cual puede ayudar a configurar nociones fundamentales variables interiormente de los ideales de la ciencia, contra el ideal simplificador, objetivista, empirista de la práctica y el saber médico. La educación CTS entra en interacción con la conformación de ese nuevo saber, contribuyendo a su reflexión y al conocimiento de la naturaleza del conocimiento. «El Tercer Mundo es algo políticamente pequeño para una buena parte de las teorías sociales y políticas. En los enfoques dominantes la compleja realidad del mundo no industrializado ha sido olvidada muchas veces y caricaturizada otras. Conceptos como periferia, Tercer Mundo, Sur, subdesarrollo, empleados por los analistas políticos muchas veces como sinónimos, pueden llegar a equipararse en el discurso político o en el analítico, precisamente porque portan una carga negativa que los identifica en las propuestas de conceptualización.»⁷.

Los ideales políticos, éticos y científicos de una nación se transfieren de manera distintiva a su desarrollo social y salud; se puede aseverar que existe una opción en el progreso de la salud. Este hecho es principalmente expresado en la conciencia de los profesionales, sin embargo, es preciso que se parta desde las concepciones teóricas profundas respecto a la salud y su lugar en la cultura. La educación CTS en la formación general integral del profesional de la salud como contribución a la elevación de la cultura científica-tecnológica puede:

- En salud es una forma de fortalecer lo político-ideológico de una nación, de reactivar la idea de la alternativa en salud. Puede ayudar a clarificar política e ideológicamente al profesional de la salud inmerso en el contexto dinámico y transformador, su papel como protagonista de los cambios y contribuir a hacerlos más conscientes: contribuir a la cultura político-ideológica.
- La educación CTS refuerza los ideales humanistas de la práctica y educación médica. Una forma de ser integral, como antídoto a la razón científica, al instrumentalismo y la tecnología. Los valores originados de esta forma conducen a la elevación de la cultura ética-humanista.
- La educación CTS, resumida en la noción de trayectoria científico-tecnológica, remarca la relevancia de los procesos de toma de decisiones, el carácter histórico y contextual de los mismos, el papel de la responsabilidad social. CTS incentiva las investigaciones e innovaciones como una parte no pequeña de la realidad. No solo participando en los procesos de legalización de conocimientos sino en el reconocimiento de lo local, de la gestión del conocimiento en la integración de los elementos en salud.

El proceso de interpretación de las relaciones CTS en la formación del profesional de la salud se ve limitado por subculturas que reproducen concepciones deformadas sobre dichas relaciones. Se distingue la necesidad de generar nuevos modos de actuar en los procesos formativos la educación CTS en la formación general integral del profesional de la salud permitirá el desarrollo de la cultura científico-tecnológica y a la superación de las imágenes deformadas sobre las relaciones CTS. En lo que respecta a la preparación del profesorado, en el espacio educativo puede incentivar a los profesionales a reenfocar sus propias disciplinas y especialidades, a reinterpretar el objeto de su profesión, los conocimientos, habilidades y valores que deben ser consuetudinos con sus estudiantes.

La universidad tiene como proyecto hasta el 2025 desarrollar la ciencia y la tecnología invirtiendo recursos para potenciar este sector que beneficiará a nuestra sociedad; para ello requiere estar a tono con los nuevos tiempos y definir la visión integral de sus funciones académicas: instrucción, investigación y desenvolvimiento sobre un nuevo paradigma que le permita, a través de la creación y difusión del conocimiento lograr la correspondencia entre lo que la

sociedad demanda por una parte y la relación interna la búsqueda de la pertinencia social que anhela el contexto de las instituciones de educación superior.

Conclusiones

Los estudios realizados revelan que la preparación de los entrenadores de la provincia Manabí para enfrentar la dirección pedagógica del proceso de entrenamiento deportivo es deficiente.

La actividad física debe ser tomada como una práctica regular y sistemática en la vida de todas las personas, sin distinción de edad, sexo, condición social u ocupación, por el sinnúmero de beneficios para la salud orgánica, emocional y psíquica de las personas, ya que ofrece herramientas que le permiten al individuo afrontar la vida con una actitud diferente, con mejor salud, fortaleciendo la diligencia y la perseverancia, con sentido de honradez, responsabilidad y del cumplimiento de las normas; en fin, permite que las personas como entes individuales tengan la vitalidad, vigor, fuerza y energía fundamentales para cumplir con su deber en el grupo social al que pertenecen.

Financiación

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Constitución de la República del Ecuador. Capítulo VII. Régimen del buen vivir. Artículo 385, p. 249. Legislación Codificada. Quito, Ecuador. 2010.
2. Aguirre del Busto R, Prieto Ramírez D. *La cultura de la salud. En: Lecturas de Filosofía Salud y Sociedad. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005. p. 25.*
3. Rodríguez López J. Deporte y ciencia: teoría de la actividad física. Barcelona: INDE Publicaciones. 2003 [consultado 4 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.inde.com>
4. Revista n.º 4 El Correo de la UNESCO (2011 p. 31) Hacia un nuevo humanismo y una mundialización bajo el signo de la reconciliación es una publicación trimestral en siete idiomas de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. 2011. p. 31.
5. Lahera Cabrales I. (Pedagogía 2007 curso 62) enfoques contemporáneos en el estudio de los problemas sociales: relación ciencia-cultura-educación. Universidad Pedagógica «Frank País García». Santiago de Cuba P6. ISBN 959-18-0242-0. Editor Educación Cubana Ciudad de La Habana. Cuba. Ministerio de Educación.
6. Ley orgánica de educación superior. Presidencia de la República del Ecuador. Suplemento Registro Oficial. 2010.
7. Delgado Díaz C. *La importancia política de las cosas pequeñas. La Habana, Cuba: Ponencia presentada en el panel de clausura del evento complejidad; 2004. p. 4.*



ESPACIO ACADÉMICO ESTUDIANTIL

Productos finales de glicación avanzada en la enfermedad cardiovascular como complicación de la diabetes



Advanced glycation end products in cardiovascular disease as a complication of diabetes

L. Díaz-Casasola* y D. Luna-Pichardo

Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

Introducción

La diabetes mellitus es una de las enfermedades más desafiantes del siglo XXI. La Fundación Internacional de Diabetes estimó que más de 371 millones de personas tenían diabetes en el año 2012, y se espera que este número aumente a 552 millones en 2030¹. A pesar de su alta prevalencia, no más del 25% de los factores de riesgo cardiovascular son conocidos (por ejemplo, el tabaquismo, la hipertensión y la dislipidemia aterogénica), por lo que otros factores como los productos finales de glicación avanzada (AGE) y el estrés oxidativo pueden estar involucrados². Con la finalidad de aclarar algunos aspectos relacionados con la formación de los AGE y su implicación en las complicaciones cardiovasculares se hace una descripción de la estructura y la formación de estos compuestos en el organismo.

Métodos

Se realizó una búsqueda computarizada de artículos en la base de datos de PubMed utilizando los términos MeSH «diabetes mellitus», «productos finales de glicación

avanzada», «receptor para productos finales de glicación avanzada» y «enfermedades cardiovasculares». La búsqueda se enfocó en artículos completos en idioma inglés, considerando las publicaciones en el periodo comprendido entre 2005 y 2015.

Formación endógena de productos finales de glicación avanzada

Los AGE son un grupo heterogéneo de compuestos generados a través de la glicación no enzimática de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Los cambios químicos estructurales que dan lugar a estos compuestos a menudo tardan meses o años, por lo que las proteínas y otras sustancias que tienen una vida media larga son más susceptibles a ser modificadas por la exposición a la glucosa; entre estas se incluyen las proteínas de la matriz extracelular, la mielina, el cartílago y las proteínas del cristalino.

La reacción química inicial denominada «glicación temprana» ocurre entre azúcares reductores o sus productos derivados y los grupos amino en proteínas, lípidos o ácidos nucleicos. Los compuestos originados en esta reacción reversible son inestables y se denominan bases de Schiff³. Posteriormente se someten a un reordenamiento estructural para formar productos de Amadori, siendo los más conocidos la hemoglobina glucosilada y la fructosamina. Sin embargo, ninguno de estos es AGE; para que esto ocurra, los productos de Amadori deben someterse a una mayor deshidratación,

* Autor para correspondencia. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México. Av. Paseo Tollocan esq. Jesús Carranza, s/n. Moderna de la Cruz. C.P. 50180. Toluca, México.

Correo electrónico: luisdiazcasasola@outlook.com
(L. Díaz-Casasola).

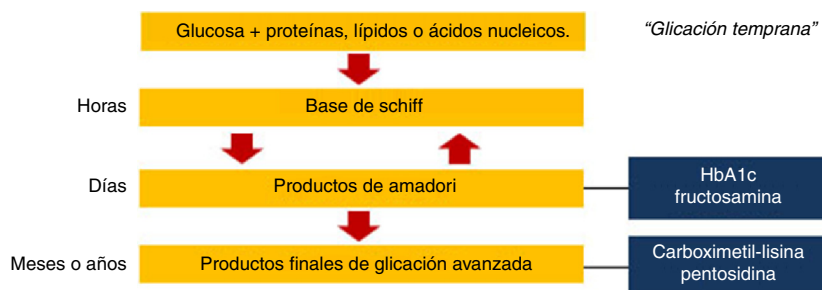


Figura 1 Formación endógena de productos finales de glicación avanzada.

oxidación, reacciones de transposición y de fragmentación⁴. Algunos de los AGE mejor caracterizados son carboximetil, carboximetil-lisina y pentosidina⁵ (fig. 1).

En el organismo, las 2 fuentes principales de AGE sistémicos provienen del metabolismo anormal de la glucosa y de los alimentos. Del total de AGE ingeridos, aproximadamente el 10% es absorbido y solo una tercera parte se excreta. El contenido de AGE en los alimentos puede aumentar de 10-200 veces dependiendo de las condiciones utilizadas para su preparación⁶.

Estructura del RAGE y sus ligandos

El receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE) es un receptor multiligando perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas, que se expresa de manera constitutiva en una amplia gama de células adultas diferenciadas, tales como cardiomiocitos, neuronas, neutrófilos, monocitos/macrófagos, linfocitos, células dendríticas y células endoteliales vasculares, entre otras, y es considerado un receptor de reconocimiento de patrones por su capacidad para detectar estructuras tridimensionales en lugar de secuencias específicas de aminoácidos. Además de los AGE, los ligandos que se han encontrado para ser reconocidos por RAGE son el péptido β-amiloide, las proteínas de alta movilidad del grupo de caja 1 (HMGB1; llamada también anfoterina), proteínas del grupo S100, productos avanzados de oxidación de proteínas, C3a, integrinas-β2 Mac/CD11b, lipopolisacáridos y fosfatidilserina en la superficie de células apoptóticas.

La forma clásica de RAGE, también denominada RAGE de longitud completa, se compone de un único dominio transmembrana, una porción citosólica y una región extracelular. La región extracelular consiste en 2 dominios de inmunoglobulina tipo C (C1 y C2) y un dominio tipo V, considerado como el lugar principal de unión a los ligandos; la eliminación de este dominio da como resultado la forma N-truncada. La porción citosólica es esencial para la señalización intracelular posterior a la unión del ligando en la región V⁷ (fig. 2).

Además del RAGE de longitud completa, existen 19 variantes de empalme, las cuales, de acuerdo con el Comité de Nomenclatura de Genes Humanos, han sido resumidas y renombradas en RAGE_v1 a RAGE_v19. Se han identificado 2 formas solubles de RAGE en el plasma humano: RAGE_v1 o esRAGE, que resultan de un splicing alternativo, y sRAGE, una isoforma de escisión proteolítica en la porción extracelular del RAGE de longitud completa, mediada por la metaloproteinasas ADAM 10⁷⁻⁹.

Hasta el momento no se cuenta con ensayos clínicos controlados que demuestren la importancia de sRAGE en humanos; sin embargo, diversos estudios han señalado que niveles disminuidos se asocian a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares⁴.

Vía de señalización ligando-RAGE

La interacción de RAGE con sus ligandos induce la activación del NF-κB a través de múltiples vías de transducción de señales intracelulares, incluyendo proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), cinasas reguladas por signos extracelulares 1/2 (ERK 1/2), p38, la NADPH oxidasa, la cinasa terminal Jun-N, p21/RAS, GTPasas Cdc42 y Rac¹⁰.

Tras su activación, el NF-κB pasa al núcleo celular e inicia la transcripción de diversas proteínas que favorecen el desarrollo y la progresión de las complicaciones vasculares, tales como moléculas de adhesión celular vascular-1, factor de crecimiento transformante-β1, factor de crecimiento de tejido conectivo, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de necrosis tumoral-α, IL-1 e IL-6. A su vez, el ADN también codifica para la expresión de RAGE, actuando como un mecanismo de retroalimentación positiva⁴ (fig. 3).

En los fibroblastos, la interacción AGE-RAGE modula la expresión de colágeno; en células musculares lisas modula su migración y proliferación; en fagocitos mononucleares modula la quimiotaxis y la haptotaxis, además de la expresión de moléculas proinflamatorias y protrombóticas; y en los linfocitos estimula la generación de IL-2¹¹.

Estrés oxidativo y disfunción endotelial

Numerosos estudios han informado de que el estrés oxidativo se incrementa en pacientes diabéticos, jugando un papel importante en la patogénesis de las complicaciones vasculares^{12,13}.

El mecanismo principal por el cual la interacción AGE-RAGE genera estrés oxidativo es mediante la activación de la NADPH oxidasa, provocando un aumento de especies reactivas de oxígeno, llevando así a la oxidación de lípidos, proteínas y ADN^{13,14}. Un factor adicional que contribuye en este proceso es la glicación de antioxidantes como la Cu/Zn superóxido dismutasa⁴.

Además de la interacción AGE-RAGE, otras vías implicadas en el estrés oxidativo son la de los polioles, la de la hexosamina y la de la proteína cinasa C. Es interesante conocer que los AGE también se forman durante el envejecimiento, y

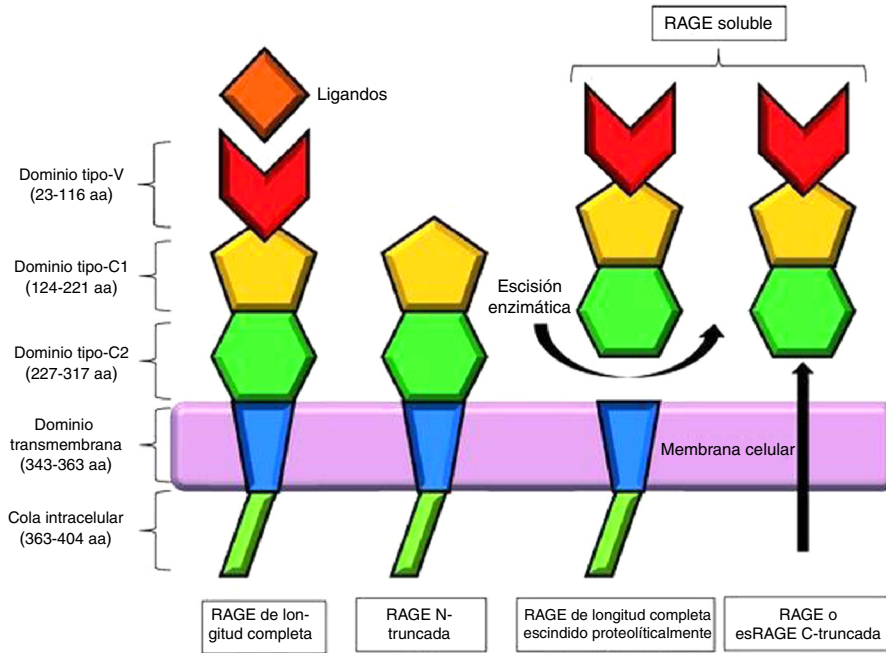


Figura 2 Representación esquemática de los receptores de los productos finales de glicación avanzada y sus isoformas. Modificada de Chuah et al.⁷.

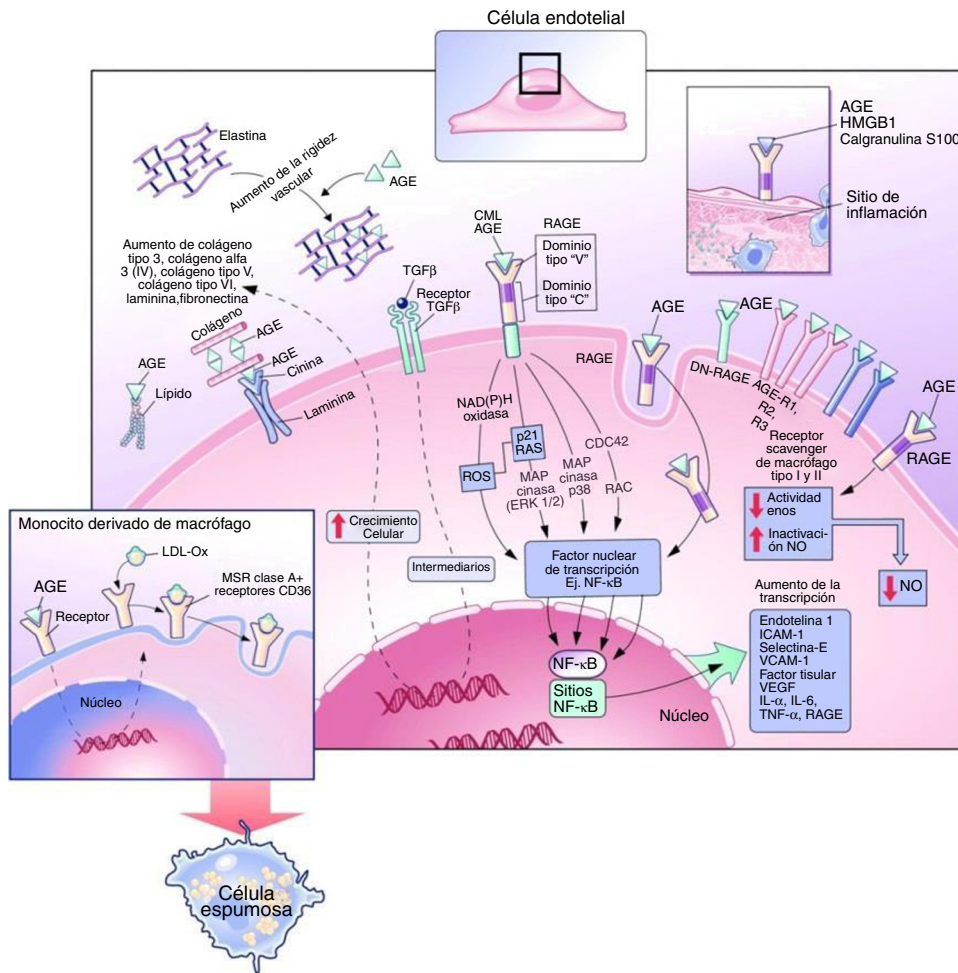


Figura 3 Efectos intracelulares y extracelulares de los productos finales de glicación avanzada. Modificada de Goldin et al.¹⁰.

que el envejecimiento vascular también se caracteriza por la activación de NF-KB, el aumento de factor de necrosis tumoral- α , la NADPH oxidasa y la disfunción endotelial¹⁵.

Se cree que la hiperglucemia afecta la función endotelial reduciendo la producción de óxido nítrico e incrementando la síntesis de vasoconstrictores potentes como la endotelina y la angiotensina II (Ang II)^{16,17} (fig. 3). En pacientes con diabetes tipo 2, los niveles de AGE en suero son inversamente proporcionales al grado de vasodilatación endotelial. Un mecanismo evidencia que los AGE reducen la vida media de la sintasa de óxido nítrico endotelial a través del aumento de la tasa de degradación del ARNm. Otro mecanismo propone que los AGE alteran la producción de óxido nítrico a través de la unión de residuos de carboximetil-lisina a receptores de AGE en el endotelio, causando una reducción en la fosforilación de residuos de serina en sintasa de óxido nítrico endotelial, lo que resulta en la desactivación de la enzima¹⁰.

Los mecanismos precisos que conducen a la hiperpermeabilidad vascular observada en la vasculopatía diabética siguen siendo poco claros, sin embargo; se ha demostrado que los AGE pueden inducir y perturbar la barrera fisiológica del endotelio mediante la vía de señalización RAGE/Rho¹⁸. Los cambios observados por activación de esta vía son pérdida o debilitamiento en las uniones adherentes, redistribución de las uniones focales, reacomodamiento del citoesqueleto y contracción celular.

Vía de la quimasa

Cerca del 70% de los pacientes con diabetes tienen también hipertensión, lo que amplifica o acelera el desarrollo de las complicaciones micro y macrovasculares, además de contribuir a la disfunción endotelial y a la remodelación vascular, incluyendo el aumento del espesor de la pared vascular, la hiperplasia de las células del músculo liso vascular y la acumulación de matriz extracelular en arterias de resistencia.

La Ang II es un mediador clave en la enfermedad vascular diabética. A pesar de que la enzima convertidora de angiotensina se relaciona como la principal productora predominante de Ang II, la evidencia actual muestra otras vías alternas para su producción, como la de la quimasa.

Esta vía es responsable de hasta el 80% de la producción local de Ang II en el corazón y en las arterias coronarias. Su expresión está más caracterizada en los mastocitos, aunque también se ha observado su expresión en células del músculo liso vascular, en el mesangio glomerular y en células epiteliales. Los AGE son capaces de inducir la expresión de la quimasa vascular a través de la vía de señalización RAGE-ERK1/1 MAPK¹⁹.

Complicaciones vasculares de la diabetes

Miocardiopatía diabética

En el corazón, el 70-80% de la masa celular está compuesta por miocitos; el 20-30% restante incluye células musculares lisas vasculares, células endoteliales y mayoritariamente fibroblastos. Estos últimos son responsables del mantenimiento homeostático y de las alteraciones patológicas de la matriz extracelular (MEC) observadas en el corazón²⁰.

En condiciones de hiperglucemia observadas en pacientes diabéticos, los estímulos bioquímicos y mecánicos alteran la comunicación entre los fibroblastos y la MEC, conduciendo a un aumento de la rigidez cardiaca e impactando negativamente en su función^{20,21}.

La activación de p38, ERK 1/2, NF-KB y cinasa terminal Jun-N por medio de la interacción AGE-RAGE ha demostrado movilizar múltiples factores de transcripción que estimulan la expresión de factores de crecimiento y la acumulación de proteínas de la MEC. El factor de crecimiento transformante- β , muy probablemente regulado en un punto intermedio en estas vías, promueve la síntesis de colágeno tipo III, IV, V y VI, laminina y fibronectina^{10,20}.

Rap1A, un miembro de la familia RAS, ha demostrado participar en vías hipertróficas. Bajo condiciones de hiperglucemia, Rap1A aumenta la actividad de ERK 1/2, y en última instancia es capaz de influir en otras vías de señalización, incluyendo AGE-RAGE²⁰.

Un efecto adicional de los AGE es su capacidad de alterar las propiedades del colágeno, la vitronectina y la laminina a través de enlaces covalentes intermoleculares o por entrecruzamiento, cuyo efecto parece inhibir la degradación de la MEC^{10,21}.

Aterosclerosis

Los factores que subyacen a la aterosclerosis acelerada en la diabetes se extienden más allá de la dislipidemia, la hipertensión y la obesidad. Diversos estudios evidencian que el inicio de la aterosclerosis está estrechamente ligado a la disfunción endotelial²².

La activación del NF-KB a través del eje AGE-RAGE en las células vasculares conduce a la expresión de múltiples moléculas proinflamatorias y moléculas de adhesión (por ejemplo, moléculas de adhesión celular vascular-1), facilitando la adhesión de monocitos, seguida de su migración hacia el espacio subendotelial y su diferenciación en macrófagos¹.

Los AGE contribuyen a la expresión de receptores de LDL oxidadas en los macrófagos, incluyendo receptores *scavenger*, *CD36* y *el receptor LDL oxidasa tipo lectina 1*. El aumento de expresión de estos receptores y la glicación de la apolipoproteína B en LDL mejora la captación de LDL oxidada, lo que resulta en una mayor transformación a células espumosas^{7,8,10} (fig. 3).

La acumulación de células espumosas en el espacio subendotelial da origen a estrías grasas en la pared del vaso; estas lesiones continúan desarrollándose, caracterizándose por la acumulación de células musculares lisas, la formación de un núcleo necrótico y la acumulación de lípidos, así como la formación de una capa fibrosa¹.

Aunque la aterosclerosis se inicia por la deposición de lipoproteínas ricas en colesterol en la pared arterial, la entrada de leucocitos inflamatorios aumenta el riesgo de enfermedad arterial crónica. Una posible explicación a este hecho es la mayor producción de S100A8/A9 por los neutrófilos como respuesta a la hiperglucemia. Después de su síntesis, S100A8/A9 puede unirse a RAGE y estimular directamente la proliferación de polimorfonucleares o alternativamente conducir a la producción de citocinas proliferativas que actúen en otras células progenitoras mieloides²³.

Algunas de estas lesiones avanzadas se vuelven inestables con la posibilidad de romperse, lo que desencadena los eventos tromboembólicos, que dan lugar a las manifestaciones clínicas de las enfermedades cardiovasculares como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular.

La interacción AGE-RAGE induce un estado procoagulante en las células endoteliales que resulta de la reducción de la actividad de la trombomodulina en paralelo con el aumento de expresión del factor tisular¹.

Retinopatía

La retinopatía se ha convertido en la complicación vascular más común asociada con la diabetes y la principal causa de ceguera entre los adultos de 20 a 74 años. El mal control de la glucemia y la presión arterial complican esta enfermedad^{1,24}.

El Diabetes Control and Complications Trial y el UK Prospective Diabetes Study confirman la importancia de un buen control de la glucemia para retrasar el desarrollo y la progresión de la retinopatía diabética. A pesar de ello, esta enfermedad se produce incluso con un buen control de la glucemia^{12,24}.

Múltiples vías se han asociado a la patogénesis de la retinopatía diabética, incluyendo la vía de los polioles, la activación de diacilglicerol y la vía de la proteína cinasa C; no obstante, la interacción AGE-RAGE ha sido investigada más recientemente¹.

Clínicamente esta afección se clasifica en retinopatía diabética no proliferativa y proliferativa. La primera se caracteriza por microangiopatía capilar, microaneurismas, engrosamiento de la membrana basal y pérdida de pericitos. Muchos de estos eventos son a consecuencia de la disfunción endotelial producida por la interacción AGE-RAGE. En la retinopatía diabética proliferativa la activación de RAGE en la glía de Müller resulta en la activación de ERK 1/2 y la producción posterior de citocinas inflamatorias como el VEGF y la MCP-1, lo que implica un papel crítico de RAGE en la neovascularización y la selección de células inmunes en las capas de la retina^{1,8,12}.

Otras consecuencias de los efectos nocivos de RAGE en la retinopatía diabética incluyen la rotura de la barrera hematorretiniana y el aumento de leucotaxis¹.

Nefropatía

La nefropatía diabética, que se caracteriza por el desarrollo de proteinuria y una disminución de la tasa de filtración glomerular, representa la principal causa de enfermedad renal terminal en el mundo occidental.

Un aspecto de gran importancia es la acumulación de AGE que ocurre a nivel renal en pacientes diabéticos^{1,14}. En este órgano, RAGE se expresa en los podocitos y en las células endoteliales. Uno de los efectos producidos por los AGE a nivel renal es la hipofunción de la glioxalasa I, una enzima citosólica encargada de desintoxicar el MG. Por tanto, el riñón contribuye a mayores niveles de AGE en plasma^{1,11}.

Estudios en ratones transgénicos que sobreexpresan RAGE mostraron aumentos significativos en el peso del riñón, albuminuria y glomerulosclerosis, poniendo de manifiesto una vez más la importancia de RAGE⁸.

Neuropatía

La neuropatía diabética se caracteriza por una alteración en la sensibilidad a las vibraciones, a los umbrales térmicos y al dolor. Las lesiones endoteliales ocasionadas por los AGE pueden afectar el flujo de sangre, conducir a un estado de hipoxia, estrés oxidativo y, finalmente, al deterioro de la fibra nerviosa^{1,8}.

La interacción AGE-RAGE y la progresión de esta enfermedad se han demostrado por la identificación de RAGE tanto en vasos endoneurales como perineurales.

Además, algunos estudios en modelos experimentales han demostrado que HMGB1, un ligando de RAGE, contribuye al dolor neuropático después de una lesión nerviosa, y la interrupción de la señalización HMGB1/RAGE podría ser una estrategia terapéutica prometedora¹.

Tratamientos y avances terapéuticos

La mayoría de los tratamientos actuales para reducir el riesgo cardiovascular relacionado con la diabetes mellitus van dirigidos hacia el buen control de la hiperglucemia, la hipertensión arterial, los niveles de ácidos grasos libres, el peso corporal e, indiscutiblemente, cambios en el estilo de vida¹⁶. Actualmente numerosos compuestos que previenen las complicaciones inducidas por AGE están bajo investigación; sin embargo, aún se encuentran en etapas experimentales.

La aminoguanidina, un compuesto utilizado en modelos experimentales, afecta favorablemente la estructura vascular, aumenta la elasticidad arterial, reduce la acumulación de MEC y de AGE, así como la gravedad de la placa aterosclerótica. En un ensayo controlado aleatorizado con placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, la aminoguanidina redujo la proteinuria y la progresión de la retinopatía^{10,11}.

ALT-946 y ALT-711 son otros compuestos en etapa experimental. Experimentos en ratas tratadas con ALT-711 mostraron un aumento de la solubilidad del colágeno con una disminución en la expresión de RAGE, además de observarse mejorías en la función cardíaca¹⁰.

Otros experimentos en modelos animales han demostrado que la piridoxamina reduce los niveles plasmáticos de AGE y la hiperlipidemia¹⁰.

Conclusiones

Los AGE son un grupo heterogéneo de compuestos que toman gran relevancia en el inicio y el desarrollo de las complicaciones vasculares en pacientes diabéticos; no solo su formación acelerada como consecuencia de la hiperglucemia sostenida conlleva la aparición de dichas alteraciones, pues existen otras vías alternas, como la de los polioles, la de la hexosamina y la de la proteína cinasa C, que potencian el daño celular.

El estrés oxidativo y la disfunción endotelial inducida por las diversas vías de señalización mediadas por el eje ligando-RAGE son, hasta ahora, los principales factores que deterioran la función celular y, por tanto, la homeostasis de diversos sistemas fisiológicos.

A pesar de los avances significativos en posibles tratamientos, el conocimiento detallado de las vías de

señalización y de los diferentes niveles de regulación mediados por RAGE abre varias posibilidades para futuras intervenciones terapéuticas.

Financiación

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Manigrasso MB, Juranek J, Ramasamy R, et al. Unlocking the biology of RAGE in diabetic microvascular complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25:15–22.
- Piarulli F, Sartore G, Lapolla A. Glyco-oxidation and cardiovascular complications in type 2 diabetes: A clinical update. *Acta Diabetol.* 2013;50:101–10.
- Tarr J, Kaul K, Chopra M, et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol.* 2013;2013:343560.
- Barlovic DP, Soro-Paavonen A, Jandeleit-Dahm KA. RAGE biology, atherosclerosis and diabetes. *Clin Sci.* 2011;121:43–55.
- Kerkeni M, Saïdi A, Bouzidi H, et al. Pentosidine as a biomarker for microvascular complications in type 2 diabetic patients. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10:239–45.
- Semba RD, Ferrucci L, Sun K, et al. Advanced glycation end products and their circulating receptors predict cardiovascular disease mortality in older community-dwelling women. *Aging Clin Exp Res.* 2009;21:182–90.
- Chuah YK, Basir R, Talib H, et al. Receptor for advanced glycation end products and its involvement in inflammatory diseases. *Int J Inflam.* 2013;2013:403460.
- Win MT, Yamamoto Y, Munesue S, et al. Regulation of RAGE for attenuating progression of diabetic vascular complications. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:894605.
- Grossin N, Wautier MP, Picot J, et al. Differential effect of plasma or erythrocyte AGE-ligands of RAGE on expression of transcripts for receptor isoforms. *Diabetes Metab.* 2009;35:410–7.
- Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation.* 2006;114:597–605.
- Ramasamy R, Vanucci SJ, Yan SS, et al. Advanced glycation end products and RAGE: A common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology.* 2005;15:16R–28R.
- Stitt AW. AGEs and diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:4867–74.
- Yan LJ. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: From reductive stress to oxidative stress. *J Diabetes Res.* 2014;2014:137919.
- Daffu G, del Pozo CH, O'Shea KM, et al. Radical roles for RAGE in the pathogenesis of oxidative stress in cardiovascular diseases and beyond. *Int J Mol Sci.* 2013;14:19891–910.
- Csiszar A, Ungvary Z. Endothelial dysfunction and vascular inflammation in type 2 diabetes: Interaction of AGE/RAGE and TNF-alpha signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295:H475–6.
- Howangyin KY, Silvestre JS. Diabetes mellitus and ischemic diseases: Molecular mechanisms of vascular repair dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1126–35.
- Zitman-Gal T, Green J, Pasmanik-Chor M, et al. Endothelial pro-atherosclerotic response to extracellular diabetic-like environment: Possible role of thioredoxin-interacting protein. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2141–9.
- Kiedorf K, Fritz G. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond. *J Leukoc Biol.* 2013;94:55–68.
- Koka V, Wang W, Huang XR, et al. Advanced glycation end products activate a chymase-dependent angiotensin II-generating pathway in diabetic complications. *Circulation.* 2006;113:1353–60.
- Zhao J, Randive R, Stewart JA. Molecular mechanisms of AGE/RAGE-mediated fibrosis in the diabetic heart. *World J Diabetes.* 2014;5:860–7.
- Ban CR, Twigg SM. Fibrosis in diabetes complications: Pathogenic mechanisms and circulating and urinary markers. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4:575–96.
- Yoon YW, Kang TS, Lee BK, et al. Pathobiological role of advanced glycation endproducts via mitogen-activated protein kinase dependent pathway in the diabetic vasculopathy. *Exp Mol Med.* 2008;40:398–406.
- Nagareddy PR, Murphy AJ, Stirzaker RA, et al. Hyperglycemia promotes myelopoiesis and impairs the resolution of atherosclerosis. *Cell Metab.* 2013;17:695–708.
- Liew G, Klein R, Wong TY. The role of genetics in susceptibility to diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin.* 2009;49:35–52.



EFEMÉRIDES

De porqué el amor es una enfermedad[☆]

Why love is disease

He escrito este ensayo para hacerle saber que usted, al igual que todos los seres humanos, sin distinción de edad, categoría económica y sociocultural, color de piel, concentración hormonal y afanes de grandeza, es susceptible, por la misma forma en que está complejamente organizado su sistema nervioso, a padecer de «amor». Por esta razón, si en algún momento llega a presentar un cuadro clínico con los síntomas que describo a continuación, conserve la calma y aléjese del factor desencadenante; y solo si la sintomatología persiste por más de 15 días y se acompaña con trastornos somáticos y/o del estado ánimo, que le generen incomodidad, consulte al psiquiatra, porque usted, querido amigo, es sintomático amoroso.

Cada vez me convenzo más, de que eso de amar es algo patológico, un síndrome psiconeuroinmunoendocrino con amplio compromiso del lóbulo frontal y del sistema límbico... de idiopática propagación extra axial, cuyos órganos y estructuras blanco, son: los sistemas cardiovascular, gastrointestinal y nervioso, y cualquier región de la corteza cerebral y de los núcleos de la base.

Ante el antropomorfo estímulo, ya sea andrógino, ginoide o vehemientoide, lo primero que ocurre es una liberación «visceral» de catecolaminas, que asaces y subrepticias descubren hasta el último recoveco endotelial del torrente circulatorio; husmeando, cotilleando, creando agitación «psicomotora» a nivel molecular. Ares y Eris, y Caroline Shepard ¡los cotillas capitales contra lo corpóreo e infinito! hieren a los receptores β adrenérgicos, los provocan y los burlan, para poder contraer a las eferentes arteriolas, las cuales, se aproximan iracundas entre sí, y al hacer al unísono presión, en cada punto del sistema vascular, las arquimédicas, elevan la tensión arterial... y con esto, predisponen a isquemias renales y mesentéricas, a la lesión del endotelio, a la formación de ateromas, y estos últimos, a los infartos cardiacos que tanto conocemos y a los temidos infartos cerebrales de los que poco hablamos.

Y olvidé decirles que esto solo ocurre a nivel central, porque a lo lejos, se piensa diferente y se vive de otra forma; en la periferia, cuando a eventos catecolaminérgicos se refieren, las distales no sufren de irritación y, por el contrario, suelen distenderse y relajarse cada vez que se aproximan las catecolaminas con su turba.

Y es que este *síndrome psiconeuroinmunoendocrino catártico hiper-afectivo* o como solemos llamarlo «El Amor», no termina allí; cuando el estímulo es constante o con frecuencia se invoca, y la hipófisis se excita, lo que se puede hacer, realmente, es poco; casi siempre lidiar solo, con la evolución natural de la enfermedad y contemplar sus efectos estresores agudos (que van desde 15 días hasta un mes) o crónicos intermitentes, como le ocurría a nuestro querido amigo Florentino Ariza (de meses, años o de por vida), asociados a episodios transitorios de palidez, temblores distales en manos y pies, diaforesis, taquicardia, aumento de la presión arterial y endocraneana, amaurosis fugaz, acedia acuosa, globo faríngeo, bradialia asociada a taquipsiquia, cefalea e hiperventilación. Y lastimosamente, para quienes por genética, patogenia excesiva del factor etiológico o circunstancias adaptativas de la práctica social son más susceptibles de presentar complicaciones, los episodios migrañosos, los trastornos de depresión mayor, de ansiedad, de delirios, de fobia social, los casos de para-suicidio, los intentos de suicidio, suicidio consumado, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos afectivos bipolares tipo I o II, trastornos esquizofreniformes y trastornos esquizoafectivos, no se hacen esperar.

Cuadros de depresión o ansiedad enmascarados bajo las frases: «...quisiera amarte menos, porque esto ya no es vida...»¹, «...prefiero morir mil veces cuando no te estoy mirando...»², «...tu amor es como un tóxico, es un efecto narcótico que amarra cuando quiero libertad...»³ o «...por tu maldito amor, no puedo continuar con tantas penas, quisiera destrozarme hasta las venas...»⁴; y expresiones cotidianas con subrepticio contenido psicopatológico de características maníacas como «...Hoy yo quiero a todo el mundo y el mundo me quiere a mí...»⁵ o «...Qué me importa el mundo si yo te quiero con gran devoción...»⁶ son casi siempre, por error, pasadas por alto; al igual que cuadros de

[☆] Ponencia presentada el día 13 de agosto de 2015 en el XIII Parlamento Nacional de Escritores de Colombia, celebrado en la ciudad de Cartagena DTCH.

delirio viscerozoico en alegatos como: «siento mariposas en el estómago».

Sin embargo, la expresión que en el ámbito musical denota por excelencia la complejidad psicósomática del *síndrome psiconeuroinmunoendocrino catártico hiper-afectivo* es la hallada en la ópera-pop titulada «Por Amor» del tenor italiano Andrea Bocelli: «...por amor, has gastado tanto y cuánto; por amor, de tu orgullo queda el llanto; por eso aquí me quedo toda la noche, y luego, me voy con mi manía que crece fuerte (...) y dime sin pretexto, cuánto de ti has puesto, cuánto has perdido tú en esta agonía...»⁷.

Definitivamente, el amor, es algo patológico; por la sencilla razón de que todo aquello que vaya en contra de la vida misma, es nocivo. ¡Vaya mala costumbre humana de creer a Dios similar a nosotros!, pero después de morir en la cruz, por amor hacia nosotros, resulta inexorable pensar, que el mismo Dios, padecía esta enfermedad.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses de ninguna índole.

Discografía

1. Canción: Quisiera amarte menos, autor: Óscar Agudelo, intérprete: María Dolores Pradera.
2. Canción: Esclavo y amo, autor: José Vaca Flórez, intérprete: Javier Solís.
3. Canción: Amor narcótico, autor: Jandy Feliz, intérprete: Pedro Peralta Soto.
4. Canción: Por tu maldito amor, autor: Fernando Maldonado, intérprete: Vicente Fernández.
5. Canción: Ding Dong, estas cosas del amor, cantautor: Fuad Jorge Juri (Leonardo Favio).
6. Canción: Mil Amores, autor: Fernando Meneses, intérprete: Los Betos.
7. Canción: Por amor (*Per amore*), autor: María Giuliana Nava, intérprete: Andrea Bocelli.

A.G. Pineda Terán*

Medicina, Universidad del Magdalena, Magdalena,
Colombia

* Autor para correspondencia. Celular: +57 301 664 9994.
Correo electrónico: amaurotana@gmail.com

Revista de Medicina e Investigación

INSTRUCCIONES PARA COLABORADORES

La REVISTA DE MEDICINA E INVESTIGACIÓN de la Universidad Autónoma del Estado de México contiene secciones de Artículos originales, Artículos de revisión, Cartas científicas, Arte de la salud y Espacio académico estudiantil, con una diversidad de temas provenientes de diferentes especialidades, enfocada para la comunidad universitaria. Todos ellos serán sometidos a un proceso de revisión externa anónima por pares (*peer review*). Esta revista es de acceso totalmente abierto; todos los artículos serán accesibles de forma inmediata y permanente para facilitar su lectura y su descarga. La reutilización permitida se define según la siguiente licencia de uso Creative Commons:

Creative Commons Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas (CC BY-NC-ND): con fines no comerciales, permite a otros distribuir y copiar el artículo e incluirlo en una obra colectiva (como una antología), siempre que se indique la autoría y que no se altere ni modifique el artículo.

1. Remisión de manuscritos

Los manuscritos pueden remitirse por vía electrónica a través de la dirección web <http://ees.elsevier.com/rmi/>, donde el autor encontrará toda la información necesaria para el envío. Con este rápido y sencillo método podrá seguir directamente, a través de la página web, el estado del artículo durante todo el proceso de revisión. Los manuscritos pueden ser remitidos en español o en inglés.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de REVISTA DE MEDICINA E INVESTIGACIÓN y no podrán ser reproducidos parcial o totalmente sin permiso de la Editorial de la Revista. En el supuesto de publicación de su trabajo, el autor cede de forma exclusiva a Masson Doyma México, S.A., los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte incluso sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo. No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista biomédica.

2. Tipos de manuscritos susceptibles de ser publicados

2.1. Editoriales

Salvo excepciones, su redacción se hará por encargo del Comité Editorial sobre un tema de actualidad, que se refiera o no a un artículo que se publique en el mismo número de la revista. Habitualmente tendrá una extensión de 800-1.000 palabras con un máximo de 15 citas bibliográficas. Se prefiere que sólo haya un autor.

2.2 Originales

Descripción de investigaciones clínicas, experimentales o técnicas. Los artículos originales deberán seguir el formato de Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión. La extensión máxima del texto será de 2.500 palabras y se admitirán hasta 6 figuras o tablas. Es indispensable incluir un resumen estructurado, en español e inglés, con una extensión no superior a las 250 palabras. Tras el resumen se

incluirán entre 3 y 8 palabras clave. El número máximo de autores será de 8. En caso de manuscritos con más de 8 autores, se deberá justificar la razón en la carta de presentación al Comité Editorial.

En el caso de que el original sea un ensayo clínico, la revista recomienda a todos los autores que lo suscriban en un registro electrónico público y de libre acceso, de acuerdo con las recomendaciones del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org/faq.pdf>). En este sentido, todo ensayo clínico se define como un proyecto de investigación que asigna de forma prospectiva sujetos humanos a una determinada intervención o grupo para estudiar la relación causa-efecto entre la intervención y un resultado clínico. Los investigadores que desarrollen un ensayo prospectivo aleatorizado deberían consultar la última versión de los criterios CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) (<http://www.consort-statement.org/>) e incluir un diagrama de flujo (*flow-chart*) del tipo recomendado por CONSORT, detallando la distribución de los sujetos a estudio durante el transcurso del mismo. Los estudios prospectivos y aleatorizados deberán estar claramente identificados en el título y en el resumen del artículo. Asimismo, se debe incluir el número de registro y el nombre del registro en la última línea del resumen.

Los ensayos pueden registrarse en alguno de los siguientes registros (o en otros que cumplan la normativa del ICMJE):

a) Clinical Trials: <http://www.clinicaltrials.gov/>

b) ISRCTN Register: <http://www.controlled-trials.com/isrctn/>

c) Netherlands Trial Register: <http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp>

d) UMIN Clinical Trials Registry: <http://www.umin.ac.jp/ctr>

2.3 Revisiones

La revista dará especial prioridad a aquellos trabajos de revisión que se centren en temas de actualidad. La extensión máxima del texto será de 3.500 palabras y se admitirán hasta 6 figuras o tablas. Es indispensable incluir un resumen sin estructurar, en español e inglés, con una extensión no superior a las 150 palabras. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 8 palabras clave.

Si los autores realizan una revisión sistemática de la literatura sobre un tema o un metaanálisis, deberán adherirse a las recomendaciones propuestas por QUOROM (Quality of Reporting of Meta-analyses) (Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, for the QUOROM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet*. 1999;354:1896-900) (www.consort-statement.org/QUOROM.pdf).

2.4. Cartas científicas

El Comité Editorial de la revista evaluará las descripciones clínicas que contengan información que por su relevancia pueda tener un claro valor formativo para los lectores de la revista. Se pueden incluir estudios de casos de 4 o menos pacientes en los que se describen aspectos nuevos o se añaden valoraciones relevantes sobre los mecanismos de la enfermedad, su diagnóstico o el tratamiento. La extensión máxima será de 850 palabras y el texto no se estructurará en apartados. Se aceptarán 2 figuras o tablas. La bibliografía no debe superar las 10 referencias. Las cartas científicas no irán acompañadas de resumen. El número máximo de autores será de 5.

2.5. Arte de la Salud

Espacio dedicado a una diversidad de temas provenientes de diferentes especialidades del área médica, que se relacionan con el estado del arte.

2.6. Espacio académico estudiantil

Espacio dedicado a los alumnos en formación, que tienen interés en publicar en la revista, artículos originales o de revisión con las características establecidas en los puntos: 2.2 y 2.3.

3. Preparación del manuscrito

El formato del manuscrito debe ser presentado de la siguiente manera:

Primera página con el título

Esta página debe contener la siguiente información:

- Título, que deberá ser conciso pero informativo.
- Nombre y apellidos, institución y ciudad de los autores.
- Nombre, dirección postal, correo electrónico, teléfono y fax del autor que recibirá la correspondencia.
- Apoyos recibidos para la realización del estudio en forma de becas.
- Señalar si parte de la información del manuscrito fue presentada previamente en un congreso y especificar su nombre, la fecha y el lugar de celebración.
- Incluir el número de palabras del manuscrito, excluyendo la primera página con el título, la bibliografía, figuras y tablas.
- Se deberá justificar la contribución a la autoría de cada uno de los autores del manuscrito, especificando 2 o más de las siguientes contribuciones por cada autor: Diseño del estudio, Adquisición y recogida de datos, Análisis e interpretación de los resultados, Redacción del artículo, Revisión crítica y aprobación de la versión final.

Esta primera página no debe incluirse en el mismo fichero que contiene el manuscrito, sino que debe enviarse en un archivo aparte en el apartado "Attach Files" del sistema de envío de manuscritos bajo la categoría "1ª página".

Resumen

Es uno de los apartados más importantes del manuscrito, porque a través de él se obtiene la información básica del estudio en los índices bibliográficos. En REVISTA DE MEDICINA E IN-

VESTIGACIÓN debe tener una extensión máxima de 250 palabras, y debe estar estructurado en 4 partes: Introducción, que indicará los objetivos del estudio; Material y métodos, donde se describirán las series de pacientes, el material de laboratorio y otros métodos utilizados, y la naturaleza del estudio (aleatorizado, retrospectivo, experimental, etc.); Resultados, que incluirá los datos fundamentales con valores numéricos y su significación estadística, y Conclusiones, donde se señalarán de forma sucinta las principales resoluciones del estudio.

En las Revisiones el resumen no debe estar estructurado, pero debe ser igualmente informativo sobre su contenido. Se evitará el uso de abreviaturas en él.

En todos los casos, los autores deben incluir asimismo la versión inglesa de su resumen.

Tras el resumen, los autores deberán especificar e identificar como tal de 3 a 8 palabras clave que ayudarán a la hora de indexar el artículo en las bases de datos. Se deberán utilizar los términos del "Medical Subject Headings" (MeSH Terms) del Index Medicus que se pueden consultar y descargar en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>, así como su traducción al castellano. Si no se encuentran términos adecuados en el MeSH, por ser de reciente introducción, se podrán utilizar términos en uso.

Introducción

Será concisa y directamente relacionada con el trabajo. Debe contener el propósito del trabajo y resumir los fundamentos lógicos para su realización. Sólo se darán las referencias estrictamente oportunas y no se revisará en extenso ningún aspecto del tema tratado ni se incluirán datos o conclusiones del trabajo que se está publicando.

Material y métodos

En el párrafo inicial de la sección de Material y métodos debe constar el tipo de diseño (experimental, clínico, retrospectivo, prospectivo, observacional, ensayo clínico, controlado o no, etc.) y ámbito del estudio (multicéntrico o no, tipo de centro, etc.).

Se identificarán los métodos y los procedimientos utilizados con detalle suficiente para permitir a otros investigadores reproducir la investigación. En los ensayos clínicos, se detallará el método de aleatorización. Asimismo, se debe precisar el método utilizado para el cálculo del tamaño muestral, especificando la variable principal del estudio y las estimaciones realizadas para su cálculo. En el análisis estadístico se debe explicar la metodología utilizada.

Cuando se presentan experimentos en seres humanos se ha de indicar si los procedimientos que se siguieron estaban de acuerdo con las normas éticas del Comité responsable de la experimentación humana (institucional o regional) y con los principios de la declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983 y disponible en <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>. Se aportará una fotocopia de la autorización del Comité Ético correspondiente. Cuando se realicen investigaciones animales, se señalará si se siguieron las normas de la Comunidad Europea sobre investigación animal.

Resultados

Relatan, no interpretan, las observaciones efectuadas con el Material y métodos empleados. Estos datos se presentarán en

una secuencia lógica y pueden expresarse con detalle en el texto o bien en forma de tablas y figuras, pero no de forma repetida en el texto los datos de las tablas o figuras.

Discusión

El autor o autores intentarán ofrecer sus propias opiniones sobre el tema sin repetir con detalle datos aportados en la Introducción o los Resultados. Destacan aquí: a) el significado y aplicación práctica de los resultados; b) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; c) la relación con publicaciones similares y comparación entre las áreas de acuerdo y desacuerdo, y d) las indicaciones y directrices para futuras investigaciones, exponiendo nuevas hipótesis cuando esté justificado, etiquetándolas claramente como tales. Hay que poner énfasis en los aspectos novedosos e importantes del estudio y en las conclusiones que se obtienen.

Agradecimientos

Se podrán incluir uno o más agradecimientos a las personas cuya contribución intelectual en el artículo no justifique su inclusión como autor.

Referencias bibliográficas

Se presentarán en números arábigos según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número volado, vaya o no acompañada del nombre de los autores; cuando se mencionen éstos en el texto, si se trata de un trabajo realizado por 2, se mencionan ambos, y si se trata de varios se citará el primero seguido de la expresión et al. Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus, disponible en: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>.

Se evitará en lo posible la inclusión como referencias bibliográficas de libros de texto y de Actas de reuniones. Se evitará el uso de frases imprecisas como referencias bibliográficas y no pueden emplearse como tales "observaciones no publicadas" ni "comunicación personal", pero sí pueden citarse entre paréntesis dentro del texto. Las referencias bibliográficas deben comprobarse por comparación con los documentos originales, indicando siempre la página inicial y final de la cita.

El formato de las referencias bibliográficas debe seguir las normas adoptadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>).

Tablas

Cada una de las tablas se presentará al final del manuscrito, después de la bibliografía, en una hoja que incluirá: a) numeración de la tabla según su orden de aparición en el texto, también con números arábigos, pero no secuencial con la numeración de las figuras; b) enunciado (título) correspondiente. Se procurará que sean claras y sin rectificaciones. Las siglas y abreviaturas se acompañan siempre de una nota explicativa al pie. Si se tiene que utilizar símbolos, se utilizarán letras minúsculas en superíndice en orden alfabético.

Figuras

Se considerarán figuras las fotografías, gráficos de datos y esquemas. Cada una irá en un archivo aparte preferiblemente en formato JPG o TIFF.

Cuando se desee la publicación de fotografías en color, los gastos correrán a cargo del autor, que solicitará presupuesto a la Editorial.

El Comité de Redacción de la Revista se reserva el derecho de rechazar, previa información a los autores, las figuras que no reúnan la calidad necesaria para conseguir una buena reproducción.

Las gráficas y esquemas se realizarán cuidando que el formato de las mismas sea de 9 x 12 cm o un múltiplo. Se tendrán en cuenta las mismas normas que para las fotografías. Las fotografías, esquemas y gráficas irán numeradas de manera correlativa y conjunta como figuras.

Se debe incluir los pies de figura, en una página aparte, al final del manuscrito, tras la bibliografía o tras las tablas, si las hubiera, con la numeración arábiga que corresponda a la figura. Cuando los símbolos, flechas, números o letras se utilicen para identificar una o varias partes de las figuras, sería preciso identificar y explicar el significado de cada una con claridad en el pie. En las reproducciones histológicas se especificará el aumento y el método de tinción.

Si se reproducen fotografías o datos de pacientes, éstos no deben ser identificativos del sujeto. En todos los casos, los autores deben haber obtenido el consentimiento informado escrito del paciente que autorice su publicación, reproducción y divulgación en soporte papel y en Internet en REVISTA DE MEDICINA E INVESTIGACIÓN.

Asimismo, los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir en la revista material (texto, tablas o figuras) publicado previamente. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material.

4. Carta de presentación

Los autores deben remitir una carta de presentación dirigida al Comité de Redacción de la revista en la que se informe sobre las características del manuscrito y la potencial relevancia de éste. Esta carta no debe incluirse en el mismo fichero que contiene el manuscrito, sino que debe enviarse en un archivo aparte en el apartado "Attach Files" del sistema de envío de manuscritos bajo la categoría "Carta de presentación".

Se debe incluir el título del trabajo y la sección a la que se solicita la publicación. Asimismo, se incluirá la siguiente información:

a) Originalidad del material

Declaración de que el contenido del artículo es original y que no ha sido publicado previamente ni está enviado ni sometido a consideración a cualquier otra publicación, en su totalidad o en alguna de sus partes.

REVISTA DE MEDICINA E INVESTIGACIÓN no considerará para su publicación manuscritos que estén remitidos simultáneamente a otras revistas, ni publicaciones redundantes o duplicadas, esto es, artículos que se superpongan sustancialmente a otro ya publicado, impreso o en medios electrónicos. En este sentido, es obligación de los autores dar información sobre cualquier publicación previa o duplicada o la presentación de cualquier parte del trabajo en otra revista o medio de difusión.

Estas restricciones no son aplicables a los resúmenes publicados de comunicaciones, ponencias o conferencias presentados en reuniones científicas nacionales o internacionales.

Los autores deben ser conscientes que no revelar que el material sometido a publicación ha sido ya total o parcialmente publicado constituye un grave quebranto de la ética científica.

Del mismo modo, los autores que reproduzcan en su artículo materiales publicados previamente (texto, tablas o figuras) son los responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir en REVISTA DE MEDICINA E INVESTIGACIÓN dichos materiales. Los autores deberán haber obtenido autorización escrita tanto del autor como de la editorial que ha publicado este material y remitir copia de las mismas a REVISTA DE MEDICINA E INVESTIGACIÓN.

b) Conflicto de intereses

Declaración sobre aspectos de financiación o de cualquier otro tipo que pudiera llevar a un conflicto de intereses. Cuando los autores envían un manuscrito para publicación, son responsables de revelar todas las relaciones económicas y personales que pudieran sesgar su trabajo. Para prevenir la ambigüedad, los autores deben declarar explícitamente si existen o no conflictos de intereses, proporcionando detalles adicionales si es necesario en una carta que acompañe al manuscrito

c) Autoría

Declaración de que todos los autores han leído y aprobado el manuscrito y de que los requisitos para la autoría se han cumplido. Cada una de las personas que figure como autor de un artículo deberá haber participado de forma relevante en el diseño y desarrollo de éste como para asumir la responsabilidad de los contenidos y, asimismo, deberá estar de acuerdo con la versión definitiva del artículo.

Así, en general, para figurar como autor se deben cumplir los siguientes requisitos: haber contribuido sustancialmente a la concepción y diseño, o a la adquisición de datos, o al análisis e interpretación de los datos; haber escrito el borrador del artículo o haber revisado de manera crítica su contenido intelectual, y haber aprobado la versión que finalmente va a ser publicada.

Cirugía Española declina cualquier responsabilidad sobre posibles conflictos derivados de la autoría de los trabajos que se publican en la Revista.

d) Consentimiento informado

Una declaración de la obtención del consentimiento informado de los pacientes. En el caso de que en el artículo se reproduzcan fotografías o datos de pacientes (incluyendo los nombres, iniciales, o números del hospital de los pacientes), éstos no deben ser identificativos del sujeto. En todos los casos, los autores deben haber obtenido el consentimiento informado escrito del paciente (o del padre o tutor en caso de pacientes menores) que autorice su publicación, reproducción y divulgación en soporte papel y en formato de libre acceso en Internet en REVISTA DE MEDICINA E INVESTIGACIÓN. Del mismo modo, se deberá declarar que se han seguido

los protocolos establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación / divulgación para la comunidad científica.

5. Referencias

Se ordenarán y enumerarán por orden de aparición en el texto, con la acotación respectiva en superíndice, deben ir antes de los signos de puntuación si es el caso.

5.1 Artículos de revista

a) Apellidos e iniciales de los tres primeros autores, si son más agregar la leyenda et al. (punto), b) Título del artículo (punto), c) Nombre de la revista abreviado (punto), d) Año (punto y coma, e) Volumen, f) número, entre paréntesis (dos puntos), g) Primera y última página (separadas por un guión). Los nombres de las revistas deberán abreviarse como se indica en el Index Medicus.

Ejemplo:

Noguera A, Malo O, Sauleda J, et al. Inflamación sistémica durante las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2002;3:172-176.

5.2 Libros

a) Apellidos e iniciales de todos los autores. b) Título y subtítulo. c) Edición (si no es la primera), d) Ciudad (dos puntos), e) Casa editorial (punto y coma), f) Año (punto).

Ejemplo:

Mvoelkel NF, MacNee W. Chronic obstructive lung diseases. Hamilton: BC Decker Inc; 2002.

5.3 Capítulo de libro

a) Apellidos e iniciales de todos los autores del capítulo. b) Título del capítulo. c) Editores, autores o recopiladores del libro, d) Título del libro. e) Edición (si no es la primera). f) Ciudad. g) Casa editorial. h) Año. i) Páginas.

Ejemplo:

Weibel ER. The structural basis of lung function. In: West JB, (editor). Respiratory physiology: people and ideas. New York: Oxford University Press; 1996. p. 3-46.

5.4 Citas de Internet

Deberá ponerse la fecha de acceso seguido de la dirección URL.

Ejemplo:

Consultado el 15 de diciembre de 2012. <http://www.apa.org/monitor/octoo/workplace.html>

6. Motivos de rechazo

El incumplimiento de estas normas podrá ocasionar el rechazo del trabajo en cualquier momento del proceso editorial.