

IMBIOMED
LATINDEX

ISSN: 2007 - 0950

WAXAPA

Año 8. Número 14. Enero-Julio 2016



Revista del Área Académica de Ciencias de la Salud.
Universidad Autónoma de Nayarit.

WAXAPA

WAXAPA, Año 8, No. 14, Ene-Jun 2016, Publicación semestral editada por la Universidad Autónoma de Nayarit. Ciudad de la Cultura s/n, col. Centro Tepic, Nayarit, México. C.P. 63000. Correo electrónico: revistawaxapauan@uan.edu.mx, Director/Editor Dr. en C. Rogelio A Fernández Argüelles. Número de reserva de derechos al uso exclusivo 04-2011-103111253800-102 otorgada por el INADUTOR. ISSN 2007-0950. Impresa en el Taller de Artes Gráficas de la UAN. Ciudad de la Cultura C.P. 63190. Tepic, Nayarit, México.

Los contenidos firmados son responsabilidad de los autores. Se autoriza la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes, siempre y cuando se cite la fuente y no sea con fines de lucro.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT

Directorio Universitario

Jorge Ignacio Peña González
Rector

José Ángel González Rodríguez
Secretario de Rectoría

Magaly Sánchez Medina
Directora Editorial

María Raquel Moya García
Coordinadora del Área de Ciencias de la Salud

WAXAPA

Comité Editorial

María A. Arbesú (Cuba)

Esperanza Barrera (México)

Germán E. Berrios (Perú)

Helena L. Coelho (Brasil)

Jaime de las Heras (España)

Núria Homedes (EEUU)

Enrique E. Huitzil (México)

Álvaro Margolis (Uruguay)

María de J. Medina (México)

Julián Pérez (Cuba)

Ma. Esther Vaillard (México)

Carlos A. Viesca (México)

Directorio Revista

Rogelio A. Fernández Argüelles
Director/Editor

Marta E. Cancino Marentes
Editora Ejecutiva

Pamela S. Rueda Rea
Coeditora

Editores Asociados

Alfredo Díaz Alejandro
Historia y Filosofía de la Salud

Carlos S. Ron Guerrero
Clínica Terapéutica y Farmacología

Saúl H. Aguilar Orozco
Salud Pública y Sistemas de Salud

Norberto Vibanco Pérez
Biomedicina

Jaime F. Gutiérrez Rojo
Educación en Salud

EDITORIAL



La discusión mundial sobre la legalidad del uso recreativo y los beneficios del uso medicinal de la marihuana introduce el tema en una compleja matriz de influencias y determinantes sociales, sanitarias, clínicas, toxicológicas, financieras, agrobiológicas, legales y éticas. Los puntos de vista son variados y frecuentemente opuestos, pero hay certeza global de que la discusión no debe evadirse.

Los gobernantes, legisladores y científicos están tratando de responder preguntas fundamentales antes de tomar decisiones sobre la legalidad del cultivo y utilización de la marihuana y sus derivados.

La decisión no es simple, los intereses son globales y trascendentales: la marihuana, cuyos consumidores sumaron 183 millones en 2014, sigue siendo la droga de consumo más frecuente en el mundo con un valor de mercado de más de 140 mil millones de USD.

La marihuana posee más de 60 fitocannabinoides, pero el más probadamente psicoactivo es el *l*-estereoisómero de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 THC) cuya denominación común internacional (DCI) como fármaco es dronabinol. Esta sustancia tiene una importante actividad antiinflamatoria y analgésica y una potente psicoactividad, base del uso recreacional y principal obstáculo para la aceptación social y legal de la marihuana.

La popularidad de la marihuana como droga recreativa se debe a su capacidad de alterar la percepción sensorial y causar elevación del ánimo y euforia. Sin embargo, la capacidad de producir efectos medicinales no relacionados con sus propiedades psicoactivas ha sido reconocida desde el tercer milenio antes de Cristo; los textos chinos describen su utilidad en el alivio de dolor y calambres.

El uso de cannabis o hashish como sustancia psicoactiva se diseminó en Europa y América a través del mundo árabe en el siglo XIX. El uso medicinal de los extractos de esta planta había logrado un uso muy extendido hasta 1937 cuando se trató de frenar su comercialización en Estados Unidos por medio de la Marihuana Tax Act justificada en los daños causados por su abuso.

El camino de la marihuana para lograr un rol protagónico en la farmacoterapéutica se encuentra en una disyuntiva parecida a la que se tuvo con el opio en su momento; por un lado el cultivo y comercialización de la planta y de sus extractos o resinas con todos los componentes, incluyendo los psicoactivos y su potencial generación de adicción y por el otro la obtención de derivados sintéticos o semisintéticos con poca o nula psicoactividad y alta potencia terapéutica.

¿Se introducirán ampliamente los cannabinoides en la terapéutica y desplazarán a la marihuana en su utilización medicinal? La Farmacología y la Farmacoepidemiología deben aportar datos que ayuden a tomar decisiones mediante la evaluación del balance beneficios-daños-costos.

Toca a las Universidades tomar un papel protagónico en la información acerca de la racionalidad del uso de la marihuana y los cannabinoides y de que sus egresados estén formados para enfrentar este reto sanitario.

CONTENIDO

Página

Artículo de Revisión

- 4 Síndrome de Aglutininas Frías como expresión paraneoplásica de un Linfoma de tiroides: Reporte de un caso.
- 9 Enfermedad Celíaca: epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y genética.

Artículo Original

- 21 Prevalencia de Alteraciones del Metabolismo de la Glucosa y su Relación con Factores de Riesgo para Diabetes en Huicholes con Estilo de Vida Urbano.
- 28 El Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas 2015.

Comunicación Breve

- 33 Enfermedad de Castleman, forma monocéntrica: Reporte de un caso y revisión de la literatura.

En portada:

En 1976, cuando Rogelio Flores Curiel gobernaba Nayarit, José López Portillo era el presidente de la nación y Arsenio Frell era el director del IMSS, la Clínica-Hospital T-2 número 34 fue sustituida por el Hospital General de Zona 1. La población derechohabiente había aumentado, las demandas de servicio sobrepasaban las posibilidades de la planta laboral y los recursos materiales existentes; el antiguo edificio se destinó a la Delegación Estatal del IMSS.

El hospital empezó a funcionar en octubre de ese año, contaba con 168 camas, dos salas de operaciones, tres salas de labor y dos salas de expulsión. Los recursos físicos y el capital humano del Hospital General de Zona 1 de Tepic hicieron posible que disminuyera el envío de pacientes al Centro Médico Nacional de Occidente en Guadalajara. La población estatal ascendía a 726 120 habitantes en 1980; el IMSS protegía a la mitad de los mismos.

En 1992 el hospital recibió el nombre de "Luis Ernesto Miramontes Cárdenas", químico nayarita, creador de procedimientos anticonceptivos (entre ellos la píldora). (1)



(1) Díaz-Alejandro A. Hospitales de Nayarit: un recorrido histórico. En: Estudios de historia de la medicina: abordajes e interpretaciones. México: Universidad Nacional Autónoma de México, Sociedad Mexicana de Historia y Filosofía de la Medicina; 2001

Síndrome de Aglutininas Frías como expresión paraneoplásica de un Linfoma de tiroides: Reporte de un caso.

Dra. Tamara González Madruga¹ Dra. Yanirka Cruz Camejo² Dr. Horacio Santos González³
Dr. Carlos Díaz Salas⁴ Dra. Laura Selis Pomar Durruthy⁵ Dr. Julio Jesús Jiménez Galainena⁶

Resumen

El síndrome de aglutinina frío es un tipo de anemia hemolítica autoinmune de baja incidencia, producida por anticuerpos que reaccionan a bajas temperaturas con los propios eritrocitos del paciente, destruyéndolos. Más raro aún es si su aparición es la expresión paraneoplásica de un cáncer subyacente.

Se presenta una paciente femenina de 65 años de edad con hallazgos clínicos y de laboratorio de esta enfermedad y con un Linfoma difuso de células grandes B de tiroides.

La paciente recibió tratamiento para el linfoma con quimioterapia Rituximab-CHOP por ocho ciclos, lo que produjo una remisión completa de la enfermedad maligna y del síndrome hematológico asociado. Actualmente la paciente se mantiene asintomática y controlada.

Palabras clave: Síndrome de aglutinina frío, anemia hemolítica autoinmune, paraneoplásico, linfoma de tiroides.

Abstract

The Cold agglutinin syndrome is a type of autoimmune hemolytic anemia of a low incidence, produced by antibodies which react at low temperatures with the own red blood cells of the patient, destroying them. But rare even is his appearing like paraneoplastic expression of a diffuse large B-cell lymphoma of thyroid.

The case is of a feminine patient of 65 years old with clynical, laboratory and histopatological findings of both illnesses.

The patient received quimiotherapy treatment for eight cycles, which produced a complete response of the malign illness and of the associated Hematologic Disorders. At present the patient is asynthomatic and controlled.

Key words: Cold agglutinin syndrome, autoimmune hemolytic anemia, paraneoplastic, diffuse large B-cell lymphoma.

1 Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba. Email: tamara@infomed.sld.cu

2 Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba. Email: burgos@infomed.sld.cu

3 Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba. Email: horacio@inor.sld.cu

4 Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba. †

5 Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba. Email: laurapomar@infomed.sld.cu

6 Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba. Email: julio.jimenez@infomed.sld.cu

Introducción

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es un tipo de anemia hemolítica adquirida de baja incidencia (1/25 000 - 1/ 80 000 casos/año), producida por anticuerpos que reaccionan con los propios eritrocitos del paciente, destruyéndolos^{1, 2}.

Según la temperatura a la que reacciona el autoanticuerpo, las AHAI se clasifican en calientes y frías, si la temperatura es de 37 °C o 4 °C, respectivamente.

Las AHAI frías pueden presentarse como un síndrome de aglutininas frías (SAF) o como una hemoglobinuria paroxística a frígore (HPF).

La frecuencia del SAF es mucho menor que la de las AHAI por anticuerpos calientes, pero mayor que la de la HPF, y varía entre el 7,7 % y el 25 % de todas las AHAI.²

Los anticuerpos involucrados en el SAF tienen la capacidad de aglutinar eritrocitos a una temperatura óptima entre 0 °C y 4 °C y la mayoría de estos anticuerpos son de la clase IgM, aunque ocasionalmente pueden hallarse algunos IgG.^{3,4}

El SAF típico se observa en personas de mediana edad o ancianos, con signos y síntomas que se exacerban por las temperaturas frías, tales como astenia, disnea a pequeños esfuerzos, palidez cutáneo-mucosa, acrocianosis, hemoglobinuria y, ocasionalmente, hepatoesplenomegalia.^{3,5}

Los linfomas de tiroides representan de 1-5% de los tumores de tiroides y de 1-2% de los linfomas en general, 2/3 de ellos son del tipo difuso de células grandes B, de novo o secundarios a una transformación de un linfoma no Hodgkin indolente. Se han asociado con la tiroiditis linfocítica crónica.

Aparece en mujeres en la sexta década de la vida, con clínica de una masa tiroidea que crece rápido y puede dar síntomas obstructivos.^{6, 7,8}

Caso Clínico

Paciente femenina de 65 años de edad, piel blanca, con antecedentes personales de hipertensión arterial esencial y bocio tóxico difuso. Sin antecedentes patológicos familiares significativos. Acudió a nuestro centro porque hace unos meses comenzó con episodios de cianosis en regiones acras y en región peribucal, al exponerse a bajas temperaturas.

Dichos episodios se acompañaban de dolor en las regiones involucradas, y revertían al abandonar los ambientes fríos. En los últimos meses los episodios aumentan en frecuencia y en intensidad, por lo que acude a la consulta.

Acompañando este cuadro tenía síntomas generales de astenia, anorexia, leve pérdida ponderal, fiebre de <38.5 C y molestias abdominales vagas e imprecisas.



Figura 1.
Lesiones cutáneas iniciales

Al examen físico los elementos positivos fueron: palidez cutáneo mucosa, taquicardia (104 lpm), pigmentación cutánea violácea, en manchas, distribuida asimétricamente en miembros superiores e inferiores y en mejilla derecha; hepatomegalia que rebasaba 3 cm el reborde costal, indolora, lisa; esplenomegalia que rebasaba 2cm el reborde costal, de iguales características; adenomegalias laterocervicales izquierdas a nivel III, pequeñas, de consistencia duroelásticas e indoloras; aumento de volumen difuso en el lóbulo izquierdo de glándula tiroidea.

Exámenes Complementarios

Hemograma: hemoglobina de 71 g/L (VR: 120 -150 g/L, esta bajó luego a 6,3 g/l y la paciente requirió transfusión de 2 U de eritrocitos), volumen corpuscular medio de 87 fl (VR: 80-100 fl), hemoglobina corpuscular media de 30.8 pg (VR: 27-32 pg), leucocitos totales: $14 \times 10^9/L$ (VR: $4.5 - 11 \times 10^9/L$) con ligera neutrofilia, plaquetas en $208 \times 10^9/L$ (VR: $150-450 \times 10^9/L$), conteo de reticulocitos: 6 % (VR: $\leq 2\%$).

Velocidad de sedimentación globular de 126 mm/h y Proteína C reactiva positiva.

Coagulograma: fue normal, con tiempo de coagulación de 8 min (VR: 5 -10 min), coágulo retráctil, tiempo de protrombina de 14,0 s (control 12,5 s) y TPT caolín 29,6 s (control 30 s).

Frotis de sangre periférica: anisocitosis, poiquilocitosis, presencia de algunos esferocitos y aglutinación de hematíes. Ligera leucocitosis con neutrofilia y plaquetas de morfología adecuada.

Prueba de antiglobulina directa fue positiva con anti C3, el eluido eritrocitario fue no reactivo y el grupo sanguíneo O RhD-, autoanticuerpos IgM +. La prueba de antiglobulina indirecta fue negativa. Crioaglutininas: positiva con títulos de 1:10 024 a 4 oC y de 1:4000 a 300C, con hematíes de fenotipo OI y Oi.

Estudio de química sanguínea: glucemia 4,3 mmol/L (VR: 3,5 - 5,3), creatinina 70 $\mu\text{mol/L}$ (VR: 47 - 113), urea 6,5 (VR: 2,6 - 6,7), ALAT 67 UI/L (VR: < 49), ASAT 100 UI/L (VR: < 40), bilirrubina total 26,8 $\mu\text{mol/L}$ (VR: <17), bilirrubina indirecta 18,1 (VR: <12), proteínas totales 57 g/L (VR: 60 - 80), albúmina 30 g/L (VR: 34 - 50), FAL 352 UI/L (VR: 35-130), GGT 160 UI/L (VR: 7 -50), LDH 1860 UI/L (VR: 200 - 400).

Hormonas tiroideas: TSH en 1.52 $\mu\text{UI/ml}$ (0,27-3.75), T4 en 106.7 nmol/l (55-160).

Estudios microbiológicos: de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, el ELISA para VIH 1 y 2 y la VDRL para sífilis fueron negativos.

Ecografía de tiroides: Glándula aumentada de tamaño difusamente, con varias imágenes nodulares dispersas en ambos lóbulos, la mayor hacia el lóbulo tiroideo izquierdo e istmo, heterogénea, con áreas de necrosis en su interior que mide 19 x 28 mm y se encuentra vascularizada.



Figura 2. Lesiones cutáneas iniciales

TAC simple de tórax/ abdomen y pelvis

cortes a 5 mm: Tiroides multinodular, adenopatías a nivel III izquierdo, la mayor de 18 x16 mm. No se observan alteraciones pleuropulmonares, ni medias-tinales. Adenopatías axilares bilaterales de aspecto inflamatorio. En la región abdominal, hepatoesplenomegalia difusa, no ascitis, múltiples adenopatías intraabdominales y retroperitoneales extendiéndose desde el hilio hepático, hilio esplénico, peripancréaticas, retrocraurales y paraórticas hasta la bifurcación de las ilíacas, la mayor de 27 x 32 mm.

Biopsia por Aspiración con Aguja Fina (BAAF): El aspecto histopatológico es consistente con un proceso linfoproliferativo de alto grado, de tipo no hodgkiniano. Se hacen técnicas de inmunocito-química que resultan en un Linfoma difuso de células grandes B, CD20 (+), tiroglobulina (-).

Biopsia ganglionar: Linfoma difuso de células grandes B, CD20 (+)

Biopsia de médula ósea: hiperplasia eritropoyética ligera, sistemas megacariopoyético y granulopoyético íntegros.

El hematólogo que hacía el aspirado medular cuenta que, al extender el material en la lámina portaobjetos inmediatamente este empezó a aglutinarse (la habitación estaba fría por equipo de climatización).

Se decide iniciar tratamiento con quimioterapia, esquema R-CHOP (rituximab 375 mg/m² i.v. d1, ciclofosfamida 750 mg/m² i.v. d1, adriamicina 50 mg/m² i.v. d1, vincristina 1.4 mg/m² i.v. (max. 2 mg) d1, prednisona 100 mg v.o. d1-5) cada 21 días y radioterapia sobre el cuello, con dosis total de 20Gy.

Al término del tratamiento (8 ciclos de R-CHOP+RT) se evalúa la paciente observándose mejor performans status. Al examen físico solo lesiones cutáneas residuales tipo cicatrizales, sin aparición de nuevas lesiones y con resolución de los títulos de crioaglutininas. Estudios evolutivos imagenológicos (U.S abdominal, TAC de tórax y abdomen) evidenciaron respuesta completa (según criterios RECIST), con desaparición de las lesiones en tiroides, cuello y torax, en abdomen sólo adenopatías para-aórticas de aspecto residual <10mm.

Actualmente la paciente está en remisión, sin tratamiento.

Discusión

El frotis de sangre periférica, las pruebas de coagulación y la prueba de antiglobulina directa son importantes para determinar la causa de las anemias hemolíticas⁵.

En esta paciente, la hiperbiliruminemia, la reticulocitosis, la elevación de la deshidrogenasa láctica, la prueba de antiglobulina directa positiva a C3, la presencia de crioaglutininas IgM, las alteraciones morfológicas en la lámina de periférica y los resultados normales del coagulograma,

fueron consistentes con el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) por anticuerpos fríos, tipo síndrome de aglutinina fría (SAF).

En el caso presentado no existieron manifestaciones clínicas de infecciones por virus o micoplasma, los estudios microbiológicos fueron negativos y no había evidencia de asociación con enfermedad autoinmune sistémica o inmunodeficiencia.

Sin embargo, la paciente tenía toda un conjunto de síntomas que apuntaban hacia un proceso sistémico de naturaleza neoplásica, que más tarde los estudios histopatológicos demostraron; por lo que este sería un caso de AHAI por anticuerpos fríos secundario a una neoplasia, en este caso un linfoma de alto grado de malignidad, el linfoma difuso de células grandes B de tiroides.

Coexisten en la paciente la infrecuente asociación de un linfoma de este tipo en la glándula tiroidea (dónde no son frecuentes estas neoplasias) junto a una forma inusual de síndrome paraneoplásico, la AHAI por anticuerpos fríos.

Muchos pacientes con SAF presentan acrocianosis cuando se exponen a bajas temperaturas, la que desaparece con el calentamiento. Este signo se produce por éstasis sanguínea debida a la autoaglutinación de los eritrocitos en los capilares de la piel. La acrocianosis asociada al SAF debe diferenciarse del fenómeno de Raynaud.

En la primera, la coloración azul oscura de las regiones distales se revierte rápidamente con el calentamiento. En el fenómeno de Raynaud, los extremos distales se tornan blancos por vasoespasmo, luego una tonalidad azulada y luego rojiza. Por otra parte, el cambio de coloración por el frío en el SAF puede afectar todos los dedos a la vez, mientras que en el fenómeno de Raynaud se expresa en uno o dos dedos y los restantes permanecen normales.³

En el caso estudiado las manifestaciones vasculares se presentaron en forma de acrocianosis, lívido reticularis y lesiones isquémicas por obstrucción de los capilares periféricos por los conglomerados de hemáties aglutinados.

La palidez y la ictericia pueden estar presentes en estos pacientes y su intensidad depende del ritmo de hemólisis y la capacidad hepática de excretar la bilirrubina. La frecuencia de hepatomegalia y la esplenomegalia en las diferentes investigaciones es variable⁴. La paciente presentó hepatoesplenomegalia, sin embargo hay que tener en cuenta que probablemente estarían producidas por infiltración linfomatosa.

La morfología de las células en sangre periférica, está menos afectada en el SAF que en pacientes con AHAI por anticuerpos calientes. Existe menor anisocitosis y poiquilocitosis y hay menos esferocitosis, mientras que los leucocitos y las plaquetas suelen tener un aspecto normal^{3,4}, lo que coincide con lo observado en el sujeto estudiado.

Con frecuencia los títulos de crioaglutininas se encuentran elevados por encima de 256, pero excepcionalmente no se observa en algunos casos³.

La biopsia de médula ósea mostró una hiperplasia eritropoyética con hematopoyesis normal de las restantes líneas celulares, lo que indica una respuesta medular compensatoria a la citopenia, sin evidencia de anormalidad de la médula ósea.

La mayoría de los casos de SAF solo presentan una anemia hemolítica moderada con niveles de hemoglobina entre 90 y 120 g/L y solo requieren evitar la exposición a las temperaturas frías y en caso de estar expuesto a estas, emplear vestimenta apropiada (abrigos, medias gruesas, bufandas, etc), para evitar los cuadros agudos de hemólisis. Los pacientes con anemias moderadas o severas requieren tratamiento medicamentoso.³

El tratamiento de una AHAI por anticuerpos fríos de causa primaria no es el mismo que el de una secundaria a otros procesos, en las que tratando y controlando la enfermedad de base es suficiente para que el proceso remita; como es el caso analizado.

Podemos observar que luego que el sujeto inició la medicación con quimioterapia R-CHOP (tratamiento estándar para los linfomas difusos de células grandes B), las manifestaciones de AHAI fueron remitiendo poco a poco hasta desaparecer. Esto evidencia el postulado que afirma que los síndromes paraneoplásicos remiten al controlar el tumor primario.

Hay que añadir la salvedad que el tratamiento de este linfoma incluye un fármaco que es a su vez tratamiento de primera línea en casos de SAF primarios, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab.^{9, 10} Por lo que esto puede haber influido en la resolutiveidad del cuadro.

Referencias

1. Muñiz E, Canals C, Nogués N. Anemia hemolítica autoinmune y transfusión. En: Cortés A, León G, Muñoz M y Jaramillo S, Eds. Aplicaciones y práctica de la Medicina Transfusional. 1a ed. Santiago de Cali: GCIAMT;2012. p.135-752.
2. Murphy MF, Stanworth SJ. Haematological disease. En: Michael F. Murphy MF, Pamphilon DH, ed. Transfusion Medicine. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2005. p.119-31.
3. Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. Blood Rev. 2008;22:1-15.
4. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. Blood Rev.2012;26:107-15.
5. Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. Br J Haematol. 2011; 153(3):309-17.
6. Fatima S, Siddiqui WA, Alshehri A. Primary Thyroid Lymphoma: Case Series with Review of Literature. Indian J Hematol Blood Transfus (Sept 2014) 30(Suppl 1):S346-S348
7. Stein SA, Wartofsky L (2013) Primary thyroid lymphoma: a clinical review. J Clin Endocrinol Metab 98:3131-3138.
8. Yang L, Wang A, Zhang Y, Mu Y. 12 cases of primary thyroid lymphoma in China. Journal of Endocrinological Investigation, July 2015, Volume 38, Issue 7, pp 739-744.
9. Lee E, Zamkoff KW, Gentile TC, Zimrin A. Rituxan in the treatment of auto-immune hemolytic anemia (AIHA). Blood. 2000;96:596a-7a.
10. Berentsen S, Tjønnfjord GE, Gjertsen BT, Hammerstron J, Langholm R, Sorbo JH. Rituxan (Rituximab) therapy for chronic cold agglutinin disease. Blood. 2000;96:524a.

Enfermedad Celíaca: epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y genética.

Alejandro Meneses Parga¹ Miriam Partida Pérez²

Resumen

Los criterios para el diagnóstico para la enfermedad celíaca (EC) están perfectamente establecidos, se basan en la sintomatología, serología, histopatología y genética características de la enfermedad. Sin embargo, la EC es una enfermedad subdiagnosticada con una altísima prevalencia demostrada alrededor de todo el mundo. Se estima una prevalencia mundial de 1% con gran variabilidad de prevalencias entre países.

En México poco se ha estudiado sobre la prevalencia, pero esta se estima que va de 0.72% a 2.7%. La EC tiene una mayor prevalencia asociada con algunas enfermedades siendo la Diabetes Mellitus 1 y Enfermedad de Crohn de las más estudiadas, además se han determinado ya genes asociados entre estas enfermedades. La fisiopatología es principalmente inmunológica, existen individuos con una mayor susceptibilidad ya que presentan variantes en genes que están involucrados con componentes de la respuesta autoinmune.

Diferentes péptidos del gluten estimulan una respuesta inmune adaptativa, con participación de la transglutaminasa tisular que desamina aminoácidos, facilitando así la presentación de antígenos, o una respuesta inmune innata con participación de células inmunes como NK.

Actualmente se sabe que la EC tiene un fuerte componente genético proporcionado principalmente por los alelos de HLA/DQ2 y HLA/DQ8, sin embargo, se han estudiado otros genes no HLA que participan en una menor proporción en su desarrollo. A la fecha se han identificado 39 genes no HLA, la mayoría de estos están involucrados en los componentes de la inmunopatogenia de la EC. Cada vez se encuentran más componentes genéticos involucrados, como los eQTLs y ARN's no codificantes, ambos reguladores de la expresión génica

Palabras clave: Enfermedad celíaca, HLA DQ8/DQ2,

Abstract

Celiac disease (CD) is a multifactorial autoimmune disorder triggered by enteral gluten exposure, which causes intestinal malabsorption syndrome in affected patients. The criteria for diagnosis are well established, these are based on the symptoms, serology, histopathology and genetic characteristics of the disease. However, CD is an underdiagnosed disease with a global prevalence of approximately 1% with a high variability in prevalence between different countries.

In Mexico, few studies have focused on the exact prevalence but it is estimated to be between 0.72% - 2.7% in the general population.

1. Centro Universitario de la Costa, Universidad de Guadalajara. Puerto Vallarta, Jalisco. México.

2. Departamento de Ciencias Médicas, Centro Universitario de la Costa, Universidad de Guadalajara. Puerto Vallarta, Jalisco. México.

Correspondencia: Miriam Partida Pérez, partidamiriam@hotmail.com

Departamento de Ciencias Médicas, Centro Universitario de la Costa, Universidad de Guadalajara.

Av. Universidad 203, Delegación Ixtapa. Puerto Vallarta, Jalisco, México. C.P. 48280.

Tel. (322) 226 2200, Ext. 66414. Correo electrónico: partidamiriam@hotmail.com

CD has a higher prevalence associated with other autoimmune disorders such as Type 1 Diabetes Mellitus and Crohn's disease, certain genes have been found to be involved in these autoimmune disorders. The disease mechanism is mainly immunological, there are individuals with increased susceptibility as they exhibit genetic variations of autoimmune response components.

Several gluten peptides stimulate an adaptive immune response, involving tissue transglutaminase deaminated amino acids thus facilitating antigen presentation, or an innate immune response involving immune cells such as NK. It is now known that celiac disease has a strong genetic component associated with the HLA/DQ2 and HLA/DQ8 alleles, however, the non-HLA genes involved in disease genesis have also been extensively studied.

To date, 39 non-HLA genes have been identified, most of these being related to immune dysregulation.

More genetic components involved in disease genesis are being discovered, such as eQTLs (Expression quantitative trait loci) consisting in polymorphisms regulating nearby genes and non-coding RNAs that regulate gene expression.

Keywords: Celiac disease, HLA DQ8 / DQ2,.

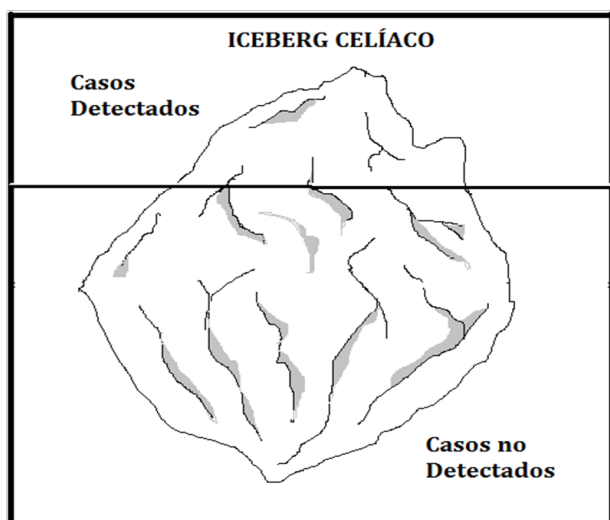


Figura 1. Relación de casos detectados con los no detectados de EC.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) se trata de una enfermedad autoinmune intestinal que afecta a individuos susceptibles genéticamente, portadores principalmente del haplotipo HLA DQ2 y/o HLA DQ8¹. A la fecha se han identificado 40 loci, incluyendo HLA, involucrados para desarrollar EC². Es una enfermedad multifactorial que involucra factores genéticos y ambientales, entre estos últimos factores, se encuentra la exposición a una dieta con gluten³.

La enfermedad se desencadena por la ingesta de prolaminas (llamadas genéricamente gluten), ricas en Prolina y Glutamina, que están presentes en el trigo, cebada, centeno, además de que se usa como ingrediente en el procesamiento de alimentos⁴. Se les llama gliadinas en el trigo, hordeinas en la cebada y secalinas en el centeno.

La EC también es conocida con otros nombres como esprúe no tropical, esprúe celíaco, enfermedad celíaca del adulto y enteropatía sensible al gluten^{4,5}.

Epidemiología

Cuando se habla de la prevalencia de esta enfermedad es de gran utilidad usar la analogía del iceberg, en la cual la línea de agua del iceberg, divide el tempaño en unos pocos casos detectados (punta del iceberg) y un gran número de casos no detectados (superficie sumergida) con un rango de 1:3 a 1:5 casos diagnosticados y no diagnosticados (Figura 1)⁶.

Una de las prevalencias más altas de EC reportada en Europa se encuentra en Finlandia donde se estimó que la prevalencia en niños es de 1:99⁷. Y en suiza de hasta el 3%⁸.

En EU mediante un estudio con una muestra de 13,145 sujetos se determinó la prevalencia en 1:133⁹. Hasta ahora la mayor prevalencia reportada en el mundo se encuentra en la población de Saharawi. En este trabajo se estudiaron a 989 niños y se encontró una prevalencia de 5.6%¹⁰. Se cree que esto podría deberse a sus antecedentes genéticos.

El promedio de la prevalencia mundial de EC se estima en 1%, aunque hay grandes variaciones entre países⁴. Se ha estimado la prevalencia de EC en Latinoamérica en 0.46 a 0.64%¹¹.

La prevalencia es mayor en mujeres que en hombres. Rango Hombres: mujeres = 1:2.8¹². Se cree que en México la EC afecta a una media de una de cada 100 personas (el dato más conservador, porque podría abarcar hasta el 3% de la población nacional); se estima que tan sólo el 9% está diagnosticado, y que el volumen aproximado de potenciales celíacos en México, puede alcanzar a por lo menos 1'200,000 de sus habitantes¹³.

Se cree que la prevalencia de EC en México podría superar a la de otras regiones como Estados Unidos, Europa, Turquía y Brasil. Hasta ahora se han realizado pocos estudios para determinar la prevalencia de EC en México.

El primer estudio en México realizado por Valcarce-León y cols., en 2005 reportó una seroprevalencia de anticuerpos antitransglutaminasa (tTG) del 0.72% en la población universitaria de la ciudad de México¹⁴.

Remes Troche y cols., en 2006, estimaron que la prevalencia de la EC en la ciudad de México es mucho más frecuente de lo que se creía. De una muestra de 1009 donadores de sangre, mediante la prueba de ELISA, encontraron una prevalencia general de 1:37 (2.7%) siendo ésta mucho mayor en comparación con otros países¹⁵.

También en 2006 Madrazo de la Garza y cols., reportaron que en el estado de Morelos, México, la prevalencia de EC en una muestra de 1000 estudiantes con edades entre 14 y 28 años, alcanzaba 1.6% con la determinación de IgA a través de la prueba de inmunoensayo enzimático¹⁶.

Se ha visto que la prevalencia de la EC está en expansión y va aumentando su frecuencia en

diferentes zonas geográficas. Esto podría deberse a una mayor conciencia de la frecuencia de la enfermedad y a mejores técnicas de diagnóstico⁶. Los individuos con mayor riesgo de padecer EC principalmente son las personas que padecen DM1 (prevalencia de EC en 4.6% a 7.8%)¹¹ y los parientes de primer y segundo grado (10% y 5% respectivamente) de una persona con EC¹⁷.

En México se han realizado 2 estudios para determinar la prevalencia de EC en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1). Remes-Troche y cols., en 2008 realizaron pruebas serológicas para la EC en 84 pacientes diagnosticados con DM, de los cuales, 9 pacientes (10.7%) mostraron serología positiva para EC. De estos 9, sólo 7 pacientes accedieron a la biopsia y en 5 (5.9%) se obtuvo biopsia positiva para EC, por lo que determinaron una prevalencia de 5.9% celíacos en pacientes con DM1 en México¹⁸. En un estudio más reciente se reportó una prevalencia del 7% de EC en una muestra de 44 recién nacidos con DM1¹⁹.

Fisiopatología

La EC es una enteropatía crónica autoinmune que provoca alteraciones en la mucosa del intestino delgado de niños y adultos, con predisposición genética y que se precipita con la ingestión de gluten^{17, 1}.

La etiopatogenia de la EC es compleja ya que involucra variables genéticas, ambientales, inmunológicas, infecciosas, de la flora comensal y de la permeabilidad intestinal que no han sido bien caracterizadas²⁰.

Los péptidos derivados del gluten son capaces de desencadenar la inmunidad innata o adaptativa.

La inmunidad innata es desencadenada por los péptidos tóxicos p31-p49 (péptido 19-mer) de la α -gliadina. La inmunidad adaptativa es desencadenada por los péptidos inmunodominantes p57-p89 (péptido 33-mer) de α -gliadina²¹.

Activación del sistema inmune adaptativo.

La activación del sistema inmune adaptativo inicia con el paso vía intracelular o transcelular de péptidos derivados del gluten (α -gliadina p57-p89) hacia la lámina propia del intestino delgado²². Los péptidos interactúan con la transglutaminasa tisular tGT (una enzima dependiente de calcio que cataliza la modificación postraducciona de proteínas y liberada por las células de diferentes tejidos durante la inflamación), la cual desamina los residuos de glutamina del gluten convirtiéndolos en glutamato, permitiendo una mayor afinidad del HLA por estos péptidos²³.

La tGT tiene una participación doble en EC: como enzima desaminadora que potencia el efecto inmunestimulador del gluten, como ya se dijo, y otra como un autoantígeno en la respuesta inmune. El gen de la tGT se localiza en el locus 20q11-12³. Los péptidos son tomados por las células presentadoras de antígeno, que los exponen a los linfocitos T CD4 mediante heterodímeros del HLA-DQ2 o HLA-DQ8 logrando así activar al linfocito²⁴.

La estimulación de las células CD4 deriva en una respuesta Th1, ésta secreta interferón- γ provocando la activación de linfocitos citotóxicos, macrófagos y células del estroma. Estas células inmunes dañan la mucosa de manera directa o liberan metaloproteinas de la matriz, provocando la pérdida de las vellosidades intestinales e hiperplasia epitelial de las criptas²².

Los linfocitos Th2 CD4 estimulan a los linfocitos B para formar anticuerpos (IgA e IgG) anti-gliadina y anti-transglutaminasa tisular³.

Activación del sistema inmune innato. Los péptidos derivados del gluten (α -gliadina p31-p49) provocan que los enterocitos expresen IL-15, proteínas de choque térmico y otras moléculas. Estas moléculas llevan a la activación de linfocitos intraepiteliales (incluyendo células NK) con el subsecuente daño a la mucosa²¹.

Al menos 28 de los 39 loci no HLA albergan genes relacionados con la inmunidad que apuntan a una respuesta inmune alterada²⁵.

Paso del gluten a través del epitelio.

Para que se pueda dar la respuesta inmune es necesario que los péptidos atraviesen el epitelio. Se conoce que esta tarea se lleva cabo mediante los siguientes mecanismos.

- Transcitosis.
- Aumento del transporte transepitelial dependiente de IFN- γ .
- Aumento de la difusión paracelular pasiva de péptidos debido a la liberación de zonulina inducida por los péptidos de gliadina que actúan sobre las uniones estrechas del epitelio.
- Mediante vía del receptor de transferencia CD71 que permite el paso de complejos de péptidos de gliadina y anticuerpos IgA secretora protegidos de la degradación por enzimas lisosomales.
- Mediante captación directa de estos péptidos por células dendríticas mieloides de la lámina propia de la mucosa, que expresan en su membrana moléculas de HLA-DQ y transglutaminasa tisular (tTG)²¹.

Diagnóstico

El diagnóstico básicamente es sintomatológico, serológico, histopatológico y genético. Consiste en síntomas y signos de laboratorio sugestivos de malabsorción y/o deficiencia de nutrientes, prueba positiva para Anticuerpos Antiendomio (EMA) y Anticuerpos anti Transglutaminasa tisular (tTG), biopsia con cambios histológicos característicos en intestino delgado y observar la respuesta clínica e histológica inmediata al establecer una alimentación sin gluten²⁶. La propuesta actual de la ESPGHAN (The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) es la de evitar la biopsia si los niveles de anti-tGT-2 se encuentran 10 veces por arriba del valor de referencia²⁷.

Criterios diagnósticos. Es necesario que el paciente manifieste por lo menos 4 de los 5 (o 3 de 4 si no se realiza el genotipo HLA):

I.Síntomas típicos. Adultos: Pérdida de peso, anemia por deficiencia de hierro²⁸, distensión abdominal, lasitud y malestar⁴.

Niños: Trastorno del crecimiento, diarrea crónica²⁸, vómitos, dolor abdominal recurrente, emaciación muscular, intestino irritable, hipoproteinemia, irritabilidad y descontento⁴.

II.Serología positiva con títulos altos.

Tanto de IgA-tGT y anticuerpos EMA con IgA suficiente o IgG-tGT y anticuerpos EMA en sujetos con insuficiencia de IgA. El hallazgo de IgG DGP (Ac. Anti péptido de gliadina) añade evidencia para el diagnóstico²⁸.

III.Genotipo HLA-DQ2 o DQ8. Incluyendo sujetos con solo la mitad del heterodímero (HLA-DQB1*02 positivo)²⁸.

IV.Biopsia positiva. incluye Marsh-Oberhuber 3, Marsh- Oberhuber 1-2 asociados con anticuerpos con títulos positivos bajos o altos, o lesión Marshal- Oberhuber 1-3 asociada con depósitos de IgA subepitelial²⁸.

V.Respuesta al tratamiento con una dieta libre de gluten. Cambios histológicos en los pacientes con EC seronegativo o deficiencia de IgA asociado²⁸.

Enfermedades relacionadas

La susceptibilidad por la carga genética hace que la EC suela acompañarse de otras enfermedades como la enfermedad de Crohn (prevalencia de 19%), DM1 (1 a 16%), enfermedades tiroideas autoinmunes (2 a 7.8%), cirrosis biliar primaria (3 a 7%)^{26,29,30}, dermatitis herpetiforme, psoriasis³¹, colangitis esclerosante³², Síndrome de Sjögren, hepatitis autoinmune, ataxia cerebelosa, síndrome de Down, síndrome de Turner, epilepsia, enfermedad de Adisson, cardiomiopatía dilatada idiopática, miocarditis autoinmune, artritis crónica juvenil, síndrome de Williams^{30,33}.

Las enfermedades asociadas a EC más estudiadas y que se presentan con mayor frecuencia son la DM1 y la enfermedad de Crohn, en varios estudios

se tienen identificados algunos genes que vinculan a estas tres enfermedades, como se muestra en el cuadro I. En DM1 los haplotipos HLA-DQ8 y HLA-DQ2 están presentes en el 90% de pacientes con DM1. El mayor riesgo se obtiene con HLA-DQ8 (al contrario de EC, en la que HLA-DQ2 es el de mayor riesgo)^{19,34}.

Cáncer.

La EC también reduce la expectativa de vida debido a que entraña un mayor riesgo de neoplasias⁴. Se relaciona con un aumento del riesgo de desarrollar linfoma intestinal (de células T o B) de hasta 5 veces más que en la población general. La enteropatía asociada a linfoma de células T tipo I (EATL I) es la complicación maligna más frecuente de la EC y es más común en personas que no han sido bien controlados con una dieta sin gluten³³. En pacientes no tratados aumenta el riesgo de adenocarcinoma de intestino delgado, linfoma no Hodgkin, cáncer orofaríngeo y esofágico⁴, linfoma de intestino delgado^{1,35}, cáncer esofágico, de hígado, tiroides, nasal, sinusal, de bazo, piel y cerebro³³. Mayor riesgo de pancreatitis y posteriormente desarrollar cáncer de páncreas³¹.

Variantes génicas asociadas.

La EC es un trastorno con una predisposición genética importante y compleja ya que involucra varios genes. Los factores genéticos identificados en la mayoría de los casos son HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Existen un gran número de genes no HLA que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad. Por lo tanto la contribución de un sólo gen no HLA es bastante modesta³⁶. A la fecha se han identificado 39 loci que intervienen en menor medida distribuidos en prácticamente casi todos los cromosomas a excepción de los cromosomas 5, 9, 13, 17, 19, 20 y Y^{2, 36}.

Locus HLA

CELIAC1 locus 6p21: Contiene moléculas de HLA II. (DQA1 y DQB1)¹. El 90% de los pacientes con EC expresa el heterodímero HLA-DQ2 codificado por los alelos DQA1*05 (cadena α de HL-A) y DQB1*02 (cadena β del HLA) codificados

Cuadro I. Genes de otras patologías que se asocian también a Enfermedad Celíaca.

Enfermedad	Región	Genes en esta región	Función	Referencia
Enfermedad Celíaca Diabetes Mellitus	1q31	RGS1	Regulador del señalamiento de proteínas- G1. Es un re gulador del señalamiento del receptor de quimiocinas y se sabe que esta implicado en la activación y proliferac ión de células B	[25 y 45]
Enfermedad Celíaca Diabetes Mellitus Enfermedad de Crohn Colitis Ulcerativa	2q11-q12	IL18RAP	Proteína del receptor accesorio de IL-18. La IL-18 induce a los linfocitos T maduros a liberar interferó n-y implicada en la inflamación	[25, 45 y 49]
Enfermedad Celíaca Diabetes Mellitus	2q33.2	CTLA4	Antígeno 4 asociado a linfocito T cotóxico o Cd152. Se u ne a B7-1 y B7-2 en las células presentadoras de antígeno y transmite una señal inhibitoria a las células T.	[25 y 46]
Enfermedad Celíaca Diabetes Mellitus	3p21	CCR5	Receptor de quimiocinas involucradas en el reclutamiento de células inmunitarias al sitio de inflamación.	[25 y 45]
Enfermedad Celíaca Diabetes Mellitus	4q27	IL-2 e IL-21	IL-2: Activación y proliferación de linfocitos T. IL-21: P oitencializa la proliferación de células B, T y NK, así com o la producción de INF- y	[44, 45 y 49]
Enfermedad Celíaca Diabetes Mellitus Enfermedad de Crohn	6q25.3	TAGAP	Proteína activadora GTPasa. Es expresada en células T activ adas y es un Rho GTPasa activadora de proteínas, importante para modular los cabios del ci toesqueleto.	[25, 40, 45 y 50]
Enfermedad Celíaca Diabetes Mellitus	6p21	HLA DQ8/DQ2	Antígeno leucocitario humano: es capaz de desencadenar una respuesta inmune iniciada por linfocit os T al reconocer antígenos específicos a los que tiene afinidad.	[19 y 40]
Enfermedad Celíaca Diabetes Mellitus	12q24	SH2B3	Proteína adaptadora de linfocitos. Regula el receptor de célula T, factor de crecimiento, y la señalizac ión mediada por el receptor de citosinas implicados en la homeost asis de leucocitos y célula s mieloides.	[25 y 45]
Enfermedad Celíaca Diabetes Mellitus Enfermedad de Crohn	18p11	PTPN2	Desfosforila el receptor de la tirosin quinasa. Reg ula negativamente numerosas cascadas de señalizació n y procesos biológicos. Participa en la activación y diferenciación de linfocitos T, diferenciación de macrófagos y regulación negativa de citocinas.	[25, 46 y 50]

en el mismo locus 6p21.32 y el resto presenta el heterodímero de riesgo HLA-DQ8 (codificado por los alelos DQA1*03 y DQB1*0302) o bien expresa alguno de los alelos que codifican para el DQ2 por separado ^{1, 25, 37}. En la actualidad sólo la tipificación de estos dos heterodímeros es clínicamente significativa.

Estas moléculas juegan un papel fundamental para desarrollar EC ya que están presentes en las células T y contiene diferentes epítomos que reconocen diferentes secuencias de péptidos presentes en el gluten. Existen 5 genes que codifican moléculas de HLA II, estos genes son DR, DQ, DP, DM y DO. El gen DQ se relaciona con el desarrollo de enfermedad celíaca. DQ se compone de 2 alelos (alelo A y alelo B). Existen 54 posibles alelos A, que codifican la cadena α , y 807 posibles alelos B, que codifican la cadena β ³⁸. Las combinaciones entre estos alelos conforman la molécula de HLA, algunas de estas combinaciones confieren un alto grado de riesgo

para desarrollar EC, el más importante de estos es HLA-DQ2.5 codificado por los alelos DQA1*05 y DQB1*02 (Cuadro 2)³⁷. La expresión de estas moléculas HLA-DQ2 o HLA-DQ8 es necesaria pero no suficiente para que se desarrolle la enfermedad ¹. Estudios en gemelos monocigotos han mostrado un riesgo de recidiva para EC del 10 %, lo cual sugiere que los genes HLA son esenciales pero no los únicos para que la enfermedad se manifieste. Se estima además que estos genes aportan hasta un tercio de la variación genética de la enfermedad, y de un 35 a 40% de la predisposición genética ^{4,39}.

Locus de susceptibilidad no HLA

Aunque el papel de las moléculas de HLA y la asociación de sus genotipos específicos con la EC ha sido bien establecida y explica la patogénesis de la enfermedad, la frecuencia de genotipos HLA de riesgo en la población general es

Cuadro II. Descripción y nomenclatura de las moléculas de HLA -DQ que están asociados con la enfermedad celíaca. Adaptada de Sollid M. 2012.³⁷

Nomenclatura de las moléculas de HLA-DQ y riesgo para desarrollar EC			
Molécula HLA-DQ	Codificada por		Riesgo para EC
	DQA1*	DQB1*	
HLA-DQ2.5	05	02	Alto
HLA-DQ2.2	02	02	Bajo
HLA-DQ2.3	03	02	Probablemente bajo
HLA-DQ7.5	05	03:01	Muy bajo
HLA-DQ8	03	03:02	Bajo
HLA-DQ8.5	05	03:02	Probablemente bajo

del 30% y solo del 1-3% desarrolla la EC¹. Se estima que la heredabilidad de la EC es del 80% y que el HLA contribuye en un 35% al riesgo genético, por lo tanto deben de existir más factores genéticos involucrados

en la susceptibilidad de la enfermedad celíaca^{1, 4, 25}
A lo largo de los últimos años se han encontrado varios genes involucrados en la EC. Algunos de los principales son los siguientes (Cuadro III):

Cuadro III. Locus más estudiados con participación en el desarrollo de Enfermedad Celíaca.

Principales genes involucrados en EC y su locus			
Genes HLA			Genes no HLA
Locus	Gen	Locus	Gen
6p21	HLA, DQ2	1q31	RGS1
	HLA, DQ8	1q32.1	IL-10
		2q11-q12	IL18RAP e IL18R1
		2q33	CD28, ICOS
		2q33.2	
		3p21	CCR1, CCR2, CCRL2, CCR3, CCR5 Y XCRL1.
		3q27-q26	IL12A
		3q28	LPP
		4q27	KIAA1109, TEMR, IL2 e IL21.
		5q31-33	IL2, IL4, IL9, IL13.
		6p21.3	MICB
		6p21.33	MICA
		6p22.1	UBD
		6q25.3	TAGAP
		12q24	SH2B3
		15q11-13	*FGF1, CD14, YIPF5
		19p13.1	MYO9B
*Probables genes			

CELIAC2 locus 5q31-33. Esta región contiene un grupo de genes de citosinas, las cuales podrían estar involucradas en la regulación de la respuesta inmune y la inflamación.^{1,40}. Esta región es candidata a varias otras enfermedades inflamatorias como enfermedad inflamatoria del intestino, atopia, asma, DM1 y psoriasis⁴¹.

CELIAC3 locus 2q33.2 [#609755]. Contiene los genes reguladores de linfocitos T (CD28, CTLA4 e ICOS)¹. CTLA4 (Antígeno 4 asociado a linfocito T citotóxico ó CD152) es una molécula estimuladora negativa de la respuesta del linfocito T. Es miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas. Se une a B7-1 y B7-2 en las células presentadoras de antígeno. Transmite una señal inhibitoria a las células T y compite por receptores usados por CD28⁴⁰.

CELIAC4 locus 19p13.1. [#609753]. Contiene el gen MYO9B (IXB de miosina) que actúa remodelando los enterocitos epiteliales. Un defecto en MYO9B puede ser el factor involucrado en los acontecimientos tempranos de la mucosa que anteceden a la respuesta inflamatoria. Una variante génica en la región 3' puede alterar las uniones estrechas y como consecuencia, los péptidos inmunogénicos pueden entrar más profundo y más fácil en las capas de la mucosa. Este es el sitio donde HLA-DQ2 media la presentación de antígenos a las células CD4+ que inician la respuesta inflamatoria⁴⁰.

CELIAC5 locus 15q11-13. Se ha reportado susceptibilidad para EC en esta región, aunque los genes involucrados en este locus aún son desconocidos. Sin embargo, algunos estudios han encontrado asociación con FGF1⁴¹, CD14⁴² y YIPF5⁴³.

CELIAC6 locus 4q27 [%611598]. La susceptibilidad a la EC localizada en esta región se encuentra dentro de un bloque en desequilibrio de ligamiento que abarca los genes KIAA1109, TENR (ADAD1), IL2 Y IL2140. La IL-2 E IL-21 (4q27). La IL-2 es una citosina secretada por células T estimuladas por

antígeno involucrada en la activación y proliferación de otras células T. La IL-21 es una citosina derivada de células T que potencializa la proliferación de células B, T y NK, así como la producción de interferón-γ. Ambas interleucinas se involucran con mecanismos de inflamación intestinal como la EC 44.

CELIAC7 locus 1q31 [%612005]. Polimorfismo dentro en un bloque en desequilibrio de ligamiento que contiene el gen RGS1⁴⁰. Es un regulador del señalamiento de proteínas-G 1. RGS1 actúa regulando el señalamiento del receptor de quimiocinas y se sabe que está implicado en la activación y proliferación de células B. Se confirmó la expresión de este gen en linfocitos T específicos del compartimiento intraepitelial del intestino. Estos juegan un papel clave en la muerte de células epiteliales y la atrofia de vellosidades en EC⁴⁵.

CELIAC8 locus 2q11-q12 [%612006]. Este bloque en desequilibrio de ligamiento contiene 4 genes, de los cuales 2 codifican para receptores para la IL-18 (IL18RAP e IL18R1). La IL18 es de gran relevancia ya que induce a los linfocitos T a sintetizar INF-γ y una citosina clave involucrada en la inflamación de la mucosa en EC. La variante rs917997 de IL18RAP se ha asociado con EC, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa (Cuadro 1)⁴⁰.

CELIAC9 locus 3p21 [%612007]. La susceptibilidad de EC en este locus está influenciada por variantes génicas dentro de un bloque en desequilibrio de ligamiento abarcando un marcador de genes de receptores de quimiocinas que incluyen CCR1, CCR2, CCRL2, CCR3, CCR5 y XCRL¹⁴⁰.

CELIAC10 locus 3q25-q26 [%612008]. Dos polimorfismos de un sólo nucleótido (SNP) dentro de un bloque en desequilibrio de ligamiento de 70-Kb confieren susceptibilidad para EC. Esta región se encuentra inmediatamente a 5' de IL12A, este gen codifica la subunidad IL12

p35, la cual junto con IL12 p40 (IL12B) forma la IL12 p70. Este heterodímero induce a las células T para secretar INF- γ (uno de los marcadores de enfermedad celíaca)^{45, 40}.

CELIAC11 locus 3q28 [%612009]. La susceptibilidad de EC es influenciada por la variación genética de esta región, que se ubica dentro de un bloque en desequilibrio de ligamiento cerca del gen LPP. Este gen muestra una muy alta expresión en el intestino delgado y puede tener un papel estructural en sitios de adhesión celular, en el mantenimiento de la motilidad y la forma de la célula⁴⁰.

CELIAC12 locus 6q25.3 [%612010]. La variación genética de esta región dentro de un bloque en desequilibrio de ligamiento abarca el gen TAGAP. Este gen es expresado en células T activadas, tiene 3 isoformas, y es una Rho GTPasa-activadora de proteínas, importante para modular los cambios en el citoesqueleto. El polimorfismo rs1738074 de TAGAP se ha relacionado significativamente con pacientes con DM1 (Cuadro1)⁴⁰.

CELIAC13 locus 12q24 [%612011]. El polimorfismo rs3184504 del gen SH2B3 (Alias LKN), se encuentra fuertemente relacionado con DM1 y EC. Aunque SH2B3 tiene una alta expresión en monocitos y células dendríticas y en menor medida en células B en reposo, T y NK. También se ha observado una alta expresión en intestino delgado; especialmente en biopsias de intestino delgado con EC lo cual refleja el reclutamiento y activación de leucocitos ⁴⁰.

MICA (locus 6p21.33) y MICB (locus 6p21.3). Son moléculas de estrés codificadas por el gen que lleva el mismo nombre. MICA se encuentra sobreexpresado en la superficie de células epiteliales en los pacientes con EC activa, se une y regula receptores NKG2D en linfocitos intraepiteliales y conduce a la muerte del enterocito. Se ha reportado una interacción entre MIC/NKG2D que activa la inmunidad intraepitelial y conduce

a la muerte del enterocito. Se ha reportado una interacción entre MIC/NKG2D que activa la inmunidad intraepitelial en respuesta a daño⁴⁶.

IL-10 locus 1q32.1. Una variante alélica en el promotor de IL-10 que disminuye la producción de esta citosina anti-inflamatoria se asocia con enfermedad celíaca de inicio temprano con una lesión intestinal severa ⁴⁶.

SH2B3 locus 12q24 (también de le conoce como LNK, proteína adaptadora de linfocitos). Se encontró que es fuertemente expresada en el intestino delgado, con una mayor expresión en biopsias inflamadas en EC que refleja el reclutamiento y activación de leucocitos. SH2B3 regula receptores de célula T, factores de crecimiento, y la señalización mediada por el receptor de citosinas implicados en la homeostasis de leucocitos y células mieloides. Se ha encontrado fuerte asociación con DM1⁴⁵.

IL18RAP locus 2q11-2q12. Muestra modesta asociación con enfermedad de Crohn. Este bloque en desequilibrio de ligamiento contiene 4 genes, de los cuales 2 son receptores para la IL-18 (IL18RAP e IL18R1). La vía de IL18 es de gran relevancia ya que induce a las células T a la síntesis de INF- γ , una citosina clave involucrada en la inflamación de la mucosa en EC⁴⁵.

UBD (Ubiquitina D) locus 6p22.1: El sistema ubiquitina-proteosoma es importante en la EC porque juega un papel central en la degradación selectiva de proteínas. Intracelulares (proteínas involucradas en la presentación de antígenos, factor nuclear NF- κ B, regulación del ciclo celular y expresión de genes de citosinas)⁴⁷.

Se ha encontrado una sobreexpresión de ubiquitina D en la mucosa intestinal de pacientes con EC activa. Por otra parte, el polimorfismo rs11724 del gen UBD, el cual codifica la ubiquitina D, se ha asociado con un mayor riesgo para EC y sobreexpresión de UBD en pacientes con EC activa⁴⁸.

La exposición por largo tiempo a péptidos de gliadina resulta en la sobreexpresión de varios genes involucrados en la ubiquitinación (UBD, APC7, APC4 y CDC27 y UBE1) y degradación proteosómica (PSMA-E genes)⁴⁷.

eQTLs y ncARNs

En las enfermedades autoinmunes, incluyendo la EC, más del 90% de los SNPs no están en genes que codifican proteínas. Lo anterior sugiere una función reguladora para estos SNPs, aunque el mecanismo aún no está muy claro².

Se ha propuesto que estos SNPs están en genes cercanos a los que codifican proteínas y son llamados eQTLs (Expression quantitative trait loci). Su función es reguladora, ya que afectan la expresión de genes cercanos. Estos eQTLs pueden estar localizados cerca del gen (cis-eQTLs) o incluso en otro cromosoma (trans-eQTLs)².

Para EC también se han reportado genes de ARNs no codificantes (ncARNs), estos no son traducidos a proteínas y se dividen en ncARNs largos (lncARNs) con más de 200 nucleótidos y microARNs con menos de 22 nucleótidos. Ambos regulan la expresión de genes de formas diferentes. Se han descubierto eQTLs en los lncARNs y éstos afectan la expresión de los ncARNs². El nivel de expresión final de un gen ya sea alto o bajo brindará protección o aumentará el riesgo de padecer la enfermedad. En EC la mayoría (71%) de los eQTLs corresponde a una disminución de la expresión del gen²⁵.

Conclusiones

Es lamentable que esta enfermedad con una prevalencia tan alta (aproximadamente 1 de cada 100 personas) este subdiagnosticada, aún teniendo los criterios de diagnóstico bien establecidos. En México existen pocos reportes en cuanto a la prevalencia, pero se cree que es tan alta como en otros países y que la baja tasa de diagnóstico se debe a falta de conocimiento de la misma enfermedad.

Al ser una enfermedad subdiagnosticada, una gran cantidad de afectados no reciben el tratamiento adecuado, por lo que aumenta el número de pacientes que desarrollan sus complicaciones como desnutrición y neoplasias.

Los autores consideramos que es necesario concientizar a la población general y a la comunidad médica de la prevalencia y características de esta enfermedad. El diagnóstico oportuno además de mejorar la calidad de vida de los pacientes, disminuiría los costos por enfermedades secundarias para el sector salud. Creemos importante crear campañas de difusión para que tanto el médico como el paciente estén informados acerca de las características principales de la enfermedad, así como su diagnóstico, tratamiento y sintomatología, y de esta forma puedan tener mayor control de la enfermedad.

Referencias

1. Wolters VM, Wijmenga C. Diagnostic and Genetics in Coeliac Disease [tesis]. [Enschede (OV)]: Gildeprint Drukkerijen; 2008. 152 p.
2. Ricaño-Ponce I, Wijmenga C, Gutierrez J. Genetics of Celiac Disease. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2015; 29: 399-412.
3. Di Sabatino A, Vanoli A, Giuffrida P, et al. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. Autoimmunity Reviews. 2012; 11: 746-53.
4. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on celiac disease. 2012.
5. Longo L, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Loscalzo L. Principios de Medicina Interna. 18a ed. Binder H. D.F: Mc Graw Hill; c2015. Capítulo 294, Trastornos de la absorción; p. 2469 – 71.
6. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. JPGN. 2014; 59 Suppl 1: S7- 9.
7. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. The New England Journal of Medicine. 2003; 348: 2517-24.
8. Myléus A, Ivarsson A, Webb C, et al. Celiac disease revealed in 3% of Swedish 12-year-olds born during an epidemic. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2009; 49:170-6.
9. Fasano A, Berti I, Geradizzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at risk and not at risk groups in the United States: A large multicenter study. Archives of Internal Medicine. 2003; 163(3): 286-92.

10. Catassi C, Ratsch I, Gandolfi L, et al. Why is celiac disease endemic in the people of the Sahara? *THE LANCET*. 1999; 354: 647-48.
11. Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, et al. Prevalence of Celiac Disease in Latin America: A systematic Review and Meta-Regression. *PLoS ONE*. 2015; 10 (5): 1-19.
12. Gujral N, Freeman H, Thomson A. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterology*. 2012; 18 (42): 6036-59.
13. Celíacos de México. México: Celíacos de México, A.C. Manifiesto Celíaco [Consultado el 22 de Abril del 2015]. Disponible en: <http://celiacosdemexico.org.mx/losdocumentos/manifiesto-celiaco>
14. Valcarce-León JC, Santiago-Lomeli M, Schmulson M, et al. Seroprevalence of IgA antibodies to tissue transglutaminase in a university base population study in Mexico city. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 Suppl 7: 596
15. Remes JM, Ramirez MT, Rubio A, et al. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol*. 2006; Sep: 40(8): 697-700.
16. Madrazo JA, Santiago-Lomeli M, Mejía-Arengure JM, et al. Prevalence of serum IgA anti-transglutaminase antibodies (anti-tTG) in an open population in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2006;71 Suppl 2:118-19
17. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. World gastroenterology organization global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47: 121-6
18. Remes-Troche J, Rios A, Ramírez MT, et al. High prevalence of celiac disease in Mexican mestizo adult with type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42: 460-5.
19. Mejía M, Ruiz K, Calderon A. HLA-DQ genetic risk gradient for type 1 diabetes and celiac disease in north-western Mexico. *Revista de Gastroenterología en México*. En prensa. 2015.
20. Herrera M, Hermoso M, Quera R. An update on the pathogenesis of celiac disease. *Revista Médica de Chile*. 2009; 137: 1617-26.
21. Arranz E, Garrote J. Inmunología de la enfermedad celíaca. *Gastroenterología y Hepatología*. 2010; 33 (9): 643-51.
22. Jabri B, Sollid LM. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3:516-25.
23. Wang S, Iversen R, Ráki M, Sollid L. The adaptive immune response. *Semin Immunopathol*. 2012; 34: 523-540.
24. Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Corazza GR. The immune recognition of gluten in coeliac disease. *Clin Exp Im*. 2005; 140: 408-16.
25. Trynka G, Wijmenga C, van Heel D. A genetic perspective on coeliac disease *Trends in Molecular Medicine*. 2010; 16(11): 537-50.
26. Lye C, Keston M, Kingham J. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease. *Clinical Medicine & Research*, 2007; 5 (3): 184-92.
27. Husby S, Koletzko S, Karponay S, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN*. 2012; 54(1): 136-60.
28. Catassi C, Fasano A. Celiac Disease Diagnosis: Simple rules are better than complicated algorithms. *The American journal of Medicine*. 2010; 123(8): 691-93.
29. Hog-Kollars S, Dulaimi D, Tait K, Rostami K. Type 1 diabetes mellitus and gluten induced disorders. *Gastroenterology and Hepatology from bed to bench*. 2014; 7 (4): 189-97.
30. Ortiginosa L. Manifestaciones digestivas y extradigestivas de la enfermedad celíaca. *Colombia Médica*. 2005; 36 (2): 52-57
31. Abenavoli L, Proietti I, Leggio L, et al. Cutaneous manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2006; Feb: 12(6): 843-852.
32. Morales G, Zavala C. Colangitis esclerosante. *Médica Sur*. 2004; 11 (2): 109-17.
33. Swanson J, John R. Does celiac disease ever travel alone? *ICAN: Infant, Child, & Adolescent Nutrition*. 2013; 5(4): 236-47.
34. Rioux J, Daly M, Silverberg M, et al. Genetic Variation in the 5q31 cytokine gene cluster confers susceptibility to Crohn disease. *Nature genetics*; 2001; 29: 223-8.
35. Lazos M, Valdés R. Linfomas Intestinales. *Revista Médica del Hospital General de México*. 1988; 61 (1): 41-6.
36. Dieli-Crimi R, Cenit M, Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *Journal of Autoimmunity*. En preparación. 2015.
37. Sollid M, Qiao S, Anderson R, et al. Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules. *Inmunogenetics*. 2012; 64: 455-460.

- 38.ImMunoGeneTics project/HLA [Internet]. Cabridgeshire. European Bioinformatics Institute. C2015. Statics; [Consultado el 12 de Junio del 2015]; Disponible en: <http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/stats.html>
- 39.Moodie SMA, Ciclitira P. Recent developments in celiac disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2002; 18: 182-6.
- 40.Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. [Baltimore (MD)]: Johns Hopkins University. c2015 – [citado en Mayo 2015]. Disponible en: <http://www.omim.org>
- 41.Koskinen L, Einarsdottir E, Korponay I, et al. Fine mapping of the CELIAC2 locus on chromosome 5q31-q33 in the Finish and Hungarian populations. *Tissue Antigens*. 2009; 74: 408-16.
- 42.Catamo E, Segat L, Lenarduzzi S, et al. CD14 polymorphisms correlate with an augmented risk for celiac disease in italian patients. *Genes & Immunity*. 2012; 13(6): 489-95.
- 43.Castellanos-Rubio A, Martin-Pagola A, Santin I, et al. Combined functional and positional gene information for the identification of susceptibility variants in celiac disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 738–46.
- 44.Van Heel DA, Franke L, Hunt KA, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet*. 2007; 39:827–9.
- 45.Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet*. 2008; 40:395–402.
- 46.Hüe S, Mention J, Monteiro R, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity*. 2004; 21: 367-377.
- 47.Castellanos A, Santin I, Martin A, et al. Long-term and acute effects of gliadin on small intestine of patients on potentially pathogenic networks in celiac disease. *Autoimmunity*. 2010; 43 (2): 131-9.
- 48.Castellanos A, Santin I, Irastorza I, et al. A regulatory single nucleotide polymorphism in the ubiquitin D gene associated with celiac disease. *Human Immunology*. 2010; 71: 96-9.
- 49.Smyth D, Plagnol V, Walker N. Shared and Distinct Genetic Variants in Type 1 Diabetes and Celiac Disease. *N Eng J Med*. 2008; 359 (26): 2767-77.
- 50.Festen E, Goyette P, Green T, et al. A Meta-Analysis of Genome- Wide Association Scans Identifies IL18RAP, PTPN2, TAGAP, and PUS10 As Shares Risk Loci for Crohn's Disease and Celiac Disease. *PLoS Genetics*. 2011; 7 (1): 1-6

Prevalencia de Alteraciones del Metabolismo de la Glucosa y su Relación con Factores de Riesgo para Diabetes en Huicholes con Estilo de Vida Urbano

Aguiar-García P.¹, Flores-García A.¹, Miramontes-Carrillo JM., Espinoza-Gómez F.2, Michel-Rosales A.², Ramírez-Rangel M.¹, Sánchez-Gutiérrez R.³, Ruiz-Bernés S.⁴

Resumen

Antecedentes. La exposición de los grupos étnicos a un medioambiente urbano ha impactado las tasas de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Objetivo. Evaluar la prevalencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa (AMG), así como su relación con factores de riesgo para diabetes (FRD) en huicholes con estilos de vida rural y urbano.

Materiales y Método. Se realizó un estudio transversal a conveniencia, se conformaron dos grupos de indígenas huicholes; Grupo 1, 100 participantes de comunidades del Nayar y la Yesca, del estado de Nayarit, Grupo 2, 100 participantes de la ciudad de Tepic, Nayarit, México, con un año o más de residencia. A todos se les determinaron; glucosa en ayuno y a las 2 hs postcarga, medidas antropométricas, niveles de ingesta calórica y de actividad física. Se analizaron las variables mediante una prueba de regresión logística, para determinar la relación de los FRD con las AMG.

Resultados. La prevalencia de AMG fue mayor en el Grupo 2 vs el Grupo 1, aunque no se encontró diferencia significativa, excepto en la glucosa anormal en ayuno (GAA). El índice de masa corporal (IMC) elevado, resultó ser el FRD más relacionado con las AMG. CON

Conclusiones: La prevalencia de las AMG en el Grupo 2 mostró un incremento no significativo vs el Grupo 1, excepto para la GAA que registró un aumento significativo en el grupo expuesto, además,

el IMC elevado se mostró como el FRD más relacionado con las AMG, lo que puede representar un riesgo para este grupo étnico de desarrollar DM2 en los próximos años.

Palabras clave: alteraciones del metabolismo de la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, índice de masa corporal, obesidad, grupos étnicos.

Abstract

Background. The exposition of ethnic groups to an urban environment has impacted the rates of obesity and diabetes.

Objective. Assess the prevalence of abnormal glucose metabolism (AGM) and its relationship with risk factors for diabetes (RFD) in Huichol people with styles of rural and urban life.

Methods. A transversal study was performed convenience type two Huichol indigenous groups were formed; Group 1, 100 participants of communities from Nayar and La Yesca, state of nayarit, Group 2, 100 participants from city of Tepic, Nayarit, Mexico, with one year or more of residence. The participants determined; fasting glucose and 2-hour post-load, anthropometric measurements, levels of caloric intake and physical activity. The variables using logistic regression test were analyzed, to determine the relationship with RFD.

Results. AGM prevalence was higher in Group 2 vs Group 1, although no significant difference was found, except in impaired fasting glucose (IFG) ($p < 0.05$). Elevated body mass index (BMI) was the most RFD related to AGM ($p < 0.0001$).

1. Unidad Académica de Medicina (UAN).

2. Facultad de Medicina (U de COL).

3. Unidad Académica de Enfermería (UAN).

4. Programa Académico de Licenciatura en Nutrición.

Conclusions. The prevalence of the AGM in Group 2 showed a non-significant increase vs Group 1, except for the IFG which was a significant increase in the exposed group, also showed elevated BMI as the most correlated RFD with the AGM, which may represent a risk for this ethnic group of developing T2DM in the coming years.

Key words: abnormal glucose metabolism, diabetes mellitus type 2, body mass index, obesity, ethnics groups.

Introducción

El cambio de estilo de vida rural por otro urbano experimentado por numerosos grupos étnicos en las últimas décadas, ha impactado de manera importante las tasas de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en estos grupos^{1, 2}, la DM2 se ha incrementado más rápido entre los grupos étnicos más pobres³.

En los últimos años, el 75% de los casos nuevos de DM2 se ha dado en países de renta media y baja (www.diabetesatlas.org), entre los que se encuentra México, y los grupos étnicos que emigran a las ciudades, agravan este problema.

En el estado de Nayarit, México, residen cuatro grupos étnicos; coras y huicholes (municipios del Nayar y la Yesca), mexicanos y tepehuanos (municipio de Huajicori), mismos que han preservado sus características étnicas que los identifican⁴.

De estos grupos, son los huicholes, los que se han desplazado a la ciudad de Tepic de manera importante, y su exposición a un estilo de vida urbano puede representar un riesgo para desarrollar obesidad y DM2.

No obstante, hasta ahora no ha sido investigado el efecto de la exposición al estilo de vida urbano de indígenas huicholes, que se han asentado en la ciudad de Tepic, Nayarit, sobre la prevalencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa (AMG) y su relación con algunos factores de riesgo para diabetes (FRD).

Por esta razón, el objetivo de este estudio es evaluar la prevalencia de AMG, así como su relación con FRD en huicholes con estilos de vida rural y urbano.

Métodos

Se realizó un estudio transversal, en indígenas huicholes que fueron seleccionados por medio de una muestra no probabilística (empírico-no aleatoria), a conveniencia.

De esta forma se conformaron dos grupos de estudio, sexo indistinto, con edades de 20 a 65 años; Grupo 1; 100 participantes con un estilo de vida rural, de comunidades de los municipios de la Yesca y el Nayar, Grupo 2; 100 participantes con un estilo de vida urbano, con más de un año de exposición (ciudad de Tepic), como lo recomiendan Luboshitzky et al.⁵.

Se excluyeron del estudio a los participantes con cuestionarios incompletos o que no completaron el muestreo. Para obtener el consentimiento informado de los participantes, intervinieron las autoridades tradicionales para facilitar la comunicación, inclusive con intérpretes para aquellos participantes que no hablaban español.

Para establecer la prevalencia de las AMG, se determinaron en todos los participantes; glucosa anormal en ayuno (GAA), con el criterio de la Asociación de Diabetes Americana (ADA, 2003) (6) o en ayuno; ≥ 110 mg/dl - ≤ 125 mg/dl o (≥ 6.1 - < 7.0 mmol/l), intolerancia a la glucosa (IG), con el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1985/1999) con base a medir los valores de glucosa después de administrar una carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en 300 ml de agua (prueba oral de tolerancia a la glucosa [POTG] o 2 h postcarga), cuyos valores son; ≥ 140 mg/dl - < 200 mg/dl (≥ 7.8 mmol/l - < 11.1 mmol/l), y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), misma que fue determinada por los dos criterios antes descritos; ADA, ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l) en ayuno y OMS, ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l) a las 2 h postcarga.

Para determinar el índice de masa corporal (IMC), se les pidió a los participantes usar ropa ligera y sin calzado. Se utilizó una báscula marca Torino, equipada con cinta métrica, para medir el peso expresado en kg y la estatura en m² de cada participante. Se utilizaron valores recomendados por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2007) (7), para determinar las categorías del IMC de cada participante; IMC normal < 25 kg/ m², IMC con sobrepeso ≥ 25 kg/ m² y < 30 kg/m², IMC obeso ≥ 30 kg/m². En este estudio para fines prácticos se denominó a las categorías de sobrepeso y obesidad juntas como IMC elevado.

Los niveles de actividad física (NAF), se determinaron al ser aplicado un cuestionario utilizado en un estudio por James et al.⁸, para establecer las categorías; bajo, medio e intenso.

Los niveles de ingesta calórica (NIC), se determinaron al ser contestado un cuestionario validado por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), sobre frecuencia y tipo de alimentos semanal y se establecieron rangos de Kcal a partir de promedios aritméticos correspondientes a las categorías; bajo, medio y alto.

Diseño estadístico; Se aplicó la prueba estadística Ji (χ^2) cuadrada para la comparación de proporciones de las AMG entre los grupos rural y urbano, con su respectivo riesgo relativo (RR) con sus intervalos de confianza (I.C. 95%). El valor de (χ^2) se calculó con corrección de Yates. En caso de valores inferiores a 5, se aplicó la prueba exacta de Fisher, de acuerdo al programa estadístico EPIDAT 3.0. La regla de decisión para un nivel de significancia dado de (χ^2), para esta prueba fue de $\alpha < 0.05$.

Se aplicó una regresión logística univariada, para determinar la relación entre las variables independientes (edad, sexo, rural/urbano, IMC elevado; sobrepeso y obesidad, NAF bajo, NIC elevado; medio y alto) con la presencia de AMG en forma independiente. Una vez determinadas las variables que mostraron mayor asociación

con la variable dependiente, se aplicó una regresión logística multivariada para investigar el comportamiento de las variables en conjunto (edad, sexo, rural/urbano, IMC, ICC, NAF bajo, NIC elevado), sobre la variable dependiente, es decir, explorar si hubo interacción. Por último se realizó una eliminación retrógrada de variables independientes para aplicar en forma bivariada las que presentaron mayor asociación. La regla de decisión en la prueba de regresión logística, fue con el criterio antes descrito para la prueba estadística ji-cuadrado (χ^2), y ésta se fijó en $p < 0.05$. Los OR significativos fueron aquellos con intervalos de confianza que no incluyeran al 1.

Resultados

Como se observa en el Cuadro 1, la prevalencia del total de AMG, mismas que incluyen; glucosa anormal en ayuno (GAA), intolerancia a la glucosa (IG) y diabetes mellitus del tipo 2 (DM2), en la población del grupo urbano resultó mayor que la del grupo rural, con un RR de poco más del doble, sin embargo, no se encontró diferencia significativa, esto sucedió, tanto para la presencia de DM2 como para la IG, excepto para la glucosa anormal en ayuno (GAA), en donde la diferencia fue significativa, con un RR mayor a 4 veces en el grupo urbano para desarrollar la GAA.

Para investigar la relación entre los FRD y otras variables de confusión con las AMG, los grupos en estudio (rural y urbano), se combinaron en este apartado para observar tendencias en conjunto sobre el efecto mostrado por distintas variables en las AMG (Cuadro II).

Al aplicar una regresión logística univariada para analizar la relación entre AMG en forma dicotómica con las variables; IMC (elevado), sexo, edad, rural/urbano, nivel de ingesta calórica (NIC elevado), nivel de actividad física (NAF bajo), el NAF bajo así como el IMC elevado, mostraron una correlación altamente significativa como factores de riesgo independientes.

Cuadro I. Prevalencia y RR de AMG en los grupos rural y urbano.

VARIABLE	Grupo 1 rural n =100	Grupo 2 urbano n =100	(χ^2)	p*	RR	IC 95%
Total de AMG	9	19	3.36	0.06	2.11	(1.00- 4.43)
Total de AMG	2	9	3.46	0.05	4.5	(0.99-20.30)
Total de AMG	3	6	0.46	0.49	2.0	(0.50 -7.77)
IG	3	5	0.11	1	1.2	(0.50 -7.77)

* Con corrección de Yates para dos colas.

Cuadro II. Relación de FRD y otras variables de confusión (tratamiento univariado) en los grupos rural y urbano, sobre las AMG.

VARIABLE	COEF. b	OR	IC	p
IMC (elevado ≥ 25 Kg/m ²)	2.79	16.3	(6.37 – 41.7)	< 0.0001
Sexo	0.049	0.95	(0.42 – 2.15)	0.9
Edad	0.037	1.03	(1.0032 – 1.073)	0.03
Rural/Urbano	0.80	2.24	(0.95 – 5.27)	0.065
NAF (bajo)	1.73	5.68	(2.33 – 13.81)	< 0.0001
NIC (elevado)	2.6	13.45	(1.8 – 101.63)	0.01

Cuando fue aplicada la regresión logística multivariada (Cuadro III) para investigar la interacción entre las variables; edad, sexo, rural/urbano, IMC elevado, NAF bajo y NIC elevado, sobre las AMG, se encontró que las variables; edad, sexo, y rural/urbano al ser

mezcladas con las demás variables invirtieron su efecto, es decir, se presentó una interacción negativa, sobre todo en la variable; rural/urbano, que cambió a un coeficiente negativo, el sexo por su parte, incrementó su coeficiente en tres tantos.

Cuadro III. Relación de FRD y otras variables de confusión (tratamiento multivariado) en los grupos rural y urbano, sobre las AMG.

VARIABLE	COEF. b	OR	IC (95,0%)	p
Edad	0.032	1.03	(0.98 – 1.08)	0.173
Sexo	0.17	1.19	(0.34 – 4.08)	0.78
Rural/Urbano	-0.20	0.81	(0.27 – 2.46)	0.71
NAF (bajo)	1.35	3.85	(1.06 – 13.98)	< 0.04
NIC (elevado)	2.04	7.69	(0.87 – 35.25)	0.065
IMC(elevado ≥ 25 Kg/m ²)	2.54	12.68	(4.56 – 35.23)	< 0.0001

Con respecto al IMC elevado, no obstante que este parámetro mostró una pequeña disminución en su coeficiente de riesgo, no modificó su efecto de manera significativa, en comparación a cuando se le trató en forma aislada, lo que indica que el IMC según esta prueba, es la variable predictiva más fuerte e independiente en cuanto a la relación con las AMG.

Al hacer una eliminación retrógrada de las variables que mostraron menos efecto sobre las AMG, se aplicó una regresión logística bivariada (Cuadro IV) para investigar el comportamiento de las variables sobre las AMG, con el siguiente resultado.

En suma, el análisis multivariado mostró que el efecto

entre ambas variables en cuanto al efecto sobre las AMG, como se aprecia en el cuadro IV.

Esto aparentemente revela interacción negativa, sin embargo, la regresión logística de los productos de interacción de ambas variables pero con un IMC normal y un NAF moderado-intenso, demostró un efecto potenciado “protector” de hasta 10 veces contra las AMG.

Discusión

El cambio de estilo de vida experimentado por los huicholes del Grupo 2 expuestos a un medio ambiente urbano, tuvo un impacto al ser incrementada la prevalencia de AMG y el RR en relación al Grupo

Cuadro IV. Relación de FRD (tratamiento bivariado) en los grupos rural y urbano, sobre las AMG.

VARIABLE	COEF. b	OR	(IC)	<i>p</i>
IMC (elevado ≥ 25 Kg/m ²)	2.64	14.12	(5.3 – 37.5)	< 0.0001
NAF (bajo)	1.51	4.56	(1.69 – 12.32)	< 0.0027
Producto interac. NAF(mod.- int.) por IMC (normal)	-2.47	0.08	(0.018 – 0.39)	< 0.0015

de la exposición del Grupo 2 a un medio ambiente urbano sobre las AMG, fue debido principalmente al IMC elevado; sobrepeso/obesidad, independientemente de las otras variables y que la actividad física moderada a intensa tuvo un efecto protector de manera más importante en participantes en el estudio con un IMC normal.

Por otra parte, el NIC tuvo efecto sobre la obesidad, y no sobre las AMG. Con respecto a la edad y el sexo, no se encontró efecto significativo en el tratamiento multivariado ni aislado.

La regresión bivariada con el IMC elevado y NAF bajo mostró una interacción con tendencia negativa

1, aunque no fue significativo, excepto para la GAA; ($p < 0.05$; $RR = 4.5$), lo que indica en el caso de los huicholes con estilo de vida urbano que cursan por una GAA o prediabetes, que pueden incrementar su riesgo para desarrollar DM2 de 20 a 30% en los próximos años⁹.

Estos resultados tienen similitud con otros estudios^{1,10}, en grupos étnicos a los que no obstante que se les atribuye una mayor susceptibilidad genética, la prevalencia de DM2 en estos grupos permanece relativamente baja (2-3%) en nativos que conservan su estilo de vida tradicio-

-nal y no han sido expuestos a un medio ambiente urbano¹¹, lo anterior se puede explicar porque si bien en los últimos años han sido encontrados más genes que contribuyen al desarrollo de la DM2, en suma sólo ayudan en una proporción de un 15%^{12, 13}, por lo que, el desarrollo de la obesidad y la DM2, es más bien determinado por circunstancias medioambientales, lo que sugiere que esta enfermedad puede ser prevenible de manera considerable^{2, 14}, con una buena actitud para adoptar un estilo de vida saludable, o evitar la exposición en el caso de los grupos étnicos susceptibles.

En cuanto a los resultados para demostrar la relación de los FRD con las AMG en este estudio, mostraron al IMC elevado como la variable predictiva (FRD) más fuerte e independiente en su relación con las AMG, tanto en el análisis multivariado como cuando se trató en forma aislada, al no modificar su efecto de manera significativa ($p < 0.0001$). En una menor proporción, tanto el NAF bajo como el NIC alto mostraron una interacción con la presencia de AMG, lo que sugiere que estas variables contribuyen al incremento de la tasa de IMC, como ha sido reportado en un estudio¹⁵.

Los cambios en el estilo de vida que este grupo étnico ha experimentado al exponerse a un medioambiente urbano como es la ciudad de Tepic, implican una modificación considerable de su dieta tradicional que consiste en una base de vegetales, fruta, tubérculos, leguminosas, cereales, entre otros, por otra rica en grasas, pastas, alimentos procesados hipercalóricos y bajos en nutrientes y en precio, así como bebidas gaseosas, entre otros, lo que es típico en la nutrición de transición^{16, 17}.

Por otra parte, la disminución de su actividad física, al dedicarse como una actividad principal, a la manufactura y comercialización de artesanías tanto hombres como mujeres, lo que ha contribuido a propiciar las condiciones de un medioambiente obesogénico que provoca el

incremento de las tasas de obesidad¹⁸, y dada la estrecha interacción entre un IMC elevado y las AMG, puede representar una condición para que este grupo étnico desarrolle la DM2 en pocos años.

Con respecto al tratamiento bivariado que se le dio a los FRD más relacionados con las AMG como son el IMC elevado y el NAF bajo (Cuadro IV), juntos mostraron una interacción negativa, y al ser tratadas estas mismas variables como IMC normal y NAF mod-intenso, el resultado fue contrario, es decir, se encontró un efecto potenciador protector significativo, por lo que, los participantes de este estudio, sobretodo del Grupo 1 o rural, que cumplen con este régimen de actividad física y tienen un IMC normal, tienen según este resultado, hasta 10 veces menos probabilidades de adquirir DM2.

Lo anterior se puede explicar por el hecho de que una práctica regular de actividad física de moderada a intensa (150 min por semana) para niños y adultos, ofrece múltiples beneficios de salud: baja el riesgo de; adquirir DM2, muerte temprana, tensión arterial sistémica, síndrome metabólico, perfil de lípidos adverso, algunos tipos de cánceres, entre otros beneficios que se extienden a una mejor salud mental y calidad de sueño^{19, 20}.

Cabe señalar que una limitante de este estudio es que no se incluyó la valoración de la medida de la cintura e índice cintura cadera (ICC) como sugieren Okorodudu et al.²¹, ya que estos autores consideran que el IMC tiene baja sensibilidad para determinar adiposidad central.

A manera de perspectiva para este tipo de estudios, en un futuro se sugiere involucrar además de medidas de adiposidad central a variables como; nivel socioeconómico, antecedentes heredofamiliares, nivel educativo, entre otras, que puedan incidir en mayor o menor grado sobre la presencia de AMG; para tener una mayor precisión en la interacción de estas variables independientes con las AMG.

La exposición de los huicholes (Grupo 2) a un medioambiente urbano, tuvo un impacto sobre la prevalencia de AMG, que registraron un incremento de más del doble en relación al Grupo 1 o rural, aunque éste no fue significativo, excepto para la GAA, que resultó con un RR de más de 4 veces en el Grupo 2 para desarrollar GAA.

El análisis multivariado reveló que el efecto de la urbanización sobre las AMG se puede atribuir básicamente al IMC elevado; sobrepeso/obesidad, independientemente de las otras variables y que la actividad física moderada a intensa, tuvo un efecto protector mucho más importante en personas no obesas.

Por otro lado, el NIC tuvo efecto sobre la obesidad, pero no directo sobre las AMG. La edad y el sexo, no mostraron efecto significativo aislado ni combinado. Los resultados anteriores indican que este grupo expuesto a un medioambiente urbano puede representar un riesgo de desarrollar DM2 en los próximos años, si no se le involucra en programas de prevención que atenúen este efecto.

Referencias

1. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A. Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in Minorities in the United States. *Annals of Internal Medicine*. 1996;125 (3): 221-232.
2. Franks PW, Pearson E, Florez JC. Gene-Environment and Gene-Treatment in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, volume 36. 2013: 1413 – 1421.
3. Ujic-Voortman JK, Schram MT, Jacobs-van der Bruggen ME, Verhoeff AP, Baan CA. Diabetes prevalence and risk factors among ethnic minorities. *European Journal of Public Health*, 2009; Vol. 19: No. 5, 511–515.
4. Pacheco L. de G. Etnias de Nayarit. UAN. Tepic, Nayarit; 1998.
5. Luboshitzky R, Atar S, Qupti G, Tamir A, Dgani M, and Glatau E. Prevalence of diabetes mellitus and glucose intolerance in adult Ethiopian immigrants. *Harefuah. JIDM* 1995; 128(7):406-8.
6. ADA. Screening, for Type 2 Diabetes. 2003. 21(1): S20-S22.
7. Encuesta Nacional de salud y Nutrición. Instituto Nacional de Salud. Cuernavaca, México, 2007.
8. James S, Jamjoum L, Raghunathan T, Strogatz D, Furth E y Khazanie P. Physical Activity and NIDDM in African-Americans. *Diabetes Care*. 1998; 21(4) :555-562.
9. Bock G, Man CD, Campioni M, Chittilapilly E, Basu R. Toffolo G, et al. Mechanisms of Fasting and Postprandial Hyperglycemia in People With Impaired Fasting Glucose and/or Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes*, VOL. 55. 2006.
10. Sobngwi E, Mbaaya JC, Kenye AP, Fezeu L, Aspray TJ, Alberti K. *Int. J. of Epidemiology* 2004; 4: 769-776.
11. Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, et al. Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care* 2006;29:15866–1871.
12. Bonnefond A, Froguel P, Vaxillaire M. The emerging genetics of type 2 diabetes. *Trends in Molecular Medicine* 2010;16:407-416
13. Lebovitz HE. Type 2 diabetes: the evolution of a disease. *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease* volume 2 issue 6. 2012.
14. Meigs JB, Wilson PT, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM et al. Body Mass Index, Metabolic Syndrome, and Risk of Type 2 Diabetes or Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2906 2912.
15. Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernandez M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca (México): Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
16. Flores M, Macias N, Rivera M, Lozada A, Barquera S, Rivera-Dommarco J, et al. Dietary Patterns in Mexican Adults Are Associated with Risk of Being Overweight or Obese. *J. Nutr.* 140: 1869–1873, 2010.
17. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood D, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011; 378: 804–14
18. Grundy SM. Metabolic Syndrome Pandemic. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2008; 828:629.
19. Rippe JM, and Angelopoulos TJ. Physical Activity and Health: The Time for Action Is Now. *American Journal of Lifestyle Medicine* 2010 4: 205
20. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines Advisory. Committee Report 2008. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2008
21. Okorodudu DO, Jumeau MF, Montori VM, Romero-Corral A et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity. *International Journal of Obesity* 2010; 34, 791-799.

El Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas 2015

Raúl Aguirre Hernández¹ Rosa Carmina Flores Flores² Arturo Aguirre Flores³

Resumen

En el marco de la formación de recursos humanos para la salud se analizaron los resultados del XXXIX Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas 2015 en el estado de Nayarit. El XXXIX ENARM 2015 se realizó del 3 al 6 de Septiembre de 2015 en 8 sedes de nuestro país, en donde participaron 420 médicos egresados de la Unidad Académica de Medicina de la Universidad Autónoma de Nayarit para concursar por el ingreso a 28 especialidades médicas ofertadas para este año.

De los 420 que participaron en este examen fueron seleccionados 96 egresados de la Universidad Autónoma de Nayarit como residentes para las diferentes especialidades médicas, lo que corresponde a un 22.9% de ellos, obteniéndose una media de calificación de 59.8. Se observa una disminución del 6.4% de ingreso y de 2.4 puntos de calificación en este examen respecto al año anterior.

Comparativamente los médicos egresados de la Universidad Autónoma de Nayarit obtienen datos de ingreso similar a los de la Universidad Autónoma de Guadalajara y del Instituto Politécnico Nacional e inferiores a los de la Universidad de Guadalajara y de la Universidad Autónoma de México.

Palabras clave: Examen, aspirantes, residencias médicas.

Abstract

Within the training of human resources for health, data from the XXXIX Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas 2015 in the state of Nayarit were analyzed. The XXXIX ENARM 2015 was held from September 3 to 6, 2015 in eight cities of our country, where 420 doctors graduated from the Unidad Académica de Medicina of the Universidad Autónoma de Nayarit participated for admission to 28 medical specialties offered this year.

In this exam were selected 96 graduates from the Universidad Autónoma de Nayarit as residents for several medical specialties, which corresponds to 22.9% of them, obtaining an average score of 59.8. A decrease of 6.4% in selection and 2.4 points in this test score were observed from previous year.

Comparatively, graduates from the Universidad Autónoma de Nayarit obtain similar data to the Universidad Autónoma de Guadalajara and Instituto Politécnico Nacional and below the Universidad de Guadalajara and Universidad Autónoma de México.

Key words: Exam, aspirants, medical residencies.

1. Investigador de los Servicios de Salud de Nayarit.

2. Profesor Investigador del Programa Académico de Psicología, Área de Ciencias Sociales y Humanidades. Universidad Autónoma de Nayarit.

3. Profesor de la Unidad Académica de Medicina. Universidad Autónoma de Nayarit.

Introducción

La necesidad de la formación de los recursos humanos para la atención médica de especialidad de nuestro país, tiene como paso inicial la selección equitativa de los médicos que participaran como residentes de especialidades médicas mediante un examen coordinado por la Comisión Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos para la Salud¹.

El Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas (ENARM) es un instrumento de medición de conocimientos de medicina general, objetivo y consensado, que constituye la primera etapa del proceso para ingresar al Sistema de Residencias Médicas, cuyo objetivo es seleccionar a los médicos mexicanos y extranjeros que aspiran a realizar una residencia médica en un curso universitario de especialidad².

En el análisis histórico de los resultados de ENARM a partir de la implantación del nuevo modelo educativo de la Unidad Académica de Medicina de la Universidad Autónoma de Nayarit, se observa para el periodo 2009-2014 al por ciento de ingreso con un rango de 20.5 a 29.3 y una media de 26.5; mientras que en relación al puntaje promedio de calificación el rango fue de 56.1 a 62.2 con una media de 58.6^{3, 4}.

En el XXXVIII ENARM 2014 participaron 341 médicos egresados de la Unidad Académica de Medicina de la Universidad Autónoma de Nayarit siendo seleccionados para cursar una especialidad 100 de ellos, lo que correspondió al 29.3% de ingreso, con una media de calificación de 62.2⁴.

En esta edición del XXXIX ENARM 2015, fueron 420 los médicos egresados de la Unidad Académica de Medicina de la Universidad Autónoma de Nayarit que concursaron para las diferentes especialidades ofertadas para este año⁵.

Métodos

El XXXIX ENARM 2015 se realizó en formato electrónico los días 3, 4, 5 y 6 de Septiembre de 2015 en 8 sedes en nuestro país (Cuernavaca, Mor; Ciudad de México, DF; Chihuahua, Chih; Guadalajara, Jal; Monterrey, N.L; León, Gto; Puebla, Pue. y Tuxtla Gutiérrez, Chis.), en donde presentaron su examen los aspirantes de acuerdo a la sede preseleccionada en el momento de su inscripción.

Fueron 420 los médicos aspirantes, egresados de la Universidad Autónoma de Nayarit, que concursaron para elegir dos opciones de especialidad dentro de un bloque, existiendo en total de 28 especialidades distribuidas en 4 bloques.

En el bloque I están las especialidades de Cirugía General, Ginecología y Obstetricia, Oftalmología, Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello y Traumatología y Ortopedia; en el II se encuentran Anestesiología, Genética Médica, Geriátrica, Medicina de Urgencias, Medicina Interna, Neumología, Pediatría y Psiquiatría; en el III se agrupan Calidad de la Atención Clínica, Epidemiología, Medicina de la Actividad Física y Deportiva, Medicina del Trabajo y Ambiental, Medicina Familiar, Medicina Integrada y Salud Pública; y en el bloque IV están Anatomía Patológica, Audiología, Otorrinología y Foniatría, Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, Medicina de Rehabilitación, Medicina Legal, Medicina Nuclear e Imagenología Molecular, Patología Clínica y Radio Oncología.

El reporte del puntaje del examen se entregó al término de la aplicación del examen a cada aspirante y el reporte de los folios de los médicos seleccionados se publicó el 4 de Octubre de 2015 en la página web de la CIFRHS y en un diario de circulación nacional. A su vez los resultados generales del examen están disponibles a partir de esa fecha en su página oficial.

Del total de médicos egresados de la Universidad Autónoma de Nayarit que fueron seleccionados para cursar una especialidad médica, se obtuvo la media de calificación, así como el número y porcentaje de ingreso total y por especialidad.

Finalmente estos datos fueron comparados con los obtenidos por las mejores escuelas públicas y privadas del país y posteriormente la comparación y análisis de dichos resultados se contrastó con los logrados por universidades del estado de Jalisco.

De las 102 escuelas y facultades de donde egresaron médicos que participaron este año, en la calificación general de conocimientos médicos, la Universidad Autónoma de Nayarit obtiene el lugar 49.

En las especialidades troncales y básicas; se puede observar respecto al ciclo anterior, un aumento de ingreso de este año de 8.9% en Anestesiología, 2.3% en Ginecología y Obstetricia y de 2.2% en Medicina Familiar; habiendo

Cuadro I Número, porcentaje de ingreso y media de calificación de los médicos egresados de la Unidad Académica de Medicina de la Universidad Autónoma de Nayarit en el ENARM.

VARIABLES	2009	2010	2011	2012	2013	2014	X2009-2014	2015
Número de Aspirantes	257	272	302	342	310	341	321	420
Numero de Seleccionados	74	77	62	93	89	100	84	96
% de Ingreso	28.8	28.3	20.5	27.2	28.7	29.3	26.5	22.9
Media de Calificación	56.5	56.6	56.1	59.1	60.2	62.2	58.6	59.8

Resultados

En el XXXIX ENARM 2015 participaron 420 médicos egresados de la Unidad Académica de Medicina de la UAN, de los cuales fueron seleccionados 96 como residentes para las diferentes especialidades médicas, lo que corresponde al 22.9% de ellos, obteniendo una media de calificación de 59.8. (Cuadro I); siendo el 51.1% mujeres y el 48.9% hombres.

una disminución para este mismo periodo del 7.2% en Cirugía General, 6.6% en Medicina Interna y 6.4% en Pediatría. (Cuadro II).

Respecto al resto de las especialidades se puede observar que este año sumaron como grupo el 27.7% de los médicos seleccionados, lo que corresponde a un aumento del 6.8% respecto al ciclo pasado. (Cuadro II).

Especialidad	XXXVIII ENARM 2014		XXXIX ENARM 2015	
	No.	%	No.	%
Anestesiología	7	8.1	16	17
Cirugía General	8	9.3	2	2.1
Ginecología y Obstetricia	9	10.5	12	12.8
Medicina Familiar	20	23.3	24	25.5
Medicina Interna	13	15.1	8	8.5
Pediatría	11	12.8	6	6.4
Otras	18	20.9	26	27.7
TOTAL	86	100	94	100

Cuadro II

Número y porcentaje de los médicos egresados de la Universidad Autónoma de Nayarit seleccionados por especialidad.

En el contexto nacional las universidades privadas que mejores resultados obtuvieron en el ENARM tanto en media de calificación como en porciento de ingreso fueron la Universidad Panamericana, el Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey y Universidad La Salle.

Dentro de las universidades públicas las mejor ubicadas fueron la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, la Universidad Autónoma Coahuila, U. Saltillo y la Universidad Autónoma de Chihuahua. (Cuadro 4).

-noma de Guadalajara fueron de 61.1 de calificación y 21.9% de ingreso.

Discusión

Los resultados obtenidos en el XXXIX ENARM 2015 fueron de 22.9% de ingreso con una media de calificación de 59.8 los cuales quedan dentro de los rangos históricos registrados para estas variables.^{3, 4, 5}

Tanto el porciento de ingreso como media de calificación disminuyeron este año respecto al

Cuadro IV Calificación y porciento de ingreso por escuela en el XXXIX ENARM 2015.

FACULTAD O ESCUELA	Calificación	% de Ingreso
Instituciones Privadas		
*Universidad Panamericana	73.6	65.3
* Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey	68.7	45.8
* Universidad La Salle	66.4	36.6
Instituciones Públicas		
*Universidad Autónoma de San Luis Potosí	67.5	44.2
*Universidad Autónoma de Coahuila. Unidad Saltillo	67.0	53.4
*Universidad Autónoma de Chihuahua	66.8	41.7
Referencia		
*Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina – Ciudad Universitaria	64	31.8
*Instituto Politécnico Nacional	60.7	23.3
*Universidad de Guadalajara	63.3	33.4
*Universidad Autónoma de Guadalajara	61.1	21.9
Nayarit		
*Universidad Autónoma de Nayarit	59.8	22.9

La Facultad de Medicina de la UNAM obtuvo una media de calificación de 64.3 y un 31.8% de ingreso, mientras que la Escuela Superior de Medicina del IPN logro 60.7 en calificación y 23.3% en ingreso. Dentro de las instituciones educativas del estado de Jalisco la Universidad de Guadalajara obtuvo 63.3 de calificación y 33.4% de ingreso y para la Universidad Autó-

XXXVIII ENARM 2014;⁴ siendo más importante la disminución del ingreso que bajó un 6.4%, mientras la media de calificación disminuyo en 2.4 puntos.

El porciento de ingreso por especialidades troncales y básicas fue en forma decreciente Medicina familiar, Anestesiología, Ginecología y

Obstetricia, Medicina Interna, Pediatría y Cirugía General. Se puede observar que respecto al ciclo pasado, los médicos egresados de la Universidad Autónoma de Nayarit disminuyeron la selección de las especialidades troncales, aumentando su diversificación hacia otras especialidades.⁴ (Cuadro II).

La variación en la selección de especialidades a concursar se debe además de la vocación personal a la dificultad de ingreso de cada especialidad ya que se concursan por separado en cada una de ellas; observándose una disminución histórica de selección en las especialidades con mayor calificación mínima de ingreso hacia otras donde las posibilidades de ser seleccionado son mayores. (Cuadro II y III).

Respecto a la comparación con los referentes nacionales de la educación pública, la Universidad Nacional Autónoma de México supera a la Universidad Autónoma de Nayarit en 4.5 puntos de calificación y en 8.9% de ingreso, mientras que el Instituto Politécnico Nacional es mejor solamente en 0.9 puntos en la calificación y en 0.4% en cuanto al ingreso. (Cuadro IV).

Con referencia a las Instituciones representativas del estado de Jalisco; la Universidad de Guadalajara esta por arriba de la Universidad Autónoma de Nayarit en 4.1 puntos de calificación y en 10.5% de ingreso mientras que la Universidad Autónoma de Guadalajara del régimen privado la supera en 1.9 puntos de calificación y esta 0.8% abajo respecto al porcentaje de ingreso. (Cuadro IV).

Cuadro III Calificaciones mínimas de ingreso por especialidad en el XXXIX ENARM 2015.

Especialidad	Calificación Mínima de Ingreso
Anestesiología	66.9
Cirugía General	72.7
ginecología y Obstetricia	69.3
Medicina Familiar	57.1
Medicina Interna	72.0
Pediatría	68.7

Nota: Solo incluye los médicos que se les entregó su constancia de selección en los Servicios de Salud de Nayarit.

Referencias

1. Vázquez MD, Cuevas AL y Crocker SRC. La Formación de Personal de Salud en México. 1ª ed. México: Programa Colaborativo de Recursos Humanos en Salud. 2005.
2. Comisión Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos para la Salud. XXXIX Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas. Convocatoria 2015. CIFRHS. México. 2015.
3. Aguirre HR, Flores FRC y Aguirre FA. Los médicos egresados de la Universidad Autónoma de Nayarit en el XXXVII Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas 2013. Revista Fuente nueva época [Internet], 2015; 6 (20): 61-67. [Consultado el 25 de abril de 2016]. Disponible en http://www.revistafuente.com.mx/images/dmdocuments/No._20-8.pdf
4. Comisión Interinstitucional para la formación de Recursos Humanos para la Salud. Resultados del XXXVIII Examen Nacional para Aspirantes a Residencias Médicas 2014. CIFRHS [Internet]. México. 2014. [Consultado el 25 de abril de 2016]. Disponible en: http://enarm.salud.gob.mx/2014_enarm/a0_tem_informativos/a0_reportesacademicos.php
5. Comisión Interinstitucional para la formación de Recursos Humanos para la Salud. Resultados del XXXIX Examen Nacional para Aspirantes a Residencias Médicas 2015. CIFRHS [Internet]. México. 2015. [Consultado el 25 de Abril de 2016]. Disponible en: http://enarm.salud.gob.mx/2014_enarm/a0_tem_informativos/a0_reportesacademicos.php

Enfermedad de Castleman, forma monocéntrica: Reporte de un caso y revisión de la literatura

Dra. Tamara González Madruga¹, Dr. Horacio Santos González² II, Dr. Carlos Díaz Mayo³,
Dra. Laura Selis Pomar Durruthy⁴, Dra. Yaniurka Cruz Camejo⁵, Dra. Mariana Nazario
Dolz⁶, Dr. Julio Jesús Jiménez Galainena⁷, Dra. Danay Corrales Otero⁷

Resumen

La enfermedad de Castleman es una rara enfermedad caracterizada por hiperplasia de nódulos linfoides con dos patrones histológicos y clínicos bien diferenciados: hialino-vascular que suele ser unicéntrico, de comportamiento poco agresivo y cuya exéresis consigue la curación en la mayor parte de los casos.

La otra variante es la plasmocelular, que es más agresiva, sus manifestaciones clínicas remedian los linfomas de alto grado y requiere terapias sistémicas para su erradicación. Juegan un papel etiopatogénico preponderante el virus del sarcoma de Kaposi o herpes virus 8 y la interleuquina IL-6.

Presentamos un caso de una joven de 25 años que representa la forma monocéntrica y benigna de esta enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Castleman, Hiperplasia angiofolicular linfoide, HHV-8, interleuquina-6.

Abstract

Castleman's disease is a very rare non-neoplastic lymphoproliferative disorder of unknown cause that is diagnosed on a pathological basis. It is diagnosed microscopically by lymphadenopathy with angiofollicular hyperplasia and plasma cell infiltration with two histologic and clinical patterns well differentiated: The hyaline vascular variant, is usually unicentric and clinically presents as a mediastinal or mesenteric mass and it is surgically curable in the majority of cases.

The other plasma cell variant is commonly multicentric and clinically presents with systemic symptoms and laboratory findings of inflammatory activity, is more aggressive and requires systemic therapy. The Kaposi sarcoma-associated herpesvirus, also called human herpesvirus type 8 and the dysregulated production of human interleukin 6 (IL-6) has been considered as a pivotal factor in the pathogenesis of the disease. It is presented a case that illustrates the unicentric and benign form of this illness. Besides this article does a revision of theme.

Key words: Castleman disease, lymphoproliferative disease, angiofollicular hyperplasia, human herpesvirus type 8, interleukin 6.

1. Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba. Email: tamara@infomed.sld.cu

2. Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba. Email: horacio@inor.sld.cu

3. Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba.

4. Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba. Email: laurapomar@infomed.sld.cu

5. Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba. Email: burgos@infomed.sld.cu

6. Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba. Email: giralod@infomed.sld.cu

7. Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba. Email: julio.jimenez@infomed.sld.cu

8. Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba. Email: danay75@gmail.com

Introducción

La enfermedad de Castleman fue descrita en 1954 y luego definida en 1956 por Benjamín Castleman quien evidenció en una serie de pacientes la presencia de nódulos linfáticos hiperplásicos solitarios con folículos hialinos y una marcada proliferación vascular^{1, 2}. Es una enfermedad rara y poco entendida, incluida en la categoría de trastornos linfoproliferativos atípicos. Esta ha recibido diferentes nombres: hamartoma ganglionar, linforeticuloma folicular, hiperplasia ganglionar angiofolicular mediastinal, hamartoma linfoide angiomatoso y linfoma gigante benigno³.

Flendrig y Schillings describieron tres variantes histológicas, que después fueron definidas por Keller y colaboradores como variantes hialinovascular, de células plasmáticas y mixta^{3,4}.

Se han descrito dos entidades clínicas: una monocéntrica confinada a un solo ganglio linfático y una multicéntrica que se caracteriza por linfadenopatía generalizada, síntomas sistémicos, organomegalia y un curso clínico agresivo^{2, 4}.

La causa de la enfermedad de Castleman se desconoce, sin embargo, varias condiciones han sido asociadas, como inflamación crónica, inmunodeficiencia y autoinmunidad. En su fisiopatología intervienen múltiples factores biológicos que producen una desregulación inflamatoria traducida en proliferación linfovascular.

Estudios realizados en animales demostraron que en casos de EC se encontraba elevada la IL-6 y que al reseca el ganglio solitario se normalizaban las anomalías biológicas y las manifestaciones clínicas.⁵ Su importante rol también queda demostrado con el uso de anticuerpos anti IL-6 que son capaces de limitar la progresión de la enfermedad⁶.

También se ha encontrado relación con el Herpes virus humano 8 (HHV-8), un virus linfotrópico humano que puede producir una proteína homóloga a la IL-6 capaz tanto de unirse al receptor correspondiente en

la célula huésped y activar transcripción como de ejercer su acción de forma independiente. Además la IL-1, al igual que la IL-6, se encuentra sobre expresada en los pacientes con esta enfermedad por la regulación aberrante del sistema inmune. El resultado histológico de estas alteraciones es una hiperplasia centrogerminal, con acumulación de inmunoblastos y células plasmáticas e incremento de la vascularidad como una reacción exagerada a un estímulo antigénico⁷.

La biopsia del nódulo linfático afectado es la prueba diagnóstica definitiva de la enfermedad de Castleman. Se evidencia en ella el patrón hialinovascular o plasmático dependiendo de la variedad⁸.

La variedad unicéntrica con afectación localizada se beneficia de la resección del ganglio patológico con una alta tasa de curación posterior.⁹ En los casos de acceso quirúrgico difícil o de compleja exéresis el uso de radioterapia es una buena alternativa, pero es curativa en menos del 50% de los casos¹⁰.

Por otro lado, la variante multicéntrica requiere terapia sistémica con quimioterapia, corticosteroides, rituximab o inhibidores de la IL-6 (tocilizumab, siltuximab). Además generalmente tiene mal pronóstico^{6, 8, 11,12}.

Caso Clínico

Paciente femenina de 25 años de edad, piel blanca, con antecedentes de salud anterior (se sugiere el uso de: buena salud) y sin hábitos tóxicos. Con antecedentes patológicos familiares de Linfoma no Hodgkin (su padre).

Acudió a nuestro centro porque hace unos seis meses comenzó con episodios de dolor de localización retro-esternal, primero como una molestia leve y posteriormente un franco dolor de moderada intensidad, opresivo, no se irradiaba, se alivia con antiinflamatorios no esteroideos y se mantenía durante todo el día, sin otros síntomas asociados.

Luego de descartar patologías cardiovasculares y respiratorias, es interpretado, en sucesivas consultas médicas como un dolor psicósomático y luego osteocondritis, sin respuesta a fármacos para estas causas.

El dolor continúa y en una radiografía de tórax realizada con posterioridad aparece una radioopacidad mediastinal superior derecha.

El dolor no se acompañó de ningún otro síntoma, en ningún momento de su evolución.

Al examen físico no se encontraron elementos fuera de lo normal.

Exámenes Complementarios

Hemograma: hemoglobina de 13 g/L (VR: 120 -150 g/L, volumen corpuscular medio de 87 fl (VR: 80-100 fl), hemoglobina corpuscular media de 30.8 pg (VR: 27-32 pg), leucocitos totales: $11.2 \times 10^9/L$ (VR: $4.5 - 11 \times 10^9/L$), plaquetas en $410 \times 10^9/L$ (VR: 150-450 $\times 10^9/L$).

Velocidad de sedimentación globular de 12 mm/h y Proteína C reactiva negativa.

Coagulograma: fue normal, con tiempo de coagulación de 7 min (VR: 5 -10 min), coágulo retráctil, tiempo de protrombina de 14,0 s (control 12,5 s) y TPT caolín 29,4 s (control 30 s).

Frotis de sangre periférica: sin alteraciones.

Estudio de química sanguínea: glucemia 5,5 mmol/L (VR: 3,5 - 5,3), creatinina 94 $\mu\text{mol/L}$ (VR: 47 - 113), urea 4.6 (VR: 2,6 - 6,7), ALAT 29 UI/L (VR: < 49), ASAT 20 UI/L (VR: < 40), bilirrubina total 11.1 $\mu\text{mol/L}$ (VR: <17), proteínas totales 70 g/L (VR: 60 - 80), albúmina 46 g/L (VR: 34 - 50), FAL 87 UI/L (VR: 35-130), GGT 26 UI/L (VR: 7 -50), LDH 221 UI/L (VR: 200 - 400).

Otros, inmunológicos: Cuantificación de Inmunoglobulinas, C3, C4, ICC, ANA, ANCA y FR negativos.

Estudios microbiológicos: de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, el ELISA para VIH 1 y 2, VDRL para sífilis y HHV-8 fueron negativos.

Radiografía de tórax PA: radioopacidad homogénea en región de mediastino superior derecho. No alteraciones pulmonares, pleurales ni óseas.

Angio-TAC: se descarta malformación vascular o aneurismas.

TAC (Tomografía Axial Computarizada) contrastado de cuello, tórax, abdomen y pelvis con cortes a 5 mm: adenopatía cervical a nivel II izquierdo, <10mm. Engrosamiento hiliar derecho de 55 x 39 mm que engloba el bronquio tronco principal, de contornos regulares, bien definido, sin signos de atelectasia, en posible relación con adenopatías a este nivel.

No derrame pleural. Abdomen sin visceromegalia ni ascitis, útero de tamaño normal, con imagen nodular definida hacia su cara posterior (leiomioma uterino) y pequeña imagen quística de 13 mm en proyección del ovario izquierdo.

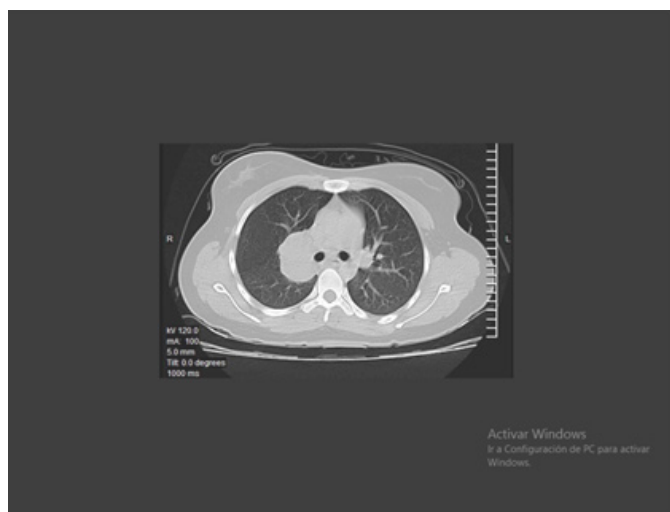


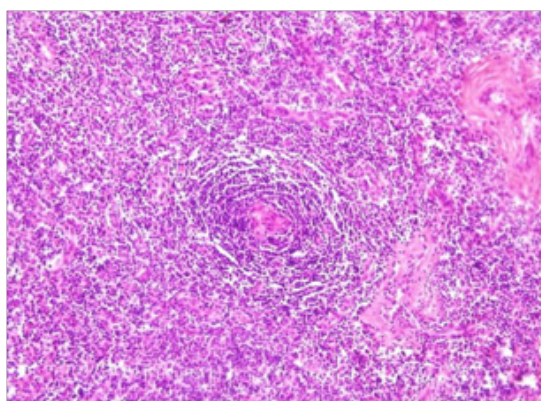
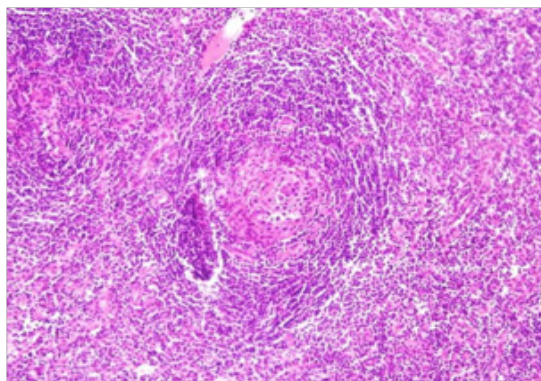
Figura 1 TAC contrastado en corte de tórax, que muestra engrosamiento hiliar derecho que engloba el bronquio tronco principal.

Fibrobroncoscopia: no alteraciones endobronquiales.

Tras una biopsia por videotoracoscope realizada en otro centro que fue no útil para el diagnóstico por material dudoso e insuficiente; se discute en colectivo en el Staff de Medicina-Cirugía del INOR y se decide realizar toracotomía para toma de biopsia, con resección completa de toda la lesión.

Biopsia de pieza quirúrgica: muestra consistente con Hiperplasia angiofolicular linfoide (Enfermedad de Castleman). Variedad hialino-vascular. CD20+, CD3+, CD4+, CD8+, CD21+, CD34+, Ciclina D1- Borde de sección quirúrgica limpios.

Actualmente la paciente está en remisión, asintomática y sin tratamiento.



Figuras 2 y 3 Enfermedad de Castleman hialino-vascular. Los centros germinales muestran vasos sanguíneos de paredes hialinas, y los linfocitos de la zona del manto se disponen en forma concéntrica (hematoxilina-eosina 20x).

Discusión

La presentación clínica dependerá del subtipo de enfermedad. En el caso estudiado la variedad es la unicéntrica, que como reporta la literatura revisada, es frecuentemente asintomática, diagnosticándose incidentalmente por estudios de imagen. La zona comúnmente afectada son los ganglios mediastínicos, de los hilos pulmonares y cadena cervical en orden de frecuencia.^{6, 8, 13}

Nuestro caso tenía afectación de los ganglios del hilio pulmonar derecho, con una clínica muy poco florida de sólo dolor torácico de meses de evolución, sin otros síntomas. El diagnóstico también coincide con lo reportado en la literatura, fue por estudios de imagen.

En el caso presentado coinciden cuatro características bien agrupadas: era mujer, joven, con una forma localizada e histológicamente hialinovascular; coincidiendo esto con las estadísticas mundiales.

En una serie británica de 416 pacientes presentada por Talat y colaboradores se evidenciaba que en décadas tempranas de la vida es más frecuente en mujeres con la forma unicéntrica e hialinovascular, mientras que por encima de la cuarta década era más frecuente en varones con enfermedad multicéntrica¹³.

Este caso no era HHV-8 ni VIH+. La asociación de esta enfermedad con el virus herpes 8 y el VIH parece ser más fuerte en la forma multicéntrica y la variante plasmocitoide⁷. Al momento del estudio la paciente tuvo valores de laboratorio normales, similar a lo informado en otras casuísticas.

El tratamiento de este caso fue completamente quirúrgico, sin necesidad de otras terapias como radioterapia o terapias sistémicas con quimioterapia, corticosteroides, rituximab o inhibidores de la IL-6 (tocilizumab, siltuximab). Y es que la cirugía se ha considerado el tratamiento estándar para la forma monocéntrica, con una tasa de curación cercana a 100%^{8,9}.

Referencias

1. Castleman B, Towne VW. Case records of Massachusetts General Hospital. Case 40011. N Engl J Med 1954;250:26-30.
2. Castleman B, Iverson L, Menéndez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. Cancer 1956;9:822-830.
3. Flendrig JA, Schillings PHM. Benign giant lymphoma: the clinical signs and symptoms. Folia Med Neerl 1969;12:119-120.
4. Guzmán-Fernández MR, Campoy-García F, Pereiro-Sánchez M, Sastre-Moral JL. Espectro clínico de la Enfermedad de Castleman. Galicia Clin 2014; 75 (4): 191-194
5. Katsume A, Saito H, Yamada Y et al. Anti-interleukine 6 (IL-6) receptor antibody supresses Castleman's disease like symptoms emerged in IL-6 transgenic mice. Cytokine 2002; 20: 304-311.
6. El-Osta H, Kurzrock R. Castleman's disease from basics mechanisms to molecular therapeutics. The Oncologist 2011; 16: 497-511.
7. Sullivans RJ, Patanowitz L, Casper C et al. HIV/AIDS: Epidemiology, pathophysiology and treatment of Kaposi sarcoma asociated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma and multicentric Castleman's disease. Clin infect dis 2008; 47: 1209-1215.
8. Aster JC, Brown JR. Catleman's disease. Uptodate 2013.
9. Talat N, Belgaumkar A. Surgery in Castleman's disease: A systematic review of 404 published cases. Annals of surgery. 255; 4: 677-684.
10. Accioli F, Chiquetto V, Viani G et al. Radiation therapy in the treatment of unicentric Castleman's disease. J Bras Pneumol. 2013; 39: 116-118.
11. Gerard L, Michot J, Burcheri S et al. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. Blood 2012; 119: 2228-2233.
12. Van Rhee F, Voorhees P et al. Siltuximab, a nobel anti-interleukin 6 monoclonal antibody for Castleman's disease. J Clin Oncol 2010; 28: 3701-3708.
13. Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literatura. Oncologist 2011; 16: 1316-1324.

Instrucciones para los autores

Instrucciones para autores La revista Waxapa es un órgano de divulgación científica del área de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Nayarit, de periodicidad semestral indexada en IMBIOMED y LATINDEX que publica colaboraciones originales e inéditas de autores mexicanos y extranjeros.

Se consideran de interés los temas de Salud, agrupados en las siguientes áreas: Historia y Filosofía de la Salud, Educación en Salud, Clínica, Terapéutica y Farmacología, Salud Pública y Sistemas de Salud y Biomedicina. Los manuscritos deberán acompañarse de una carta firmada por todos los autores que expresen la conformidad con su contenido y su intención de ceder a la revista los derechos de autor; se podrán entregar en la Unidad Académica de Medicina de la UAN o enviarse por correo electrónico a revistawaxapauan@uan.edu.mx.

Solo deben constar como autores quienes hayan participado directamente en la investigación o en la elaboración del manuscrito y puedan hacerse públicamente responsables de su contenido. La inclusión de otras personas como autores, por amistad, reconocimiento u otras bases no científicas, constituye una falta de ética.

Waxapa, en lo general, se apega a los Requisitos Uniformes para las Publicaciones Enviadas a Revistas Biomédicas (ICMJE Recommendations, que aparecen en [http:// www.icmje.org](http://www.icmje.org)) y a las guías y directrices internacionales para la presentación y evaluación de informes de investigaciones en salud reunidas en Equator Network (en [http:// www.espanol.equator-network.org/ home/](http://www.espanol.equator-network.org/home/)).

Las contribuciones quedarán dentro de las categorías siguientes: Cartas al editor, artículo original, artículo de revisión, comunicación breve y editorial por invitación. Los artículos originales se enviarán en formato "IMRYD": introducción, métodos, resultados y discusión. Los autores deberán preparar sus textos en Microsoft Word y usar programas como Excel o Power Point para crear las figuras y cuadros.

Extensión máxima de los diferentes tipos de manuscritos que recibe Waxapa:

	Palabras sin incluir resumen, tablas, figuras, ni referencias	Referencias	Cuadros y Figuras
Artículo de Revisión	4000	50	5
Artículo Original	3500	35	5
Comunicación Breve	1500	40	2
Cartas al Editor	800	5	ninguna
Editoriales (por invitación del director)	800	5	ninguna

Tipo de letra: Arial o Times New Roman 12, a dos espacios. Todos los márgenes serán de una pulgada (2.4 cm).

El manuscrito quedará separado de la siguiente manera: Título, autores y su afiliación en una cuartilla, resumen estructurado en otra, cuerpo del artículo, referencias bibliográficas y cuadros y figuras uno en cada cuartilla. Los cuadros y figuras serán tratados como imágenes con una resolución mínima de 600 puntos por pulgada y entregarse en formato .TIF o .JPG.

El resumen estructurado no excederá una cuartilla e incluirá: Objetivos, métodos, resultados y conclusiones. A continuación de cada resumen se anotarán de 3 a 5 palabras o frases cortas-clave, que ayuden a clasificar el artículo.

Se solicita a los autores que proporcionen la información completa acerca de cualquier beca o subvención recibida de una entidad comercial u otro grupo con intereses privados, para costear el trabajo en que se basa el artículo. Se debe dejar explícita cualquier situación que genere posible conflicto de intereses.



LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT Y LA COORDINACIÓN DE LA MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA

Convoca a profesionales interesados en cursar la



MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA Convocatoria 2018

Áreas de especialización:

Odontología Preventiva - Salud del Adulto Mayor - Salud Comunitaria - Gerencia de Servicios de Salud

Reconocida en el **PNPC** de **CONACYT**
becas a estudiantes de dedicación exclusiva

Objetivo del Programa

Desarrollar competencias profesionalizantes y de investigación para el desempeño de excelencia como gerentes, promotores y ejecutores en diferentes áreas de la salud pública.

Líneas de Investigación del Programa

Diagnóstico, prevención y riesgos para la salud de la población - Gestión y calidad de los servicios de salud - Salud del adulto mayor

Perfil y requisitos de ingreso

- Aprobar el examen de ingreso, EXANI III, con el puntaje mínimo requerido.
- Aprobar los exámenes de inglés, gestión de la información y estadística básica.
 - Realizar entrevista con la Comisión de Selección.
 - Demostrar dedicación exclusiva al programa.
- Pertinencia del pregrado estudiado con la Maestría.
 - Motivación para el posgrado en salud pública.
- Aprovechamiento mínimo de 80% en el pregrado.

Documentación para aspirantes nacionales

(2 copias de cada documento)

- Título universitario de licenciatura.
- Cédula profesional federal.
- Acta de nacimiento.
- CURP (Clave Única de Registro de Población).
- Credencial de elector (IFE).
- Certificado de calificaciones con promedio general de licenciatura mínimo de 8 u 80 (especificado en el documento).
- Carta de exposición de motivos para cursar la Maestría.
- Currículum Vitae Único en formato CONACYT.
- 2 fotografías tamaño infantil blanco y negro.

Documentación requerida para aspirantes extranjeros

- Acta de nacimiento*.
- Título o diploma universitario de grado*.
- Certificado de calificaciones de los estudios de grado*.
- Dictamen de revalidación de estudios y promedio tramitado en SEP.
- Forma migratoria expedida por el Instituto Nacional de Migración de la Secretaría de Gobernación, con permiso expreso para realizar estudios de posgrado.
- Visa residente temporal de estudiante (expedida en el país de origen).
- *Apostillados o legalizados para tramites internacionales.

Información y trámites:

Maestría en Salud Pública, UA de Medicina Telefono: (311) 211 88 00 ext. 8771
Email: posgrado_medicina@hotmail.com www.mspsuan.net
Coordinador: Dr. en C. Rogelio A. Fernández Argüelles

