

EVIDENTIA

REVISTA DE LA ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD · UNIVERSIDAD ANÁHUAC QRO.

EN ESTE NÚMERO:

- Inducción a reprogramación celular
- La implicación funcional de la amígdala en relación con el miedo
- **Basal cell carcinoma:**
Reconstructive approach
- Vacunación contra el virus del ébola, ensayos clínicos y logros

...Entre otros.

ABRIL, 2021. VOLUMEN 2. NÚMERO 3.

ANÁHUAC

JESÚS EDUARDO RODRÍGUEZ FUENTES

Director General de la Revista

INÉS MARQUINA

Directora General de la Revista

JOSÉ GUILLERMO FLORES

Director General de la Revista

DR. RICARDO LÓPEZ GONZÁLEZ

Director de la División de Ciencias de la Salud

DR. ALFREDO DE JESÚS MANZANO GARCÍA

Editor Jefe

Adscripción: Universidad Anáhuac Querétaro
Médico por la Universidad La Salle.
Doctor en Ciencias Biomédicas por la UNAM

DRA. BIBIANA MORENO CARRANZA

Comité Editorial

Adscripción: Universidad Anáhuac Querétaro
Bióloga por la Universidad de Barcelona
Doctora en Ciencias Biológicas por la
Universidad Johann Wolfgang Goethe,
Frankfurt am Main, Alemania

DR. MARCO ANTONIO SOTOMAYOR SOBRINO

Comité Editorial

Adscripción: Abbvie Pharma
Médico por la Universidad La Salle.
Doctor en Ciencias Biomédicas por la UNAM

DR. EDUARDO GUEVARA HERNÁNDEZ

Comité Editorial

Adscripción: Universidad Anáhuac Querétaro
Ingeniero por la UAM
Maestro en Ciencias y Tecnología por la UNISON
Doctor en Ciencias por el CIAD

DR. ARTURO GONZÁLEZ ISLA

Comité Editorial

Adscripción: Karolinska Institute
Psicólogo por la UNAM
Doctor en Ciencias Biomédicas por la UNAM

[COMITÉ RECTORAL]

MTRO. LUIS E. ALVERDE MONTEMAYOR

Rector

MTRO. JAIME DURÁN LOMELÍ

Vicerrector Académico

MTRO. PABLO GALINDO VEGA

Vicerrector de Administración y Finanzas

DR. RICARDO VIRUÉS MACÍAS

Vicerrector de Formación Integral

[COMITÉ EDITORIAL]

MTRO. CARLOS E. BÁRCENA AYALA

Director de Comunicación Institucional
y Atención Preuniversitaria

LIC. BERNARDO G. TORICES FRANCO

Coordinador de Comunicación Institucional

LIC. JESSICA MOLINA VILLAVICENCIO

Jefa del Área de Diseño Gráfico

JUAN PABLO PULIDO VILICAÑA

Comité editorial

MTRO. ANDRÉS CASTAÑEDA PRADO

Comité Editorial

Adscripción: Middlesex University
Médico por la Universidad La Salle
Maestría en Ciencias Sociomédicas por la UNAM
Maestría en Economía del Comportamiento por Middlesex University

[ÍNDICE]

ARTÍCULO DE REVISIÓN	4
INDUCCIÓN A REPROGRAMACIÓN CELULAR	
<i>Induction to cell reprogramming</i>	
ARTÍCULO DE REVISIÓN	8
LA IMPLICACIÓN FUNCIONAL DE LA AMÍGDALA EN RELACIÓN CON EL MIEDO	
<i>The functional implication of the amygdala in relation with fear</i>	
ARTÍCULO DE REVISIÓN	13
LA GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DEL PARKINSON	
<i>Parkinson's Disease Genetics</i>	
ARTÍCULO DE REVISIÓN	19
VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DEL ÉBOLA, ENSAYOS CLÍNICOS Y LOGROS	
<i>Vaccination against Ebola virus, clinical trials and accomplishments</i>	
ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN	21
BASAL CELL CARCINOMA: RECONSTRUCTIVE APPROACH	
<i>Carcinoma Basocelular: Enfoque Reconstructivo</i>	
CONTENIDO DIVERSO	25
BANCO DE CEREBROS. LO QUE HAY QUE SABER	
CONTENIDO DIVERSO	26
10 MITOS Y REALIDAD QUE DEBES SABER SOBRE LA EPILEPSIA	
CONTENIDO DIVERSO	28
LAS 10 PANDEMIAS Y EPIDEMIAS MÁS LETALES EN LA HISTORIA DE LA HUMANIDAD	
CONTENIDO DIVERSO	31
LA CIENCIA DEL SUEÑO, ¿SABES QUÉ PASA CUANDO DUERMES?	
CONTENIDO DIVERSO	34
OTRO PANORAMA ACERCA DE LA VACUNACIÓN CONTRA COVID-19	

INDUCCIÓN A REPROGRAMACIÓN CELULAR

*Induction to cell reprogramming***AUTOR:** Jesús Eduardo Rodríguez Fuentes^{1*}, Dulce Valeria Copca Nieto²

RESUMEN

Los avances recientes en la investigación molecular ha permitido que el concepto de inducir a células diferenciadas para que reviertan su proceso de maduración y vuelvan a ser células troncales. Aunque se sabe que tal dediferenciación ocurre en sistemas naturales, los científicos comenzaron a considerar la posibilidad de imitar el proceso en el laboratorio. Los primeros reportes de logros al respecto ocurrieron con la mosca de la fruta *Drosophila*, con ello se sugiere que la dediferenciación debería ser explorada como una vía para generar células troncales con propósitos terapéuticos.

Las células somáticas adultas pueden reprogramarse en células madre pluripotenciales, que pueden proliferar indefinidamente en una placa y diferenciarse en casi todos los tipos de células que constituyen el cuerpo humano. Estas células son prometedoras para la terapia celular y la medicina regenerativa, así como para la detección de drogas y el modelado de enfermedades. Teóricamente, podemos crear una fuente de células terapéuticas versátiles que podrían ser genéticamente compatibles con cualquier paciente. Estas células madre pluripotenciales se pueden diferenciar en los tipos de células deseados y eventualmente usarse para reconstruir un tejido o un órgano con los conocimientos obtenidos de la ingeniería de tejidos. Inspirados por el trabajo pionero en células madre, particularmente la notable técnica

de reprogramación, los campos de la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos han avanzado rápidamente en los últimos años.

PALABRAS CLAVE

• Terapia celular • Célula madre • Regeneración • Reprogramación

ABSTRACT

*For the first time, researchers have induced differentiated cells to reverse the process and become stem cells. Although it is known that such dedifferentiation occurs in natural systems, scientists had never before imitated the process in the laboratory. The researchers said their achievement with the *Drosophila* fruit fly suggests that dedifferentiation should be explored as another way to generate stem cells for therapeutic purposes.*

Adult somatic cells can be reprogrammed into pluripotent stem cells, which can proliferate indefinitely on a plate and differentiate into almost all types of cells that make up the human body.

These cells are very promising for cell therapy and regenerative medicine, as well as for drug detection and disease modeling. Theoretically, we can create a source of versatile therapeutic cells that could be genetically compatible with any patient. These pluripotent stem cells can be differentiated into the desired cell types and eventually used to reconstruct a tissue or an organ with the knowledge gained from tissue engineering. Inspired by the pioneering work in stem cells, particularly the remarkable reprogramming technique, the fields of regenerative medicine and tissue engineering have advanced rapidly in recent years.

KEY WORDS

• Cell therapy • Stem cell • Regeneration
• Reprogramming

INTRODUCCIÓN

"La vida es una mera oxidación de las proteínas de las células, es de ahí de donde procede ese agradable calor animal, que a veces se siente en exceso". – THOMAS MANN

La dediferenciación es un proceso por el cual las células se desarrollan a la inversa, de un estado más diferenciado a un estado menos diferenciado. El fenómeno puede observarse en los niveles de gen, proteína, morfología y función. A nivel genético, la célula experimenta reversión de un perfil de expresión de genes de células diferenciadas a un perfil de expresión de genes de células progenitoras. Durante el proceso de dediferenciación, la actividad genética relacionada con el desarrollo se reprime y se activan los genes que mantienen la célula en el estado indiferenciado.¹

Las células troncales -aisladas de embriones o de tejidos adultos- son células inmaduras progenitoras con la capacidad de diferenciarse en una variedad de células especializadas que forman tejidos y órganos. Los científicos están trabajando con el objetivo de utilizar células troncales para crecer células especializadas maduras que podrían regenerar tejidos dañados o enfermos del cerebro, del corazón o de otros órganos.²

La reparación y la regeneración son fenómenos universales en el mundo biológico, pero la capacidad de regeneración varía considerablemente entre especies. Algunos invertebrados,

Autor de correspondencia:

*Rodríguez Fuentes Jesús Eduardo

Correo electrónico: ed_fuentes@outlook.com

^{1,2} Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro, Querétaro, México.

como las lombrices de tierra, regeneran fácilmente dos individuos nuevos y genéticamente idénticos cuando se cortan por la mitad. Los anfibios como los tritones pueden regenerar extremidades enteras, retinas, lentes oculares, médulas espinales y colas, así como las mandíbulas superior e inferior. Tanto los invertebrados como los anfibios reemplazan los órganos y tejidos perdidos o dañados con otros nuevos que son idénticos en estructura o función al original, en un proceso llamado regeneración completa.¹

Las células madre son células no diferenciadas, de renovación automática, con la capacidad de diferenciarse en varios fenotipos especializados en respuesta a las señales apropiadas. Se encuentran en tejidos embrionarios y adultos y por lo tanto se clasifican tradicionalmente como células madre embrionarias y células madre adultas, también conocidas como células madre específicas de tejido. Debido a su gran potencial de diferenciación, las células madre han atraído mucha atención como medida terapéutica para el tratamiento de varias afecciones, incluidas las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades musculoesqueléticas, la diabetes y el envejecimiento. Sin embargo, todavía hay muchos obstáculos que superar antes de que las células madre puedan usarse en la terapia de reemplazo celular.¹

INGENIERÍA TISULAR EN DIFERENCIACIÓN CELULAR

La ingeniería de tejidos es *"un campo interdisciplinario que aplica los principios de ingeniería y ciencias de la vida hacia el desarrollo de sustitutos biológicos que restauran, mantienen o mejoran la función de los tejidos o un órgano completo"*, según lo definido por Langer y Vacanti.³

Para considerar una de las formas en que se controla el desarrollo de una célula se considera el modelarlas dentro de una forma fija usando una matriz con afinidad celular diferencial. Se han realizado ejemplos experimentales que pretenden demostrar este punto utilizando células hepáticas humanas.



Estas son propensas a desdiferenciarse y pierden rápidamente sus funciones de hepatocitos durante el cultivo convencional en una placa. Khetani y Bhatia informaron un tipo de arquitectura de microescala optimizada para células hepáticas humanas.³

BASE MOLECULAR DE LA TRANSDIFERENCIACIÓN

La conversión de un fenotipo celular a otro se conoce como 'transdiferenciación' y pertenece a una clase más amplia de interruptores de tipo celular llamados 'metaplasias'. La definición de los pasos moleculares en la transdiferenciación nos ayudará a comprender la biología del desarrollo de las células que se interconvierten, así como a identificar los factores clave de transcripción reguladora que pueden ser importantes para la reprogramación de las células madre.¹

DESDIFERENCIACIÓN

En mamíferos

Un número creciente de estudios indica que cuando se exponen a señales apropiadas, ciertos tipos de células de mamíferos pueden ser inducidos a diferenciarse de las células progenitoras y generar diferentes tipos de células funcionales para la reparación de tejidos dañados.¹

En mioblastos

Los mioblastos esqueléticos adultos son células comprometidas con el linaje que se renuevan automáticamente o se diferencian en miotubos multinucleados. El destino de los mioblastos depende principalmente de las proteínas de diferenciación muscular conocidas como factores reguladores miogénicos. Anteriormente se descubrió que la estimulación sérica inducía a los miotubos tritones, pero no a sus contrapartes de mamíferos, a reingresar al ciclo celular.¹

En neuronas

Muchos tipos de células que se producen continuamente, como algunas células epiteliales y células hematopoyéticas, provienen de una población de células madre que se divide lentamente, lo que da lugar a células precursoras que se dividen rápidamente y luego experimentan una diferenciación terminal. Sin embargo, otros tipos de células, como las células de Schwann, tienden a dividirse con poca frecuencia. Después de desafíos específicos, como una lesión, las células de Schwann se someten a un proceso diferente para producir nuevas células, que tal vez impliquen desdiferenciación.¹

En células renales

A diferencia del corazón o el cerebro, el riñón puede recuperarse por completo de una lesión isquémica o tóxica que resulta en la muerte

celular. Cuando el riñón se recupera de una lesión por isquemia o reperfusión, se basa en una secuencia de eventos que incluyen la diferenciación de células epiteliales y posiblemente la migración, para cubrir las áreas expuestas de la membrana basal, seguido de la dediferenciación, proliferación y re-diferenciación celular.¹

En células epiteliales

En el tejido ocular, las células madre corneales y las células epiteliales diferenciadas se encuentran en diferentes sitios, con células madre en el limbo formando un anillo de tejido alrededor de la córnea central y células epiteliales en el área central. Las células madre proliferan, migran centripetamente y se diferencian en las células epiteliales corneales terminales que reemplazan las células que se desprenden de la córnea central.¹

En células germinales

Aunque la inducción de la dediferenciación podría ser útil en la regeneración de tejidos, podría conducir a algunos procesos patológicos. En ciertas situaciones, entonces, el bloqueo de la dediferenciación puede ser beneficioso para prevenir eventos patológicos.¹

Al manipular condicionalmente la señalización Jak-STAT, se encontró que la espermatogonia que ha iniciado la diferenciación y está experimentando divisiones mitóticas limitadas (amplificadoras de tránsito) puede repoblar el nicho y volver a la identidad de las células madre.

Por lo tanto, en el microambiente apropiado, las células que amplifican el tránsito se dediferencian, convirtiéndose en células madre funcionales durante la regeneración de tejidos.⁵

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN INVOLUCRADAS

Vía de señalización MAPK.

Las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) son serina / treonina quinasas que transmiten señales de estímulos extracelulares a múltiples sustratos involucrados en el crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis. Se han identificado tres subfamilias principales de MAPK: ERK, c-Jun N-terminal kinase (JNK) y p38.¹

Vía de señalización de β -catenina.

La beta-catenina, un componente del complejo de adhesión celular de cadherina, juega un papel importante en la adhesión celular-mediada por E-cadherina y es un intermediario importante en la vía de señalización de Wnt. Se ha demostrado de manera concluyente que regula la dediferenciación.¹

CAPACIDAD REGENERATIVA EN ANIMALES

La regeneración ocurre ampliamente en el reino animal, aunque su capacidad regenerativa varía considerablemente. Los invertebrados

pueden regenerar los organismos completos. Los vertebrados filogenéticamente primitivos, como los anfibios y los peces, son capaces de regenerar partes sustanciales de su cuerpo, pero no un organismo completo. Los anfibios de Urodele (salamandras) tienen una capacidad notable para regenerar una amplia gama de tejidos y órganos, incluyendo extremidades, colas, mandíbulas, médulas espinales y lentes. Al igual que las salamandras, los peces teleosteos (pez cebra) pueden volver a crecer corazones, aletas, lentes, retinas, médulas espinales, etc. Por el contrario, los mamíferos tienen una capacidad regenerativa muy limitada. El daño severo a los tejidos u órganos (por ejemplo, corazones, extremidades o médulas espinales) no induce respuestas regenerativas, sino más bien una simple curación concomitante con cicatrización fibrótica.⁶

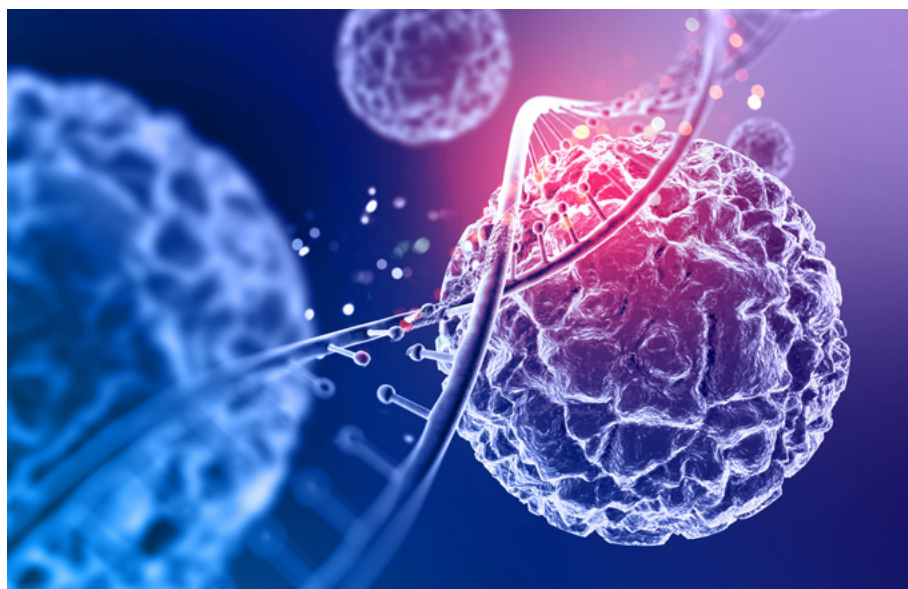
FUTURO TERAPÉUTICO

Recientemente, varios investigadores han demostrado que ciertos tipos de células de mamíferos pueden ser inducidos a diferenciarse de las células progenitoras cuando se estimulan con las señales apropiadas. Este descubrimiento abre la posibilidad de que algún día los investigadores mejoren la capacidad regenerativa endógena de los mamíferos al inducir la dediferenciación celular *in vivo*.⁷

Las bibliotecas combinatorias se seleccionaron para detectar moléculas que inducen a las células comprometidas con el linaje miogénico de ratón a diferenciarse *in vitro*. Se descubrió una purina 2,6-disustituida, la reversina, que induce la reversión del linaje de las células C2C12 para convertirse en células progenitoras multipotentes que pueden diferenciarse en osteoblastos y adipocitos.⁸

REGENERACIÓN DE ÓRGANOS

Los investigadores han descubierto que, cuando se les incita adecuadamente, algunos tipos de células humanas especializadas pueden volver a un estado más incipiente. Y las células madre ayudan a reponer nuestra sangre, piel y huesos. Entonces, ¿por qué nuestros



corazones se llenan de tejido cicatricial, nuestras lentes se nublan y nuestras células cerebrales perecen?⁹

Los profesionales de la regeneración, como las salamandras, curan las heridas metódicamente y producen tejido prístino. Evitar el tejido fibrótico podría significar la diferencia entre regenerarse y no: los nervios del ratón crecen vigorosamente si se cortan experimentalmente de una manera que previene la cicatrización, pero si se forma una cicatriz, los nervios perdían su vitalidad de funcionamiento apropiado.⁹

P53: BARRERA MOLECULAR DE DESDIFERENCIACIÓN

Por ahora, cada vez más investigaciones indican que la señalización de p53 puede evitar que las células se desdiferencian, lo que también se ve respaldado por las observaciones de la mejora de p53 de la diferenciación de las células. Por lo tanto, además de sus funciones para inducir la diferenciación y suprimir la tumorigénesis, p53 también juega un papel en el bloqueo de la desdiferenciación de las células diferenciadas en células madre pluripotentes.¹⁰

La eliminación o eliminación de p21, el gen objetivo de p53, o la supresión de la apoptosis inducida por la reprogramación aumenta notablemente la eficiencia de la reprogramación. El tiempo necesario para generar iPS se acortará si p53 o Ink4a, el supresor tumoral que interactúa con p53, se desactiva. Del mismo modo, la eliminación de ARF, un potente activador de p53 en respuesta al estrés oncogénico, también aumenta la eficiencia de la reprogramación.¹⁰

CONCLUSIÓN

A partir de que las células iPS se generaron por primera vez en 2006, la desdiferenciación celular se ha convertido en un fenómeno bien aceptado entre la comunidad científica. Los estudios en los que se examinaron los factores que median la reprogramación de las células somáticas sugieren que la desdiferenciación puede ser un elemento más prominente de tumorigénesis de lo que se indicó anteriormente.¹⁰

La ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa han crecido rápidamente y reinventarán el futuro de la humanidad. Los tejidos diseñados podrían usarse para la detección de drogas en

lugar de los tejidos humanos primarios raros y costosos. Lo más importante, debido a que los iPSC específicos del paciente pueden generarse de manera sólida a partir de las células somáticas, el modelado de la enfermedad y la detección personalizada de fármacos deberían ser factibles.³

REFERENCIAS

- ¹ Cai S, Fu X, Sheng Z. Dedifferentiation: A New Approach in Stem Cell Research. BioScience [Internet]. 2007 Septiembre [Consultado 2019 Noviembre 8];57(8):655– 662. Disponible en: <https://doi.org/10.1641/B570805>.
- ² Kai T, Spradling A. Differentiating germ cells can revert into functional stem cells in Drosophila melanogaster ovaries. Nature [Internet]. 2004 Marzo 14 [Consultado 2019 Noviembre 9];428(6982):564-569. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15024390/>
- ³ Zhang D, Jiang W. De una célula a tejido: reprogramación, diferenciación celular e ingeniería de tejidos. BioScience [Internet]. 2015 Mayo [Consultado 2019 Noviembre 9];65(5):468–475. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/biosci/biv016>
- ⁴ Li WC, Yu WY, Quinlan JM, Burke ZD, Tosh D. The molecular basis of transdifferentiation. J. Cell. Mol. Med. [Internet]. 2005 [Consultado 2019 Noviembre 8];9(3):569-582. Disponible en: doi:10.1111/j.1582-4934.2005.tb00489.x
- ⁵ Brawley C, Matunis E. Regeneration of Male Germline Stem Cells by Spermatogonial Dedifferentiation in Vivo. Science [Internet]. 2004 [Consultado 2019 Noviembre 9];304(5675):1331-1334. Disponible en: DOI: 10.1126/science.1097676
- ⁶ Zhao A, Qin H, Fu X. What Determines the Regenerative Capacity in Animals? BioScience [Internet]. 2016 septiembre 1 [Consultado 2019 Noviembre 10];66(9):735–746. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/biosci/biw079>
- ⁷ Odelberg SJ. Inducing cellular dedifferentiation: a potential method for enhancing endogenous regeneration in mammals. Semin Cell Dev Biol [Internet]. 2002 Octubre [Consultado 2019 Noviembre 8];13(5):335-343. Disponible en: doi:10.1016/s1084952102000897
- ⁸ Chen S, Zhang Q, Wu X, Schultz PG, Ding S. Dedifferentiation of lineage-committed cells by a small molecule. J Am Chem Soc [Internet]. 2004 Enero [Consultado 2019 Noviembre 10];126(2):410-411. Disponible en: doi:10.1021/ja037390k
- ⁹ Davenport JR. What Controls Organ Regeneration? Science [Internet]. 2005 Julio 1 [Consultado 2019 Noviembre 10];309(5731):84-85. Disponible en: DOI: 10.1126/science.309.5731.84
- ¹⁰ Yu P, Sa C, Xiaobing F, Andong Z. p53: The Barrier or Guardian for Cell Dedifferentiation? BioScience [Internet]. 2014 Octubre [Consultado 2019 Noviembre 10];64(10):883–892. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/90006958>

LA IMPLICACIÓN FUNCIONAL DE LA AMÍGDALA EN RELACIÓN CON EL MIEDO

The functional implication of the amygdala in relation with fear

AUTOR: María José Aboytes Zarazúa¹, Laura Vanessa Salvador Valerio^{1*}

RESUMEN

El miedo es una sensación básica, universal y primaria; su función es proteger ante situaciones de riesgo. Sin miedo, las personas actuarían de forma temeraria y pondrían en peligro la vida. El miedo actúa como regulador de nuestra conducta, avisándonos de los peligros y evitándonos al detectar una amenaza; ésta se interpreta como tal cuando se implican daños hacia la integridad física, la reputación, autoestima, autoconcepto o seguridad en función de la idea y las creencias que tiene el individuo al respecto.

La amígdala es la estructura encargada de esta sensación. A continuación, en este texto se mostrará una revisión en la cual se abordarán temas acerca de la ubicación, estructura, funcionamiento e importancia de la amígdala, además de la relación que existe entre esta estructura y el miedo a través de estudios realizados en animales y humanos.

ABSTRACT

Fear is a basic, universal, and primary sensation; its function is to protect against risk situations; without fear, people would act recklessly and endanger their lives. Fear acts as a regulator of our behavior, warning us of dangers and avoiding them when detecting a threat, this is interpreted as such when damage to physical integrity is involved as well as damage against reputation, self-esteem, self-concept or security, depending on the idea and beliefs about it. The amygdala is the structure responsible for this sensation. Hereunder, this text will show a review about the location, structure, functioning and importance of the amygdala, as well as the relationship between this structure and fear through studies carried out in animals and humans.

ANATOMÍA GENERAL DE LA AMÍGDALA

La amígdala es una estructura cerebral también conocida como complejo o cuerpo amigdalino descubierta en el siglo XIX por el fisiólogo alemán Karl Burdach¹; recibe ese nombre por su parecido con una almendra, por su nombre en griego, “*amýgdalo*”. El cuerpo amigdalino se sitúa por dentro de la corteza del uncus¹, en la región anterior del lóbulo temporal, entre el asta temporal del ventrículo lateral y el complejo lenticular. Es parte del sistema límbico, un conjunto de estructuras cerebrales interconectadas que cumplen varias funciones básicas relacionadas con los instintos y la supervivencia de la especie como el hambre, la sed, el sexo, la memoria y las emociones más primitivas. (Figura 1). Recibe aferencias tanto de la corteza de asociación temporal inferior, como del tálamo, área septal y tracto olfatorio, con sus respectivas proyecciones catecolaminérgicas y serotoninérgicas desde el tronco encefálico.¹

La amígdala está compuesta por diferentes grupos de neuronas organizadas en núcleos, cada uno con roles distintos. Estos núcleos son: corticomedial (NC), central (CE) y basolateral (BLA); el BLA recibe información sensorial y es necesario para el condicionamiento contra del miedo; el CE recibe información del BLA e interviene en la estimulación emocional. Envía información para la activación del sistema nervioso simpático al núcleo reticular para la activación de reflejos, a los nervios trigémino y facial para las expresiones faciales de miedo, al área tegmental ventral, así como al *locus ceruleus* y al núcleo dorsolateral tegmental para la liberación de noradrenalina, dopamina y epinefrina; el NC está involucrado en el procesamiento de olfato y de las feromonas.²

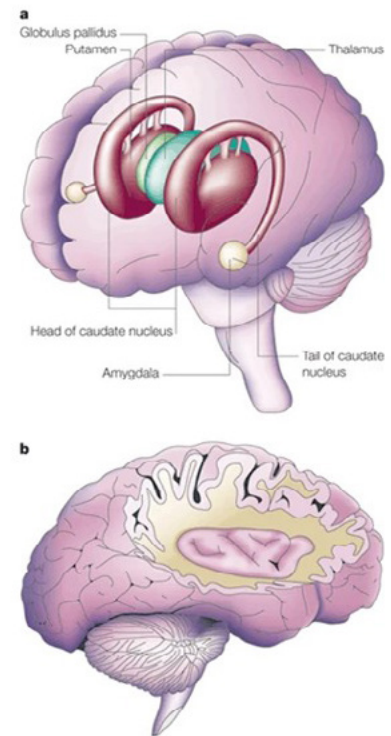


FIGURA 1. a) Ubicación de la amígdala y núcleos basales en el cerebro humano. b) Vista del hemisferio derecho del cerebro humano con el lóbulo temporal superior y secciones de los lóbulos frontal y parietal removidos para revelar la ínsula⁹.

Las conexiones de la amígdala son predominantemente bidireccionales y siguen tres vías diferentes: el fascículo uncinado, la estría terminal y la vía amigdalofugal ventral. Las conexiones a las áreas corticales pasan a través del fascículo uncinado, el cual discurre anterior al complejo amigdalino. Las proyecciones al área septal y al hipotálamo siguen la estría terminal. Las fibras que forman

¹ Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro

Autor de correspondencia:

*Laura Vanessa Salvador Valerio

Correo electrónico: laura.salvador34@anahuac.mx

la vía amigdalofugal ventral, se proyectan a los núcleos talámicos y varias estructuras del tronco del encéfalo y del telencéfalo.^{3,4}

La amígdala presenta variaciones dependiendo del sexo (femenino o masculino). Eso explica porqué se observan ligeras diferencias entre hombres y mujeres en la memoria emocional y en las respuestas sexuales, pues la amígdala posee receptores para hormonas sexuales como los andrógenos y estrógenos, y se ha observado que una mayor o menor cantidad de estas sustancias puede ocasionar a largo plazo cambios en el tamaño de la amígdala y en sus neurotransmisores. De hecho, parece que los hombres poseen una amígdala de mayor tamaño que las mujeres, pero no se ha determinado con claridad si esto afecta o no al comportamiento distinto entre hombres y mujeres.⁵

FUNCIONES GENERALES DE LA AMÍGDALA

Esta estructura es crucial para algunas funciones y a través de los años se han llevado a cabo investigaciones de elementos específicos del circuito neural. A continuación se mencionan⁵:

Percepción de emociones

Una estimulación de la amígdala provoca agresión o miedo e incluso está relacionada con la memoria aversiva.

Respuestas conductuales ante el miedo

Se dan a partir del primer contacto con un factor amenazante y produce la memorización del mismo, la cual permite su asimilación como experiencia. Las respuestas dependen de sus conexiones con el hipotálamo, que a su vez activa al sistema nervioso autónomo, produciendo mayor atención al peligro, la inmovilización o la respuesta de huida. La amígdala emite proyecciones a áreas que controlan la musculatura facial, como el nervio facial y el trigémino, lo que explica la expresión facial propia del miedo, caracterizada por ojos muy abiertos, cejas elevadas, labios tensos y boca abierta.

Respecto a la respuesta ante factores amenazantes, de acuerdo con Méndez-Bértolo, C. et al.³ se cree que existe una vía subcortical rápida dirigida hacia la amígdala, la cual ha evolucionado y permitido la rápida detección de la amenaza. Se registraron datos electrofisiológicos de esta vía en humanos, encontrándose respuestas amigdalinas rápidas ante situaciones de miedo. Después de presentar a los participantes gestos de felicidad, enojo y miedo, los últimos producían activación de latencia más corta.

Esta vía resulta fundamental para comprender las respuestas emocionales no conscientes. No obstante, ha llegado a ser cuestionada debido a la escasez de evidencia de respuestas relacionadas con el miedo de corta latencia en la amígdala primate, incluyendo a los humanos.^{1,3}

Como segundo punto, la amígdala parece formar parte de un sistema general para la memoria de tipo emocional, que nos permite recordar qué pistas del entorno se asocian con un acontecimiento peligroso o benéfico. Así, ante la aparición de esas claves en el futuro, puede generarse una respuesta automática de miedo o acercamiento, con el objetivo de promover nuestra supervivencia. La activación de la amígdala ante estímulos que provocan miedo causa una potenciación de nuestra memoria, es decir, recordamos mejor las cosas que nos ocurren cuando surgen emociones intensas simultáneamente, así, la excitación o activación emocional es la que facilita que los recuerdos se consoliden.⁵

El estudio de Kensinger E y Corkin S^{1,4} demuestra cómo se recuerdan mejor las palabras vinculadas con alta excitación emocional, como palabras negativas. Por este motivo, los animales y los humanos aprenden con gran rapidez a alejarse de un estímulo potencialmente peligroso que les ha causado gran activación emocional. Se examinó dicho argumento gracias a la implementación de 6 pequeños experimentos en una muestra de personas donde se seleccionaron como estímulos 280 palabras. La mitad de las palabras eran neutrales y la otra mitad negativas. Las palabras negativas fueron seleccionadas por

ser bajas en valencia y altas en excitación. La magnitud de la respuesta se presentó mayormente para las palabras negativas.

Reconocimiento de emociones

Una de sus funciones es reconocer emociones basándose en la expresión facial ajena. Se cree que existe una conexión entre la amígdala y la corteza temporal inferior, donde se procesa el reconocimiento de rostros y gestos. Así, la amígdala le da el significado emocional a la expresión facial y permite relacionarse adecuadamente con los demás, potenciando las relaciones sociales.⁵

Respuestas de placer

La amígdala no sólo se centra en el miedo; también vincula datos del ambiente con elementos tanto apetitivos como no apetitivos de un estímulo. El sentirse bien en ciertos lugares se debe a la asociación del lugar con eventos positivos, en contraste con uno relacionado con sucesos negativos. Así, reducimos el tiempo que pasamos en ambientes peligrosos y hacemos probable nuestra supervivencia.⁵

CORRELATOS ANATOMOFUNCIONALES DE LA AMÍGDALA Y EL MIEDO

El miedo y la ansiedad son definidos como estados cerebrales causados por estímulos externos o internos que subyacen a un conjunto específico de reacciones mensurables conductuales, fisiológicas, hormonales y autónomas, con el objetivo de aumentar la probabilidad de supervivencia, ya sea activando funciones de pelea, huida o inmovilización. El miedo se genera a partir de información sensorial aguda y objetiva.

Se ha observado que la amígdala está fuertemente relacionada con el procesamiento de señales de miedo y acondicionamiento de este.⁶

La mayor parte de lo que entendemos sobre el miedo proviene de estudios que utilizan el condicionamiento del miedo pavloviano. En este paradigma, un estímulo inicialmente neutro (también conocido como estímulo

condicionado), como el tono, evoca miedo a través de la asociación con un evento aversivo, conocido como el estímulo incondicionado. Por ejemplo, un golpe en el pie.¹

MODELOS ANIMALES

La estrecha conservación anatómica de la amígdala entre las especies (Figura 3), el hipotálamo medial y los núcleos de la sustancia gris periacueductal (PAG) sugiere que existen circuitos similares para diferentes clases de miedo en diferentes mamíferos, incluidos los humanos. Los estudios en animales demuestran la relación de la amígdala con emociones de miedo. Esto se vio en monos con lesión bilateral de la amígdala cuando los niveles de miedo y agresión disminuyeron. Se demostró que la amígdala y las áreas relacionadas interfieren con la adquisición y la expresión de varios índices como el miedo condicionado y la interrupción del comportamiento en curso.⁷

Existe una conservación funcional de estos circuitos entre especies. Por ejemplo, la estimulación eléctrica del hipotálamo medial en los peces puede provocar un comportamiento agresivo. En humanos, la estimulación eléctrica del núcleo hipotalámico ventromedial provocó una sensación de pánico y muerte inminente, y las personas sometidas a estimulación eléctrica de la PAG dorsolateral mostraron taquicardia e informaron una sensación de incertidumbre y ser perseguidos por alguien. Aunque la importancia de estos hallazgos en humanos aún no está clara, se especula que el circuito de miedo a los depredadores en humanos puede activarse bajo condiciones de grave amenaza física o miedo a la muerte, y que los ataques de pánico pueden reflejar una respuesta conductual extrema relacionada con los depredadores.⁸

ESTUDIOS EN HUMANOS

En seres humanos las relaciones entre la amígdala y el miedo se han estudiado predominantemente mediante IRMf (por sus siglas, Imagen por Resonancia Magnética Funcional) en paradigmas de visualizar caras

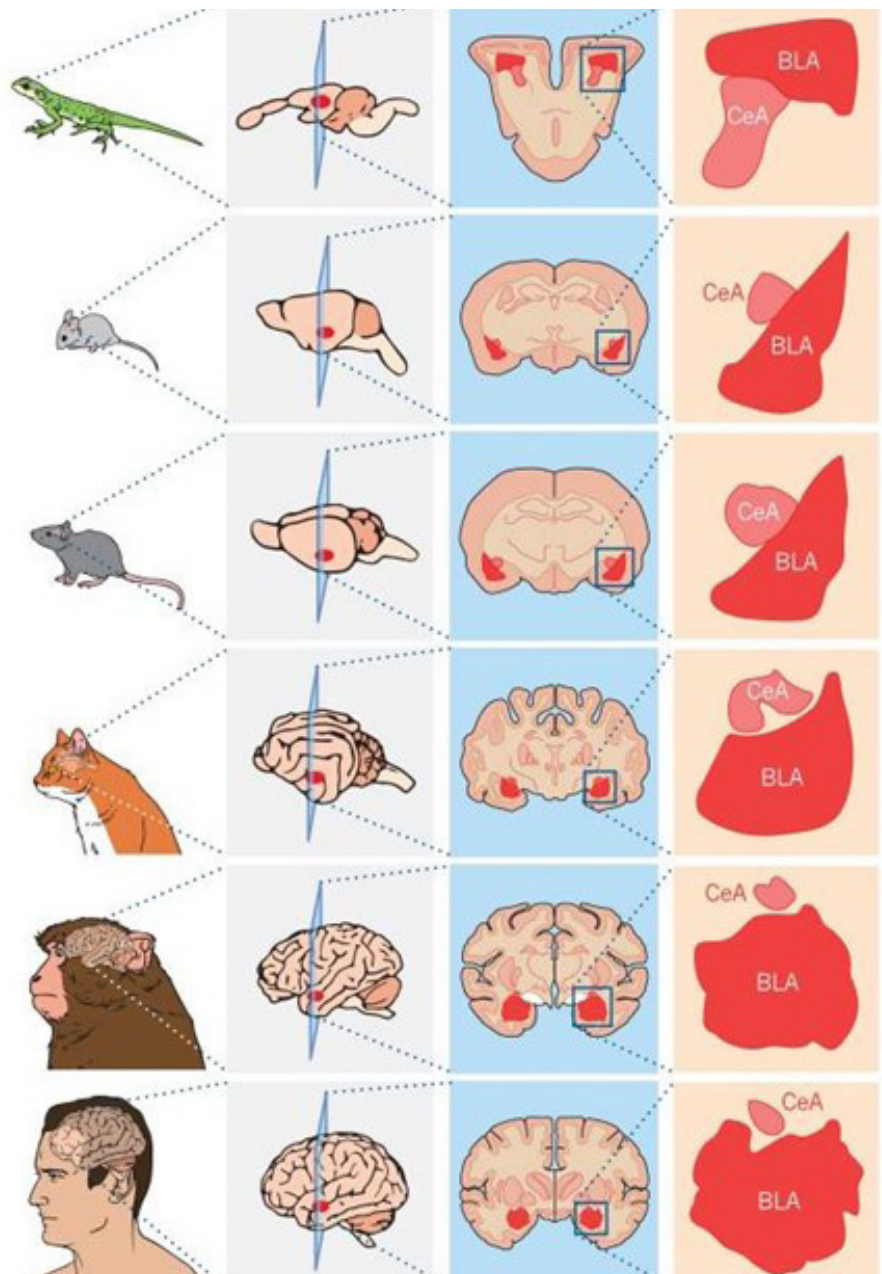


FIGURA 2. Prueba Hexágono de Emociones de reconocimiento de expresiones faciales.

La imagen muestra las expresiones faciales. En la primera fila las expresiones son de felicidad y sorpresa; segunda fila: expresiones de sorpresa y miedo; tercera fila: expresiones de miedo y tristeza; cuarta fila: expresiones de tristeza y disgusto; quinta fila: expresiones de disgusto y enojo; última fila: expresiones de enojo y felicidad⁹.

que demuestran rabia o terror. Una vía rápida y subcortical hacia la amígdala ha evolucionado para permitir la detección rápida de amenazas³. Adolphs et al.¹ realizaron una investigación para abordar la implicación preferente de la amígdala sobre expresiones faciales generadas durante el miedo, teniendo como participantes a un paciente con lesiones bilaterales de la amígdala (paciente SM), además de otros seis con daño

unilateral (amígdala derecha o izquierda). Los participantes tenían que calificar seis ejemplos de imágenes con diferentes expresiones faciales: felicidad, tristeza, enojo, miedo, disgusto y sorpresa, además de expresiones neutras en escalas emocionales. El participante SM, mostró calificaciones anormales de las expresiones faciales del miedo, y en menor medida, ira y sorpresa. Por el contrario, los

pacientes con daño en la amígdala derecha no mostraron alteraciones significativas; y los pacientes con lesiones en la amígdala izquierda mostraron evidencia anormal, sin asociación al miedo.¹

Posteriormente, investigadores utilizaron una versión adaptada de la actividad utilizada por Adolphs que fue llevada a cabo en un grupo más grande de pacientes, los cuales sufrían de lesiones unilaterales derechas secundarias a lobectomías temporales anteromediales⁹. Estos pacientes mostraron un procesamiento anormal de los rostros de tristeza, alegría, miedo y disgusto.

Por otra parte, se desarrolló un método para analizar la percepción del miedo de acuerdo con las expresiones faciales, en el cual algunos pacientes presentaron problemas en el funcionamiento del complejo amigdalino⁹.

En dos pruebas de reconocimiento facial se mostraron deficiencias en las expresiones de tristeza y miedo. Calder et al.⁹, estudiaron dos participantes con lesión bilateral de la amígdala (pacientes DR y SE) con una actividad que constaba de expresiones faciales transformadas las cuales son ilustradas en la **Figura 2**. De acuerdo con los autores, las lesiones del paciente DR fueron a causa de una serie de operaciones para epilepsia intratable, las cuales eran dirigidas primero a la amígdala izquierda y después a la derecha. Mientras que las lesiones del paciente SE fueron causadas por encefalitis que provocó la destrucción del lóbulo temporal corroborado con una resonancia magnética. Los resultados mostraron que el paciente DR tuvo dificultad para reconocer las expresiones de disgusto y en ambos pacientes (SE y DR) la identificación de las expresiones de miedo y enojo fueron deficientes. Estos resultados complementan los resultados del estudio Adolphs et al., al demostrar que el daño bilateral de la amígdala afecta al reconocimiento de expresiones faciales. Informes de otros pacientes también han demostrado deficiencias similares en el reconocimiento de expresiones de miedo al observar las imágenes de los gestos faciales. Aunque estos pacientes tienen dificultad para identificar el miedo, no hay una deficiencia



FIGURA 2. Conservación anatómica de la amígdala entre diferentes especies¹³.

en el entendimiento del concepto, por lo que comprenden la sensación, pero no la logran percibir.⁹

SITUACIONES PATOLÓGICAS DE LA AMÍGDALA

Disfunciones de la amígdala se han relacionado con diversos trastornos del neurodesarrollo y con alteraciones neurocognitivas y conductuales. Múltiples estudios focalizados en el complejo amigdalino han permitido comprender aspectos fisiopatológicos y formular nuevas hipótesis en relación con su generación.

Existen diversas circunstancias en las que la amígdala es protagonista de trastornos mentales, tales como los trastornos de ansiedad, ataques de pánico, el trastorno por estrés postraumático o en fobias, así como en alteraciones asociadas al consumo de drogas como la marihuana, de acuerdo al panorama que implica su alteración en niveles hormonales y/o liberación o inhibición de neurotransmisores, ante exposición a estos factores (como el estrés continuo o sustancias adictivas) y considerando la constitución y sensibilidad (tamaño y desarrollo per se) propias de la amígdala ante estos.¹⁰

Según el tamaño de la amígdala, (observado tanto en factores intrínsecos, como en predisposición genética, expresado a partir de diversos trastornos psiquiátricos, o bien, género, así como en factores extrínsecos, como el consumo de sustancias adictivas) es posible establecer conductas adictivas o expresar trastornos definidos a partir de sus vínculos entre comportamientos o eventos y sensaciones placenteras, haciendo que dichos comportamientos se vuelvan repetitivos. El abuso de ciertas sustancias puede provocar alteraciones en la amígdala afectando su correcto funcionamiento.¹

Siguiendo el tema sobre el consumo de sustancias adictivas, la amígdala tiene una alta cantidad de receptores cannabinoides, por lo tanto, es muy susceptible a que el cannabis produzca algún cambio en su funcionamiento. Los estudios demuestran que el consumo de esta sustancia con sus consecuentes cambios en la amígdala, potencian comportamientos depresivos, así como disminución de su reactividad en situaciones de amenaza, lo que representa menor respuesta de miedo. Se demostró que mujeres adolescentes consumidoras de marihuana eran más susceptibles de tener desarrollo anormal de la amígdala, manifestándose con síntomas de ansiedad y depresión, aunado al hecho de que en la adolescencia parecen existir mayor número de receptores cannabinoides en esta estructura. Contrariamente, se sabe que el uso prolongado de cocaína sensibiliza a la amígdala, de forma que esta se activa con más facilidad.⁵

Se puede afirmar que el complejo amigdalino está implicado en numerosos procesos psiquiátricos, tanto por daño estructural de dicho complejo como por daño funcional. En un estudio que se enfocó en la amígdala durante distintos procesos, se demostró que en trastornos psiquiátricos comunes se observa un complejo amigdalino alterado, siendo su máxima expresión el síndrome de Klüver-Bucy.¹¹

El síndrome de Klüver-Bucy descubierto por Heinrich Klüver y Paul Bucy, es un conjunto de síntomas asociados a la destrucción de determinadas áreas cerebrales. Los

principales síntomas de este trastorno son la falta de temor, ausencia de valoración del riesgo, mansedumbre y obediencia junto a la hipersexualidad indiscriminada, hiperfagia, con tendencia a explorarlo todo con la boca, tendencia a sobreexcitarse ante cualquier estímulo visual y a imitarlo, falta de reconocimiento o agnosia visual y alteraciones de memoria. Se ha observado que este síndrome se da como consecuencia directa de la extirpación o lesión bilateral del complejo amigdalino y de parte de los lóbulos temporales donde generalmente se afectan hipocampo y uncus. Esta destrucción explica la existencia de sintomatología vinculada a la afectividad, a la emisión o inhibición de respuestas emocionales, la gestión de agresividad y sexualidad, entre otras muchas.¹²

Hablando concretamente respecto a trastornos, el miedo en las fobias se convierte en algo desadaptativo: se aprenden igual que cualquier otro miedo, pero ocurren cambios de plasticidad que se producen de forma acelerada en el BLA, siendo muy resistentes a la extinción, de manera que el organismo interpreta que su supervivencia estaría en juego si el miedo cesara. Se ha supuesto que las lesiones en la amígdala podrían dar lugar a dichas fobias, ya que estas incapacitan para generar una respuesta emocional inconsciente, especialmente cuando el estímulo va cargado emocionalmente de lo que constituye el miedo.¹

En la actualidad se están llevando a cabo estudios clínicos y experimentales que intentan obtener información diagnóstica y terapéutica sobre el papel del cuerpo amigdalino en diferentes estados de fobia, ansiedad y trastornos prevalentes en personas jóvenes y adultas.¹

En pacientes con alteraciones en el estado de ánimo como depresión y trastorno bipolar, se observa una cierta tendencia a presentar un complejo amigdalino izquierdo de menor volumen. La esquizofrenia es un trastorno que se ha asociado a alteraciones anatómicas y funcionales de la amígdala, en pacientes esquizofrénicos se ha observado reducción del volumen del cuerpo amigdalino, bilateral en varones y

unilateral en mujeres, sugiriendo mayor cantidad de alteraciones morfométricas en varones esquizofrénicos². Por otra parte, referente al trastorno autista, se ha observado que, de igual forma, el complejo amigdalino se encontraba aumentado en niños autistas, (no siendo así en adolescentes autistas, donde se ha observado se iguala al volumen de cualquier adolescente o adulto sano, preservando solo patología a nivel microscópico)¹¹. Finalmente, respecto a los trastornos neurodegenerativos, se han observado alteraciones en el volumen amigdalino en grupos con demencia frontotemporal y enfermedad de Alzheimer en relación con el grupo control, observándose predisposición en el incremento de atrofia amigdalina.¹⁰

CONCLUSIÓN

La amígdala es una estructura fundamental para diferentes funciones en relación con la interpretación y memoria de emociones. El miedo es una sensación vital para los seres humanos debido a que propicia el estado de alerta ante una amenaza con la finalidad de proteger al individuo ante situaciones de riesgo. La evidencia en animales y humanos comprueban que existe una relación entre esta sensación y el complejo amigdalino. La amígdala, junto con sus núcleos y conexiones con distintas estructuras del sistema nervioso, son creadores de la sensación y memoria del miedo, y se encuentra estrechamente relacionada con varios trastornos de gran importancia como la esquizofrenia, autismo y alteraciones de los estados de ánimo, entre otros.

REFERENCIAS

- ¹ Mtui E, Gruener G, Dockery P, Fitzgerald. Neuroanatomía clínica y neurociencia + StudentConsult. 7ª ed. [lugar desconocido]; Elsevier; 2017
- ² Afifi A, Bergman R. Neuroanatomía Funcional. 2ª Edición. Iowa: McGrawHill Interamericana; 2005.
- ³ Méndez-Bértolo C, Moratti S, Toledano R, Lopez-Sosa F, Martínez-Alvarez R, Mah Y, et al. A fast pathway for fear in human amygdala. Nature Neuroscience 2016; 19(8):1041-1049.
- ⁴ Kensinger E, Corkin S. Memory enhancement for emotional words: Are emotional words more vividly remembered than neutral words? Memory & Cognition. 2003;31(8):1169-1180.
- ⁵ Martos Silván C. Amígdala cerebral: anatomía, partes y funciones (imágenes) - Lifeder [Internet]. 2019 [citado 3 junio 2020]. Disponible en: <https://www.lifeder.com/amigdala-cerebral/>
- ⁶ Adhikari A, Lerner T, Finkelstein J, Pak S, Jennings J, Davidson T. Basomedial amygdala mediates top-down control of anxiety and fear. Nature 2015; 527(7577):179-185.
- ⁷ Sánchez J, Román F. Amígdala, Corteza Prefrontal Y Especialización Hemisférica En La Experiencia Y Expresión Emocional. Anales de psicología [Internet]. 2004 Diciembre. [citado junio 2020]; 20(2):223-240. Disponible en: https://www.um.es/analesps/v20/v20_2/05-20_2.pdf
- ⁸ Gross C, Canteras N. The many paths to fear. Nature Reviews Neuroscience. 2012;13(9):651-658.
- ⁹ Calder A, Lawrence A, Young A. Neuropsychology of fear and loathing. Nature Reviews Neuroscience [Internet]. 2001 [citado 23 septiembre 2020]; 2(5):352-363. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/35072584>
- ¹⁰ Ruggieri V. La amígdala y su relación con el autismo, los trastornos conductuales y otros trastornos del neurodesarrollo. Revista de Neurología. 2014;58(S01):137.
- ¹¹ Ledo-Varela M, Giménez-Amaya J, Llamas A. El complejo amigdalino humano y su implicación en los trastornos psiquiátricos. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2007 Abr [citado junio 2020]; 30(1). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000100007
- ¹² Castellero O. Síndrome De Klüver-Bucy: Síntomas, Causas Y Trastornos Asociados [Internet]. Psicologíaymente.com. Disponible en: <https://psicologíaymente.com/clinica/sindrome-kluver-bucy>
- ¹³ Martin A. Animal Emotions and That Icky Sticky Fear [Internet]. Conscious Companion®. [Actualizado mayo 13 2016; citado 23 septiembre 2020]. Disponible en: <https://consciouscompanion2012.com/2016/05/13/animal-emotions-and-that-icky-sticky-fear/>

LA GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DEL
PARKINSON

Parkinson's Disease Genetics

AUTOR: Cristina Montserrat Cotero Palafox¹

RESUMEN

La enfermedad del Parkinson (EP) es la segunda enfermedad crónica degenerativa más común a nivel mundial que se caracteriza por un trastorno del movimiento y alteración de la marcha. La EP presenta cinco estadios para clasificarla, desde un cuadro clínico leve hasta el más severo, donde lo ideal es el diagnóstico temprano en los estadios 1 y 2 para proveer un tratamiento óptimo que retrase el progreso de la enfermedad.

La EP es causada principalmente por mutaciones genéticas esporádicas que afectan sobre todo a las neuronas dopaminérgicas. Los genotípicamente mutados son el SNCA, el cual genera cuerpos de Lewy, el PARK2, el cual se distingue de SNCA por la ausencia de cuerpos de Lewy, DJ-1 y PINK-1. Estos causan un plegado anómalo de proteínas que tienen efectos opuestos a su función típica de neuroprotección.

Además de las mutaciones genéticas, existen polimorfismos genéticos en la EP que afectan principalmente a los receptores o a los transportadores de dopamina. La dopamina es el neurotransmisor afectado en la EP, donde los polimorfismos más comunes involucran las frecuencias alélicas o los VNTR.

Para diagnosticar correctamente la EP se emplean marcadores genéticos y marcadores bioquímicos. Los marcadores genéticos involucran la búsqueda de los cuatro genes más comunes presentes en quienes la padecen y los marcadores bioquímicos involucran a los transportadores de dopamina y a los cuerpos de Lewy.

ABSTRACT

Parkinson's Disease (PD) is the second most common chronic degenerative disease worldwide and it's characterized by a movement disorder and gait disturbance. EP has five stages to classify it based on the clinical presentation, which can go from mild to severe symptoms, where the ideal is an early diagnosis in stages 1 and 2 to provide an optimal treatment that decelerates the disease's evolution.

Firstly, PD is predominantly caused by spontaneous genetic mutations that affect mainly dopaminergic neurons. The most common genes that suffer mutations in PD are SNCA, which produces Lewy bodies, PARK2, which differs from SNCA on the lack of Lewy bodies, DJ-1 and PINK-1. These cause an anomalous protein folding that has an opposite effect of their typical neuroprotection function.

Besides genetic mutations, there are genetic polymorphisms in the PD that mainly affect the receptors or dopamine transporters. Dopamine is the main neurotransmitter affected on PD, and the most common polymorphisms are allelic frequencies or the VNTR.

Last but not least, to properly diagnose EP, genetic markers and biochemical markers are used. Genetic markers involve the search of the four most frequent mutated genes seen in people with EP and the biochemical markers involve the dopamine transporters and Lewy bodies.

"El Parkinson es un proceso lento e inevitable. Es difícil convivir con él porque nunca sabes si vas a poder o no hacer determinadas cosas en el día a día" – HELEN MIRREN

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas provocan un deterioro progresivo de células relacionadas funcionalmente, las cuales se acompañan de una disminución de la función que desempeña el sistema afectado, generando signos como ataxia, signos parkinsonianos¹ y signos histológicos (acumulación de agregados de proteínas).²

En 1902, Gower asignó el término "abiotrofia" para clasificar a las enfermedades neurodegenerativas, en las que, según su opinión, las neuronas afectadas pierden su "fortaleza vital", lo cual causaba su muerte prematura. Sin embargo, su concepto comprende una hipótesis no probada, aunque se cree que existe una relación entre el envejecimiento y los cambios degenerativos en las células debido a que la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas se presentan en etapas adultas de la vida. De acuerdo con un estudio realizado en la Universidad de Harvard en el 2018, existe una relación biológica entre el envejecimiento y factores genéticos que predisponen el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa.^{1,3}

El plegado correcto de proteínas a su estructura activa es fundamental para una función celular adecuada. Sin embargo, el plegamiento anómalo y la agregación de proteínas son causantes de enfermedades degenerativas.² El plegamiento anómalo implica un cambio estructural de las células, el cual ocasiona una acumulación de las mismas en el retículo endoplásmico implicando un alto costo energético para la célula, originando así una amenaza para ellas. Estos cambios celulares pueden originarse a lo largo de la vida, al punto de acumularse y presentar agregados en la vida adulta, definidos

¹ Escuela de Ciencias de la Salud,
Universidad Anáhuac Querétaro

Autor de correspondencia:
Cristina Montserrat Cotero Palafox

Correo electrónico:
cristina.cotero23@anahuac.mx

como depósitos amiloides, los cuales caracterizan a las enfermedades neurodegenerativas.⁴

La segunda enfermedad crónico-degenerativa del sistema nervioso central (SNC) más común a nivel mundial es la enfermedad de Parkinson (EP), la cual provoca trastornos del movimiento, los cuales empeoran conforme pasa el tiempo. Los trastornos del movimiento son notorios conforme las neuronas del cerebro van deteriorándose. El objetivo de esta revisión es dar a conocer la enfermedad desde un punto de vista molecular, por lo cual se abordará desde una perspectiva genómica.^{5,6}

Aunque varias áreas del cerebro se ven afectadas por la EP, los síntomas se presentan debido a la pérdida de neuronas en áreas cercanas a la sustancia negra (base del cerebro). En condiciones normales, esta estructura produce dopamina, la cual transmite señales al cuerpo estriado para producir movimientos uniformes y voluntarios. Por lo tanto, la disminución o eliminación de dopamina es lo que causa el trastorno del movimiento.⁶

El cuadro clínico de la EP comienza con un ligero temblor en la mano casi imperceptible, posteriormente estos temblores serán más notorios y el paciente presentará rigidez en las extremidades. En conjunto, la persona tendrá bradicinesia (disminución del movimiento espontáneo y automático), inestabilidad postural (pérdida de equilibrio) y alteración en la marcha, caracterizada por la dificultad para iniciarla, tendencia a inclinar el tronco hacia delante, realizar pasos cortos, arrastrar los pies y la ausencia de braceo.⁷

Es importante conocer los diagnósticos diferenciales de la EP como la atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva o demencia con cuerpos de Lewy ya que presentan un cuadro clínico similar.⁶

Para clasificar el estadio de la EP se emplea la escala de Hoehn y Yahr:

1. **Estadio 1.** Síntomas unilaterales.
2. **Estadio 2.** Síntomas bilaterales, sin deterioro del equilibrio.
3. **Estadio 3.** Deterioro del equilibrio. Enfermedad leve - moderada e independiente físicamente.

4. **Estadio 4.** Incapacidad grave, pero aún puede caminar o levantarse sin apoyo.

5. **Estadio 5.** El paciente ya usa silla de ruedas o se queda en cama si no recibe ayuda.⁶

Un 60 a 80% de las células productoras de dopamina se pierden, así como las terminaciones nerviosas productoras de norepinefrina, las cuales están relacionadas con la dopamina ya que se encargan del control de las funciones autónomas del cuerpo. Su afección contribuye al cuadro clínico no motor de EP como la anosmia.⁸

Las células afectadas contienen cuerpos de Lewy, que son proteínas alfa-sinucleínas. Se especula que la acumulación de proteínas en estos cuerpos se debe a un intento de la célula para protegerse de la toxicidad de la α -sinucleína agregada⁶. En estudios recientes se ha descubierto que la α -sinucleína se empieza a acumular en las células nerviosas años antes de manifestar EP, lo cual sugiere un blanco terapéutico importante para desarrollar un tratamiento para evitar la aparición de la EP.⁶

Asociado a la pérdida de dopamina, el paciente con EP presenta inflamación en la base del cerebro que contiene la sustancia negra, la cual tiene una gran cantidad de microglía. Este proceso empieza cuando la microglía se activa e incrementa la expresión de marcadores de superficie celular como antígeno de macrófagos (Mac-1), lo que da por resultado citocinas proinflamatorias como interleucina-1 (IL-1), IL-6 y factor de necrosis tumoral - α (TNF- α). Específicamente el TNF- α se encuentra elevado 366% en el cuerpo estriado y 432% en el líquido cerebroespinal (LCE).⁹

FACTORES DESENCADENANTES

La EP puede ser hereditaria o causado por mutaciones genéticas de novo. La mayoría de los casos son por mutaciones esporádicas, lo que sugiere que no es hereditaria en su totalidad. En investigaciones recientes se ha sugerido que la enfermedad es el resultado de una combinación de susceptibilidad genética y exposición a uno o más factores ambientales que la desencadenan. Sin embargo, se desconocen los

factores ambientales que influyen en ella, se ha estudiado que la exposición a algunas toxinas como MPTP (neurotoxina 1-metil-4-fenil, 6-tetrahidropiridina) o al manganeso pueden influir en su desarrollo.^{6,9}

Se ha estudiado mucho la relación entre la EP y MPTP y se demostró que la MPTP bloquea la función del complejo I mitocondrial involucrado en la cadena de transporte de electrones. Primero, el MPTP es convertido a MPP+ (1-metil-4-fenilpiridina) por una monoaminoxidasa en las células gliales. El MPP+ es recapturado por las células que procesan dopamina y transportada a la matriz mitocondrial, donde inhibe el complejo enzimático I de la cadena de transporte de electrones, lo cual causa la degeneración de las neuronas catecolaminérgicas en la sustancia negra y el locus ceruleus. El MPTP causa un cuadro clínico de la EP esporádica.⁹

Además de la pérdida de células productoras de dopamina y susceptibilidad genética a la EP, también se afectan las mitocondrias (fuente de energía celular). Las mitocondrias son dañadas por medio de estrés oxidativo que genera radicales libres (moléculas que dañan a la célula), el cual está presente en las mitocondrias del cerebro de quienes padecen esta enfermedad. Los genes mutados responsables de esto son DJ-1 y PINK-1.⁶

GENÉTICA

Antes de enfocarnos en las mutaciones genéticas es fundamental entender el papel de los genes en condiciones normales en las neuronas presinápticas productoras de dopamina. En la **Figura 1**, se presenta una neurona cortical glutaminérgica presináptica (azul), una neurona de sustancia dopaminérgica negra (verde) y una dendrita de un nervio espinal. En las terminaciones presinápticas, la α -sinucleína promueve la exocitosis de dopamina y por otro lado participa de la endocitosis del glutamato. Postsinápticamente, la LRRK2 regula la fosforilación de la endofilina A y la liberación de la capa de clatrina en las vesículas endocíticas, también participa en la fagocitosis mediada por proteínas chaperonas, la fosforilación de MAPT y estabilización de los microtúbulos.⁷ Por otro lado, la VPS35

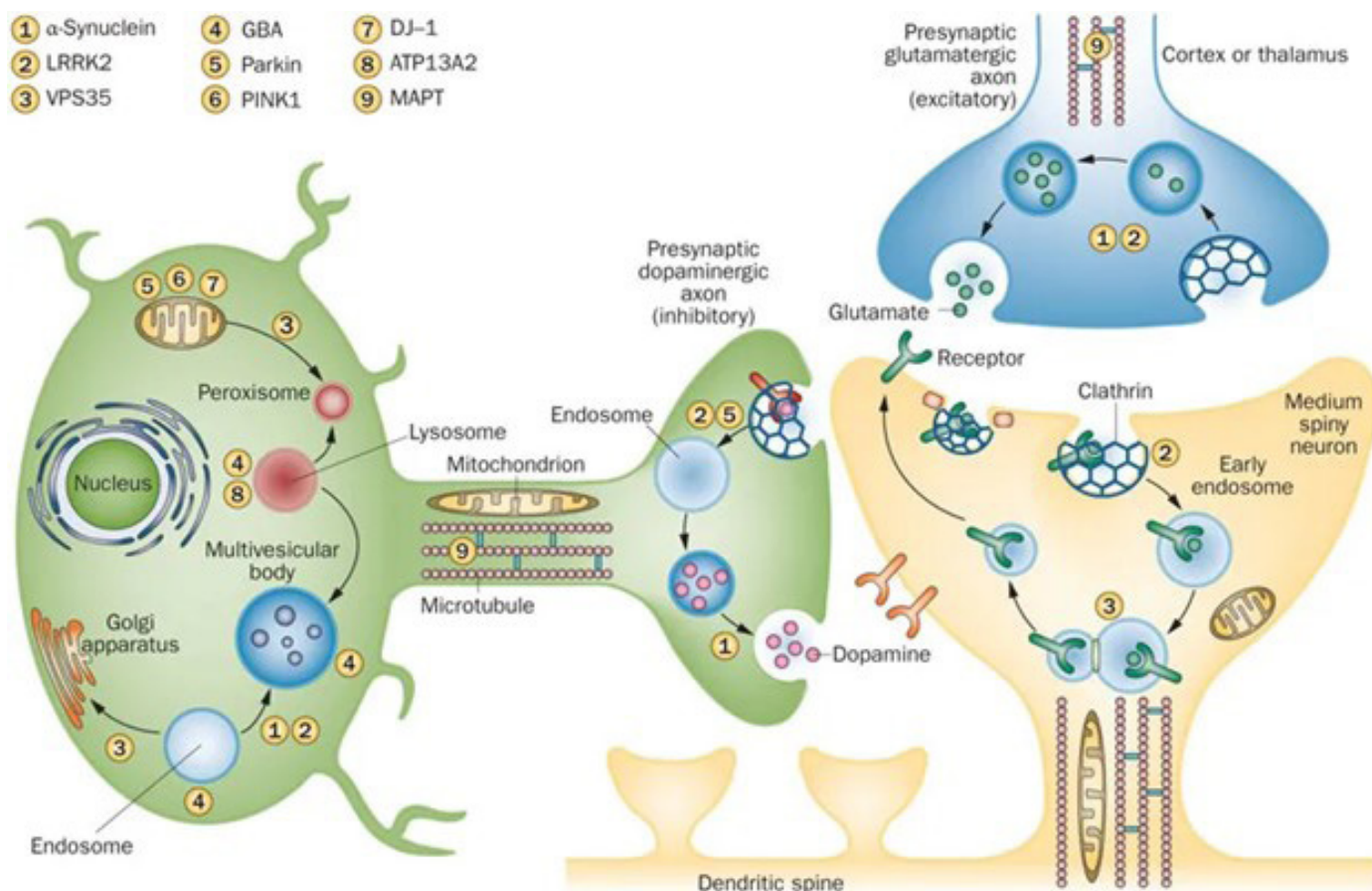


FIGURA 1. Key molecular processes implicated in parkinsonism by genetic findings and extrapolated in models of diseases. Principales sitios de acción de los genes involucrados en las neuronas dopaminérgicas en condiciones normales previos al deterioro por la EP.

forma parte del retrómero, este complejo media el reconocimiento de los endosomas tempranos y el reclutamiento membranal para formar una portadora de clatrina independiente. A su vez regula el reciclado de los endosomas al aparato de Golgi o la membrana plasmática, así como el transporte vesicular entre mitocondrias y peroxisomas. Las hidrolasas lisosomales ácidas como la GBA requieren del retrómero para el reciclado del receptor.⁷

Con base en esto, la pérdida de la función por mutaciones en los genes PARK2, PINK1 y DJ-1 afectan la biogénesis mitocondrial y la inducción de autofagia, ya que PARK-2 se encarga de la ubiquitinación y las funciones de los proteosomas. En condiciones normales, PARK2 y PINK-2 trabajan en conjunto para encargarse del mantenimiento mitocondrial, por lo que un fallo en ellos ocasiona que la mitocondria no

sea estable y la célula entre en estrés oxidativo como se puede observar en la mitocondria de la neurona presináptica productora de dopamina.⁷

Ya explicadas las funciones principales de estos genes, podemos enfocarnos en las mutaciones genéticas para el desarrollo de EP.

El gen de la α -sinucleína (SNCA) participa en las formas esporádicas, hereditarias y en la formación de los cuerpos de Lewy en la EP. La mutación se encuentra en PARK 1 y PARK4, específicamente en el locus 4q21.⁸ En condiciones normales, la α -sinucleína mantiene la hipometilación del ADN durante la replicación celular, sin embargo en la mutación del gen se genera hipermetilación que causa cambios estructurales en la proteína formando agregados del producto proteico conocido como cuerpos de Lewy.⁷ Esta mutación tiene como

efecto la ganancia, la cual implica una función dominante y estimula la oligomerización de la α -sinucleína. La EP resultante por la mutación del SNCA se presenta en un rango de edad de los 20 hasta los 65 años y es responsable de una EP de inicio temprano, progresión rápida y alta prevalencia de demencia, cuya herencia es autosómica dominante.^{7,8}

Otro de los genes implicados en EP es el gen de la parkina (PARK2), este codifica una proteína que ayuda a las células a descomponer y reciclar las proteínas, es decir, su función es de ubiquitin ligasa. El comienzo de la enfermedad se presenta de los 20 a los 40 años de edad, donde la EP es de inicio juvenil con progresión lenta. La herencia de esta mutación es autosómica recesiva. En esta mutación, se aprecia una degeneración en la parte compacta de la sustancia negra con ausencia de cuerpos de

Lewy, todo lo contrario, a la mutación de PARK1 o SNCA.^{7,8}

Los genes DJ-1 (PARK7) y PINK-1 (PARK6) son responsables de una forma rara y de inicio temprano de la enfermedad. En condiciones normales, DJ-1 regula la actividad de los genes y protege las células del estrés oxidativo, mientras que PINK-1 codifica para una proteína activa en la mitocondria. Ambas proteínas sintetizadas a partir de estos genes están implicadas en procesos de neuroprotección, por lo tanto, su mutación ocasiona daño mitocondrial y por ende estrés oxidativo.^{7,8}

Por otro lado, el gen LRRK-2 (PARK8) causa un inicio tardío de la enfermedad. La proteína LRRK-2 es una cinasa que se asocia a la proteína Parkina de PARK2, cuya mutación impide que las neuronas dopaminérgicas se mantengan estables e induce una disfunción en el transporte intravesicular a través de endocitosis. De este gen se conocen 40 mutaciones, por lo tanto, se considera como el principal gen relacionado con el EP hereditario de forma autosómica dominante y el EP esporádico.^{7,8}

El gen GBA produce la enzima glucocerebrosidasa, cuyas mutaciones causan la enfermedad de Gaucher (EG) y otros cambios de este gen se han asociado a un mayor riesgo de Parkinson. Ahora, la EG no presenta el mismo cuadro clínico que EP, sin embargo, se asocia a esta porque quienes padecen de EP presentan mutación en el gen GBA, esto sugiere que en algunos casos coexisten EP y EG en la persona.^{8,10}

Además de las mutaciones genéticas de los genes responsables de proteínas mal plegadas que alteran la función celular normal previamente mencionados, se han estudiado polimorfismos genéticos presentes en las personas con EP. Se han encontrado genes que intervienen en el metabolismo, síntesis y transporte de dopamina, genes codificantes de enzimas que metabolizan xenobióticos, entre otros.¹¹

Un polimorfismo se refiere a más de dos variantes de una misma secuencia de ADN, donde el más común es aquel cuya variación solo involucra un par de bases (SNP's, por sus siglas en inglés). Algunos de los polimorfismos genéticos más comunes en el EP son los números variables de repetidos aleatorios (VNTR, por

sus siglas en inglés), las frecuencias alélicas o la sustitución de un aminoácido por otro.^{11,12}

Específicamente en el mecanismo de transporte de dopamina actúan dos receptores de dopamina (DRD) que se dividen en 2 familias, D1 y D2. Los receptores D1 se presentan como DRD1 y DRD5, mientras que los tipos D2 son DRD2, DRD3, DRD4. Estos intervienen en la respuesta dopaminérgica en la EP. Los genes codificantes de estos 5 receptores están separados en cuatro cromosomas diferentes, donde el DRD1 se encuentra en 5q31-q34, DRD2 en 11 q22-q23, el DRD3 en el cromosoma 3, DRD4 en 11p15.5 y DRD5 en el cromosoma 4. El receptor en donde se han encontrado más polimorfismos es en DRD2 con diferencias en sus frecuencias alélicas en personas con EP.^{11,13,14,15}

También, está involucrado el gen DAT que codifica los transportadores de dopamina (DAT), los cuales se encuentran en las terminales neuronales provenientes de la sustancia negra. Este gen le confiere toxicidad al MPTP, que como bien se menciona en la introducción es un factor ambiental que puede influir en el desarrollo de la EP. Se han estudiado los distintos polimorfismos del gen DAT, el polimorfismo de 11 repeticiones en tándem de número variable (VNTR) en la región no traducida 3' produce un riesgo 10 veces mayor de desarrollar EP. Es importante mencionar que la disminución de los transportadores DAT es uno de los marcadores bioquímicos para la identificación de EP en los diagnósticos moleculares. Los DAT recapturan dopamina a las neuronas dopaminérgicas, y también participan en la recaptura de los radicales libres producidos por las neuronas en estrés oxidativo. Para ubicar los DAT, se emplea el PET (Positron Emission Tomography). Para la identificación correcta de EP con los cuerpos de Lewy, deben tener presentes proteínas α -sinucleína en ellos para dar sospechar de EP.^{11,16}

Por otro lado, tenemos los genes con polimorfismos relacionados con el metabolismo de xenobióticos; uno de ellos es el gen que codifica para N-acetil transferasa-2 (NAT2), del cual hay 3 alelos mutantes M1, M2 y M3, que se encuentran dentro de acetiladores lentos. Las personas que se definen como acetiladores lentos tienen un polimorfismo de acetilación y

por eso mismo poseen una reducción notoria de la enzima NAT2 en el hígado. En los pacientes con Parkinson de inicio temprano y Parkinson típico se presenta una mayor incidencia del genotipo acetilador lento.^{11,17}

Los polimorfismos de la alcohol-deshidrogenasa expresada por el gen ADH, se han estudiado y se conoce que son parte de la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas, ya que su mutación afecta la función de varias vías de detoxificación y síntesis del ácido retinoico. En el caso de la EP, hay una asociación significativa con el alelo clase IV de la ADH en la población sueca.¹¹

También, las enzimas antioxidantes juegan un papel importante en la regulación del estrés oxidativo, por lo tanto, cuando se encuentran niveles bajos de estas, se incrementa el estrés oxidativo y empeora la EP. En un estudio, se observaron los polimorfismos en algunas de estas enzimas como la superóxido dismutasa cobre / zinc / manganeso y catalasa, las cuales son fundamentales para la regulación en condiciones normales de estrés oxidativo.¹¹

Por último, también está el NURR-1 (nuclear receptor related -1), el cual forma parte de los receptores nucleares codificados en el locus NR4A2, localizado en 2q22-23, que se expresa sobre todo en el mesencéfalo, sustancia negra y el área tegmental ventral. El NURR-1 es vital para el desarrollo y diferenciación de las neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo, por lo tanto, un polimorfismo en el gen implica un mayor riesgo para desarrollar EP por la disminución en la cantidad de neuronas dopaminérgicas. El polimorfismo más frecuente de este gen es en el intrón 6 (NI6P). De lo previamente mencionado, este gen es un marcador genético principal para la identificación de la EP.^{9,11}

CONCLUSIÓN

La EP es una patología crónico-degenerativa que se caracteriza por afectar a adultos mayores de 60 años por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas, que por ende disminuye los niveles de dopamina a nivel encefálico. Esta se caracteriza por alteración de la marcha, bradicinesia, temblores e inestabilidad postu-

ral. Hay diagnósticos diferenciales que son de alta relevancia para saber si efectivamente la persona presenta EP u otra patología con un cuadro similar. Por esto se tienen dos formas de diagnóstico moleculares: los marcadores genéticos y los marcadores bioquímicos, que son los principales para la identificación precisa de EP.

Dentro de los marcadores genéticos, existe la localización de aquellos genes que presentan mutaciones y polimorfismos que afectan a las neuronas dopaminérgicas hasta el punto de reducir su expresión en un 60 a 80% en las personas con EP. Se busca específicamente la presencia de mutación en los genes SNCA, PARK-2, PINK-1, DJ-1 y NR4A2 principalmente. Una forma de hacer este diagnóstico es a través de un "Early Neuro Panel", un análisis genómico que estudia 52 genes relacionados con el EP, incluyendo a las 16 parkinas (PARK) más sus 200 subtipos y permite hacer un diagnóstico más preciso para dar el mejor tratamiento.

Así mismo, existen los marcadores bioquímicos para complementar los hallazgos de los marcadores genéticos. Estos se basan en dos hallazgos, primero en la disminución de los DAT y segundo la presencia de cuerpos de Lewy. Es importante recordar que hay prioridad en

el biomarcador de DAT, ya que los cuerpos de Lewy se encuentran en otras patologías como en la demencia con cuerpos de Lewy.

Los avances en la medicina genómica nos permiten identificar los principales genes causantes de la EP que nos permitirán en un futuro desarrollar tratamiento efectivo para ella, ya que, a pesar de los tratamientos existentes, no es reversible la enfermedad, pero se puede detener su progreso.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer al Doctor Eduardo Guevara Hernández por su tiempo y dedicación a este artículo, debido a que me aportó conocimientos valiosos para la realización del mismo. Así mismo, me gustaría agradecerle por su paciencia, ya que sin ella no hubiera sido posible la elaboración del artículo.

REFERENCIAS

- ¹. Ropper, A.H., Samuels, M.A, Klein, J.P., Prasad, S. Enfermedades degenerativas del sistema nervioso. Principios de Neurología, 11th ed. Nueva York (NY): McGraw-Hill; 2020. Disponible en <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2942§ionid=248227197>
- ². Kumar, V., Abbas, A., Aster, J. Sistema Nervioso Central. Robbins Patología Humana, 10 eds. España: Elsevier; 2018. p. 849-888. Disponible en <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9788491131809000233#hl0001630>
- ³. Jiang, K. Aging Connection. Harvard Medical School [Internet]. Agosto, 2018 [consultado el 29 de septiembre del 2020] Disponible en <https://hms.harvard.edu/news/aging-connection>
- ⁴. Ritter, J, Flower, R. Rang y Dale Farmacología [Internet] . (9 ed.). España: Elsevier; 2020. Disponible en <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9788491135586000627>
- ⁵. Olanow, C., Klein, C., Schapira, A.v. Enfermedad de Parkinson. Harrison [Internet]. Principios de Medicina Interna, 20 eds. Nueva York, NY: McGraw-Hill; 2018. Disponible en <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=213023437&bookid=2461&Resultclick=2>
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) [Internet]. Enfermedad de Parkinson: Esperanza en la investigación]. NINDS. Diciembre 2015 [Revisado Diciembre del 2016; citado el 23 Septiembre 2020]. Disponible en https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/parkinson_disease_spanish.htm#otras
- ⁶. Trinh, J., Farrer, M. Advances in the genetics of Parkinson Disease. Nature Reviews Neurology [Internet] 2013 (9): 445-454. Disponible en <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.132>
- ⁷. Elizondo-Cárdenas, G, Déctor-Carrillo, M.A, Martínez-Rodríguez, H.R, Martínez-de Villarreal, L, Esmer-Sánchez, M.C. Genética y la enfermedad de Parkinson: Revisión de actualidades. Medicina Universitaria [Internet] 2011;13(51): 96-100. Disponible en <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-articulo-genetica-enfermedad-parkinson-revision-actualidades-X1665579611240564>
- ⁸. Hernández-Montiel, H.L, Déctor-Carrillo, M.A, Martínez-Rodríguez, H.R, Martínez-de Villarreal, L, Esmer-Sánchez, M.C. Aspectos moleculares y prospectos de terapias en la enfermedad de Parkinson. Bioquímica [Internet] 2006;31(4): 146-158. Disponible en

<https://www.medigraphic.com/pdfs/bioquimia/bq-2006/bq064e.pdf>

9.OMC. Hematólogo destaca la relación entre el Parkinson y la Enfermedad de Gaucher. [Internet]. Médicos y Pacientes. Octubre 2010 [Citado el 23 septiembre 2020] Disponible en <http://www.medicosypacientes.com/articulo/hemat%C3%B3logo-destaca-la-relaci%C3%B3n-entre-el-parkinson-y-la-enfermedad-de-gaucher>

10.Vidrio, M.H., Alonso, V.M.E., López, L.M. Factores genéticos involucrados en la susceptibilidad para desarrollar enfermedad de Parkinson. Salud Mental. [Internet] 2007;30(1):16-24. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/salmen/sam-2007/sam071c.pdf>

11.Collins, F. Polimorfismo.. NIH [Internet]. [Citado el 23 de septiembre 2020] Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismo>

12.Aguirre-Samudio, J., Nicolini, H. El gen receptor a dopamina D4 y su asociación con los trastornos mentales. Rev. invest. Clín [Internet] 2005; 57(1): 65-75. Disponible en http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000100008&lng=es.

13.Bhatia, A., Lenchner, JR., y Saadabadi, A. Biochemistry, Dopamine Receptors. [Internet] Julio 2019 [Revisado Julio 2016; citado 23 de Septiembre 2020] Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538242/>

14. Céspedes, M. Polimorfismos del receptor D2. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. [Internet] 2017; 54(1): 29-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.raem.2016.12.002>

15. Agrawal, M. y Biswas, A. Molecular diagnostics of neurodegenerative disorders. Frontiers in Molecular Biosciences [Internet] 2015;54(2). Disponible en <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffmolb.2015.00054>

16. Oromí Durich, J. Farmacogenética: nuevas perspectivas terapéuticas. Medicina Integral [Internet] 2003; 41(1): 1-3. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-farmacogenetica-nuevas-perspectivas-terapeuticas-13044045>

VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DEL
ÉBOLA, ENSAYOS CLÍNICOS Y LOGROS*Vaccination against Ebola virus, clinical trials and accomplishments***AUTOR:** Anel María Paleta Espinosa¹.**RESUMEN**

La epidemia de virus de Ébola, que comenzó en 2014, ha cobrado miles de vidas civiles y de personal médico. Al identificar que la glicoproteína del virus y otros recombinantes pueden inducir formación de anticuerpos, siete vacunas se llevaron a evaluación en protocolo de ensayo clínico.

En el presente artículo se mencionan cuatro vacunas que emplean vectores recombinantes: rAd-26, ChAd3, MVA y rVSV con sus respectivos mecanismos de acción y efectividad reportada. En el año 2020 la OMS ha aprobado rVSV-EBOV para su producción, al observar su eficacia y seguridad. Lo aprendido la epidemia de Ébola sienta las bases para la creación de vacunas contra la epidemia de Sars-Cov-2.

ABSTRACT

Ebola virus epidemic began in 2014, it has taken millions of lives of both civilians and medical personnel. After the identification of the virus glycoprotein and the usage of recombinant viruses to induce antibody production, seven vaccines have been taken into clinical trials. In this article four vaccines that use recombinant viruses are mentioned: rAd-26, ChAd3, MVA, rVSV, with their corresponding mechanism and efficacy reports. In the year 2020 WHO has authorized rVSV-EBOV for production after it's safety and efficacy has been recognized. What has been learnt after Ebola outbreak has provided the bases to discovering new vaccines for the current Sars-COV-2 pandemic.

INTRODUCCIÓN

La epidemia producida por el virus del Ébola, en la República Democrática del Congo, ha conducido al desarrollo de vacunas con el fin de reducir su incidencia y mortalidad. En el 2014 se declaró emergencia de salud pública por la Organización Mundial de la Salud (OMS) con 28,646 casos y 11,310 muertes; solo en abril 2019 se reportaron 1,186 casos en República Democrática del Congo.¹

Existen dos especies que fueron estudiadas durante la epidemia: Ébola virus Zaire (EBOV) y Ébola virus Sudan (SUDV). Los serotipos circulantes en humanos son Ad26 y Ad35.³

El virus del Ébola daña, de manera inicial, a macrófagos y monocitos provocando su disfunción (expresado como fiebre, liberación de TNF -alfa, tormenta de citocinas, entre otras), desencadenando invasión de células endoteliales, lo que provoca alteraciones en la coagulación. El periodo de incubación es de 2 a 21 días, y la transmisión persona a persona se da por fluidos corporales, incluyendo semen y leche materna. Siendo mayor el riesgo de transmisión a medida que el paciente se vuelve sintomático, simultáneo al incremento de la viremia, sobre todo cuando el paciente sufre diarrea, vómitos o sangrados copiosos que lo conducen a la muerte.¹

El riesgo de nuevos brotes y su alto índice de mortalidad han conducido a la OMS y distintos organismos internacionales a la cooperación para el desarrollo de una vacuna efectiva para reducir la transmisión de la enfermedad.¹

DESARROLLO

El virus del Ébola es un virus de 970 nm, con una cadena de RNA sentido negativo 3'5', compuesto por siete genes que codifican proteínas,

nucleoproteínas, proteínas de codificación (VP35, VP30), así como la proteína L fosfatidil serina, incluyendo una única glicoproteína (GP) con dos subunidades, con un rol esencial en adhesión, fusión y entrada celular, con implicación elevada referente a mortalidad¹. Por ello, dicha glicoproteína, asociada a la nucleocápside viral, se ha convertido en diana para el desarrollo de vacunas, empleando tanto la cepa Ébola Zaire y cepa Marburg Angola.²

Además de lo previamente descrito, en ensayos clínicos se ha valorado la efectividad de vectores virales recombinantes para la inducción a la formación de anticuerpos en humanos. Para el 2019 habían sido desarrolladas y llevadas a ensayo clínico siete vacunas.¹

A continuación, se hará la descripción de los ensayos clínicos en humanos de las vacunas más efectivas que emplearon vectores virales: Vacuna rAd-26 Adenovirus humano 26 serotipo de Ébola, en dosis de 10¹² partículas virales, resultó eficaz en un 75% contra EBOV. También acompañada con MVA-BN-Filo como dosis inicial y refuerzos a las 2, 4, 8 semanas. Seguridad aceptable y respuesta celular humoral de hasta 8 meses.^{1,6}

Vacuna ChAd3 Chimpancé Adenovirus bivalente, vector con glicoproteína de ambas especies del virus (EBOV y SUDV), demostró 100% eficacia contra Ébola Virus de Zaire con posterior viremia indetectable en suero. Al administrar MVA Vacuna Ankara Modificada, que contiene información de Glicoproteínas contra ébola, 8 semanas después de la dosis inicial de ChAd3, se demostró respuesta humoral y celular de hasta 10 meses post vacunación.³

Vacuna rVSV (Virus estomatitis vesicular) como vector con la GPEVOB. Indujo anticuerpos contra GP de Ébola (la especie EVOB) en primates, mientras que en humanos presentó formación de anticuerpos específicos contra GP. Presentó efectos adversos moderados en

¹ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac México Norte, Ciudad de México, México.

humanos voluntarios sanos: artralgia, artritis y VSV en líquido sinovial². La vacuna rVSV se ha considerado la más efectiva pues produce inmunogenicidad a largo plazo, con dos dosis se observó producción de anticuerpos a 6 meses.⁴

De las vacunas previamente mencionadas, la más efectiva ha demostrado ser rVSV-ZEBOV, los siguientes tres ensayos clínicos destacaron por sus resultados: el primero, realizado en Guinea 2015, (dirigido por la OMS en colaboración con el Ministerio de Salud de Guinea y Medecins Sans Frontiers, con 4,539 sujetos con vacunación inmediata y 4,557 con vacunación retardada a 21 días con rVSV-ZEBOV), demostró que, entre los sujetos vacunados oportunamente, no hubo casos de Ébola a los 10 días posteriores a la vacunación, mientras que en los vacunados tardíamente, hubo 16 casos. Presentó efectos adversos leves como cefalea, fatiga y dolor muscular. En la segunda prueba, en Sierra Leone 2015, se vacunaron 8,000 sujetos, con 60 casos sospechosos, ninguno confirmado con pruebas diagnósticas, no se reportaron efectos adversos. En la tercera prueba, realizada en Estados Unidos, España y Canadá, se presentaron pocos efectos adversos no severos, incluyendo

pacientes VIH positivos, con buena respuesta de producción anticuerpos; en niños mayores de 6 años se presentó respuesta óptima, sin efectos adversos relevantes.⁵

En el año 2017 se aplicó rVSV-ZEBOV en 3,232 individuos que tuvieron contacto con enfermos, se dividió aleatoriamente en grupo control y experimental, el primero de los 2119 recibió vacunación inmediata, 2041 vacuna tardía a los 21 días post exposición. En los 2119 que recibieron vacuna inmediata no hubo casos nuevos en un periodo de 10 a 21 días post vacunación, la vacuna se reportó como 100% efectiva⁷. Existió cierta controversia puesto que los pacientes del grupo control, quienes recibieron vacunación tardía, no tuvieron un seguimiento médico tan estrecho ni una supervisión salubrista como los pacientes del grupo experimental, ni un conteo constante de producción de anticuerpos, por lo cual se argumentó que la vacuna pudo no haber tenido eficacia del 100% debido a las limitaciones del estudio.⁸

A pesar de lo anterior, a raíz de la efectividad y seguridad demostradas en los ensayos clínicos, el 14 de febrero de 2020 la OMS

aprobó la licencia para la vacuna rVSV-ZEBOV-GP en el Congo, Burundi, Ghana y Zambia, para su fabricación y distribución ya que ha demostrado mejores resultados de producción de anticuerpos y seguridad que otras vacunas en protocolo

CONCLUSIÓN

La epidemia provocó gran número de pérdidas, pero gracias la vacuna se podrán llevar a cabo medidas preventivas y de planeación para controlar futuros brotes de Ébola que se presenten tanto en África como en el mundo.

A la fecha la pandemia de COVID-19 tiene a la comunidad científica internacional trabajando en una vacuna. Como antecedente, la epidemia de Ébola permite considerar que, al investigar diversos mecanismos de acción para la inducción de anticuerpos en distintas muestras poblacionales simultáneamente, el proceso de ensayos clínicos para una vacuna puede ser menos prolongado.

REFERENCIAS

- ¹Venkatraman N, Silman D, Folegatti P, Hill A. Vaccines against Ebola virus. *J. Vaccines Elsevier* 2018; 36(36): 5454-5459. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.054>
- ²Sarwar UN, Costner P, Enama ME, Berkowitz N, Hu Z, Hendel CS. Safety and immunogenicity of DNA vaccines encoding Ebola virus and Marburgvirus wild-type glycoproteins in a phase I clinical trial. *J Infect Dis* 2015; 211 (4):549–57. doi: 10.1093/infdis/jiu511
- ³Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, Njuguna P, Dahlke C, Fernandes JF. Phase 1 trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe. *New Engl J Med* 2016; 374(17):1647–60. doi: 10.1056/NEJMoa1502924
- ⁴Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, Voell J, Castellano AR, Hu Z. A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine. *New Engl J Med* 2017; 376(4):330–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1414216
- ⁵Suder E, Furuyama W, Feldmann H, Marzi A, Witt E. The vesicular stomatitis virus-based Ebola virus vaccine: From concept to clinical trials. *Hum Vaccin Immunother*. 2018; 14(9): 2107–2113. doi: 10.1080/21645515.2018.1473698
- ⁶Pasin, C. Irene B, Van Effelterre T, Bockstal V, Solfrosi L. Dynamics of the humoral immune response to a prime-boost Ebola vaccine: quantification and sources of variation. *J. Virol* 2019. doi:10.1128/JVI.00579-19
- ⁷Henao-Restrepo M, Camacho A, Longini I, Watson C. Efficacy, and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet* 2017; 389, (10068): P505-518 DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32621-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32621-6)
- ⁸Wolfram G, Vivas-Martinez S. Questionable efficacy of the Rvsv-EVOB ebola vaccine. *The Lancet* 2018; 391 (10125): 1021. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30560-9)
- ⁹WHO. Four countries in the African region license vaccine in milestone for Ebola prevention. Brazzaville/Geneva: WHO: 14 February 2020. web site available at: <https://www.who.int/news-room/detail/14-02-2020-four-countries-in-the-african-region-license-vaccine-in-milestone-for-ebola-prevention>

BASAL CELL CARCINOMA: RECONSTRUCTIVE
APPROACH

Carcinoma Basocelular: Enfoque Reconstructivo

AUTOR: Desireé Franco Lugo*

RESUMEN

El carcinoma basocelular (CBC), es el tipo de cáncer cutáneo más común considerado de baja malignidad por su lento crecimiento. Las metástasis no son muy comunes en este tipo de cáncer, pero podrían existir complicaciones si el diagnóstico no es oportuno o el tratamiento no es el adecuado.

Hay muchos tipos de CBC, algunos pueden ser más infiltrantes que otros, creando una destrucción extensa en el área afectada, principalmente en la cara. El diagnóstico es principalmente clínico, ya que tiene una morfología única con ribetes brillantes y nacarados. Debe confirmarse mediante estudio histológico de biopsia.

Los defectos quirúrgicos se reparan inmediatamente después de la cirugía, ya sea mediante varias técnicas, como: cierre lateral, uso de colgajos de tejido adyacentes, injertos de piel o colgajos de tejido distante. La elección de la mejor técnica dependerá de: localización del tumor, factores relacionados con el tumor (lesiones superficiales o múltiples), factores específicos del paciente (edad, inmunosupresión, comorbilidades, limitaciones), efectos estéticos y funcionales, disponibilidad de técnicas y/o especialistas y costo-eficacia del tratamiento. La Cirugía Plástica tiene un papel especialmente importante en la reconstrucción de las zonas afectadas, ya que las escisiones se realizan en una zona de enorme importancia estética.

Palabras clave: carcinoma basocelular, cutáneo, cirugía plástica, cirugía, reconstrucción.

ABSTRACT

Basal Cell Carcinoma (BCC) is the most common type of skin cancer considered to be low-grade due to its slow growth. Metastases are not quite common in this illness, although complications could exist if the diagnosis is not timely or if the treatment given is not adequate.

There are many types of BCC, some can be more infiltrative than others, creating extensive destruction in the affected area, mainly the face. The diagnosis is mainly clinical. It has a unique morphology with shiny, pearly edges. It must be confirmed by histological biopsy study.

The surgical defects are immediately repaired after surgery either by various techniques, such as: side-side closure, using adjacent tissue flaps, skin grafts, or distant tissue flaps. The election of the best technique will depend on: tumor location, tumor-related factors (superficial or multiple lesions), patient-specific factors (age, immunosuppression, comorbidities, limitations), cosmetic and functional effects, availability of techniques and/or specialists, and treatment efficacy-costs. Plastic Surgery has a particularly important role in the reconstruction of the affected areas, since the excisions are performed in an area of huge aesthetic importance.

KEY WORDS

Basal cell carcinoma, cutaneous, plastic surgery, surgery, reconstruction.

INTRODUCTION

Basal Cell Carcinoma (BCC), also called Basalioma, is the most common type of skin cancer, presenting a worldwide incidence of approximately 2 million people affected each year.¹

It is considered a low-malignancy tumor since it grows slowly, and rarely produces metastases (0.028- 0.1%).¹ However, complications could exist if the diagnosis is not timely, if treatment is not adequate or in case of undergoing surgery, if a complete resection is not performed it can lead to infiltration to other tissues.²

There are many types of BCC (Table 1); some may be more infiltrative and create extensive destruction of the affected area, mainly the face, with bone invasion, which could lead to death from hemorrhage or sepsis.¹

CLINICAL FORMS

TABLE 1. Basal Cell Carcinoma clinical forms, and the division presented by each one.¹

CLINICAL FORMS	SUBTYPES
Exophytic	Nodular Pseudocystic Vegetant
Flat	Superficial Scar or scleroatrophic plane Morpheic or sclerodermiform
Ulcerated	Ulcerous (ulcus rodens) Ulcerative nodule
Pigmented basal cell carcinoma	

¹ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac México Campus Norte

Autor de correspondencia: Desireé Franco Lugo

Correo electrónico: desiree.franco@anahuac.mx

BCC presents various clinical forms, but they are generally typical (Table 1).

The nodular form is the most frequent and least destructive form presented, unlike the ulcerative one, which presents ulcerative lesions from the beginning, different degrees of infiltration and destruction of nearby tissues. They even go so far as to cause significant harm to the face.^{1,2}

TOPOGRAPHY

It is 94% facial and the most affected regions are: upper lip, nose, lower eyelids, cheeks and forehead¹. The location in extremities and trunk can appear but it is exceedingly rare.

ETIOLOGY

Its etiology is unknown, but there are risk factors that have been related in its appearance. (Table 2).

EPIDEMIOLOGY

In Mexico, BCC represents up to 70% of skin cancers. Having 93.9 / 100,000 of men and 77.4 / 100,000 of women. In the United States, the incidence is approximately 146 / 100,000 habitants per year.^{3,4}

DIAGNOSIS

The diagnosis is mainly clinical. It has a unique morphology with shiny, pearly edges. It must be confirmed by histological biopsy study. Imaging studies will be performed when adjacent bones or muscles are compromised, or in suspected perineural invasion.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Squamous cell carcinoma, trichoepithelioma, sebaceous carcinoma, eccrine carcinoma, keratoacanthoma, Bowen's disease, and some tumors of the skin annexes.^{1,4}

TABLE 2. BMain risk factors associated with Basal Cell Carcinoma ^{2,3}

Body hair	Use of tannin beds	Male gender	Genetic predisposition
Freckles	Radiotherapy	Age > 40 years *	Blond or red hair, and green or blue eyes
Continuous sun exposure	Phototherapy	Ethnicity (White people)	Xeroderma pigmentosum (very rare)

* A relationship with age > 40 years has been found, but it can occur at any age. An early appearance possible due to genetic conditions such as: Xeroderma Pigmentosum and Nevroid Basal Cell Carcinomas Syndrome.



FIGURE 1. Low-risk BCC flat injury.⁵

TREATMENT

The solution to the problem would be a Ro resection of the tumor with minimal aesthetic compromise. As first-line therapy, surgical excision is generally recommended.

The ideal treatment would be the one that could provide the complete removal of the tumor with a minimum risk of recurrence, using the most effective, cheapest method, and with acceptable cosmetic results³. It is not easy to find the perfect combination, but several treatments can approach each patient's requirements.

The standard treatment is surgical resection⁴ in which the removed tissue area can be more precisely controlled, and the resultant scar can be optimized both cosmetically and functionally.

The Mohs technique offers highest cure rate for both primary and recurrent BCCs while maximizing preservation of normal tissue with an excision of 4 mm of margin around the lesion; is totally controlled. Effectiveness of 98% has been demonstrated, minimizing recurrences, through monitoring patients for 5 years. A disadvantage could be the high cost.

The use of 5-fluorouracil for 5 years as initial treatment in low-risk injuries was studied in order to avoid subjecting patients to invasive techniques and an effectiveness of 83% was found in the follow-up of patients for 5 years⁵. 5-fluorouracil is administered topically and is easy to apply and be used.

Other treatments are no longer widely used; however, they can be used in case of failure of the therapeutic response with other methods. These are: carbon dioxide laser, electrodesiccation and curettage, photodynamic therapy,^{2,4,5} intralesional therapies, cryosurgery and radiotherapy⁶, to name a few.

In order to decide which treatment is the best for each patient, the following has to be considered:

- Tumor location
- Tumor-related factors (superficial or multiple lesions)

- Patient-specific factors (age, immunosuppression, comorbidities, limitations)
- Cosmetic and functional effects
- Availability of techniques and/or specialists
- Efficacy- costs

SURGICAL APPROACH

TABLE 3. Noncritical head/neck areas (cheeks, forehead, scalp, neck):

TECHNIQUE	ADVANTAGES	DISADVANTAGES
Standard surgical excision	Margin evaluation	Surgical risks
Flat	Tissue conservation purposes. It has a great value in cosmetic effects.	Costs, availability
Mohs surgery	For patients who may not tolerate surgery Patients who prefer not to undergo surgical excision. Older patients that aren't available for returning	More visible scar Incomplete tumor removal
Curettage and electrodesiccation	Minimal anesthesia Cost effective Freeze the tumor	Formation of ice crystals, hypertonic damage, disruption of membranes, vascular stasis. Hypopigmentation Scarring

TRUNK OR EXTREMITIES

For primary superficial BCCs <20 mm located on the trunk or extremities:

First-line treatment:

Curettage and Electrodesiccation (C&E).

- Is fast and easily performed.
- Does not allow histologic confirmation of tumor removal.
- Is highly operator dependent (requires a lot of experience).
- Scars are visible: a round, hypopigmented scar.

Second-line treatment:

Topical imiquimod, topical fluorouracil, or surgical excision.

RECONSTRUCTION

The surgical defects are immediately repaired after surgery either by various techniques, such as: side-side closure, using adjacent tissue flaps, skin grafts, or distant tissue flaps. If it is done correctly, and there is not a secondary infection or dehiscence, wound healing would be completed within one to two weeks.^{5,6}



FIGURE 2. Hyperhemorrhagic plaque with rounded edges and telangiectasias. Moderate risk injury.⁷



FIGURE 3. Recurrent BCC tumor in right nasolabial fold.²



FIGURE 4. Nodule-ulcerative BCC tumor in the periauricular region with translucent edges.⁷

In order to choose the type of several factors must be considered: size, depth, location of the defect; the availability and laxity of nearby tissue. Also, the patients have to express their preference with the clinician advise.

Depending on the size of the defect and the invasion of surrounding tissues, reconstructive techniques may include:

- Linear closure: in cheek, lip and forehead areas (Fig. 2).
- Rearrangement of locoregional tissue (Fig. 3, Fig. 4).
- Skin graft (Fig. 3, Fig. 4).

The closures could distort the topography of the tissue, altering the location of the residual tumor seeds and preventing the formation of adequate margins. It is of utmost importance that the linear seals are properly oriented to avoid inappropriate and unsightly retraction.

If nose reconstruction is required for large and complex defects, the gold standard is the forehead flap. This will provide the nose with coverage, lining, and support (cartilage graft will be applied if necessary).

For large cheek defects (> 2 cm), where direct closure is not possible, "cut as you go" cervical advancement grafts will be considered^{6,7}

PREVENTION

Primary prevention

It is important to promote and apply preventive measures in the population to decrease the risk of basal cell carcinoma, since although it can be avoided, its incidence worldwide is increasing.⁸

To prevent it is necessary to take into account the following:

- Use of broad-spectrum FPS sun-screen.
- Avoid sun exposure (10 am-16pm).
- Use of protective clothing: long sleeves, wide-brimmed hats, sunglasses, pants.

- Avoid using tanning beds.
- Vitamin B3 / Oral nicotinamide consumption.⁹

Secondary Prevention

- Dermatological examination

FOLLOW- UP AND PROGNOSIS

The established follow-up depends on the clinical scenario, but patients should be evaluated minimum every three to six months for the first two years after the initial treatment and then once or twice per year.¹⁰

The prognosis for most patients with primary BCC is excellent if it is treated early.

These tumors are frequently slow-growing and metastasis is not very common (0.0029 and 0.55 percent). The recurrences are evident within the first two years (50 percent), two-thirds within three years, 80 percent within five years, and 20 percent between 5 and 10 years after initial treatment.^{11,12}

Unfortunately, these cancers can result in significant morbidity, as they are capable of causing considerable disfigurement by locally destroying skin, cartilage, and even bone; creating unfavorable results for the aesthetics and appearance of the patient.

Untreated advanced lesions generally ulcerate, creating problems in wound care.

CONCLUSION

It is important to promote and apply preventive measures in the population to decrease the risk of basal cell carcinoma, since although it can be avoided, its incidence worldwide is increasing.

Some of the factors that influence decision-making about treatment of BCC are: tumor morphology and location, presence or absence of aggressive clinical and pathological features, morbidity of late additional surgery, patient tolerance, and preference.

If the tumor was incompletely removed, it is very important to establish a clear and complete discussion of the risks and benefits of treatment with patients, due to the high risk of recurrence of the lesion.

Close follow-up is required every six months for the first year after treatment and then once a year.

The injuries usually are presented in the face and can compromise the patient's daily life due to its aesthetic involvement, a certified plastic surgeon can offer optimal treatments for each case.

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to acknowledge my parents for their support.

REFERENCIAS

- ¹Saúl A. Lecciones de dermatología. 16th ed. Mexico City: McGraw-Hill Interamericana; 2015.
- ²Connolly KL, Nehal KS, Disa JJ. Evidence-Based Medicine: Cutaneous Facial Malignancies: Nonmelanoma Skin Cancer. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(1):181e–90e.
- ³Basal cell carcinoma [Internet]. Clinicalkey.es. 2018 [cited 25 April 2020]. Available at: https://www.clinicalkey.es/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-3ba2459c-e37b-4ecd-a968-70ac093f9f11?scrollTo=%23inline-reference-8
- ⁴Kelleners-Smeets NWJ, Mosterd K, Nelemans PJ. Treatment of Low-Risk Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):539–40.
- ⁵Williams HC, Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, Colver GB, Perkins W, et al. Surgery Versus 5% Imiquimod for Nodular and Superficial Basal Cell Carcinoma: 5-Year Results of the SINS Randomized Controlled Trial. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):614–9.
- ⁶Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Giordano CN, Barker CA, Mori S, et al. Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):321–39.
- ⁷Bolognia J, Schaffer J, Duncan K, Ko C. *Dermatology Essentials*. 3rd ed. New Heaven, USA: Elsevier; 2014.
- ⁸Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR. What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Oct;126(4):1222–31.
- ⁹Mendez BM, Thornton JF. Reply: current basal and squamous cell skin cancer management. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(3):521e–2e.
- ¹⁰Müller CSL. Histology of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014;810:141–59.
- ¹¹Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14:574.
- ¹²Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al. Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:321.

AUTORA: Ana Sotelo Reza

Así como existen bancos de sangre, parece hasta cierto punto evidente que existan bancos de cerebros; sin embargo, ¿alguna vez hemos escuchado ellos? ¿sabemos que hacen?

¿Qué son los bancos de cerebros?

Son biobancos o biorepositorios, es decir, instalaciones que recolectan, catalogan y almacenan muestras de material biológico con fines de investigación. En este caso, el tejido que se conserva es del sistema nervioso central e incluye cerebros enteros, muestras en parafina, biopsias cerebrales y de médula espinal, así como líquido cerebroespinal.

¿Cuál es su propósito?

En pocas palabras, tener tejido cerebral de alta calidad disponible para aquellas investigaciones que lo requieran para su estudio. Se espera que con este tipo de biorepositorios exista un suministro suficiente de tejido nervioso para extender la investigación en el campo de la neurología, especialmente en padecimientos como el Alzheimer, Parkinson o la esclerosis lateral amiotrófica, y en el desarrollo de métodos diagnósticos viables en vida.



¿Y en México?

La base de datos Alzforum, únicamente reconoce un banco nacional de cerebros en el Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional; sin embargo, la UNAM recientemente anunció el inicio de actividades en su denominado BioBanco Nacional de Demencias.

¿Ya los conocías?

¿No? No te preocupes, en una encuesta realizada a 100 pacientes de una clínica comunitaria en España, únicamente el 32%, es decir, un tercio de la muestra, conocía acerca de los bancos de cerebros. Por lo tanto, la difusión de estos centros es fundamental ya que su funcionamiento depende de los donantes inscritos en programas de donación de cerebro ante-mortem.

REFERENCIAS

- Akinyemi R, Salami A, Akinyemi J. et al. Brain Banking in Low- and Middle- Income Countries: Raison D'être for the Ibadan Brain Ageing, Dementia And Neurodegeneration (IBADAN) Brain Bank Project. *Brain Res Bull.* [Internet] 2018. [Consultado 14 Nov. 2020]; 145:136-141. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30149197/>
- Alzforum. Search Brain Banks. [Internet]. [Consultado 14 Nov. 2020] Disponible en: <https://www.alzforum.org/brain-banks#brain-search>
- Faye A, Emanuele T, Medici V, et al. From brain collections to modern brain banks: A historical perspective. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions.* [Internet] 2019. [Consultado 14 Nov. 2020]; 52-60. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2352873718300830?token=16BE31E348AF45EFAEA6549AB3E7666BE2EB25B96E744E1E452FBA308B0566724522EBF452C4A3526D1BD0FCB8786C87>
- Lozano M, Bueno S, Morato F, et al. Brain Banks. Do our patients know about them? *Neurología.* [Internet] 2013. [Consultado 14 Nov. 2020]; 28 (6): 379-385. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-english-edition-495-pdf-S2173580813000886>
- Mendez E. Crean en México el primer Banco de Cerebros. [Internet]. Ciudad de México. Excelsior. 12 de noviembre de 2020. [Consultado 14 Nov. 2020] Disponible en: <https://www.excelsior.com.mx/nacional/crean-en-mexico-el-primer-banco-de-cerebros/1416548>
- National Cancer Institute. Biorepository. [Internet]. [Consultado 14 Nov. 2020] Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/biorepository>
- Science alert. Welcome to The World's Largest Brain Bank. [Internet]. [Consultado 14 Nov. 2020] Disponible en: <https://www.sciencealert.com/welcome-to-the-world-s-largest-brain-bank>

10 MITOS Y REALIDAD QUE DEBES SABER SOBRE EPILEPSIA

AUTOR: Karla Nahomi López Hernández, Montserrat Martínez Guerrero

¿SABÍAS QUÉ...?

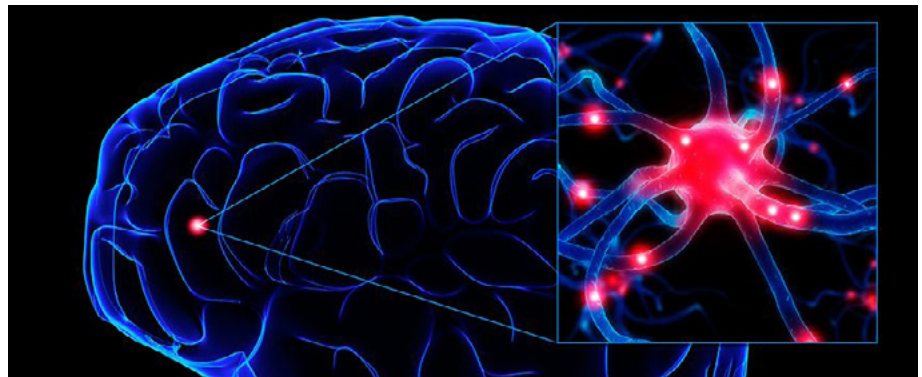
Algunas personas famosas que han tenido epilepsia incluyen al emperador romano Julio César y al pintor Vincent Van Gogh.

La epilepsia es una afección neurológica, es decir, afecta al cerebro. Esta se describe como la tendencia a tener convulsiones repetidas que comienzan en la zona del cerebro y generalmente solo se diagnostica después de que la persona ha tenido más de una convulsión.

Esta afección a menudo se malinterpreta con diferentes hechos y mitos a pesar de que más de 500,000 personas en Reino Unido tienen epilepsia. El objetivo es dar a conocer algunos de ellos para disipar los tantos mitos que existen y aportar información sobre las convulsiones.

Mito 1: Las luces intermitentes provocan convulsiones a todas las personas que sufren epilepsia.

Hecho: Alrededor de 1 de cada 100 personas tiene epilepsia, y aproximadamente el 3% de ellas padecen epilepsia fotosensible. Este tipo de epilepsia es más común en niños y jóvenes y se diagnostica con menos frecuencia después de los 20 años. Los desencadenantes de



la epilepsia difieren de persona a persona, sin embargo, los más comunes incluyen la falta de sueño, estrés y alcohol.

Mito 2: Cuando se tiene epilepsia, se sufren convulsiones (sacudes y tirones)

Hecho: No todas las convulsiones significan que la persona se sacude convulsivamente, y tampoco una persona siempre está inconsciente durante una convulsión. Existe toda una variedad de convulsiones que tienen diferentes efectos y pueden afectar a cada persona de una manera diferente.

Mito 3: Debe introducir algo a la fuerza en la boca de la persona que esté sufriendo una convulsión.

Hecho: En absoluto no, esa es una manera de picar dientes, perforar encías o incluso romperle la mandíbula. Cuando se observe a alguna persona que esté sufriendo una convulsión, simplemente gire suavemente a la persona hacia un

lado y coloque algo suave debajo de su cabeza para poder protegerlo de posibles lesiones.

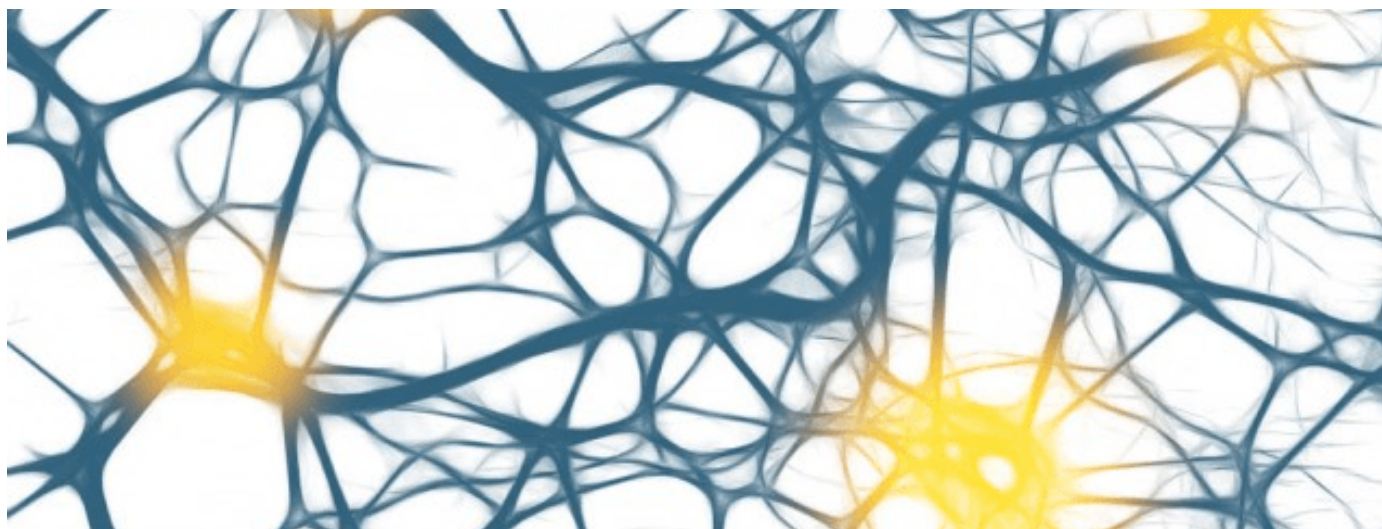
Mito 4: Con la medicación actual, la epilepsia es en gran parte un problema resuelto.

Hecho: La epilepsia es un problema médico crónico que para muchas personas puede ser tratado con éxito. Sin embargo, el tratamiento no funciona para todos y existe la necesidad de más investigación.

Mito 5: Los únicos efectos secundarios tras una convulsión son el cansancio y confusión.

Hecho: La epilepsia puede afectar a las personas de diferentes maneras. Algunas personas pueden tener problemas con el sueño, memoria y en algunas otras, la epilepsia puede afectar su salud mental.

Mito 6: El aura es un síntoma de advertencia de una crisis epiléptica.



Hecho: La nueva nomenclatura establece que el término aura pasa a ser obsoleto ya que estos síntomas que aparentemente le avisan al paciente que pronto ocurrirá una crisis, ahora son considerados como síntomas propios del evento epiléptico.

Mito 7: La epilepsia es considerada una enfermedad mental.

Hecho: Esto es más bien una confusión en el uso de terminología. La epilepsia es una patología neurológica debido a que ocasiona problemas a nivel del sistema nervioso central y periférico. Por el contrario, al hablar de una enfermedad mental se hace referencia a un trastorno psiquiátrico en el que las alteraciones son a nivel del estado de ánimo, el pensamiento y el comportamiento. Estos son de etiología multifactorial como el desajuste en los niveles de neurotransmisores - por sólo mencionar un ejemplo.

Mito 8: Es imposible para una persona con epilepsia seguir con una vida normal

Hecho: Si se hace un diagnóstico oportuno y se maneja adecuadamente al paciente, es posible tener un buen control de la enfermedad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que es posible que un 70% de las personas con epilepsia pueden vivir sin convulsiones.

Mito 9: Toda convulsión es sinónimo de epilepsia.

Hecho: Para poder realizar el diagnóstico formal de epilepsia, la OMS establece que deben ocurrir dos o más convulsiones no provocadas. Esto significa que si una persona se convulsiona una única vez, no puede llamarse epiléptico pues puede ocurrir de manera aislada por múltiples factores como desbalances electrolíticos, deshidratación, etc.

Mito 10: Se trata de una afección únicamente pediátrica

Hecho: Cualquier persona puede desarrollar epilepsia a lo largo de su vida. Esto depende múltiples como la presencia de malformaciones cerebrales, patologías metabólicas, entre otras. Lo que sí es cierto, es que existen dos grupos etarios en los que se presenta más frecuentemente la epilepsia y estos son los niños y los adultos mayores.

REFERENCIAS

- Epilepsy society. (2018). Epilepsy facts and myths. Consultado el 15/11/2020 en <https://epilepsysociety.org.uk/facts-and-statistics>
- Epilepsy Canada. (2016). Myths and Misconceptions about Epilepsy. Consultado el 15/11/2020 en <https://www.epilepsy.ca/myths-misconceptions.html>
- Organización Mundial de la Salud. (2019, 20 junio). Epilepsia. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y.-H., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512-521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>

CONTENIDO DIVERSO

LAS 10 PANDEMIAS Y EPIDEMIAS MÁS LETALES EN LA HISTORIA DE LA HUMANIDAD

AUTOR: Karla Nahomi López Hernández, Montserrat Martínez Guerrero

A lo largo de la historia de la humanidad, hemos presenciado múltiples pandemias que han cobrado millones de vidas humanas; una de ellas dio muerte a $\frac{1}{4}$ de la población mundial en el siglo XIV, dejando a su paso caos total en todas las esferas de la vida. A continuación, te presentamos cuáles han sido las pandemias más mortíferas de la historia, así como valiosa información sobre ellas que no te puedes perder.

1. VIRUELA (GLOBALMENTE)

- **Número de muertes:** más de 300 millones.
- **Microorganismo causante:** Variola virus.
- **Fuente de contagio:** contacto directo o indirecto.
- **Año(s) de aparición:** Incierto, su primera descripción a detalle ocurrió en el siglo X (De variolis et morbillis commentarius).



- **País o continente de aparición:** primera epidemia se registró en la guerra entre egipcios e hititas en el 1350 a.C.
- **Síntomas asociados:** fiebre, letargo, dolor de cabeza, malestar general y erupciones en la piel.



2. PESTE BUBÓNICA (PESTE NEGRA)

- **Número de muertes:** 200 millones
- **Microorganismo causante:** Yersinia pestis.
- **Fuente de contagio:** Picadura de pulga (Xenopsylla cheopis)
- **Año(s) de aparición:** 1347 - 1353.
- **País o continente de aparición:** Asia
- **Síntomas asociados:** Fiebre, cefalea, vómito, linfadenopatía, hemorragias internas, bubones en cuello, axilas, brazos o piernas, necrosis acral.

3. PANDEMIA DE GRIPE DE 1918 (GRIPE ESPAÑOLA)

- **Número de muertes:** 50 millones.
- **Microorganismo causante:** Influenzavirus A subtipo H1N1.
- **Fuente de contagio:** Gotitas respiratorias.
- **Año(s) de aparición:** 1918-1920.
- **País o continente de aparición:** Estados Unidos (Kansas).
- **Síntomas asociados:** Fiebre, otalgia, astenia, diarrea y vómito. La neumonía fue la principal complicación.

4. PLAGA DE JUSTINIANO

- **Número de muertes:** 30 a 50 millones
- **Microorganismo causante:** Yersinia Pestis
- **Fuente de contagio:** Picadura de pulga.
- **Año(s) de aparición:** 541 -542 d.C.
- **País o continente de aparición:** Egipto (Pelusium).
- **Síntomas asociados:** bubones, ojos sanguinolentos, fiebre, y pústulas.

5. VIH/SIDA

- **Número de muertes:** 32 millones hasta ahora.
- **Microorganismo causante:** Virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- **Fuente de contagio:** A través del contacto con líquidos corporales de una persona infectada (sangre, semen, líquido preseminal, secreciones rectales, secreciones vaginales y leche materna). Contacto sexual de riesgo.
- **Año(s) de aparición:** 1981 - presente
- **País o continente de aparición:** África.
- **Síntomas asociados:** Primarios (Fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, odinofagia, linfadenopatía, tos, pérdida de peso, diarrea, diaforesis nocturna) y tardíos (aftas, infecciones micóticas, enfermedad pélvica inflamatoria crónica, infecciones graves recurrentes, cansancio persistente, mareos y aturdimiento).



6. COCOLIZTLI

- **Número de muertes:** 5 a 15 millones.
- **Microorganismo causante:** Salmonella enterica.
- **Fuente de contagio:** A través de agua y comida contaminada.
- **Año(s) de aparición:** 1545 - 1550.
- **País o continente de aparición:** México
- **Síntomas asociados:** Fiebre, epigastalgia, diarrea y hemorragias.

7. LA TERCERA PANDEMIA DE PESTE (PESTE CHINA)

- **Número de muertes:** 12 millones
- **Microorganismo causante:** Yersinia pestis
- **Fuente de contagio:** Picadura de pulga
- **Año(s) de aparición:** 1855
- **País o continente de aparición:** China
- **Síntomas asociados:** fiebre, cefalea, vómitos, hemorragias internas, linfadenopatia, bubones en cuello, axilas, brazos o piernas.

8. PESTE ANTONINA

- **Número de muertes:** 5 millones
- **Microorganismo causante:** Varíola virus
- **Fuente de contagio:** contacto directo o indirecto.
- **Año(s) de aparición:** 165 - 180 d.C
- **País o continente de aparición:** Europa, oeste de Asia y norte de África

ca

- **Síntomas asociados:** fiebre, diarrea, faringitis y erupciones en la piel.

9. VIRUELA (MÉXICO)

- **Número de muertes:** 2 a 3,5 millones.
- **Microorganismo causante:** Variola virus.
- **Fuente de contagio:** contacto directo o indirecto.

- **Año(s) de aparición:** 1520
- **País o continente de aparición:** México (Veracruz)
- **Síntomas asociados:** fiebre, letargo, dolor de cabeza, malestar general y erupciones en la piel.

10. CÓLERA

- **Número de muertes:** más de 3 millones
- **Microorganismo causante:** Vibrio cholerae.
- **Fuente de contagio:** agua o alimentos contaminados.
- **Año(s) de aparición:** 1817 (primera pandemia de cólera). Hasta la actualidad la humanidad ya pasó por 7 pandemias de Cólera.
- **País o continente de aparición:** Asia
- **Síntomas asociados:** diarrea (aspecto similar al "agua de arroz"), vómitos, letargo y deshidratación grave.



REFERENCIAS

- Castañeda Gullot, C., & Ramos Serpa, G. (2020). Principales pandemias en la historia de la humanidad. *Revista Cubana de Pediatría*, 92.
- Spinney, L. (2017). *Pale rider: The Spanish flu of 1918 and how it changed the world*. PublicAffairs.
- Sáez, A. (2016). La peste Antonina: una peste global en el siglo II dC. *Revista chilena de infectología*, 33(2), 218-221.
- Sabbatani, S., Manfredi, R., & Fiorino, S. (2012). The Justinian plague (part one). *Le infezioni in medicina*, 20(2), 125-139.
- González Valdés, L. M., Casanova Moreno, M. D. L. C., & Pérez Labrador, J. (2011). Cólera: historia y actualidad. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 15(4), 280-294.
- Díaz, O. (2011). La viruela y el hombre. Más allá del humanismo médico. *Dendra médica: revista de humanidades*, 10(1), 21-39.
- Lamotte Castillo, J. A. (2004). *Infección-enfermedad por VIH/SIDA*. Medisan.
- Benedictow, O. J., & Benedictow, O. L. (2004). *The Black Death, 1346-1353: the complete history*. Boydell & Brewer.
- Malvido, E., & Viesca, C. (1985). La epidemia de cocoliztli de 1576. *Historias México*, DF, 11, 27-33.

LA CIENCIA DEL SUEÑO, ¿SABES QUÉ PASA CUANDO DUERMES?

AUTOR: Montserrat Martínez Guerrero, Karla Nahomi López Hernández

Antes de la década de 1950, se creía que durante el sueño nuestro cuerpo y cerebro estaban "inactivos". Sin embargo, resulta que es el momento en el que el cerebro se involucra en diferentes actividades fisiológicas que están relacionadas con la calidad de vida de la persona. Por lo tanto, es importante que se conozca qué sucede mientras dormimos y el porqué el dormir ayuda a nuestra salud física y mental.



1. HORMONA ANTIDIURÉTICA (ADH) AYUDA A NO TENER QUE IR AL BAÑO

Gracias a la hormona antidiurética liberada por el cerebro bajo un ritmo circadiano, es que se puede apagar la necesidad de orinar con tanta frecuencia. Normalmente, la cantidad de hormona antidiurética es mayor durante la noche, lo que ayuda a prevenir la micción. Sin embargo, si los niveles ADH permanecen bajos, el cuerpo producirá grandes, siendo más probable que orine durante la noche. En los niños, algunas veces el sistema hormonal se desarrolla lentamente y previene el aumento normal de la hormona antidiurética durante la noche. Por lo tanto, esto puede aumentar la enuresis (emisión repetida de orina de manera involuntaria) nocturna, que con el tiempo suele mejorar por sí solo.

2. CEREBRO CLASIFICA Y PROCESA LA INFORMACIÓN

Mientras duermes tu cerebro sigue funcionando, se encarga de clasificar y almacenar información del día, lo cual que sirve para crear recuerdos a largo plazo. La teoría de la plasticidad cerebral dice que el sueño es realmente necesario para la función cerebral, es

decir, permite que las neuronas se reorganicen.

Al momento de dormir, el sistema linfático (eliminación de desechos) del cerebro elimina los desechos del sistema nervioso central que se acumulan durante el día, permitiendo de esta manera que el cerebro funcione bien al despertar. Así mismo, investigaciones han sugerido que el sueño contribuye en la memoria, al convertir recuerdos de corto plazo a recuerdos de largo plazo, así como borrar u olvidar información innecesaria.

3. REGULACIÓN EN PRODUCCIÓN DE ALGUNAS HORMONAS

El sueño y el ritmo circadiano juegan un papel importante en la regulación de la producción de ciertas hormonas como:

- **Melatonina:** ayuda a promover el sueño
- **Hormona del crecimiento:** favorece el desarrollo óseo y muscular
- **Cortisol:** es parte del sistema de respuesta al estrés del cuerpo
- **Leptina y grelina:** ayudan a controlar el apetito

De igual forma, el sueño está relacionado con la función adecuada de una hormona importante, que es la insulina. Esta hormona ayuda a las células a utilizar la glucosa para obtener energía. Sin embargo, en la resistencia a la insulina, las células no responden bien a esta, lo que puede provocar altos niveles de glucosa en sangre, y finalmente diabetes tipo 2. Por lo tanto, el sueño nos puede proteger contra la resistencia a insulina, pues mantiene las células sanas para que puedan absorber de manera adecuada la glucosa.

4. SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO RELAJADO

El sistema nervioso simpático, el cual controla la respuesta de lucha o huida, tiene la oportunidad de mantenerse relajado. Estudios han demostrado que cuando nos privamos del sueño, aumenta la actividad del sistema simpático, lo que de igual forma se refleja en un aumento de la presión arterial. Científicos creen que el sueño favorece la salud del corazón, pues hay un vínculo entre enfermedades cardíacas



y falta de sueño. El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) reporta que el adulto promedio necesita 7 horas de sueño, tener menos horas de manera regular puede contribuir a problemas de salud, como la del corazón. La falta de sueño se asocia a factores de riesgo para enfermedad cardíaca como:

- Presión arterial alta
- Aumento de actividad simpática
- Niveles elevados de cortisol
- Aumento de peso

5. SISTEMA INMUNOLÓGICO LIBERA CITOCINAS PARA INFLAMACIÓN

El sistema inmunológico libera un tipo de proteínas llamadas citocinas. Para lo cual, si te encuentras enfermo o lesionado, estas citocinas producidas pueden combatir a la inflamación. Y si no dormimos lo suficiente, nuestro sistema inmunológico puede no funcionar de la mejor manera. Se ha demostrado que la falta de sueño puede inhibir la respuesta inmunitaria, haciendo a la persona susceptible a gérmenes.

Se producen ciertos anticuerpos y células inmunes, las cuales previenen las enfermedades al destruir gérmenes dañinos. Por tal razón, es de suma importancia dormir cuando estás enfermo o estresado, pues es cuando nuestro cuerpo necesita aún más células inmunes y proteínas.

6. REFORZAMIENTO DE LA MEMORIA

El cerebro es un órgano plástico cuya neuroplasticidad depende de varios factores incluyendo la cantidad y calidad de horas que un individuo duerme en total. Diferentes estudios han descrito que mientras se está dormido ocurre una consolidación de la información a nivel neuronal, específicamente en áreas como el hipocampo y los circuitos corticales. El hipocampo es una zona rica en presencia de células pluripotenciales que proporciona un ambiente idóneo para la neurogénesis; este último proceso se ve afectado por la falta de sueño. Otra región vinculada con el almacenamiento de información utilizada para la consolidación de la memoria a largo plazo

es la corteza prefrontal, que también está involucrada con la memoria de tipo semántica. Sin embargo, la fisiología exacta de cómo es que el sueño favorece específicamente el reforzamiento de la memoria sigue siendo un objeto de estudio.

7. SUCEDEN CAMBIOS EN LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL ENCÉFALO

Gracias a herramientas como el electroencefalograma se ha observado que la actividad eléctrica cerebral está organizada en ciclos organizados y recurrentes. Existen 2 fases: el sueño de movimientos oculares rápidos - REM, por sus siglas en inglés - y sueño no REM.

La primera, se caracteriza por inactividad muscular mientras que en la segunda se incrementa la actividad eléctrica a nivel del hipocampo, relacionado con la memoria y el aprendizaje.

Dentro de las fases previamente descritas se han identificado un total de 5 etapas caracterizadas por cambios tanto en la frecuencia como en la amplitud del potencial de acción emitido. La primera etapa es la más corta y consiste en la transición entre vigilia y sueño, posee ondas alfa que varían entre los 8 y 13 Hz de frecuencia. En la etapa II la persona experimenta un sueño ligero con ondas lentas y preservación regular de las funciones vegetativas. Durante las etapas III y IV el sueño pasa a ser un estado más lento y profundo. Finalmente, en la etapa V se observan ondas de alta frecuencia y baja amplitud.

8. DESCENSO EN LA ACTIVIDAD CARDÍACA

Al dormir, disminuye la presión sanguínea así como la frecuencia cardíaca durante el sueño de onda lenta debido a impulsos parasimpáticos que se activan periódicamente durante el sueño REM. Dichos cambios se ven reflejados en un descenso en la frecuencia cardíaca; a lo largo del día esta fluctúa entre los 60 y 100 latidos

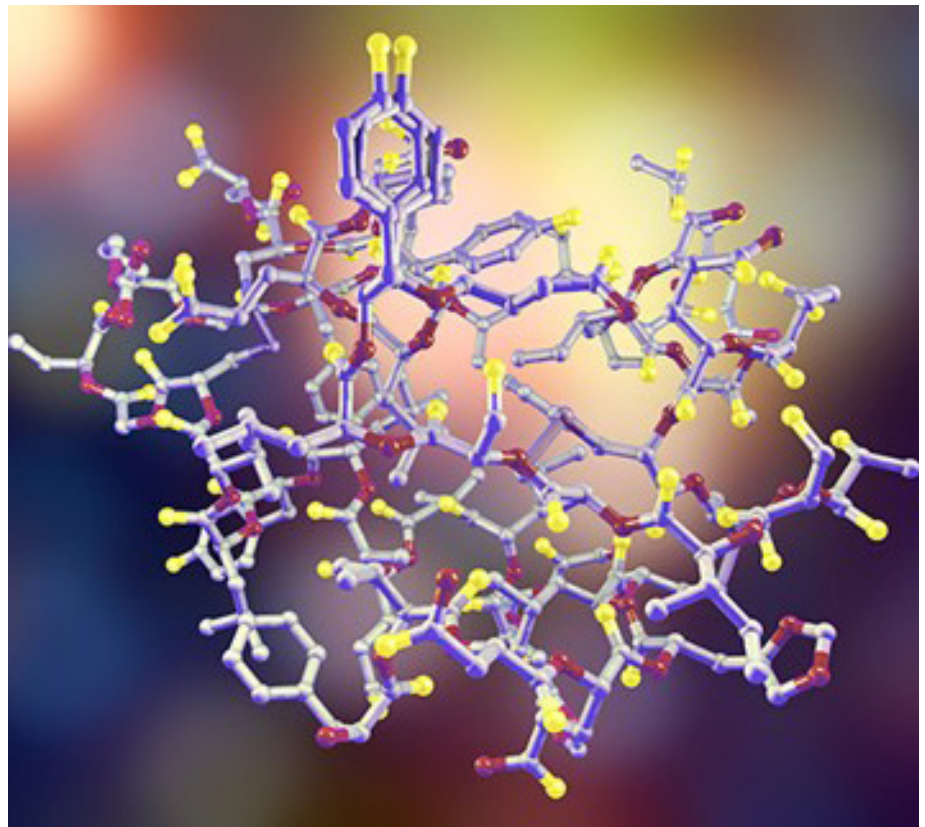
por minuto en base al grado de actividad física que se esté llevando a cabo. Ahora bien, en personas sanas estos valores llegan a ser de 50 latidos por minuto mientras duermen, lo que representa una baja del 8% en comparación a la actividad basal del corazón durante la vigilia con la finalidad de ahorrar energía al encontrarse en un estado alto de reposo.

9. FLUCTUACIONES EN EL NIVEL DE METABOLISMO CEREBRAL

Durante la etapa No REM del sueño la actividad metabólica global del encéfalo disminuye notoriamente. Posteriormente, se reactiva en la fase REM. Esta baja en la tasa de metabolismo está estrechamente relacionada con el punto anterior ya que la actividad general del cuerpo se encuentra considerablemente reducida durante el sueño puesto que se trata de un estado refractario y de reposo así que automáticamente se recurre a un ahorro energético de aproximadamente un 27% en cuanto a la actividad de un individuo en su vida vespertina.

10. ACTIVACIÓN DE LOS SISTEMAS DOPAMINÉRGICOS

Esto sucede a nivel frontal durante la ensoñación por lo que se llega a la conclusión de que los sueños expresan deseos e impulsos latentes del individuo. Además, se ha puesto la mirada sobre una posible relación de la interacción entre dopamina y noradrenalina



para la producción de melatonina, hormona reguladora del sueño producida en la glándula pineal. Por el momento, se continúan llevando a cabo experimentos - principalmente con ratones - para tratar de comprender a detalle dicho fenómeno pues se ha observado que al disminuir los niveles de dopamina es estos roedores les es más complicado conciliar y mantener un estado de sueño reparador pero a la fecha no se conoce a ciencia cierta una descripción fisiológica exhaustiva al respecto.

REFERENCIAS

- Kirsh, D. (2021). Stages and architecture of normal sleep. Consultado el 12/02/2021 en: https://www.uptodate.com/contents/stages-and-architecture-of-normal-sleep?search=etapas%20del%20sue%C3%B1o&source=search_result&selectedTitle=1~136&usage_type=default&display_rank=1
- Queensland Health. (2020). 7 amazing things that happen while you sleep. Consultado el 10/02/2021 en <https://www.health.qld.gov.au/news-events/news/7-amazing-things-that-happen-to-your-body-while-you-sleep#:~:text=While%20asleep%2C%20you%20cycle%20through,meaning%20you%20can't%20move.>
- Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (2019). Adams and Victor's Principles of Neurology 11th Edition (English Edition) (11.a ed.). McGraw-Hill Education / Medical. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2942§ionid=247162201#248871158>
- Callender, E. (2020). What happens when you sleep?: Sleep Foundation. Consultado el 13/02/2021 en <https://www.sleepfoundation.org/how-sleep-works/what-happens-when-you-sleep>
- Healthline. (s.f.). What is the purpose of sleep?. Consultado el 19/02/2021 en <https://www.healthline.com/health/why-do-we-sleep>

CONTENIDO
DIVERSO

OTRO PANORAMA ACERCA DE LA VACUNACIÓN CONTRA COVID-19

Entrevista con el médico neumólogo Rafael Francisco Páramo Arroyo y el médico infectólogo Miguel Martín Romero Domínguez

AUTOR: Daniela Rivera Larios


Dr. Rafael Páramo

Especialista en neumología

Hospital H+

Atención a pacientes con COVID-19

Investigación en el CECLIQ

1. Podría mencionarnos la importancia de la vacunación para COVID-19.

La inmunización activa es primordial para el control de las enfermedades infecciosas; ante el SARS-CoV2 la vacunación es prioritaria para alcanzar el objetivo de protección a la población disminuyendo el riesgo asociado a la enfermedad impactando en el número de enfermos y el riesgo potencial que supone dicha enfermedad.

2. ¿Cuáles son los efectos adversos que una persona podría presentar ante la vacunación para COVID-19?

El rango de efectos colaterales de toda inmunización basada en virus oscila desde reacciones locales (dolor y edema) hasta sistémicas leves (cefaleas, fiebre, mialgias, cuadro de coriza) o graves (reacción anafiláctica). Las diferentes vacunas disponibles para la inmunización del SARS-CoV2 tienen un rango de incidencia de efectos colaterales similar a otras vacunas, por lo que su aplicación debe realizarse en la población general con un rango de seguridad muy alto.

3. ¿Cómo es que lograron desarrollar tan rápido la vacuna, y cómo se logró comprobar su eficacia en un lapso tan breve de tiempo?

El desarrollo de vacunas no se logra sin un proceso previo de estudio y perfeccionamiento de técnicas microbiológicas y virologías que le lleva muchos años atrás. Ello permitió que en un tiempo récord con el apoyo multinacional y de la industria farmacéutica se pudiera perfeccionar las vacunas para SARS-CoV2 que son resultado de años de investigación, no sólo de unos cuantos meses como se cree que ha sido.

4. Con base en su conocimiento, ¿existe algún fármaco autorizado, además de la vacuna, que realmente prevenga el COVID-19?

No existe, hasta el momento, ninguna evidencia de que algún fármaco (antiviral, antibiótico, vitamina, inmunomodulador) tenga efectos profilácticos, terapéuticos sobre SARS-CoV2. Ello incluye al dióxido de cloro, del cual no existe evidencia alguna de su utilidad.

5. En su opinión, ¿la inmunidad en rebaño se alcanzará pronto?

Sí, pero depende de la disponibilidad de las vacunas y la oportunidad de acceso a las mismas, además de que el comportamiento epidemiológico extenso de los casos infectados por virus circulante ha sido de amplia y rápida difusión, lo que supone una respuesta inmune protectora en un porcentaje cada vez mayor de la población.

Correo electrónico: daniela.rivera50@anahuac.mx


Dr. Miguel Romero
Especialista en infectología
Hospital Star médica
Atención a pacientes con COVID-19
1. Podría mencionarnos la importancia de la vacunación para COVID-19.

Muy importante, ya que es la única medida que reducirá la pandemia.

2. ¿Cuáles son los efectos adversos que una persona podría presentar ante la vacunación para COVID-19?

Leves; dolor, irritación y fiebre.

3. ¿Cómo es que lograron desarrollar tan rápido la vacuna, y cómo se logró comprobar su eficacia en un lapso tan breve de tiempo?

Con dinero, eso es lo más importante para que una línea de investigación avance rápido.

4. Con base en su conocimiento, ¿existe algún fármaco autorizado, además de la vacuna, que realmente prevenga el COVID-19?

De momento solo las vacunas.

5. En su opinión, ¿la inmunidad en rebaño se alcanzará pronto?

Depende del país, en países del primer mundo con pocos habitantes pronto, en México falta mucho.



COMPARANDO LAS VACUNAS DE COVID-19

TIPOS DE VACUNAS

Las vacunas ARNm funcionan bajo un mecanismo por el cual el ARNm produce la proteína Spike y las células del sistema inmunológico reconocen dicha proteína. Una vez identificada, las células producen una porción de proteína sobre las células infectadas, generando instrucciones de que dichas superficies representan un agente extraño, para finalmente eliminarlas y producir anticuerpos.

Las vacunas de vectores virales funcionan bajo un mecanismo por el cual se introduce una versión modificada de otro virus (antígeno del vector), y las células del sistema inmunológico despliegan la proteína Spike sobre la superficie celular, para ser reconocida, y finalmente ser eliminado y producir anticuerpos contra él.

DIFERENTES VACUNAS

Pfizer-BioNTech

- **Nombre:** BNT162b2
- **Tipo de vacuna:** ARNm
- **Dosis:** 2 dosis con 21 días de diferencia
- **Autorizada:** por la FDA para individuos de 16 años o mayores.
- **Eficacia:** 95%
- **Efectos secundarios:** dolor en el sitio de inyección, cansancio, cefalea, mialgia, escalofríos, dolor articular, fiebre.
- **Precio:** 19.50 dólares.

Moderna

- **Nombre:** mRNA-1273
- **Tipo de vacuna:** ARNm
- **Dosis:** 2 dosis con 28 días de diferencia
- **Autorizada:** por la FDA para individuos de 18 años o mayores.
- **Eficacia:** 94.1%
- **Efectos secundarios:** dolor en el sitio de inyección, cansancio, cefalea, mialgia, escalofríos, dolor articular, inflamación de los nódulos linfáticos en el mismo brazo de la inyección, náusea, vómito, fiebre.
- **Precio:** 25 dólares.

Sputnik V

- **Nombre:** Gam-COVID-Vac
- **Tipo de vacuna:** vector adenoviral
- **Dosis:** 2 dosis
- **Eficacia:** 91.6%
- **Efectos secundarios:** fiebre, cefalea, mialgia, alergia, somnolencia, reacción local en el sitio de inyección, síntomas gastrointestinales.
- **Precio:** 10 dólares.

REFERENCIAS

- Aguirre, A. 2021. ¿Vacunas a cualquier costo?. [online] El Economista. Available at: <<https://www.eleconomista.com.mx/opinion/Vacunas-a-cualquier-costo-20210124-0070.html>> [Accessed: 18 February 2021].
- Centers for Disease Control and Prevention. 2021. Diferentes vacunas contra el COVID-19. [online] Available at: <<https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines.html>> [Accessed: 6 February 2021].
- Centers for Disease Control and Prevention. 2021. Información para entender cómo actúan las vacunas de ARNm contra el COVID-19. [online] Available at: <<https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/mrna.html>> [Accessed: 6 February 2021].
- Centers for Disease Control and Prevention. 2021. Información sobre cómo actúan las vacunas de vectores virales contra el COVID-19. [online] Available at: <<https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/viralvector.html>> [Accessed: 6 February 2021].
- Ian, J. and Roy, P. 2021. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. The Lancet, [online] Available at: <<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2900191-4>> [Accessed: 6 February 2021].
- Lecrubier, A. 2021. Vacuna contra COVID-19 de Moderna: eficacia, efectos secundarios. Datos de NEJM. [online] Medscape. Available at: <[https://espanol.medscape.com/verarticulo/5906414#:~:text=La%20vacuna%20ha%20demostrado%20eficacia,seguridad"%2C%20indicaron%20los%20autores.>](https://espanol.medscape.com/verarticulo/5906414#:~:text=La%20vacuna%20ha%20demostrado%20eficacia,seguridad)> [Accessed: 6 February 2021].
- Lecrubier, A. 2021. Vacuna de Pfizer/BioNTech: datos de eficacia y efectos secundarios. [online] Medscape. Available at: <<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5906361?pa=nsY2s2jVFOVpmbAwKsYPhEkPcJWnd%2Ba7fJSessoastgDMCz8x374aYeWiLfBv0mVrJxKJt4DRD8mxYr6kYfOw%3D%3D>> [Accessed: 6 February 2021].
- Sputnik vaccine. 2021. Sobre la vacuna. [online] Available at: <<https://sputnikvaccine.com/esp/about-vaccine/>> [Accessed: 6 February 2021].
- U.S. Food and Drug Administration. 2021. Moderna COVID-19 Vaccine. [online] Available at: <<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccine>> [Accessed: 6 February 2021].
- U.S. Food and Drug Administration. 2021. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. [online] Available at: <<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccine>> [Accessed: 6 February 2021].
- Yaffa, J. 2021. The Sputnik V Vaccine and Russia's Race to Immunity. [online] The New Yorker. Available at: <https://www.newyorker.com/magazine/2021/02/08/the-sputnik-v-vaccine-and-russias-race-to-immunity?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=f170b27727-briefing-dy-20210203&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-f170b27727-44330553> [Accessed: 6 February 2021].



Escuela de
Ciencias de
la Salud

ABRIL, 2021. VOLUMEN 2. NÚMERO 3.