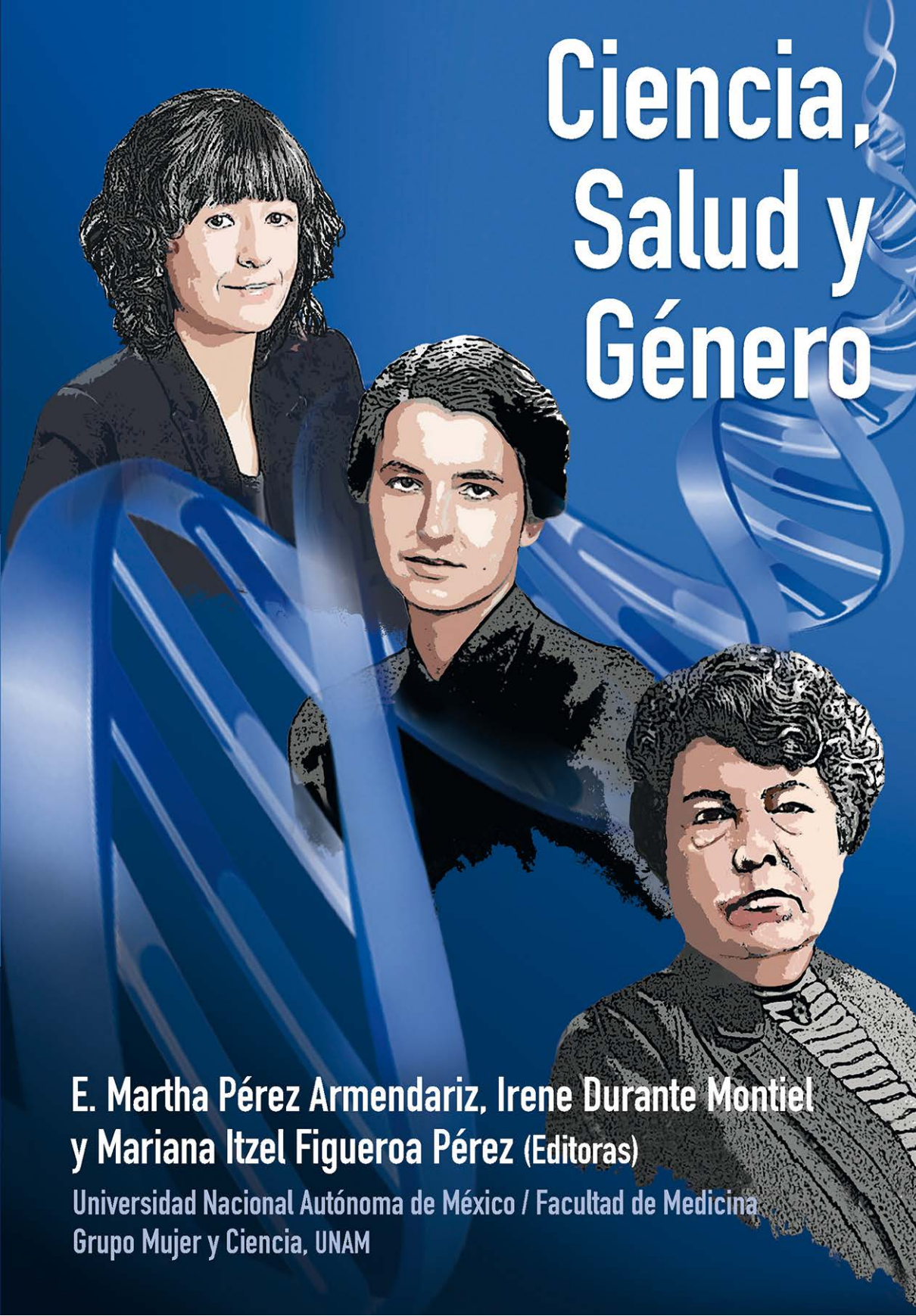


# Ciencia, Salud y Género

The background is a solid blue color. In the upper right corner, there is a white DNA double helix structure. Overlaid on this background are three stylized, high-contrast portraits of women. The top-left portrait is of a woman with dark, wavy hair and bangs, wearing a dark jacket. The middle portrait is of a woman with dark hair pulled back, wearing a dark, patterned top. The bottom-right portrait is of an older woman with short, curly grey hair, wearing a dark, textured sweater. The portraits are rendered in a style that uses black and white outlines and shading against the blue background.

**E. Martha Pérez Armendariz, Irene Durante Montiel  
y Mariana Itzel Figueroa Pérez (Editoras)**

Universidad Nacional Autónoma de México / Facultad de Medicina  
Grupo Mujer y Ciencia, UNAM



**E. Martha Pérez Armendariz**, es Médica Cirujana por la UNAM, Doctora en Fisiología y Biofísica por el CINVESTAV, IPN, con posdoctorados en Universidades de EUA e Inglaterra. Es profesora Titular B, TC y dirige el Laboratorio de Sinapsis Eléctricas en la Facultad de Medicina, UNAM, en el cual investiga como la secreción de insulina es regulada por los canales intercelulares.

Asimismo, investiga el desarrollo de políticas científicas con perspectiva de género, línea de la cual fue fundadora en México. Fundadora de las primeras organizaciones de estudiantes e investigadoras en las ciencias de México en los 80's, que incluyeron a la Asociación Mexicana de Mujeres en las Ciencias. En la UNAM funda en el 2006 el Grupo Mujer y Ciencia, que actualmente preside. Propuso e impulsó la primera reforma a la Ley de Ciencia y Tecnología e Innovación a fin de incorporar la perspectiva de género en México en el 2007, y la cual fue aprobada en el 2013. También, la creación de Comisiones internas para la igualdad de género en las dependencias de la UNAM en el 2015, así como el área CTIM (STEM) en la Coordinación para la Igualdad de Género de la UNAM en el 2020. Entre sus reconocimientos están el premio de investigación básica del Instituto Científico Pfizer y el Premio Omecihuatl, 2017 por sus aportaciones a las mujeres en las ciencias.



**Irene Durante Montiel** es Médica Cirujana, Especialista en Docencia, Maestra en Administración de Organizaciones por la UNAM y actualmente doctorante en Educación. Es Profesora de Carrera Asociado "C" definitiva de la Facultad de Medicina de la UNAM. Es *Fellow* de la Fundación para el Avance de la Educación e Investigación Médica Internacional (FAIMER).

Ha participado en la elaboración, revisión y actualización de planes y programas de estudio a nivel licenciatura y maestría en el área de la salud. Ha sido responsable del diseño, elaboración, operación, supervisión y evaluación de programas institucionales en la UNAM, el Consejo de Salubridad General de la República Mexicana (CSG) y el Consejo Mexicano para la Acreditación de la Educación Médica (COMAEM). De este último, es miembro fundador y su representante ante la Comisión Nacional para la Acreditación de Médicos Graduados en el Extranjero del Departamento de Educación de los Estados Unidos de América.

Ha ocupado varios cargos universitarios, en la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina (AMFEM) y el CSG. Actualmente, se desempeña como Secretaria General de la Facultad de Medicina de la UNAM y como Presidenta del COMAEM.



**Mariana Itzel Figueroa Pérez**, es Licenciada y Maestra en Psicología clínica por la Facultad de Psicología de la UNAM. Cuenta con Certificación Británica en Primeros Auxilios Psicológicos. Su experiencia profesional se centra en psicoanálisis, violencia de género y violencia social. Su principal línea de trabajo es la violencia y su intersección con la salud mental. Actualmente es Psicóloga del Programa ESPORA Psicológica de la Facultad de Ciencias, UNAM.

# Ciencia, Salud y Género

Elia Martha Pérez Armendariz, Irene Durante Montiel  
y Mariana Itzel Figueroa Pérez  
editoras

Serie  
Científicas Mexicanas



Facultad de Medicina



Grupo Mujer y  
Ciencia, UNAM



CONACYT  
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología



FCCYT AC



Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Grupo Mujer y Ciencia, UNAM



**Catalogación en la publicación UNAM. Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales de Información**

**Nombres:** Pérez Armendariz, Elia Martha, 1956- , editor. | Durante Montiel, Irene, editor. | Figueroa Pérez, Mariana Itzel, editor.

**Título:** Ciencia, salud y género / Elia Martha Pérez Armendariz, Irene Durante Montiel y Mariana Itzel Figueroa Pérez, editoras.

**Descripción:** Primera edición. | Ciudad de México : Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Grupo Mujer y Ciencia, 2021.

**Identificadores:** LIBRUNAM 2102054 (impreso) | LIBRUNAM 2102055 (libro electrónico) | ISBN (impreso) | ISBN 9786073044974 (libro electrónico).

**Temas:** Mujeres en la medicina -- México. | Derechos sexuales -- México. | Mujeres -- Salud mental. | Mujeres -- Nutrición. | Mujeres -- Enfermedades.

**Clasificación:** LCC R692.C54 2021 (impreso) | LCC R692 (libro electrónico) | DDC 610.82—dc23

*Ciencia, Salud y Género*

Elia Martha Pérez Armendariz, Irene Durante Montiel y Mariana Itzel Figueroa Pérez  
Grupo Mujer y Ciencia, UNAM, [www.mujerciencia.unam.mx](http://www.mujerciencia.unam.mx)

© 2021 Primera edición

Fecha de edición: 17 de marzo de 2021

© UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO, FACULTAD DE MEDICINA

Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán C.P. 04510, Ciudad de México

ISBN electrónico: 978-607-30-4497-4

Diagramación y edición de Epub en Ciudad de México, México por Formas e Imágenes, SA de CV. Maquetación: Imelda Inclán Martínez

Diseño de Portada: Angeles Alegre Schettino. En la imagen de portada: doctoras Emmanuelle Charpentier, Rosalind Franklin, Matilde P. Montoya Lafragua

Reservados todos los derechos. Salvo excepción prevista por la ley, no se permite la reproducción total o parcial de esta obra, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros) sin autorización previa y por escrito de los titulares del copyright. La infracción de dichos derechos conlleva sanciones legales y puede constituir un delito contra la propiedad intelectual.

Si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra diríjase a la doctora Elia Martha Pérez Armendariz.

Esta edición y sus características son propiedad de la Universidad Nacional Autónoma de México. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.

Hecho en México, Made in Mexico



*A todas(os) las mujeres y hombres  
del sector salud que se han  
encontrado en la primera línea de  
atención del COVID-19 arriesgando  
su vida por salvar la de otros*

*A quienes perdieron la vida  
a causa de esta pandemia*

*En memoria de nuestra querida  
colega y amiga la doctora  
Estrella Cervantes-García*



## **Agradecimientos**

Por su decidido apoyo al desarrollo del  
**Primer Congreso Internacional Ciencia,  
Salud y Género**  
así como de este libro:

**Dr. Enrique Graue Wiechers**

Rector

Universidad Nacional Autónoma de México

**Dr. Germán Fajardo Dolci**

Director de la Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México

**Departamento de Publicaciones**

Facultad de Medicina, UNAM

**Comité Científico Editorial**

que revisó este libro

**Comité Científico del Primer Congreso  
Internacional Ciencia, Salud y Género 2018**

por su valioso apoyo en la revisión de los trabajos  
enviados a este congreso



## **Agradecimientos**

Por su entrega y profesionalismo en la organización del 1er Congreso Internacional Ciencia, Salud y Género, 2018 (1CICSG-2018) que dio origen a este libro:

### **Comité de apoyo académico y logístico del 1CICSG-2018**



Alumnos del programa de  
Ciencia y Género del Laboratorio de Sinapsis Eléctricas  
de la Facultad de Medicina, UNAM

**Psic. Marcos García Barenca**

Facultad de Psicología, UNAM

**Psic. Hugo del Ángel Francisco**

Facultad de Psicología, UNAM

**Psic. Yalbani Aranda Cardona**

Facultad de Psicología, UNAM

**Psic. Leopoldo Antonio Rodríguez Ibarra**

Facultad de Psicología, UNAM

## **Agradecimientos**

### **Apoyo técnico**

**Sra. Lourdes Cruz Miguel**

Laboratorio de Sinapsis Eléctricas, FM-UNAM

**Lic. Gabriela Jiménez Rodríguez**

Laboratorio de Sinapsis Eléctricas, FM-UNAM

**Ing. Omar Agni García Hernández**

Unidad de Investigación en Medicina Experimental,  
Facultad de Medicina, UNAM

**CP Ladislao Blanca Flores**

Departamento de Contabilidad,  
Facultad de Medicina, UNAM

### **Donativos**

DGAPA-UNAM No. IN231120 y No.  
IN225417, responsable: **Dra. Elia Martha  
Pérez Armendariz**



CONACyT No: 292947, solicitud a nombre del  
Grupo Mujer y Ciencia, UNAM, responsables  
doctoras **Margarita Rosado Solís, E. Martha  
Pérez Armendariz y Martha Yoko Takane**

**Por su ejemplo a:**

**Ma. Antonieta Armendariz Serrano**





# Contenido

## PRÓLOGO 15

E. MARTHA PÉREZ ARMENDARIZ • IRENE DURANTE MONTIEL • MARIANA ITZEL FIGUEROA PÉREZ

## CAPÍTULO 1 21

Políticas públicas con perspectiva de género para las ciencias relacionadas a la salud en México

ELIA MARTHA PÉREZ ARMENDARIZ

## I. LAS MEXICANAS EN LA ATENCIÓN A LA SALUD, PARTICIPACIÓN Y RETOS

## CAPÍTULO 2 37

Mujer y ciencia: el caso de las médicas, enfermeras y parteras durante el Porfiriato y la Revolución

GABINO SÁNCHEZ ROSALES

## CAPÍTULO 3 55

Feminización de la matrícula de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México

MARÍA DE LOS ÁNGELES FERNÁNDEZ ALTUNA • DIEGO GUTIÉRREZ RAYÓN • MARIELA RAMÍREZ RESÉNDIZ • ILSE JANNETT VILLAVICENCIO RAMOS • PATRICIA CRUZ-MÉNDEZ • SALVADOR GONZÁLEZ MACÍAS • IRENE DURANTE MONTIEL

## CAPÍTULO 4 66

La distribución asimétrica del cuidado de la salud en razón de género en México

VERÓNICA DORÉ CASTILLO GARCÍA

## CAPÍTULO 5 82

Desigualdades desde la política pública y la intervención social. Brechas y desafíos no visibilizados en género y salud

LETICIA CANO SORIANO • PEDRO ISNARDO DE LA CRUZ LUGARDO

## II. EMBARAZO, PARTO Y DERECHOS SEXUALES Y REPRODUCTIVOS

## CAPÍTULO 6 103

Parto pretérmino y carga alostática

ERIKA CHAVIRA SUÁREZ • FELIPE VADILLO ORTEGA

<b>CAPÍTULO 7</b>	<b>130</b>
Participación del sistema endocannabinoide en la pérdida temprana del embarazo	
MANUEL L. WOLFSON • JULIETA A. SCHANDER • CAROLINA MARVALDI • FERNANDA L. DE LA CRUZ BORTHIRY • MAXIMILIANO CELLA • JULIETA AISEMBERG • ANA M. FRANCHI	
<b>CAPÍTULO 8</b>	<b>156</b>
Salud mental e interrupción legal del embarazo: resultados de un estudio exploratorio en la Ciudad de México	
LUCIANA RAMOS-LIRA • KARLA FLORES CELIS • MIDIAM MORENO LÓPEZ • MARIA TERESA SALTIJERAL • CATALINA GONZÁLEZ-FORTEZA • RAFFAELA SCHIAVON • MARÍA ELENA COLLADO • OLIVIA ORTIZ	
<b>CAPÍTULO 9</b>	<b>173</b>
Género y garantías sexuadas en salud reproductiva	
LOURDES ENRÍQUEZ ROSAS	
<b>III. EL SEXO Y EL GÉNERO EN LA NUTRICIÓN, METABOLISMO, OBESIDAD Y DIABETES</b>	
<b>CAPÍTULO 10</b>	<b>193</b>
Cuidado de la salud a través de la alimentación: tensiones entre consejos médicos y prácticas cotidianas	
SANDRA PATRICIA DAZA-CAICEDO	
<b>CAPÍTULO 11</b>	<b>213</b>
Efecto de la obesidad paterna y materna en el neonato	
ALICIA HUERTA-CHAGOYA • ANA MARÍA IBARRA-MORALES • BEATRIZ ITZEL CAMARILLO-SÁNCHEZ • LUIS ENRIQUE TOXQUI-MERCHANT • KARLA ITZEL GARCÍA-VELASCO • HORTENSIA MORENO-MACÍAS • TERESA TUSIÉ-LUNA	
<b>CAPÍTULO 12</b>	<b>231</b>
Nutrición materna y sus efectos en la descendencia	
DIANA CATALINA CASTRO-RODRÍGUEZ • ELENA ZAMBRANO	
<b>CAPÍTULO 13</b>	<b>258</b>
Dimorfismo sexual en la regulación del metabolismo en el desarrollo y la respuesta al síndrome metabólico	
MYRIAN VELASCO • ROSA ISELA ORTIZ HUIDOBRO • MARCIA HIRIART	

**CAPÍTULO 14** **282**

Efecto del sexo en la ganancia de masa corporal de modelos animales del destete a la juventud consumiendo sacarosa, glucosa y fructosa suministradas en el agua potable

SAMUEL MENDOZA-PÉREZ • ROLANDO SALVADOR GARCÍA-GÓMEZ • GUILLERMO ORDAZ-NAVA • MARÍA ISABEL GRACIA-MORA • LUCÍA MACÍAS-ROSALES • HÉCTOR MORALES-RICO • GERARDO SALAS-GARRIDO • MARÍA DEL CARMEN DURÁN-DOMÍNGUEZ-DE-BAZÚA

**CAPÍTULO 15** **303**

Diabetes mellitus tipo 2: Pie diabético

ESTRELLA CERVANTES-GARCÍA • PAZ MARÍA SALAZAR-SCHETTINO

**IV. EL SEXO Y EL GÉNERO EN LA SALUD MENTAL**

**CAPÍTULO 16** **317**

Neuroprotección ante daño por excitotoxicidad en el cerebro parental

JULIO REYES-MENDOZA • ILEKTRA ANAGNOSTOU • CÉSAR SOLÍS • TERESA MORALES

**CAPÍTULO 17** **338**

Estrategias de intervención, antes y durante la enfermedad del Alzheimer en un modelo murino (3xTg-AD)

SOFÍA YOLANDA DÍAZ MIRANDA (HOM: SOFÍA DIAZ CINTRA) • ERIKA MARÍA ORTA SALAZAR • ANA LAURA PINEDO VARGAS • ISAAC VARGAS RODRÍGUEZ • ISRAEL POBLANO PÁEZ • ZYANYA GLORIA MENA CASAS • JESÚS MANCILLA PÉREZ • AZUCENA RUTH AGUILAR VÁZQUEZ • PAOLA CRISTINA BELLO MEDINA

**CAPÍTULO 18** **352**

Diferencias de género en síntomas depresivos y ansiosos en la enfermedad renal crónica terminal

MARTÍN CALDERÓN-JUÁREZ • ELIHU SALAZAR-ROBLES • ABEL LERMA • HÉCTOR PÉREZ-GROVAS • HORTENSIA GONZÁLEZ-GÓMEZ • REYNA GUADALUPE TORRES • LILÍAN E. BOSQUES BRUGADA • CLAUDIA LERMA

**V. EL SEXO Y EL GÉNERO EN OTRAS ALTERACIONES CRÓNICO-DEGENERATIVAS**

**CAPÍTULO 19** **375**

Género y Cardiopatía Isquémica

HAIKO NELLEN HUMMEL • JOSÉ HALABE CHEREM



<b>CAPÍTULO 20</b>	<b>394</b>
Aminoestrógenos con actividad antitrombótica	
AURORA DE LA PEÑA DÍAZ • MIRTHALA FLORES GARCÍA • GEORGINA GONZÁLES ZÁRATE • LUISA GUADALUPE PINEDA BAHENA	
<b>CAPÍTULO 21</b>	<b>409</b>
El yodo molecular como adyuvante antitumoral y cardioprotector en los tratamientos convencionales de cáncer mamario	
CARMEN ACEVES • BRENDA ANGUIANO • EVANGELINA DELGADO-GONZÁLEZ	
<b>VI. EL SEXO Y EL GÉNERO ANTE LOS RETOS INFECCIOSOS Y AMBIENTALES</b>	
<b>CAPÍTULO 22</b>	<b>427</b>
La enfermedad de Chagas, un problema de salud para las mujeres gestantes que viven en zonas endémicas	
ENEDINA JIMÉNEZ CARDOSO • GUILLERMINA CAMPOS VALDEZ • ADRIÁN CORTÉS CAMPOS • RENE DE LA LUZ SÁNCHEZ • LETICIA ELIGIO GARCÍA • MARÍA DEL PILAR CRISÓSTOMO VÁZQUEZ • MARÍA DE LOURDES CABALLERO GARCÍA • LUZ OFELIA FRANCO SANDOVAL • VÍCTOR A. MARAVÉLEZ ACOSTA • CARLOS RIVERA MENDOZA • ARTURO PLASCENCIA HERNÁNDEZ • MARÍA HERNÁNDEZ RAMÍREZ • JOEL RUIZ HABANA • EDMUNDO BONILLA GONZÁLEZ • PABLO DAMIÁN MATZUMURA • YVES CARLIER	
<b>CAPÍTULO 23</b>	<b>449</b>
Contaminación atmosférica y salud: las diferencias en la respuesta por sexo	
TERESA I. FORTOUL • NELLY LÓPEZ-VALDEZ • MARCELA ROJAS-LEMUS • PATRICIA BIZARRO-NEVARES • ADRIANA GONZÁLEZ-VILLALVA • BRENDA CASARRUBIAS-TABAREZ • NORMA RIVERA-FERNÁNDEZ	
<b>DIRECTORIO DE AUTORES</b>	<b>467</b>
<b>GALERÍA GRÁFICA 1CICSG, 2018</b>	<b>481</b>

# Prólogo

*E. Martha Pérez Armendariz • Irene Durante Montiel •  
Mariana Itzel Figueroa Pérez*

HACE CUATRO DÉCADAS, A PRINCIPIOS DE LOS OCHENTA, siendo estudiantes del posgrado en el área biomédica del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, fundamos las primeras agrupaciones de científicas en México. Entre estas, la Asociación Mexicana de Mujeres en las Ciencias, fundada en 1987, que fue la primera de carácter nacional que se planteó como objetivos, el sensibilizar a la comunidad científica sobre la relevancia de incluir la perspectiva de género en la ciencia nacional; para lo cual divulgó, a través de sus publicaciones, una serie de políticas científicas iniciales (cita 4 y 5, capítulo uno).

Ya como investigadoras hemos continuado este movimiento a través de fundar el Grupo Mujer y Ciencia de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), que inició actividades en la Facultad de Medicina en el 2006. A través de este grupo, hemos organizado veintiún foros de ciencia y género, incluyendo quince simposios universitarios, dos talleres nacionales, así como cuatro congresos y foros internacionales. También convocamos a la primera mesa redonda en el país, que discutió la Ley de Ciencia, Tecnología e Innovación (LCTI) con perspectiva de género, titulada: “La visión de las científicas sobre el documento hacia una política de ciencia tecnología e innovación del Foro Consultivo Científico y Tecnológico (FCCyT)”, en el marco del Simposio II Ciclo Mujer y Ciencia, UNAM en el 2007. En este ejercicio interdisciplinario concluimos que el documento del FCCyT y la LCTI carecían de perspectiva de género en todos sus aspectos. Por lo que le propusimos al FCCyT su inclusión en el 2007 y en el 2010 al Congreso Federal así como a la comunidad académica, a través

de dos artículos publicados en revistas científicas (ver citas 6 y 7, capítulo uno). En el 2013, y para el bien de las mexicanas, el Congreso Federal aprueba la primera reforma que da inicio a la inclusión de la perspectiva de género en la LCTI.

A fin de continuar con este avance, también entregamos al CONACyT y a la UNAM, las declaratorias de las políticas científicas con perspectiva de género, que generamos en dos Foros nacionales que coorganizamos con el FCCyT, en el 2013 y 2015 respectivamente, en los cuales investigadoras de diferentes regiones del país profundizamos en la generación de propuestas para la reglamentación de la inclusión de la perspectiva de género en la LCTI.

Varias de las políticas que hemos generado han sido incluidas en el Programa de Desarrollo de la UNAM, y algunas de estas han alcanzado un alto impacto institucional, como son: a) La creación de las Comisiones Internas para la Igualdad de Género, en cada una de las dependencias de nuestra Máxima Casa de Estudios, propuesta en el 2015, b) La creación de una área de Ciencias, Tecnología, Ingenierías y Matemáticas (CTIM) en la recientemente creada Coordinación para la Igualdad de Género, propuesta en el 2020, c) La impartición de cursos a la comunidad académica sobre perspectiva de género, propuesta en el 2018, d) La ampliación del proyecto de creación del Centro de Investigaciones y Estudios de Género hacia las áreas CTIM, propuesta y aprobada en el 2016.

Grupos de otros países del orbe también se han manifestado a este respecto en los últimos años, y en respuesta a este activismo, la Organización de las Naciones Unidas declaró el día 11 de febrero como el Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia, pronunciamiento que ha tenido un alto impacto a nivel mundial.

En cuanto a la salud, el género tiene implicaciones a lo largo de la vida de una persona en términos de normas, roles y relaciones. Influye en las conductas de búsqueda de atención de salud, la exposición a los riesgos y la vulnerabilidad a las enfermedades de una persona. El género da forma a la experiencia de la atención médica, en términos de asequibilidad, acceso y uso de servicios y productos así como interacción con los proveedores de la salud. De ahí que el género es un factor determinante de la salud, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, y constituye un

cuerpo de conocimiento sistematizado y relevante para la salud de mujeres y hombres. Más aún, la salud constituye uno de los principales objetivos de desarrollo del milenio declarados por las Naciones Unidas, y de la cual dependen la mayoría de los otros.

De lo anterior, y a fin de continuar a la vanguardia internacional, el Grupo Mujer y Ciencia y la Facultad de Medicina de la UNAM, convocamos al “Primer Congreso Internacional Ciencia Salud y Género”, desarrollado el 10 y 11 de septiembre del 2018 en las instalaciones de esta dependencia. Por su relevancia, esta convocatoria fue suscrita por la Coordinación de la Investigación Científica, el FCCyT, la Federación Mexicana de Universitarias (FEMU) y la Dirección General de Divulgación Científica. También, por su relevancia, contó en la inauguración con la presencia de la doctora Ma. Elena Álvarez Buylla, primera mujer que dirige el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) de México, y el doctor William Lee Alardín, Coordinador de la Investigación Científica de la UNAM.

Este congreso se realizó exitosamente gracias al entusiasmo, profesionalismo y compromiso de un grupo de pasantes de la carrera de Psicología y alumnos del Programa de servicio social de Ciencia y Género, que impartimos en el Laboratorio de Sinapsis Eléctricas en la Facultad de Medicina, UNAM, cuyos nombres incluimos en los agradecimientos.

El Primer Congreso Internacional Ciencia Salud y Género tuvo como finalidad conjuntar a estudiantes, profesionistas, especialistas y académicas(os) del sector salud e industrial así como organizaciones sociales y no gubernamentales del país y del extranjero a fin de profundizar en la identificación y análisis de investigaciones con perspectiva de género realizadas en las diferentes áreas de las ciencias relacionadas a la salud.

Incluyó 52 conferencias dictadas por expertas(os) científicas(os) y se presentaron 45 carteles de trabajos de investigación en estas disciplinas, mismos que fueron discutidos por más de 160 participantes de medio centenar de instituciones, de trece estados de México y cuatro países de la región (Memoria digital publicada en el 2018). Entre los temas tratados estuvieron los sesgos de género en la cobertura de salud, los derechos a la salud, la violencia, el embarazo, el parto, la maternidad y lactancia, la salud mental y las adicciones, la diversidad sexual, masculinidades, las

alteraciones metabólicas, cognición, estrés, cáncer, toxicología, medio ambiente y sustentabilidad, entre otras.

Este libro compila veintidós capítulos, sobre investigaciones originales y/o revisiones presentadas en el citado congreso, que nos informan sobre la participación de las mexicanas en la educación y atención de la salud tanto desde una perspectiva histórica como sobre los retos actuales, así como sobre avances alcanzados en materia de derechos sexuales y reproductivos, nuevos mecanismos que regulan la progresión del embarazo, el parto y el desarrollo de anticonceptivos no trombogénicos. Asimismo, sobre el impacto del sexo y/o del género en la respuesta a enfermedades infecciosas y retos ambientales, trastornos de la nutrición, cambios metabólicos y moleculares en la obesidad y resistencia a la insulina, así como en enfermedades cardiovasculares y otras alteraciones crónico-degenerativas. También, se abordan investigaciones tanto clínicas como de investigación básica que inciden en la plasticidad neuronal y salud mental. Todos estos incluyendo la perspectiva y/o la dimensión de género.

Vale la pena señalar que los numerosos trabajos presentados en el “Primer Congreso Internacional de Ciencia Salud y Género, 2018” y este libro, revelan por primera vez la existencia de un campo de investigación sobre género, ciencias de la salud y biomedicina en México, que aún no es reconocido por la comunidad científica nacional, pero que por su calidad y contenido multidisciplinario tiene una perspectiva de alto crecimiento a corto plazo y reconocimiento internacional. Su revelación, constituye un avance importante para la comunidad, por lo que habrá que sumar esfuerzos para continuar buscando los espacios para la convergencia de este tipo de investigaciones, así como su reconocimiento por los sistemas de indexación, financiamiento y evaluación.

Este congreso, también tuvo como objetivo el ahondar en el diagnóstico de sesgos de género en la participación de las mujeres en la educación, el ejercicio de la atención de la salud, la investigación y en su designación a ocupar cargos de dirección en la estructura de la salud a fin de proponer acciones y políticas públicas para superarlos. Para esto último, llevamos a cabo el taller: “Políticas científicas con perspectiva de género en la enseñanza, clínica e investigación” en el cual intercambiamos reflexiones con cerca de medio centenar de investigadoras(es) y especialistas de diversas

disciplinas relacionadas a la salud e instituciones del país y del extranjero. Como producto del análisis de las mismas, el primer capítulo de este libro incluye una declaratoria de políticas generales y específicas recomendadas a fin de avanzar en la incorporación de la perspectiva de género en el sector salud.

Globalmente, las aportaciones con perspectiva de género en las ciencias relacionadas a la salud constituyen un campo del conocimiento innovador en el mundo. De ahí que este congreso constituye un punto de partida para futuras colaboraciones locales y regionales en la materia. La continuidad en el intercambio científico en las áreas relacionadas a la salud con perspectiva de género tendrá repercusiones a corto y mediano plazo en la salud de la población global, y en particular en la de las mexicanas quienes aún a la fecha continúan enfrentando marcados sesgos de género en su atención médica. Por lo anterior, esperamos que este libro sea un referente para que el campo de ciencia, salud y género sea reconocido y considerado en los planes de desarrollo del Sector Salud, el CONACyT así como de las Instituciones de Educación Superior a fin de fortalecer su desarrollo.



# Capítulo 1

## Políticas públicas con perspectiva de género para las ciencias relacionadas a la salud en México

*Elia Martha Pérez Armendariz*

Correo-e (e-mail): [emperezarmendariz@gmail.com](mailto:emperezarmendariz@gmail.com)

LA PRESENTE DECLARATORIA, SE GENERA A PARTIR DEL diálogo en el Taller titulado: “Políticas científicas con perspectiva de género en la enseñanza, clínica e investigación en salud” llevado a cabo el 11 de septiembre del 2018 en el Primer Congreso Internacional de Ciencia, Salud y Género (1CICSG-2018) desarrollado en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); en el cual participamos varias decenas de investigadoras(es) de diferentes universidades y estados del país y algunas del extranjero.

De acuerdo con la “Ley general para la igualdad entre mujeres y hombres”, la perspectiva de género se refiere a la metodología y mecanismos que permiten identificar, cuestionar y valorar la discriminación, desigualdad y exclusión de las mujeres, que se pretende justificar con base en las diferencias biológicas entre los sexos, así como a las acciones que deben emprenderse para actuar sobre los factores de género y crear las condiciones de cambio que permitan avanzar en la construcción de la igualdad de género (1).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el género se refiere a los conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres. Asimismo, es un término utilizado para visibilizar aquellas diferencias y desigualdades sociales entre hombres y mujeres que provienen del aprendizaje de los estereotipos, los prejuicios y la influencia de las relaciones de poder en la construcción de los géneros.



La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. La salud es un derecho fundamental de los integrantes de la sociedad sin distinciones de género, y es un objetivo transversal e indispensable para el alcance de la mayoría de los demás objetivos del presente milenio declarados por la Organización de las Naciones Unidas.

El género ha sido reconocido por la OMS como un determinante social de la salud y, reconoce que la falta de mayor investigación y educación a este respecto tiene como consecuencias riesgos disimilares de salud. Por ejemplo: frena la comprensión del impacto de la violencia doméstica en la salud de las mujeres y la infancia; determina el subdiagnóstico de enfermedades crónico-degenerativas (2, 3); no atiende la necesidad de adecuar la farmacología a las necesidades las mujeres; subestima la relevancia de la investigación en la programación fetal para la salud del producto y de la sociedad, entre otros.

Recientemente, surge en Europa y se ha acuñado internacionalmente en diferentes espacios académicos el término de “dimensión de género”, el cual solicita un análisis de sexo y género en los métodos y en el contenido de las diferentes etapas de una investigación. La dimensión de género permite que las y los investigadores cuestionen las normas de género, así como los estereotipos y muestren las necesidades cambiantes de mujeres y hombres. A lo anterior, hay que agregar que la incorporación de la dimensión de género en la investigación básica, aunque demanda de mayores recursos, sería permisiva para la identificación de nuevos componentes moleculares y funcionales, que pueden estar participando en la respuesta diferencial entre los sexos ante una condición específica, e incidir en el género.

Por lo anterior, es importante el impulsar el desarrollo de investigaciones con perspectiva de género, y ofrecer igualdad de oportunidades entre los sexos para el desarrollo de la investigación. Para esto es importante el realizar ejercicios de diálogos con la comunidad a fin de ampliar la opinión y comunicar estas reflexiones (2-13), y de esta forma ir construyendo políticas científicas con perspectiva de género que incidan, entre otros aspectos, en ofrecer a la población una atención integral de la salud que incluya la perspectiva de género.

Más aún, el enorme distanciamiento social derivado de la pandemia del COVID-19, además de recordarnos la vulnerabilidad de la salud ante los embates naturales y la clara dependencia de la economía a la misma, ha exacerbado los rezagos sociales de los grupos vulnerables y en particular los de las mujeres. Entre otros, acentuó los sesgos en su acceso al empleo formal, a la seguridad social y a la atención de la salud, así como aumentó la violencia doméstica. También, reveló la agresión de ciertos sectores sociales al personal de la salud, en particular a las mujeres, cuando éstas han constituido una mayoría al frente de la atención de la salud de esta severa pandemia (8 y 9).

Por lo anterior, aquí se proponen diecisiete recomendaciones generales, así como diferentes acciones específicas ordenadas en ocho secciones a fin de ampliar la perspectiva de género en el sector de la salud:

## **Recomendaciones generales**

### **Sector Gubernamental.**

- 1) Ampliar la perspectiva de género en el Sistema de Salud de México tanto en el sector de atención como en el de educación e investigación en salud.
- 2) Crear un Consejo de Ciencia, Salud y Género (CCSG), en la Secretaría de Salud, con la participación de investigadoras(es) y especialistas, a fin de articular la información estadística y científica de esta Secretaría con la de CONACyT y la de InMujeres, e implementar acciones para ampliar la perspectiva de género en el Sector de la Salud (ver 1.1).
- 3) Reglamentar para que las mujeres reciban una atención de la salud que incluya la perspectiva de género.
- 4) Asegurar el bienestar del personal relacionado a la salud y en particular el de las mujeres en el ejercicio de su profesión.
- 5) Incluir el desarrollo de investigaciones con perspectiva de género, como un eje de acción de la política nacional de salud.
- 6) Crear en el CONACyT una Comisión de Ciencia y Salud (CCS), incluyendo la participación de investigadoras (es) y especialistas (ver 1.2), que diseñe, coordine y dé seguimiento a acciones dirigidas a

- fomentar la investigación con perspectiva de género en el sector de Humanidades, Ciencia, Tecnología e Innovación (HCTI).
- 7) Incluir la perspectiva de género en todas las convocatorias de investigación de las ciencias relacionadas a la salud.
  - 8) Atender los persistentes sesgos de género en la evaluación de las áreas de las ciencias relacionadas a la salud en el Sistema Nacional de Investigadores (SNI).
  - 9) Flexibilizar los criterios de evaluación en las primas de desempeño de las IES y del SNI, ante el inédito, distanciamiento social de más de un año derivado de la actual pandemia COVID-19 que ha frenado el desarrollo científico e impactado en particular a las mujeres (8-13).
  - 10) Impulsar los estudios en masculinidades y diversidades en las ciencias relacionadas a la salud, a fin de implementar la perspectiva de género en la salud.
  - 11) Generar fondos mixtos (Industria de la Salud, Secretarías de Estado y CONACyT) para generar convocatorias de investigación con perspectiva de género en las ciencias relacionadas a la salud.
  - 12) Abrir la convocatoria de redes temáticas del CONACyT u otras equivalentes, a fin de formalizar el registro de redes de investigación existentes en temas de prioridad nacional, entre éstas, la Red de Ciencia, Salud y Género, integrada en el 1CICSG-2018.

### **Instituciones de Educación Superior (IES) y Centros Públicos de Investigación (CPI):**

- 13) Crear una División de Ciencia, Salud y Género (DCSG) en la Coordinación para la Igualdad de Género de la UNAM así como en sus equivalentes en otras IES. Ésta, analizará y estructurará acciones y programas para impulsar la perspectiva de género en las ciencias relacionadas a la salud de la IES y serán dirigidas por expertas (os) tanto en salud como en género (ver 3.8)
- 14) Crear Comisiones de Género en la Coordinación de Investigación Científica (CGCIC) y en la Coordinación de Humanidades (CGCH) de la UNAM, y sus equivalentes en otras IES. Estas, junto con la DCSG, implementarán acciones para avanzar en la

inclusión de la perspectiva de género en las ciencias relacionadas a la salud en las IES, y contarán con la participación de investigadoras representantes de estas áreas, con experiencia documentable en género (ver 3.9).

- 15) Crear Comisiones de Género Académicas de las Dependencias, (CGAD), a fin de estructurar la inserción de la perspectiva de género en la currícula de las carreras y especializaciones de las ciencias relacionadas a la salud (ver 2.2). También, para la conformación de las comisiones requeridas en los procesos de evaluación (ver 4.5b).
- 16) Incluir la perspectiva de género en la currícula de las carreras de licenciaturas, posgrados y las especialidades relacionadas a la salud en la UNAM y otras IES.
- 17) Reglamentar acciones a fin de analizar, y superar los sesgos de género de las IES en la contratación, permanencia y promoción de las académicas así como en las primas de desempeño institucionales.

## **Recomendaciones específicas**

### **1.0) Impulsar el desarrollo de una cultura de género en la estructura del sector salud.**

- 1.1) El Consejo de Ciencia, Salud y Género (CCSG), o su equivalente, como cuerpo rector que impulse acciones con perspectiva de género para su inserción en el sector salud, incluirá a representantes de las (los) especialistas y científicas(os) de las ciencias relacionadas a la salud, quienes deberán además contar con una amplia experiencia documentable en género.
- 1.2) La Comisión de Ciencia y Salud (CCS) en el CONACyT, o su equivalente, quién impulsará la inclusión de la perspectiva de género en la investigación en las ciencias de la salud, incluirá la participación de representantes de las (los) especialistas y científicas(os) de las diferentes ciencias relacionadas a la salud, quienes deberán además contar con una amplia experiencia documentable en género.

- 1.3) Implementar una convocatoria por el CONACyT y el Sector Salud, a fin de desarrollar, “Cursos de Perspectiva de género en las Ciencias relacionadas a la Salud” (CPegCS-CONACyT) que puedan ser acreditados por internet y que permitan la certificación a este respecto del personal del sector HCTI relacionado a la salud (atención, enseñanza e investigación).
- 1.4) Crear fondos mixtos para el impulso de convocatorias para la educación e investigación con perspectiva de género en la salud (ver punto 3.5 adelante).
- 1.5) Invitación, por parte del CCSG, CCS, IES y CPIs, a sus comunidades relacionadas a la salud a acreditar un curso CPegCS-CONACyT, incluyendo a:
  - a) Personal del sector para la atención de la salud, incluyendo médicos(as), especialistas, dentistas, enfermeras(os), trabajadores sociales, psicólogos entre otros.
  - b) Personal especializado en la educación.
  - c) Personal de la investigación.
  - d) Personal administrativo en sus diferentes niveles.
  - e) Comisiones de evaluación de los diferentes procesos académicos.
- 1.6) Desglosar por sexo las agendas estadísticas de las dependencias de las IES, en particular las relacionadas a las ciencias de la salud

## **2.0) Impulsar la perspectiva de género en la educación de las áreas relacionadas a la salud.**

- 2.1) Crear becas institucionales para el desarrollo del servicio social en programas de género y ciencias de la salud en las IES.
- 2.2) Crear Comisiones de Género Académicas de las Dependencias, (CGAD) a fin de diseñar y proponer, guías, cursos y contenidos temáticos con perspectiva de género para su integración en la currícula de las carreras relacionadas a la salud. Las y los académicos de estas áreas participantes deberán contar además con experiencia documentable en género o con la acreditación de un CPegCS-CONACyT.
- 2.3) Inclusión de la perspectiva de género en los programas de los diferentes niveles de la educación (licenciatura, especialidad, posgrado)

- de las carreras relacionadas a la salud, a través de incluir materias y/o talleres con valor curricular.
- 2.4) Incluir preguntas con perspectiva de género en el examen para la residencia médica. En particular, a aquellos(as) en las áreas médicas obstétricas y ginecológicas.
  - 2.5) Crear programas y guías para la sensibilizar a las y los estudiantes de nuevo ingreso a las diferentes carreras relacionadas a la salud, sobre la relevancia de incluir la perspectiva de género en la atención de las y los pacientes.
  - 2.6) Impulsar desde las IES, CPIs así como en los Institutos Nacionales de la Salud, así como desde las Sociedades, Academias y el Colegio Nacional, el desarrollo de congresos, simposios y talleres y otras acciones sobre perspectiva de género en las ciencias de la salud.
  - 2.7) Impulsar en las IES y las CPIs, la acreditación de un CPegCS-CO-NACyT, de: a) El personal directivo de Secretarías y Subsecretarías, b) Directores(as) y Jefes(as) de división y coordinadores de áreas de las IES, c) Jefas(es) de departamento, c) Jefes(as) de servicios, d) Jefas(es) administrativos, d) Integrantes de comités editoriales, f) Representantes académicos y de estudiantes ante las diferentes instancias de representación institucionales y g) Docentes y académicos en general.

### **3.0) Incentivar la investigación en materia de ciencia, salud y género: CONACyT**

La Comisión de Ciencia y Salud (CCS) propuesta para el CONACyT, o su equivalente (12) deberá incluir entre sus acciones las siguientes:

- 3.1) Incluir la perspectiva de género y la dimensión de género en las convocatorias para la investigación en las áreas de la Salud.
- 3.2) Reglamentar la acreditación de un CPegCS-CONACyT por parte de las y los responsables de la edición de las convocatorias relacionadas a la salud de este Consejo.
- 3.3) Reglamentar la integración paritaria en todos los comités de evaluación.
- 3.4) Reglamentar que quienes participen como evaluadores de los diferentes procesos y convocatorias del CONACyT y del SNI, cuenten con la acreditación de un curso de CPegCS-CONACyT

- 3.5) Crear fondos mixtos, administrados para la investigación en las ciencias relacionadas a la salud. Estos podrán crearse a partir de aportaciones de:
- a) Secretaría de Salud.
  - b) Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural.
  - c) Secretaría de Economía.
  - d) Secretaría de Educación Pública.
  - e) Industria farmacéutica.
  - f) Industria de la alimentación.
  - g) Industria de la comunicación.
- 3.6) Desarrollar convocatorias a partir de los fondos mixtos antes citados para:
- h) Investigaciones con perspectiva de género que profundicen sobre las desigualdades en la atención de las mexicanas en el sector salud.
  - i) Investigaciones sobre violencia doméstica y su impacto en la salud.
  - j) Investigaciones que involucren condiciones fisiológicas específicas de las mujeres, que incluyan, la interrupción del embarazo, el aborto espontáneo, embarazo, programación fetal, parto y lactancia de las mujeres.
  - k) Investigación en enfermedades que generan la mayor mortalidad de las mujeres.
  - l) Proyectos de desarrollo y reglamentación de políticas científicas con perspectiva de género para su aplicación en la salud.

**Con relación a las IES y CPIs:**

- 3.7) Visibilizar fondos destinados a investigaciones de género por parte de la IES y CPIs.
- 3.8) La División de Género y Salud (DGCS), en la Coordinación para la Igualdad de Género de la UNAM, y sus equivalentes en las IES (ver inciso 13), serán dirigidas por académicas expertas de la salud quienes además deberán ser reconocidas por su experiencia en género. Estas para sus acciones, deberán incluir un cuerpo académico con representantes de investigadoras(es) de las ciencias de la salud y de médicas(os) especialistas, quienes deberán contar con experiencia

documentable en género o haber acreditado un CPegCS-CONA-CyT.

- 3.9) La Comisión de género en la Coordinación para la Investigación Científica (CGCIC) y en la Coordinación de Humanidades (CGCH) de la UNAM, y sus equivalentes en las IES, incluirán a representantes de las investigadoras(es) y de especialistas de las ciencias relacionadas a la salud, que tengan experiencia documentable en género, y que hayan sido elegidas(os) por votación en sus comunidades académicas correspondientes. Estas(os) participarán en las reuniones de las coordinaciones correspondientes a fin de analizar la inclusión de la perspectiva de género en las mismas.

#### **4.0) Acciones recomendadas a fin de superar los sesgos de género en la contratación, permanencia y en la promoción en las Instituciones de Educación Superior (IES).**

Ante los sesgos de género que prevalecen en la contratación, permanencia y promoción de las académicas e investigadoras de las IES (7 y 12) en las últimas décadas se propone:

- 4.1) Incluir a los hombres en la reglamentación relacionada a los permisos y otras prestaciones secundarias al cuidado de los hijos recién nacidos, así como integrantes de la familia con discapacidad. Lo anterior a fin de permitir que la pareja decida sobre la distribución del tiempo en el cuidado de otros, y así frenar los sesgos en la productividad de las investigadoras.
- 4.2) Integrar en los informes de las IES una sección sobre el cuidado de otros y asignarle puntaje positivo.
- 4.3) Crear las Comisión Académica de Género para la Evaluación de las Dependencias (CAGED) para su participación en los cuerpos de evaluación académica (ver 4.6b).
- 4.4) Las y los integrantes de las CAGED, deberán ser elegidas(os) por votación directa de la comunidad, y contar con acreditación de un CPegCS-CONACyT.
- 4.5) Revisar los reglamentos para la evaluación académica a fin de que estos incluyan los siguientes criterios:
  - a) Los comités de evaluación deberán ser paritarios.



- b) Los comités de evaluación serán renovables y la no reelección de cualquiera de sus integrantes y coordinadores será obligatoria.
  - c) El que las y los aspirantes a integrarse en un Comité de evaluación, hagan pública su acreditación de un CPegCS-CONACyT.
  - d) El nivel académico de la o el coordinador(es) y de los integrantes del comité de evaluación no será menor al de las y los evaluados.
  - e) Las y los integrantes externos del comité evaluador, reconocerán explícitamente el conocer sobre: i) La heterogeneidad existente en la infraestructura común y en los fondos internos para la investigación en las diferentes dependencias de las IES, ii) Las diferentes cargas docentes en las dependencias y carreras de las IES, y iii) La autonomía de los criterios internos para la promoción en las diferentes dependencias.
  - f) Que los criterios para los diferentes tipos de evaluación sean revisados periódicamente por los consejos técnico o consejos internos de las dependencias respectivas de las IES, y sean visibles a las y los integrantes de las dependencias.
  - g) El comité de evaluación deberá extender a la o el académico evaluado un acta oficial del proceso de evaluación, con la calificación obtenida de acuerdo a los criterios y valores asignados acordados para la misma por los consejos técnicos y o internos correspondientes.
- 4.6) En caso de tratarse de una solicitud de revisión del caso:
- a) El expediente deberá ser revisado al menos por tres expertas(os) en el campo de especialidad de la o el académico evaluado.
  - b) Revisado por una Comisión Académica de Género para la Evaluación de la Dependencia (CAGED) (tres académicas(os) de la dependencia y una(un) externa(o)), creada para la revisión de estos casos y que haya sido elegida democráticamente por la comunidad y acreditado un CPegCS-CONACyT, o cuenten con experiencia reconocida en género.
  - c) Extender a la o el académico evaluado un acta oficial con la calificación obtenida de acuerdo con los criterios y valores acordados por los consejos técnicos y o internos correspondientes.

- 4.7) Hacer visible el desglose por sexo de la relación de quienes concursaron y consiguieron o no la contratación, permanencia o promoción, en bases de datos en el Portal de la Agenda estadística de la UNAM, creada para este fin, así como sintetizarlos en los informes de las dependencias.
- 4.8) Asignar un valor a la docencia en las evaluaciones, dado su papel sustantivo en la vida de las IES, la heterogeneidad en la distribución de la matrícula en las diferentes carreras del pregrado y la importante diferencia en la matrícula de pregrado y posgrado, lo cual genera cargas docentes entre las y los académicos diversas (11, 12).

#### **Promoción en el Sistema Nacional de Investigadores:**

- 4.9) Reglamentar la acreditación de un CPegCS-CONACyT, de las y los que aspiren y participen en los Comités de evaluación de del SNI y que la misma sea visible a la comunidad.
- 4.10) Recoger la opinión de la comunidad, sobre los criterios para la promoción en las diferentes áreas de las ciencias, considerando la perspectiva de género.
- 4.11) Incluir los criterios de paridad y procedimiento semejante que sean pertinentes, a los antes descritos para las IES.

#### **5.0) Seguimiento de los avances de la perspectiva de género en las dependencias relacionadas a la salud de las IES y el Sector Salud:**

- 5.1) Desglose por sexo de los indicadores de productividad en los informes de:
  - a) Instituto de Salud para el Bienestar (INSABI): Direcciones y Divisiones generales del INSABI e infraestructura general para la atención a la salud.
  - b) IES: Direcciones, Divisiones de investigación, Secretarías de Educación y Departamentos de las dependencias relacionadas a la salud.
- 5.2) Revisión por parte de las autoridades correspondientes, de los indicadores para el sector salud, con la participación de la comunidad de las ciencias relacionadas a la salud de HCTI.

**6.0) Reglamentar a fin de asegurar la seguridad y el bienestar del personal relacionado a la salud y en particular el de las mujeres en el ejercicio de su profesión, entre otras:**

- 6.1) Situaciones de emergencias sanitarias (8 y 9).
- 6.2) El ejercicio de su servicio social y/o prácticas profesionales.
- 6.3) Atención de la salud.

**7.0) Apropiación social del conocimiento relacionado a la salud en las humanidades, ciencias y tecnologías:**

- 7.1) Impulsar programas de prevención de enfermedades con perspectiva de género para la sociedad.
- 7.2) Integrar por parte del CONACyT y la SEP, convocatorias para proyectos interdisciplinarios entre médicas(os), especialistas e investigadoras(es) en las ciencias de la salud con expertos de las ciencias de la computación, a fin de generar materiales preventivos para el cuidado de la salud dirigidos para niños y adolescentes. Entre estos en las siguientes temáticas.
  - a) Prevención y consecuencias de la obesidad, síndrome metabólico y diabetes.
  - b) Prevención de adicciones.
  - c) Prevención de embarazos no deseados.
  - d) Difusión sobre enfermedades crónico-degenerativas.
  - e) Difusión sobre consecuencias del cambio climático y el impacto ambiental en la salud, con perspectiva de género.
  - f) Tecnologías de la computación y el género en la salud.

**8.0) Políticas para la unificación regional de una política científica con perspectiva de género en la atención e investigación en la salud.**

El convocar por parte del CCSG y del CGC, a una reunión con la comunidad interesada a fin de unificar las políticas en el área de la salud con perspectiva de género en los diferentes estados del país.

## Referencias

1. Ley general para la igualdad entre hombres y mujeres. 2006, LGIMH\_140618, [www.diputados.gob.mx](http://www.diputados.gob.mx)
2. Luz María Ángela Moreno Tetlacuilo. Feminismo, género y salud, 2015, en: *Perspectiva de género: una mirada de universitarias*, Ed Julia del Carmen Chávez Carapia. Escuela Nacional de Trabajo Social, Universidad Nacional Autónoma de México, México, 2015
3. Luz María A. Moreno Tetlacuilo, y Ana Ma. Carrillo Farga, Libro: *La perspectiva de género en la salud*, 2016, Coordinadoras, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina.
4. Pérez Armendariz, EM, Blazquez N, Cordero AS, García M, Guzmán LM, Nogueron I, Sierra AM y Sierra R (1984). La mujer en la Ciencia. *Revista Nueva Sociedad*, Vol. 74, Sep-Oct, 141-145.
5. Pérez Armendariz, M., Nogueron I, Meza I., The Asociación Mexicana de Mujeres en la Ciencia: A Descriptive Study. 1991, en: *Proceedings of the 9th International Conference of Women Engineers and Scientists*. Warwick, England, 77-80, 1991.
6. E. Martha Pérez Armendariz. Hacia la inclusión de la equidad de Género en la Política de Ciencia y Tecnología en México. 2010, *Investigación y Ciencia*, Vol. 46, pp. 43-56, <https://investigacion.uaa.mx/RevistaIyC/archivo/revista46/Articulo%206.pdf>
7. Martha Pérez Armendariz y Lena Ruiz Azuara. La equidad de género en la Ciencia en México. *Revista Ciencias*. 2012, Vol. 63 no 3, pp. 62-71. [https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/63\\_3/PDF/EquidadDeGenero.pdf](https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/63_3/PDF/EquidadDeGenero.pdf)
8. Pérez Armendariz, E. Martha, Covid-19 y Género. Video, Académica Nacional de Medicina, 2020. <https://www.youtube.com/watch?v=jRCINPMWbJ8>
9. E. Martha Pérez Armendariz, Ciencia, género y la pandemia del COVID-19. En: *Voces de las universitarias para los nuevos tiempos Testimonios sobre género y pospandemia*, 2021, Sandra Lorenzano (ed.), Coordinación para la Igualdad de Género, Universidad Nacional Autónoma de México, en proceso de impresión, 2021.
10. Elia Martha Pérez Armendariz, Covid-19 y su impacto en las académicas de la UNAM. 2021, 19 mayo, Conferencia, Instituto de Investigaciones Sociales.

<https://coordinaciongenero.unam.mx/evento/conferencia-covid-19-y-su-impacto-en-las-academicas-de-la-unam/>

11. Elia Martha Pérez Armendariz, Lorena Suárez Idueta, Yoko Takane Imay, Hugo del Ángel, Marco García Barenca, Aurora Farfán Márquez. Políticas científicas con perspectiva de género durante y posterior a la pandemia COVID-19. 2021, en: *El impacto de la pandemia en la vida de las mujeres*. Galeana Patricia (ed), Museo de la Mujer, Federación Mexicana de Universitarias y Coordinación para la Igualdad de Género, Universidad Nacional Autónoma de México, en prensa.
12. E. Martha Pérez Armendariz, Yoko Takane y Margarita Rosado. 2021, Avances en la inclusión de la perspectiva de género en el anteproyecto de la Ley General de Humanidades, Ciencia y Tecnología. Plataforma de consulta del CONACyT, y Memoria de los Foros Temáticos Nacionales “Hacia la Primera Ley General en Materia de Humanidades, Ciencias, Tecnologías e Innovación”.
13. Lorenzano Schiffrin, S., (2021), *Voces de las universitarias para los nuevos tiempos. Testimonios sobre género y pospandemia*. Coordinación para la Igualdad de Género. Universidad Nacional Autónoma de México.

I. LAS MEXICANAS  
EN LA ATENCIÓN  
A LA SALUD,  
PARTICIPACIÓN Y  
RETOS



## Capítulo 2

# Mujer y ciencia: el caso de las médicas, enfermeras y parteras durante el Porfiriato y la Revolución

*Gabino Sánchez Rosales*

Correo-e (e-mail): gabino\_sánchez@yahoo.com.mx

**Resumen:** El presente trabajo de historia de la medicina, línea de investigación cultivada por el autor, utiliza la metodología historiográfica y efectúa un análisis de las fuentes históricas, para destacar la relevancia del papel de las enfermeras, parteras y médicas en la medicina durante el periodo del Porfiriato y Revolución. Conforme a la metodología, el trabajo ofrece los resultados de la investigación que hacen evidente la participación de las mujeres en el desarrollo de la medicina. La relevancia de esa participación fue visible en los ámbitos profesionales del servicio médico, la enseñanza y la investigación como parte de su trabajo de transformación de la sociedad. Sin duda, el papel de la mujer en la medicina mexicana conforme a las evidencias históricas, continuó siendo una actividad socialmente jerarquizada, ya que la mayor relevancia histórica correspondió a los médicos y luego a las mujeres médicas, siendo secundaria la presencia de enfermeras y parteras, quienes fueron relegadas como agentes del cambio social y de transformación durante el periodo estudiado. El análisis abre una perspectiva histórica relevante para el futuro del campo historiográfico sobre el tema, ya que visibiliza tensiones y contradicciones históricas del papel social de las mujeres en la medicina mexicana del periodo.

**Palabras clave:** Historia, Medicina, Mujeres, Fotografía.

**Abstract:** The present work of the History of Medicine, research line cultivated by the author, uses historiographical methodology and makes an analysis of the historical sources, to highlight the relevance of the historical



role of nurses, midwives and doctors in medicine during the period of the Porfiriato and Revolution. According to the methodology, the work offers the results of the research that makes evident the participation of women transforming medicine. The relevance of this participation was visible in the professional fields of the medical service, teaching and research as part of their work to transform society. More the role of women in Mexican medicine according to historical evidence, continued to be a socially hierarchical activity, since the greatest historical relevance corresponded first to doctors and then to medical women being secondary the presence of nurses and midwives, who were left beside as agents of social change and transformation during the period studied. The analysis opens a historical perspective relevant to the future of the historiographical field, since it makes evident the tensions and historical contradictions of the social role of women in Mexican medicine in the period mentioned.

**Keywords:** History, Medicine, Women, Photography.

## Introducción

La Medicina: “Ciencia y arte de curar y prevenir las enfermedades del cuerpo humano” (Rojas, 2012), es una definición útil para la presente investigación, ya que la actividad de curar y prevenir las enfermedades, auxiliando al enfermo, vistas de este modo, es una actividad social que no necesariamente realizan exclusivamente los médicos, sino que involucra un conjunto de personas que auxilian en la curación y la prevención de las enfermedades. Este es el caso de las médicas, las enfermeras y las parteras objeto del estudio de la presente investigación que busca a través de la Historia de la medicina, efectuar un análisis a través de las fuentes históricas primarias, sobre el papel histórico de las enfermeras, parteras y médicas en la medicina durante el periodo del Porfiriato y Revolución.

Es necesario reconocer que su participación correspondió a su interés de participar en la sociedad, incluyendo lo relacionado con la educación superior. Sin embargo, esa participación se desarrolló en un marco

de lucha social, pues su inserción en el área de la educación no fue fácil, sino que fue el resultado de un proceso cuesta arriba, en el marco de un discurso que enmarca su formación en valores morales de sumisión hacia la figura masculina (Rodríguez, 2013).

En este sentido, la relevancia de sus actividades históricas ha sido visible en los ámbitos profesionales, de investigación y participación social en la medicina. Sin embargo, el desarrollo del papel de la mujer, continuó siendo una actividad socialmente jerarquizada, ya que la mayor relevancia histórica correspondió a las médicas, siendo secundaria la presencia femenina de enfermeras y parteras, a pesar de que éstas últimas fueron las primeras en irrumpir en la medicina en el siglo XIX. En ese sentido, enfermeras y parteras fueron relegadas como agentes del cambio educativo y de la transformación social durante el periodo estudiado, al haber perdido algo que consideramos relevante para el análisis histórico: su individualidad asociada a un nombre, el cual indudablemente auxilia a los procesos de conformación de la identidad pero también ayuda a la identificación de los grupos sociales en relación con la sociedad, en un marco donde la participación de la mujer en la medicina en el mundo y su presencia mayoritaria en las Escuelas de Medicina de México fue evidente, y que se corresponde con lo que ocurrió a nivel mundial desde el siglo XIX cuando se graduó la primera mujer médica: Elizabeth Blackwell en 1849 en la ciudad de Nueva York (Aparicio Iglesias, 2003).

## **El nacimiento de la mujer en México: las enfermeras en la vida social**

Diacrónicamente, en el siglo XIX las primeras mujeres que ejercieron un oficio vinculado a la medicina fueron las enfermeras, quienes a través de la figura de Isabel de Cendala, irrumpieron en esa profesión dominada por los hombres. Cendala acompañó al doctor Javier de Balmis en su expedición de la vacuna en Iberoamérica con los varios niños que cuidó durante la travesía por América en 1804. Posteriormente las Hermanas de la Caridad, encabezadas por Micaela Ayanz, llegaron a México, invitadas por el médico cirujano y director del Hospital de Jesús, Manuel Andrade y

Pastor. Del grupo de las once Hermanas de la Caridad, lamentablemente no se tiene registro de sus nombres y en el único registro iconográfico que queda sólo aparece el nombre de Micaela Ayanz, quien invisibiliza a sus dos compañeras (Viesca, 2010). Las Hermanas de la Caridad ofrecieron auxilio médico en varios hospitales del país, hasta el año de 1874 fecha en que fueron expulsadas de México.

Años después, frente a la gran necesidad de contar con enfermeras para que auxiliaran a los médicos, en 1891 el doctor Luis E. Ruiz, solicitó a los practicantes de medicina del Hospital Juárez que enseñaran a las mujeres conocimientos de enfermería (Rodríguez, 2013). Por su parte, Eduardo Liceaga, consciente de la falta de las enfermeras en la medicina solicitó al presidente Porfirio Díaz, la creación de una escuela de Enfermería, la cual tardó varios años en ser organizada. Liceaga impartió cursos de enfermería en la Maternidad e Infancia con el fin de preparar a personal para el auxilio de los médicos, pues independientemente de la expresión del doctor José Villagrana, director del Hospital Juárez, acerca de que las enfermeras fueron un “regalo para los pacientes”, también ellas fueron “un regalo para los médicos”, pues su actividad los libraba de efectuar un trabajo que consideraron rutinario y secundario; poner inyecciones, limpiar a los enfermos, etcétera.

Durante el régimen colonial, en las Ordenanzas o Estatutos de los hospitales, las enfermeras no se distinguían de las sirvientas del nosocomio, pues esos documentos las designaba como “enfermera lavandera”, “enfermera cocinera” “enfermera mandadera”. En la tarea de contar con auxilio especializado, los médicos en el Hospital de San Andrés, desde 1896 habían iniciado la capacitación de mujeres mexicanas utilizando a enfermeras alemanas que fueron contratadas para tal fin. Inauguradas las instalaciones del Hospital General de México en 1905, éste comenzó a trabajar auxiliado por una Enfermera en jefe, así como por 30 enfermeras de primera y 12 de segunda.

El 9 de febrero de 1907 se inauguró la Escuela de Enfermería del Hospital General. Señalemos que en el ámbito de la medicina privada, Anne Cass, esposa de Weetman Persons (Lord Cowdray) al fundar en 1909 el Lady Cowdray Distric Nurses Association, invitó a México a un grupo de enfermeras para asistir a los ingleses que se encontraban en el país y

que fueron atendidos en el que posteriormente se llamaría Hospital Inglés. Fue durante esa época que Hermelinda García fue la primera enfermera que tuvo su diploma y certificado oficial el 28 de febrero de 1910. Cabe mencionar que durante ese periodo, en las iconografías sobre la enfermería como profesión existe una invisibilización de la individualidad, pues las enfermeras no tienen nombre ni apellido y sólo aparecen de modo colectivo y bajo el cobijo de la figura masculina del médico, quien alentó su presencia para el servicio y auxilio de la medicina.

Después de inaugurada la Universidad Nacional, el 30 de diciembre de 1911 se aprobó la incorporación oficial de la carrera de enfermería a la Escuela Nacional de Medicina situación que duró hasta 1945, sin embargo, cuando formalmente se abrieron los cursos de enfermería, al incorporar a las parteras, está recibió el nombre de Escuela de Enfermería y Obstetricia.

## Las parteras en México

Las parteras representan otro caso de la participación femenina en la medicina pero a diferencia de las enfermeras, ellas irrumpieron en la vida social y política del mundo masculino del siglo del progreso al ser rápidamente reconocidas por el Estado mexicano.

Y lo hicieron de la mano de la tradición femenina, es decir auxiliando a otras mujeres en las labores del embarazo, parto y puerperio, pues quién mejor que ellas para saber de la preñez, la lactancia de los niños y sus cuidados, tanto para las madres primerizas como para las no primerizas. Ese hecho tan evidente, sin embargo, al final del siglo XVIII no era reconocido por los hombres, como Ignacio Bartolache, quien decía lo siguiente: “mientras no aprendieran estas mujeres el arte de parrear, escrita y perfeccionada hoy por hombres hábiles, es disparate fiarse de las comadres para otra cosa que para recibir y bañar la criatura y mudar ropa limpia a la parida” (Carrillo, 1999).

No obstante ese rasgo discriminatorio, la presencia femenina en los hospitales coloniales siempre fue una realidad evidente, y las parteras estuvieron siempre presentes. Durante el periodo Independiente los médicos y las autoridades que fundaron en 1833 el Establecimiento de Ciencias

Médicas para el estudio de la carrera de médico-cirujano abrieron un espacio institucional para educar a las parteras. Es difícil saber con rigor histórico el porqué de esa medida y sus finalidades, sin embargo, algo es muy claro, las parteras a partir de ese momento ya no practicarían el oficio como antaño; de modo libre sino que ahora estarían vigiladas y controladas por los médicos y por el Estado. Se señala que con “la formación de parteras profesionales se buscaba reemplazar a las parteras tradicionales por mujeres alfabetas entrenadas por los médicos, que permitiesen a éstos el acceso a embarazadas, parturientas y puérperas” (Carrillo, 1999). Conforme al ideal de la medicina que anhelaba la recepción del pensamiento y la práctica científica, consideremos qué esa búsqueda debía de ser acompañada por la lectura científica. Eso dice el médico Manuel Carpio: “No aleguemos esa práctica. Qué práctica racional puede haber si no la acompaña la lectura [de los libros médicos]” (Martínez, 1987). Las parteras para ingresar al establecimiento debían de cumplir ciertos requisitos, como saber leer y escribir, tener buenas costumbres y que fueran certificadas por la autoridad judicial del lugar donde residiere. En suma: “tener docilidad y aplicación en el trabajo, así como presentarse puntualmente a las lecciones impartidas gratuitamente” (Rodríguez, 2013).

Las señoritas que iban a la escuela, en las aulas debían de guardar una compostura adecuada, por ejemplo, evitar voltear la cabeza, sentarse adecuadamente y no cruzar las piernas ni los pies. (Bertran, 1859), ya que de entrada, la escuela, en general, no era un sitio adecuado para las jóvenes, pues como señala un verso de la época: “El desorden de la escuela es un defecto notable por lo que se hace culpable quien lo llega a perturbar. Sin un orden riguroso no puede haber enseñanza, pues solo con él se alcanza que está llegue a prosperar”. (Codina, 1898) Los requisitos de conducta fueron muy rigurosos al ser admitidas, sin embargo, es evidente, que la higiene y la limpieza fueran debatibles, pues los propios médicos, aun no conocían las medidas de asepsia y antisepsia necesarias para el manejo de las parturientas en los hospitales de la primera mitad del siglo. La carrera de partera duraba dos años, las alumnas debían de cursar un programa de estudio que contemplaba la anatomía, fisiología del aparato reproductor femenino, embriología y anatomía fetal, embarazo, parto y puerperio fisiológicos y patológicos; la higiene obstétrica, las operaciones elementales y la



**Figura 1.** Médico con enfermeras. 1919. Fuente: Secretaría de Salud. *Cien años de salud pública. Historia en imágenes*, 2010.

terapéutica, siendo necesaria una práctica clínica dentro del Hospital de Maternidad. Cabe mencionar que dado el nivel de enseñanza se pedía que la alumna efectuara ciertas manipulaciones, a veces utilizando un maniquí, relativas a las posiciones del feto, así como sobre los procedimientos operatorios. Concluida la enseñanza se permitía que al cabo de dos años, la alumna presentará el examen que la acreditaba como partera reconocida por el Estado. En este punto es importante señalar que, para el caso de la Ciudad de México, la situación de las parteras con relación al médico era inferior, pues ellas no podían ingresar por la puerta principal del edificio sino por la puerta lateral, con el fin de evitar el “roce con los alumnos” (Rodríguez, 2013). Es indudable que con relación a los principios liberales del siglo XIX relativos a la igualdad y libertad, las mujeres eran invisibilizadas como estudiantes y como mujeres. Si bien esto sucedía en la ciudad de México, Oaxaca y Puebla, en otros estados del país como Jalisco y Nuevo León, años después, los hombres también podían ejercer la profesión de partero, pero desde luego ese título no tenía atractivo para ellos (Arce, 1982). En la segunda mitad del siglo XIX, en el Distrito Federal había 24 parteras, en Guadalajara 23 y en 1886 en Toluca 1 (Arce, 1982). En

Oaxaca, en la carrera de “Obstetricia para señoras”, aparte del requisito de la docilidad y puntualidad, también se debía saber “francés” y se requería presentar una tesis para adquirir el título. La práctica era considerada muy importante para ser partera, y como requisito para el examen se pedía una constancia de que se habían hecho “por lo menos setenta guardias de 24 horas en el Hospital de Maternidad” (Arce, 1982). Conviene señalar que en este estado, al lado del profesor titular de obstetricia, existió la plaza de “adjunta [...] desempeñada por una profesora de partos” (Carrillo, 1999). En Zacatecas, las lecciones del primer año de la carrera eran impartidas por una partera. En el Estado de México, en 1896 el gobernador, creó la Escuela Teórico-Práctica de Obstetricia situada en la casa de Maternidad y en Hospital de Infancia, para mujeres mayores de 20 años, con el único requisito de haber terminado la primaria. (Arce, 1982) Durante el periodo que va de 1833 hasta 1932, en la ciudad de México se señala que recibieron su título de parteras 779 mujeres, es decir en casi cien años, se graduaron un promedio de casi 8 damas por año. Más la cuenta nunca fue igual, por ejemplo en 1888 sólo fueron graduadas 3 (Carrillo, 1999). Ese dato es relevante, ya que ejemplifica la larga duración del proceso invasivo de un área de la medicina, hasta entonces reservada a las mujeres y que lentamente cayó en manos de los médicos obstetras, hecho que ocurrió particularmente en la segunda mitad del siglo XX. Sin embargo, el proceso de cambio de práctica de la partería, luego obstetricia, inició en la época señalada, cuando por ley, por curiosidad y por economía, los médicos se empezaron a adiestrar al lado de parteras reconocidas. En Oaxaca, la ley obligó a las parteras a enseñar la profesión a los médicos (Carrillo, 1999), De este modo los médicos aprendieron la partería, como fue el caso del doctor Martínez del Río, quien aprendió el famoso procedimiento de “versión”, que realizó por primera vez en la casa de Maternidad, adiestrado por la partera indígena Dolores Román. El proceso de consolidación del control de la partería por parte de los médicos, en sentido estricto, culminó en 1887, cuando en la Escuela Nacional de Medicina se creó la especialidad de Ginecología. Esa iniciativa que se hizo visible con la expedición del reglamento al que deberían de sujetarse las parteras en el ejercicio de su profesión, señaló que éstas debían sólo de intervenir en los partos eutócicos y del puerperio fisiológico y que al encontrarse frente a un parto

distócico o de un puerperio patológico debían de avisarlo a la parturienta y a su familia para llamar inmediatamente a un médico. Este fue el fin del ciclo del control de las parteras por parte de los médicos. En el reglamento se indicó que cuando estuviese presente un médico en el parto, la partera tenía que sujetarse a las indicaciones y de éste y nunca realizar operaciones obstétricas con instrumentos médicos, ni proporcionar anestésicos ni aplicar inyecciones intrauterinas, excepto cuando las hubiese prescrito el médico. Es relevante señalar que la Liga de Parteras, formada por las profesionales tituladas en la Escuela Nacional de Medicina se opuso al citado reglamento por contravenir ciertas disposiciones legales, incluyendo la constitución de 1857, e incluso señalando que los médicos se habían apropiado de la parte lucrativa de la profesión dejando a las parteras sólo aquella parte que practicaban las “rinconeras”, es decir las parteras no tituladas o tradicionales. En este debate, el médico Quijano señaló: “destinadas[...] a ser las auxiliares inteligentes de los médicos en los casos difíciles, y sus sustitutos en otros muy contados, natural era hacerles conocer el oficio en todos sus pormenores; de otra manera servirían ustedes tanto como cualquier otra anciana de la vecindad” (Carrillo, 1999). Ese desprecio social con su correspondiente jerarquización de los “supuestos saberes” entre lo masculino y lo femenino en la obstetricia, también estuvo recompensada salarialmente de modo diferente. En el estado de Michoacán, mientras los médicos por atender un parto cobraban ocho pesos por media hora de trabajo, –precio que aumentaba proporcionalmente si la paciente requería otros procedimientos o maniobras–, se contraponía con el salario que la partera cobraba por atender a una mujer con la diferencia de que la atención era por 36 horas, además de recibir al niño o niña, cortar el cordón umbilical y esperar la salida de las secundinas, lo que evidentemente significaba mayor tiempo y trabajo para la mujer. Esa situación vinculada a que las parteras tradicionales en los campos y pequeñas ciudades de la república nunca dejaron de existir, anuló por completo el proceso histórico de consolidación de la partería y puso jaque permanente a la profesión, colocándolas en un proceso de larga duración donde las parteras profesionales simplemente se extinguieron del escenario médico, dejándonos de nueva cuenta sólo como registro iconográfico la historicidad de su presencia en la medicina a través de sus rostros duros que



acompañadas-enfrentadas con la figura del médico, reposan silentes al lado de las enfermeras que continúan auxiliando al médico. En ese sentido, esas fotografías son una expresión cultural y un testimonio documental de un tiempo y una profesión hoy ausente.

## Las primeras médicas mexicanas: el surgimiento de una nueva profesión para la mujer

La presencia femenina en la medicina fue consistente en el siglo XIX pero al final de ese siglo, las mujeres tomaron por asalto el cielo, forjando una nueva profesión que les permitió irrumpir en la vida social de México. El escollo de su participación en la medicina quedó ampliamente resuelto cuando en 1887 se graduó en la Escuela Nacional de Medicina la primera mujer médica: Matilde Petra Montoya. Esta mujer revolucionaria, en el sentido de cambiar de raíz las cosas en el ejercicio de una profesión, abrió un camino que hoy es ampliamente transitado por otras mujeres. Matilde Petra (Tiburcia Valerina) Montoya Lafragua (1856-1938), se graduó cuando contaba con 31 años, la tesis que presentó ante su jurado, compuesto por los médicos: Marcelino Galán, Fernando Altamirano, José G. Lobato, Nicolás Ramírez de Arellano y José Bandera e Ignacio Capetillo fue la siguiente: *Técnica de laboratorio en algunas investigaciones clínicas*. Matilde, entre 1873 y 1880 había laborado en los estados de Morelos y Puebla, este último sitio donde recibió su título de Obstetricia. Trabajó en el Hospital de San Andrés al lado del doctor Luis Muñoz. Francisco Ortega uno de sus tantos profesores, de ella dijo: “Que la mayor honra en su vida como catedrático, fue el día en que contó entre sus discípulos a Matilde”. La sociedad mexicana vio con “beneplácito” (Castañeda, 2018) la irrupción femenina en el campo médico, siempre y cuando demostraran que estaban llamadas al apostolado tan exigente de la medicina. En lo que atañe a las leyes, éstas nunca inhibieron el interés de las mujeres por el estudio ni mucho menos que se inscribieran a la Escuela Nacional Preparatoria para luego efectuar estudios superiores. Los profesores de medicina al parecer tuvieron opinión favorable de tal participación, pues insisto más que prohibitiva, lo que pusieron en duda fue su capacidad ante



**Figura 2.** Médico, enfermera y parteras. 1928. Fuente: Secretaría de Salud. *Cien años de salud pública. Historia en imágenes*, 2010.

lo que consideraban exigencias de la profesión. Evidentemente el juicio descansaba en la idea de que los hombres eran superiores.

En términos históricos, la sociedad de la época era profundamente católica y paternalista, y conforme a esas ideas antiguas las mujeres estaban al cuidado de Dios y del hombre. Esa parece ser la interpretación que subyace en las ideas de Francisco Flores de Asís, autor de una *Historia de la medicina en México*, en la época. Más directo fue Jesús Galindo y Villa, quien señaló: “El ejercicio de ciertas profesiones enteramente masculinas, como la medicina y el derecho, es casi imposible para la mujer, dada su condición orgánica, su capacidad intelectual, su estado habitualmente neurótico y su exagerada sensibilidad. Esto lo han confirmado los fisiólogos y los antropólogos” (Galindo y Villa, 1897).

La modificación de ese contexto social discriminador y autoritario es justo ese acto de cambio que empujó Matilde Montoya al ser fiel exponente de la irrupción femenina en el campo profesional médico, hasta ese momento dominado por los hombres. Al ejemplo de Matilde siguió el caso de Columba Rivera Osorio, originaria de Mineral del Chico, Hidalgo, quien

se graduó en 1900, cuando tenía 27 años. El título de su tesis fue: *Una cuestión ginecológica. La precisión y exactitud del diagnóstico de los tumores abdominales solo pueden alcanzarse en el mayor número de casos mediante la laparotomía*. A este respecto, en 1900 la Escuela Nacional de Medicina contaba con 18 alumnas inscritas de una población de 356 alumnos. En ese movimiento, las mujeres que estudiaban la educación superior no estaban solas, pues entre 1891 y 1900 su número en la Escuela Nacional Preparatoria fue de 58 jóvenes, incluyendo a dos extranjeras, una cubana (Sara de la Rosa Vázquez) y la norteamericana (Irene Ollendorf) (Alvarado, 2004). El contexto no podía ser más claro: la figura femenina había aparecido en las aulas universitarias para modificar los roles tradicionales. Señalemos que antes de la graduación de Montoya, en la carrea de Odontología, Margarita Chormé se graduó en 1886.

Al nombre de Columba, le sucedió Guadalupe Sánchez Guerra, quien nació en el puerto de Veracruz en 1878 y se graduó en 1903, a la edad de 25 años. Al momento de su graduación presentó como tesis: *Raquitismo*. Ella fue la tercera mujer médica. Durante esa época en la Escuela Nacional de Medicina, de 1901 a 1910, hubo solo nueve mujeres. La cuarta mujer médica y primera médica del estado de Jalisco, fue Antonia Ursúa López, quien nació en 1880 y se graduó en 1908 a la edad de 28 años, con una tesis sobre signos de la muerte real. La quinta mujer médica fue Soledad de Regules Iglesias, quien había nacido en la Ciudad de México en 1884 y se tituló en 1907 cuando tenía 23 años con una tesis titulada: *Gastrostomía*. Debemos señalar que Soledad recibió de la Secretaría de Instrucción Pública una beca para realizar estudios de posgrado en el extranjero, específicamente en la ciudad de París, Francia, convirtiéndose en la primera mujer mexicana que llegó a ese nivel de estudios superiores.

Es interesante destacar el caso de Rosario Martínez Ortiz, quien había nacido en Parras, Coahuila en 1878, y que concluyó sus estudios en 1906. Se graduó hasta el año 1911 cuando tenía 33 años, efectuando su titulación con una tesis sobre un tema de cirugía: *Esófagotomía externa*, durante el periodo revolucionario. Es relevante señalar que, debido probablemente a la inestabilidad social, la Escuela Nacional de Medicina cerró temporalmente sus puertas y, en el año más intenso de la Revolución, 1914, dos mujeres: María del Pilar García Ortiz, quien había nacido en Veracruz, Ver. en 1886

y María Sarah Zenil y del Rello, nacida en Ixmiquilpan, Hidalgo en 1890, se titularon en la Escuela sin presentar tesis. Durante el periodo de 1912 a 1920 en la Escuela Nacional de Medicina existen 35 alumnas inscritas, lo que corrobora ampliamente la presencia femenina en las aulas universitarias. Esta tendencia continuó lenta pero firme en las décadas siguientes. En ese espaciado movimiento de incorporación de la mujer a la educación profesional, es relevante reflexionar sobre el papel de las mujeres en la medicina ya que enfermeras, parteras y médicas tituladas durante ese periodo siempre estuvieron bajo la égida del paternalismo de la sociedad y por extensión de los médicos como integrantes de esa sociedad.

La afirmación es resultado de analizar la lista de las primeras médicas de los estados del país, que probablemente fueron más conservadores que la ciudad de México. Así hasta 1900 se graduó la primera mujer proveniente del Estado de Hidalgo, a ellas siguió una mujer proveniente de Veracruz, en 1903, luego siguió el estado de Jalisco, en 1908.

Posteriormente fue el estado de Coahuila en 1911 y luego otra vez Veracruz e Hidalgo en 1914. A la que siguió una alumna de Tabasco en 1917. Señalemos rápidamente que hasta 1935, Catarina Olivo Villarreal proveniente del estado de Nuevo León se graduó en la Escuela Nacional de Medicina (Rodríguez de Romo, 2016). Respecto a su ejercicio profesional, en general la actividad profesional de las médicas fue siempre la consulta privada ya que pocas de ellas realizaron trabajo de docencia e investigación en medicina, por ello es interesante reflexionar en los casos de María Luisa Vergara Sánchez, de la ciudad de México, graduada en 1927 a la edad de 28 años y quien fue Profesora de la Escuela Nacional de Medicina de 1925 a 1933, y de quien se señala fue estudiosa del marxismo. El caso tan atractivo de Esther Chapa Tijerina, nacida en Tampico, Tamaulipas y graduada en



**Figura 3.** Soledad de Regules Iglesias, médica graduada en la Escuela Nacional de Medicina en 1907. Fuente: Rodríguez de Romo, A.C. *Catálogo fotográfico de las médicas que se inscribieron en la Escuela de Medicina de México de 1883 a 1932*. UNAM. 2016.

1928 a la edad de 24 años, y quien fue Profesora de Microbiología en la Escuela de Medicina de 1925 a 1950 (Rodríguez de Romo, 2016).

El papel de Mathilde Rodríguez-Cabo originaria de San Luis Potosí es semejante. Pero sin duda el ejemplo más relevante fue el de María de los Dolores Rivero Fuentes, quien se graduó en 1927 a la edad de 30 años, y quien después de titularse fue Ayudante del Laboratorio de Fisiología de la Escuela de Medicina. Posteriormente en 1937 fue Jefa del Laboratorio de Control Biológico del Consejo de Salubridad general y en 1938 Jefa en el Instituto de Enfermedades Tropicales, en el Departamento de Fisiología Experimental y luego en 1940 Integrante del Laboratorio de Fisiología y Farmacología del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales (Rivero, 1940) hasta convertirse en 1947 en Investigador científico “A” interino en sustitución del doctor Francisco Guerra, cerrando de ese modo el ciclo de inicio y consolidación de la participación femenina en la medicina mexicana durante el porfiriato y la revolución.

## La presencia femenina en la iconografía médica

Un elemento visible en los casos estudiados sobre la participación femenina en la ciencia médica, respecto de enfermeras, parteras y médicas, es que, en el caso de estas últimas conocemos sus nombres y apellidos, así como sus rostros, resultado de la investigación histórica. Lamentablemente eso no ha ocurrido en el caso de las enfermeras y parteras lo que significa una contradicción en los estudios históricos de género, ya que se ha invisibilizado en la historiografía su papel y participación en la medicina. Sin embargo, esa tendencia es añeja, pues en la iconografía del periodo, el proceso de individualización y de conformación de la identidad histórica de los sujetos profesionales también ocurrió en las imágenes. Para afirmar esa idea señalemos que “Una fotografía decimonónica, al igual que las numerosas manifestaciones de las artes visuales, contiene significados y valoraciones sociales que permiten distintas interpretaciones y lecturas a medida que su motivación inicial se desvanece en el tiempo” (Serrano, 2008).

Por ellos es relevante fijar la mirada en las imágenes que acompañan este texto y que visibilizan un patrón dual de identidad y cambio social



**Figura 4.** Médico, enfermera y parteras. 1928. Fuente: Secretaría de Salud. *Cien años de salud pública. Historia en imágenes*, 2010.

que existió en torno a las figuras de la medicina del periodo. La figura predominante del médico en el centro de la imagen como poseedor de conocimiento y maestro de los profanos, en este caso de las enfermeras y parteras que aprenden los secretos —no todos— de la ciencia y la profesión, así como una práctica y un arte relacionado con la medicina que les es inculcado a través de los gestos y movimientos de una mano diestra y segura; símbolo de la masculinidad de la profesión médica que existió en el periodo de estudio.

Sin embargo, en esas iconografías existen imágenes contradictorias de género, ya que las mujeres, para el caso del conjunto de médicas y enfermeras, éstas últimas parecen seguir el mismo patrón icónico del médico, ya que ellas dominan con su figura a otras mujeres, en este caso las parteras del periodo, quienes aparecen en las imágenes fotográficas no al centro sino a los extremos dando cuenta de esa marginalidad —visible en sus pies desnudos— que opera como exclusión histórica en el trinomio médico-enfermera-partera, que como forma de representación histórica jerarquizada existió y que explica la conformación histórica de los personajes de las ciencias médicas del periodo.

## Conclusiones

En general de acuerdo con John W. Scott. “la intención de la nueva investigación histórica es romper la noción de fijeza, descubrir la naturaleza del debate o represión que conduce a la aparición de una permanencia intemporal en la representación binaria del género” (Scott, 2003). Conforme a esa expresión, este trabajo sobre mujer y ciencia revela la participación de la mujer en la medicina del siglo XIX y XX, durante el porfiriato y la revolución señalando que su presencia fue una constante, ya que eso fue muy evidente con la participación de las enfermeras que comenzaron a intervenir en las actividades médicas alentadas por los médicos con el objetivo de contar con personal capacitado para realizar ciertas labores de apoyo a la medicina. Sin embargo, esa presencia fue controlada y auspiciada por los médicos, tal y como ocurrió con las parteras quienes fueron alentadas por el Estado y los médicos quienes, controlaron y regularon su profesión, e incluso se apoderaron de su trabajo por medio de la Obstetricia y la Ginecología. Eso ocurrió en un proceso histórico de larga duración que las hizo desaparecer durante la Revolución, al estar no sólo dominadas y controladas por los médicos sino también por las enfermeras. El proceso histórico de dominio y control de los médicos fue evidente durante el periodo analizado, pues la enseñanza de la medicina en las Escuelas Médicas y la investigación médica profesional fueron espacios sociales que fueron ocupados por contadas médicas. En ese sentido, “En la historiografía mexicana, las mujeres aparecen como un caso especial y muchas veces marginal de la historia masculina” (Cano, 1999). Sin embargo, el proceso social de integración femenina y participación de la mujer en la medicina tuvo sus contradicciones en torno al papel de la mujer que se evidencia a través de la iconografía histórica, pues las fotografías revelan una jerarquización de la mujer y un proceso de marginalización de lo femenino, vuelto visible en los espacios y lugares que ocupan los médico(a)s, las enfermeras y las parteras, que para el caso de estas últimas fueron controladas y marginadas por la acción social de los dos primeros grupos, lo que fue un preludeo a su desaparición. Esto es notorio en las imágenes al ocupar las parteras un espacio que preludeo su fuga y desaparición al encontrarse en los extremos de la sociedad. Este es un ejemplo del proceso histórico analizado sobre



una profesión dominada por los médicos durante el porfiriato y la revolución, y la evidencia histórica de la paulatina incorporación de las mujeres al ámbito profesional de la medicina comprendida en sus tres esferas: servicio, enseñanza e investigación y comprendida en su conjunto como una ciencia y arte de curar y prevenir las enfermedades del cuerpo humano.

## Agradecimientos

A la doctora Elia Martha Pérez Armendariz, titular del Laboratorio de sinapsis eléctricas del Departamento de Biología Celular y Tisular de la Facultad de Medicina, UNAM, por su apoyo para la publicación del presente trabajo.

## Referencias

### Artículos

- Carrillo, A. M. (1999). “Nacimiento y muerte de una profesión. Las parteras tituladas en México”. *Dynamis*, 167-190.
- Galindo y Villa, J. (1897). “Breves consideraciones sobre la educación de la condición de la mujer mexicana”. Discurso pronunciado el jueves 29 de julio de 1897 en la Cámara de Diputados. *Memorias de la Sociedad Científica “Antonio Alzate”*, 128-133.
- Rivero, M. D. (1940). “La infección por *Haemoproteus columbae* en la investigación de la actividad antimalárica”. *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*, 245-256.

### Libros

- Alvarado, L. (2000). *Mujeres y educación superiores el México del siglo XIX*. México: UNAM.
- Alvarado, L. (2004). *La educación superior femenina en México en el siglo XIX*. Demanda social y reto gubernamental. México: Centro de Estudios superiores sobre la Universidad, Plaza y Valdés



- Aparicio Iglesias, P. (2003). *Mujeres y salud: las escuelas de medicina de mujeres de Londres y Edimburgo*. Facultad de Filosofía y Letras, Universidad de Málaga.
- Arce, F. E. (1982). *Historia de las profesiones en México*. México: El Colegio de México.
- Bertrán, F. (1859). *Reglas de urbanidad para uso de las señoritas*. Valencia, España: Imprenta de D. Julián de Mariana.
- Castañeda, G. (2018). *Estudio y análisis de la trayectoria académica y profesional de todas las mujeres inscritas en la carrera de médico cirujano en la Escuela Nacional de Medicina de México, 1882-1832*. México: UNAM.
- Codina, J. (1898). *Urbanidad en verso para el uso de las niñas*. Madrid: S/E.
- Martínez, F. (1987). *La medicina científica y el siglo XIX mexicano*. México: Fondo de Cultura Económica.
- Rodríguez de Romo, A. C. (2015). *Catálogo fotográfico de las médicas que se inscribieron en la Escuela de Medicina de México de 1883 a 19132*. México: UNAM.
- Rojas, W. (2012). *Historia de la medicina. Introducción a su estudio*. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas.
- Serrano, H. P. (2008). *Miradas fotográficas en el México decimonónico. Las simbolizaciones de género*. México: Universidad Autónoma del Estado de México, Biblioteca mexiquense del Bicentenario.
- Viesca, C. (2010). *Medicina mexicana. Dos siglos de historia*. México. Academia Nacional de Medicina, México, UNAM.

## Capítulos de libro

- Cano, G. (1999). “Lo privado y lo público o la mutación de los espacios) Historia de mujeres, 1920-1940”. En Selles Vania y Mc Phail. Elsie, *Textos y pre-textos. Once estudios sobre la mujer*. (pp. 204-235.). México: El Colegio de México.
- Rodríguez, M. E. (2013). “La mujer en el devenir de la medicina mexicana”. En R. Carrillo, *La mujer en el ejercicio de la medicina*. (pp. 109-125). México: Academia Mexicana de Cirugía.
- Scott, J. W. (2003). “El género: una categoría útil para el análisis de la historia”. En M. Lamas. *El género; la construcción cultural de la diferencia sexual*. (pp. 203-230). México: UNAM.

## Capítulo 3

# Feminización de la matrícula de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México

*María de los Ángeles Fernández Altuna • Diego Gutiérrez Rayón • Mariela Ramírez Reséndiz • Ilse Jannett Villavicencio Ramos • Patricia Cruz-Méndez • Salvador González Macías • Irene Durante Montiel*

Correo-e (e-mail): geli.fernandez@unam.mx

**Resumen:** A través del tiempo la mujer ha buscado integrarse en una sociedad en donde las oportunidades de crecimiento eran para los hombres. Con la búsqueda de la igualdad de género las mujeres han podido ejercer derechos fundamentales, entre los que destaca el derecho a la educación. En la actualidad eso ha conllevado a un proceso de feminización que se refleja hasta la educación a nivel superior. La licenciatura de Médico Cirujano (LMC) es un ejemplo claro de este fenómeno, mismo que ya empieza a notarse en el posgrado (especializaciones médicas). En este capítulo se describe y analiza el fenómeno de feminización en los programas de pregrado y posgrado de una de las escuelas de Medicina con mayor matrícula estudiantil en nuestro país, la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (FM-UNAM).

**Palabras clave:** feminización, mujer, educación, pregrado, posgrado.

**Abstract:** Through time, women have sought to integrate into a society where growth opportunities were for men. Within the search for gender equality, women have been able to exercise fundamental rights, among which the right to education stands out. Currently, this has led to a process of feminization that is reflected up to education at a higher level. The Surgeon's Degree is a clear example of this phenomenon, which is already beginning to be noticed in the graduate (medical specializations). This chapter describes and analyzes feminization phenomenon in the undergraduate and postgraduate programs of one of the medical schools

with the highest student enrollment in our country, National Autonomous University of Mexico's School of Medicine.

**Key words:** feminization, woman, education, undergraduate, postgraduate.

**Abreviaturas:** ANUIES =Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior, FM= Facultad de Medicina, LMC= Licenciatura de Médico Cirujano, SSE= Secretaría de Servicios Escolares.

## Introducción, resultados y discusión

A lo largo de los años el sexo femenino ha tenido que enfrentarse a la constante lucha por la búsqueda del reconocimiento e integración al rol social que históricamente pertenecía sólo al sexo masculino. Durante los siglos XIII al XVIII las mujeres, a pesar de su interés por la educación médica, no fueron incluidas en la práctica de la medicina, teniendo que servir sólo como parteras y enfermeras en sus hogares.

Es por ello que con su liberación económica y social la mujer ha buscado abrirse puertas en la búsqueda de la igualdad de género, conllevando así a un proceso de “feminización” a nivel mundial. En la educación superior este fenómeno tiene su origen entre los siglos XIX y XX influenciado por los prejuicios, la discriminación y algunos modelos culturales. En la actualidad la mujer incursiona en una nueva vida donde las reglas han cambiado, impulsando su estudio y graduación oportuna en las diversas escuelas de medicina, dejando atrás aquellas costumbres y tradiciones machistas donde sólo se le preparaba para el matrimonio, la maternidad y las labores domésticas (Wynn, 2000).

El ingreso de las mujeres a la licenciatura de medicina en nuestro país se inició a partir de Matilde Petra Montoya Lafragua en 1887. Este hecho representó un suceso importante en México debido a que fue la primera médica y la antecesora de muchas otras que, a pesar de las críticas sociales de su época, lograron graduarse (Rodríguez y Castañeda, 2015).

En la actualidad este proceso de feminización sigue en aumento dando lugar al crecimiento y empoderamiento de la mujer en México. En la FM de la UNAM dicho proceso se ha visto reflejado en su matrícula estudiantil a nivel tanto de pregrado como de posgrado, lo cual permite tanto a hombres como a mujeres tener más oportunidades educativas.

## **Matilde Montoya pionera del cambio**

En México durante el siglo XIX la mujer era representada por su padre o marido al ser considerada “menor de edad” por lo que era capacitada para la realización de labores domésticas, cocina y confección, siendo la educación exclusiva para el género masculino.

Matilde Montoya fue capaz de romper ese esquema conservador al convertirse en la primera médica en México. Desde pequeña realizó su educación elemental y, pese a las dificultades económicas, continuó sus estudios de partería y concluyó su bachillerato en una escuela particular. En 1875 Matilde solicitó su inscripción a la Escuela de Medicina de Puebla donde fue catalogada como “impúdica y peligrosa”. Como no fue aceptada, decidió ir a la Ciudad de México y años después (en 1882) solicitó su inscripción a la Escuela Nacional de Medicina de la Ciudad de México donde, a pesar de las críticas y protestas, fue aceptada. Sin embargo, tuvo varios obstáculos por lo que decidió solicitar la ayuda del entonces presidente Porfirio Díaz para continuar con sus estudios (Arias y Ramos, 2011). Cabe destacar que “el Porfiriato” fue considerado como una época de cambio, donde surgieron tendencias que fortalecieron la ideología y exaltación de la mujer al contrarrestar definiciones de género con acento igualitario, siendo Matilde Montoya una de las tantas mujeres que luchó por esa igualdad de oportunidades (Mansuy, 2016).

## **El proceso de feminización a nivel licenciatura**

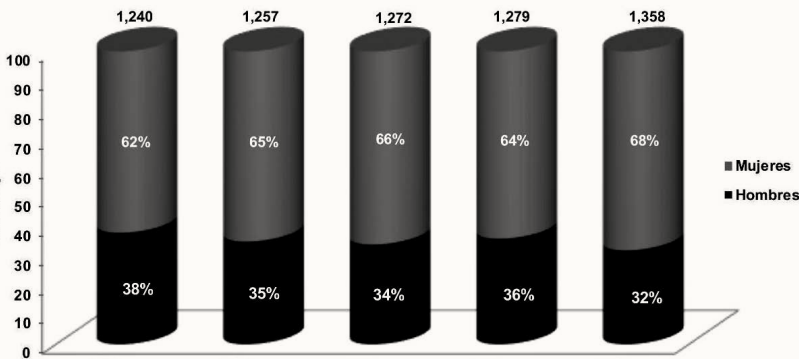
Según Borracci, *et al.* (2018) el proceso de “feminización de la medicina” hace referencia al aumento en la cantidad de mujeres en relación a los

hombres, lo que ha causado una transformación dentro de las facultades y escuelas de medicina con respecto a su matrícula estudiantil.

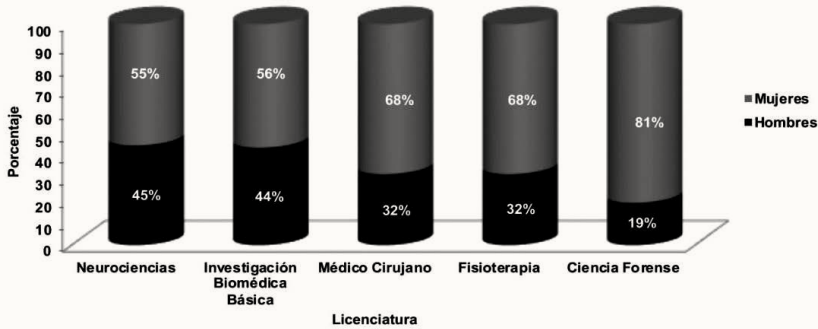
En los años 80 las mujeres representaban una baja proporción en el total de estudiantes que ingresaban a las escuelas de medicina, mientras que en los últimos 30 años esta proporción ha incrementado de forma constante. Eiguchi (2017) menciona que en países del continente europeo el porcentaje de mujeres al ingreso a la licenciatura es de cerca del 75%, no obstante, en el continente americano este porcentaje es variable ya que en Argentina predomina el 82%, mientras que en México, Estados Unidos y Canadá es de alrededor del 50%.

Según cifras de la Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior (ANUIES, 2018), en la generación 2018 la matrícula de ingreso a la licenciatura de medicina en todo el territorio mexicano fue de cerca de 20 mil estudiantes, de los cuales 42% son hombres y 57% mujeres. En contraste con las cifras nacionales, en la FM-UNAM en la misma generación el porcentaje de mujeres al ingreso a la LMC fue del 68% (Figura 1).

El proceso de feminización también es evidente en las otras licenciaturas pertenecientes a la FM-UNAM, siendo la licenciatura de Ciencia Forense la que cuenta con más población del sexo femenino al ingreso de la generación 2018 (Figura 2).



**Figura 1.** Matrícula de ingreso de la licenciatura de Médico Cirujano, Facultad de Medicina UNAM, según sexo, generaciones 2014 a 2018. Fuente: elaboración de la SSE de la FM-UNAM a partir de sus bases de datos.



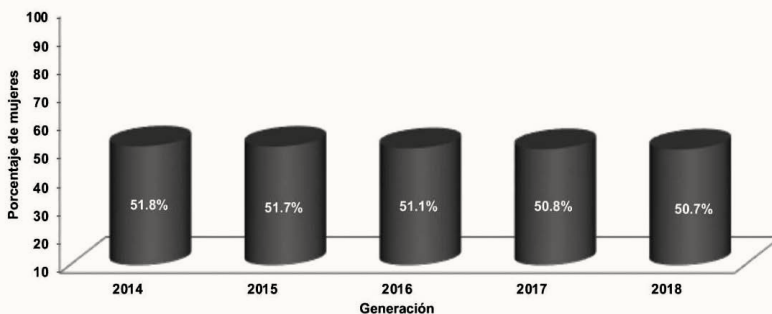
**Figura 2.** Matrícula estudiantil de ingreso en las cinco licenciaturas impartidas en la Facultad de Medicina UNAM, según sexo, generación 2018. Fuente: elaboración de la SSE de la FM-UNAM a partir de sus bases de datos.

## El sexo femenino en las especialidades médicas

A nivel de posgrado hay diferencias en función del sexo según un análisis bibliográfico realizado por García y colaboradores (2018) en donde se menciona que el sexo masculino prefiere las especialidades quirúrgicas en comparación al sexo femenino que se inclina más a especialidades que permitan mantener un equilibrio entre su vida profesional y familiar.

De acuerdo con la ANUIES (2018) las mujeres conforman 49% de la matrícula estudiantil en las especialidades médicas de todo el país. Cabe destacar que la Ciudad de México es donde se alberga a cerca del 46% de los residentes de especializaciones médicas de toda la República Mexicana. La mitad de su matrícula estudiantil es representada por el sexo femenino.

La Secretaría de Servicios Escolares (SSE) de la FM-UNAM realizó un estudio del comportamiento de la matrícula de sus 78 especialidades y subespecialidades según sexo. En este estudio se evidenció que, en las generaciones de 2014 a la de 2018, el porcentaje de mujeres rebasó ligeramente el 50% (Figura 3).

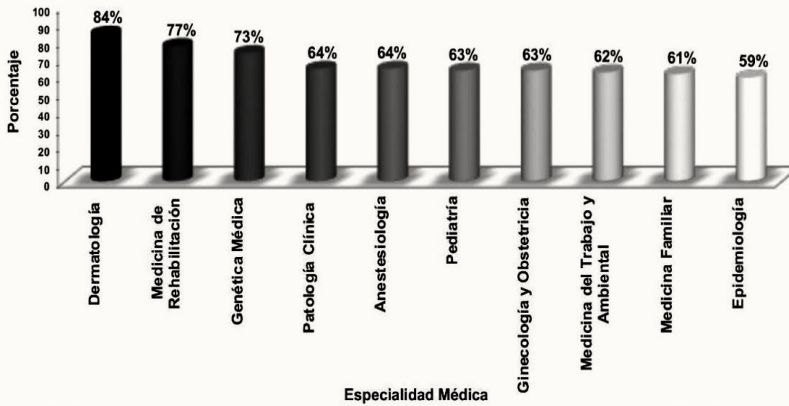


**Figura 3.** Matrícula femenina de las Especialidades Médicas, Facultad de Medicina UNAM, generaciones 2014 a 2018. Fuente: elaboración de la SSE de la FM-UNAM a partir de sus bases de datos.

En la FM-UNAM se observó el proceso de feminización en varias de sus especialidades y subespecialidades con altos porcentajes de matrícula femenina, entre las cuales destacan Dermatología (84%), Medicina de Rehabilitación (77%) y Genética Médica (73%) (Figura 4). En comparación con las especialidades a nivel nacional reportadas por la ANUIES (2018) donde el predominio del sexo femenino recae en las mismas especialidades pero en diferente proporción: Genética Médica (92%), Dermatología (72%) y Medicina de Rehabilitación (67%). Cabe destacar que la especialidad de Patología Clínica a nivel nacional muestra igualdad entre hombres y mujeres en comparación a la matrícula registrada por la FM con un 64% de mujeres.

Valdés y Morimoto (2018), mencionan que en Argentina las especialidades con mayor población femenina al igual que México son Genética Médica y Dermatología, no obstante, en los últimos años las especialidades pertenecientes al área quirúrgica inician con este proceso de feminización.

En un estudio realizado por la SSE de la FM-UNAM, en la generación 2018 (al igual que en 10 años previos), se notó una predilección de las mujeres por las especialidades médicas mientras que los hombres se encuentran más en las especialidades quirúrgicas. De ahí que se hayan acuñado los términos de “especialidades feminizadas”, “especialidades masculinizadas” y “especialidades en igualdad de género”.



**Figura 4.** Porcentaje de mujeres inscritas en algunas especialidades médicas de la Facultad de Medicina de la UNAM, 2018. Fuente: elaboración de la SSE de la FM-UNAM a partir de sus bases de datos.

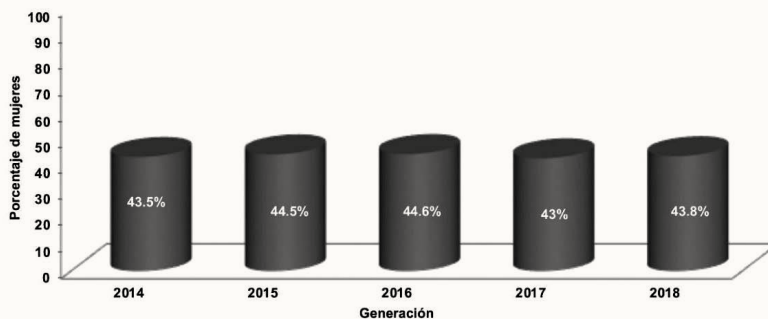
Como ejemplos de especialidades “feminizadas” en la FM-UNAM se encuentran Nutriología Clínica, Endocrinología Pediátrica, Hematología Pediátrica, Dermatología Pediátrica, Dermatología, Reumatología Pediátrica, Oncología Pediátrica, Anestesiología Pediátrica, Dermatopatología, Medicina de Rehabilitación, Patología Pediátrica, Medicina Legal, Neonatología, Genética y Pediatría.

Como ejemplos de especialidades “masculinizadas” en la FM-UNAM se encuentran Urología, Neurocirugía, Medicina de la Actividad Física y Deportiva, Terapia Endovascular Neurológica, Cardiología, Cirugía Plástica y Reconstructiva, Cirugía Oncológica, Ortopedia, Neurocirugía Pediátrica, Angiología y Cirugía Vascular, Cirugía General, Cirugía Cardiorrácica, Nefrología y Neurología.

Como ejemplos de especialidades y subespecialidades en igualdad de género en la FM-UNAM se encuentran Oftalmología, Psiquiatría, Gastroenterología e Imagenología.

En la FM-UNAM también se ofrecen Cursos de Posgrado de Alta Especialidad en los cuales hay un promedio de 44% de mujeres inscritas (Figura 5).





**Figura 5.** Matrícula femenina de los Cursos de Posgrado de Alta Especialidad, Facultad de Medicina UNAM, generaciones 2014 a 2018. Fuente: elaboración de la SSE de la FM-UNAM a partir de sus bases de datos.

## El liderazgo femenino en la FM-UNAM

La mujer a través de su constante lucha por la igualdad de género ha tenido un recorrido complicado en cuanto a su reconocimiento como líder en áreas o campos relacionados con la medicina. Al respecto Matham, *et al.* (2019) mencionan en su estudio (realizado en Estados Unidos) que existen diversas causas que impiden la existencia del liderazgo del sexo femenino en la investigación y en el sector salud entre las que destacan la discriminación de género, el acoso sexual, así como una gran falta de equilibrio entre la familia y el trabajo, generando descontento social así como problemas en dichas instancias e impidiendo un buen clima laboral en condiciones adecuadas y con oportunidades de crecimiento.

Sin embargo, según Gutiérrez, *et al.* (2018) en México dentro de la FM-UNAM las mujeres tienen a su cargo 4 de los 8 puestos directivos en las diferentes secretarías de esta institución, así como 8 de las 14 jefaturas de sus Departamentos Académicos; en la División de Investigación de dicha institución 7 mujeres se encuentran con jefaturas y como representantes de programas. En relación al ámbito académico las profesoras que imparten clases en la LMC representan cerca del 44%, de las cuales el 52% son profesoras de tiempo completo.

Cabe destacar que hasta el día de hoy ninguna mujer ha ocupado la Dirección de la FM-UNAM, aunque a nivel nacional cada vez son más las mujeres que se encuentran como directoras en las escuelas o facultades de medicina.

Por otro lado, es un hecho que a pesar de que cada vez se gradúan más mujeres en medicina, siguen existiendo diferencias en los ingresos monetarios, así como en las oportunidades en los puestos de liderazgo. Heath (2004) menciona que desde los años 90 el sueldo de las mujeres en Gran Bretaña no ha aumentado ocasionando una desigualdad entre los recursos monetarios recibidos por los hombres y las mujeres, por lo que todavía queda mucho por hacer para mejorar esta situación a nivel mundial.

## **Conclusiones: mensaje final para reflexionar**

El proceso de feminización iniciado a partir de los siglos XIX y XX actualmente tiene un auge en la educación a nivel superior, ya que con el paso de los años un mayor número de mujeres han podido estudiar una licenciatura, dejando atrás el estereotipo de las mujeres dedicadas a labores del hogar y a la crianza de los hijos.

Matilde Montoya al ser la pionera del cambio en medicina propició que otras generaciones de mujeres mexicanas lograran cursar la licenciatura.

La FM-UNAM ha sido parte importante del fenómeno de la “Feminización Médica” por lo que se refiere a su matrícula estudiantil, tanto de pregrado como de posgrado. Este fenómeno se observa tanto a nivel nacional como internacional como un proceso mundial que va en crecimiento y que merece ser estudiado exhaustivamente de forma tanto cuantitativa como cualitativa.

En la FM-UNAM el desempeño de las mujeres en los dos primeros años de la licenciatura es diferente al de sus compañeros del sexo masculino. Hay mayor reprobación en las mujeres al igual que mayor abandono y rezago durante los dos primeros años de la carrera de medicina, lo cual es diferente a otras licenciaturas de la UNAM.

El desempeño de ambo sexos en la licenciatura de medicina se iguala toda vez que se superan los dos primeros años. Se necesitan más estudios

cualitativos enfocados en el desempeño de las mujeres, sus causales socio-demográficas y las medidas que se deben adoptar para prevenir incidentes adversos durante su formación académica, sobre todo en el pregrado.

Por ejemplo, se sabe que en la licenciatura de medicina existen factores que predisponen la depresión por las exigencias que de la licenciatura lo que conlleva a un estrés constante que posteriormente se puede convertir en ansiedad en los estudiantes y que es más común en la población femenina que en la masculina (Guerrero *et al.*, 2013).

Debido a ello en la FM-UNAM en conjunto con el Departamento de Psiquiatría y Salud Mental se llevan a cabo varias labores y programas enfocados a detectar y tratar diversos síntomas y padecimientos en apoyo al estudiantado. La facultad también ha desarrollado muchos otros programas para apoyar a las mujeres como, por ejemplo, el de prevención de embarazo adolescente.

La feminización tanto a nivel de pregrado como de posgrado (en las especialidades médicas) es un tema que requiere de mayor atención, de análisis y de muchos más estudios cualitativos para determinar con precisión sus implicaciones e impacto, no solamente en la educación, liderazgo e investigación, sino también en la atención médica de la población.

## Referencias Artículos

- Arias, J. y Ramos, M. G. (2011). Mujer y Medicina: la historia de Matilde Petra Montoya Lafragua. *Medicina Interna de México*, 27(5), 467-469.
- Borracci, R., *et al.* (2012). Preferencias de los estudiantes de medicina de la Universidad de Buenos Aires en la elección de la especialidad. *Revista Educación Médica*, 15(3), 155-160.
- Borracci, R., *et al.* (2018). El futuro de la feminización de la medicina en Argentina. *Revista de la Fundación*, 21(3), 113-118.
- Eiguchi, K. (2017). La feminización de la Medicina. *Revista Argentina Salud Pública*, 8(30), 6-7.
- García, C., *et al.* (2018). Estado de opinión sobre la feminización de la profesión médica y sus consecuencias. *Pediatría Integral*, 22(6), 299.e1 - 299.e10.

- Guerrero, J., *et al.* (2013), Factores que predicen depresión en estudiantes de medicina, *Gaceta Médica de México*, 149, 598-604.
- Gutiérrez, D., *et al.* (2018) Un vistazo al liderazgo de las mujeres mexicanas en la medicina. *Educación Médica*, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.edumed.2018.12.003>
- Heath, I. (2004), Women in medicine: continuing unequal status of women may reduce the influence of the profession. *BMJ*, 329, 412-3.
- Mansuy, C. (2016). Matilde Montoya: fuentes para el análisis de la educación de la mujer mexicana finisecular. *Signos Históricos*, 18(36), 182-192.
- Mathad, J. S., *et al.* (2019) Female global health leadership: data-dive approaches to close the gender gap. *The lancet*, 393(10171), 521-523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30203-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30203-X)
- Rodríguez, A. y Castañeda G. (2015). Inicio de las mujeres en la medicina mexicana. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 58(2), 36-40.
- Wynn, R. (2000). Saints and sinners: women and the practice of medicine throughout the ages. *JAMA*, 283, 668-9.

## Páginas web

- ANUIES: Anuarios Estadísticos de Educación Superior ciclo escolar 2017-2018. <http://www.anui.es.mx/informacion-y-servicios/informacion-estadistica-de-educacion-superior/anuario-estadistico-de-educacion-superior>.
- Departamento de Psiquiatría y Salud Mental de la Facultad de medicina de la UNAM, talleres y servicios. <http://psiquiatria.facmed.unam.mx/psic.html>
- División de Investigación, Programa de Prevención del Embarazo en Adolescentes (PPEA) de la Facultad de Medicina. <http://di.facmed.unam.mx/paginas/programas/ppea.php>.
- Gaceta UNAM. (2016). Impulsa Medicina programa para prevenir el embarazo adolescente. <http://www.gaceta.unam.mx/20160929/wp-content/uploads/2016/09/290916.pdf>
- Valdés. M. R.; Morimoto, S. (2018). Aportes para el desarrollo humano en Argentina 2018: Género en el sector salud: feminización y brechas laborales. Buenos Aires. 1ra edición. 1-95. [http://www.ar.undp.org/content/dam/argentina/Publications/Desarrollo%20Humano/PNUD\\_InformedeGenero\\_2018.04.04.pdf](http://www.ar.undp.org/content/dam/argentina/Publications/Desarrollo%20Humano/PNUD_InformedeGenero_2018.04.04.pdf)

## Capítulo 4

# La distribución asimétrica del cuidado de la salud en razón de género en México

*Verónica Doré Castillo García*

Correo-e (e-mail): dore.castillo@hotmail.com

**Resumen:** Los trabajos domésticos y de cuidado no remunerados que se realizan cotidianamente a través de la limpieza del hogar, la atención de la

alimentación, la crianza de hijas e hijos, entre otros, contribuyen a preservar la salud y el bienestar de las personas. Sin embargo, no todas las personas que se benefician de estos trabajos participan en ellos, pues su cumplimiento es asignado en razón de género a través de la división sexual del trabajo. La asimetría de esta distribución, que sobrecarga de trabajo a las mujeres, ha sido poco observada y cuestionada desde el sistema de salud en México. Con datos de la Encuesta Nacional sobre Uso del Tiempo (ENUT) 2014, se analizó el tiempo que dedican hombres y mujeres a participar en determinados trabajos domésticos y de cuidados no remunerados. En 2014, las mujeres dedicaron 13.7 horas en promedio a la semana a la preparación y servicio de alimentos, mientras los hombres dedicaron 4 horas. Las mujeres dedicaron a la limpieza de la vivienda 9.6 horas a la semana, mientras los hombres dedicaron 4.1 horas. Las mujeres cuidaron a integrantes del hogar de 0 a 14 años durante 24.5 horas a la semana, mientras los hombres cuidaron durante 11.5 horas. Las mujeres dedicaron 26.6 horas a la semana al cuidado de integrantes del hogar con alguna enfermedad o discapacidad, mientras los hombres dedicaron 14.8 horas. En México existe una distribución de los trabajos domésticos y de cuidado no remunerados que, a la vez que contribuye a crear condiciones saludables para las personas, deposita en las mujeres una gran carga de trabajo. Desde el sector salud es necesario tomar en cuenta la existencia de esta asimetría para evitar su naturalización.

**Palabras clave:** trabajo doméstico, trabajo de cuidado, género, salud, México

**Abstract:** Unpaid domestic and care work daily carried out through house cleaning, food preparation, child raising, among other activities, contribute to people's health and well-being. However, not all those who benefit from these jobs participate in them, since they are assigned according to gender through the sexual division of labour. The asymmetry of this distribution, which means an overload of work for women, has been little observed and questioned from the health system in Mexico. Using data from the Time Use Survey 2014, this work analyzes the time that men and women dedicate to participate in certain unpaid domestic and care work activities. In 2014, women dedicated an average of 13.7 hours per week to food care activities, while men spent 4 hours. Women dedicated an average of 9.6 hours per week to house cleaning, while men dedicated 4.1 hours weekly. Women took care of children 24.5 hours per week, while men dedicated 11.5 hours to this activity. Women cared for sick or disabled people for 26.6 hours per week, while men dedicated 14.8 hours to this activity. In Mexico there exists a distribution of unpaid domestic and care work that, while creates healthy conditions for people, places a heavy workload on women. The health system must take into account the existence of this asymmetry to avoid its naturalization.

**Keywords:** domestic work, care work, gender, health, Mexico

<p><b>Abreviaturas:</b> CMAUT Clasificación Mexicana de Actividades de Uso del Tiempo , ENUT Encuesta Nacional sobre Uso de Tiempo, INEGI Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática</p>
--

## Introducción

Las actividades cotidianas que se llevan a cabo dentro del hogar tienen efectos en el bienestar y la salud de las personas. Desde una perspectiva que se aproxima a la salud a partir del riesgo, el hogar es el espacio donde se llevan a cabo procesos que pueden contribuir a aliviar las enfermedades de acuerdo a las indicaciones de los profesionales de salud. Sin embargo, desde una perspectiva que se aproxima a la promoción de la salud, en el hogar también se llevan a cabo procesos que establecen condiciones saludables para satisfacer las necesidades cotidianas de las personas y su desarrollo en condiciones de bienestar.

La realización de los trabajos domésticos y de cuidado no remunerados al interior del hogar son una manera de crear condiciones de vida saludables para las personas. Sin embargo, dado que se remiten al género para ser asignados, se tiende a responsabilizar principalmente a las mujeres para hacerse cargo de ellos. A pesar de los beneficios que la realización de estos trabajos acarrea para el sistema de salud en particular y para la sociedad en general, efectuarlos actualmente implica que las mujeres, por ser mujeres, destinen a ellos un tiempo que es exigido sin pago ni reconocimiento.

Dado que el tiempo es un recurso al cual los hombres y las mujeres acceden de forma diferenciada en razón de género, es posible visibilizar la persistencia de las relaciones de poder que desde el hogar organizan el cuidado de la salud a través del tiempo que destinan unas y otros a hacerse cargo de los trabajos domésticos y de cuidados no remunerados. De acuerdo con estas inquietudes, el presente trabajo tiene el propósito de analizar la manera diferenciada que tienen los hombres y las mujeres de participar en las actividades cotidianas que producen salud en México. Así mismo, se identifica la relación que mantienen con la salud determinados trabajos domésticos y de cuidado no remunerados.

## Antecedentes

La salud de las personas, entendida como un estado completo de bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones y

enfermedades, recibe contribuciones para mantenerse y promoverse desde el ámbito del hogar a través de las actividades cotidianas que se realizan en su interior para satisfacer las necesidades de las personas y asegurar sus condiciones mínimas de protección (Hernández-Bello, 2009). Los aportes a la salud que ocurren al interior del hogar pueden observarse desde aquellos que se relacionan con la recuperación desde la enfermedad y aquellos que se relacionan con la creación de salud.

Cuando un integrante del hogar se encuentra enfermo, los aportes a la salud que se llevan a cabo se enfocan en el tratamiento de su enfermedad y en contribuir a su recuperación. Desde esta perspectiva, el cuidado de la salud toma como punto de partida los factores de riesgo y se dirige a eliminar o aminorar aquellas condiciones, características o exposiciones que aumentan la posibilidad de que una persona sufra una enfermedad o lesión, o que empeore a causa de ella (WHO, 2009a).

El enfoque del cuidado desde la perspectiva de la enfermedad otorga particular importancia a la relación que se establece desde el hogar con los profesionales y los servicios de salud, pues es a través del conocimiento médico que los miembros del hogar obtienen los tratamientos y las recomendaciones que deben ser implementados para aliviar la enfermedad. Así, el hogar se convierte en el espacio donde es posible resolver diversas problemáticas de salud siempre y cuando se lleve a cabo un adecuado uso de los servicios de salud personales y colectivos, entre los que se encuentra acudir a consulta médica, dar seguimiento a los tratamientos médicos o poner en práctica las indicaciones que son promovidas por los programas de salud pública (Morgan y Ziglio, 2007).

Con el cambio de paradigma que implicó el surgimiento de la promoción de la salud fue posible entrever una perspectiva que, para abordar el cuidado y el bienestar de las personas, tomó un punto de partida alejado de la enfermedad. Fue desde esta perspectiva que se planteó al cuidado de la salud más allá de aliviar la enfermedad por medio del uso de los servicios de la salud, para centrarse en el fomento de aquellos recursos que las personas y las comunidades poseen para crear, mantener y asegurar un desarrollo continuo de la salud. De esta manera, se planteó que son los procesos que las personas llevan a cabo en la vida cotidiana para contribuir a su bienestar físico, mental y social los que convierten a la salud



en un recurso que es posible crear y mantener (Morgan y Ziglio, 2007; WHO, 2009b).

Desde la perspectiva de promoción de la salud, el hogar es un espacio donde cotidianamente se despliegan procesos que tienen efectos no sólo para apoyar a las personas en la recuperación desde la enfermedad, sino también para contribuir a la creación de condiciones de vida saludables (Hernández, Arenas y Valde, 2001). Uno de estos procesos lo constituyen los trabajos domésticos y de cuidado no remunerados, cuyo vínculo con la salud se establece al crear un ambiente orientado a satisfacer las necesidades de las personas y a mantener diariamente su vida. No sólo la salud sino la sostenibilidad de la vida misma depende de estos trabajos, pues de acuerdo a Cristina Carrasco (2001), son la condición indispensable para asegurar su continuidad y su desarrollo en condiciones de humanidad.

A pesar de la importancia que tienen para la salud y la vida los procesos de cuidado que se realizan dentro del hogar mediante los trabajos domésticos y de cuidado no remunerados, no todas las personas que se benefician de ellos contribuyen a su realización. Su distribución en las personas se ha remitido al género para determinar que recaigan como responsabilidad de las mujeres mientras se exime a los hombres de realizarlos. La división sexual del trabajo ha imperado como mecanismo de fondo para delegar a las mujeres estos trabajos. Así, se ha naturalizado la idea de que a ellas les corresponde hacerse cargo de los trabajos que son propios del hogar, mientras a los hombres les corresponde desempeñarse de forma exclusiva en los trabajos remunerados fuera del hogar (Hartman, 2000).

La división sexual del trabajo no sólo ha contribuido a normalizar la idea de que debe existir una segregación de los ámbitos de trabajo de hombres y mujeres; también ha operado para otorgar un mayor prestigio y valoración a los trabajos remunerados que se realizan en ámbito público, mientras que, en comparación, los trabajos no remunerados del ámbito del hogar son vistos como inferiores, carentes de relevancia y de complejidad (Serret, 2008).

Dado que los trabajos domésticos y de cuidado no remunerados han sido sistemáticamente subvalorados, precarizados e invisibilizados, sus aportaciones a la salud tienden a permanecer ocultas aún cuando todos los sectores de la sociedad se benefician de ellos. El ámbito de los sistemas de salud ha

dependido de las contribuciones no pagadas al cuidado que realizan las mujeres en los hogares, pues se les ha responsabilizado de la salud de la familia, la pareja y/o los hijos, e incluso el éxito de los programas de salud infantil se ha sostenido gracias a la participación de las mujeres.

La dependencia de los sistemas de salud al trabajo de las mujeres no se ha traducido en un reconocimiento de sus contribuciones y en la creación de mecanismos para distribuir la carga del cuidado de forma equitativa entre hombres y mujeres. Por el contrario, su trabajo gratuito continúa fungiendo como un subsidio invisible a los sistemas de salud en particular y a la sociedad en general (Langer *et al*, 2015).

El hacer a las mujeres las responsables principales del cuidado de las y los demás ha tenido un efecto paradójico poco reconocido por los sistemas de salud. Aunque se trata de un trabajo que crea condiciones saludables y de bienestar para las personas y las comunidades, por una parte se ha normalizado culpar a las mujeres cuando su familia, pareja y/o hijos no presenta un buen estado de salud o no recibe la atención en salud adecuada (DiGirolamo y Salgado, 2008).

La sobrecarga de trabajo que implica cuidar a los demás, por otro lado, ha llegado a tener efectos perjudiciales para la salud de las propias mujeres, los cuales se exacerban cuando estas se desempeñan simultáneamente en un trabajo remunerado. Así, se ha reportado que las mujeres trabajadoras con grandes cargas de tareas en el hogar llegan a padecer ansiedad, depresión y baja autoestima (Blanco y Feldman, 2000).

La relación que mantienen con la creación de condiciones saludables los trabajos domésticos y no remunerados ha sido poco explorada en México. En el mismo sentido, su distribución en razón de género constituye una inequidad de naturaleza estructural que se ha mantenido sin ser cuestionada por el sector salud mexicano ni reconocida por las políticas y los programas en salud que se implementan.

Resulta importante explorar la relación que existe entre la creación de condiciones saludables dentro del hogar y los trabajos domésticos y de cuidados, a fin de identificar y reconocer sus aportes a la salud. Así mismo, resulta importante visibilizar las dimensiones de esta asimetría a través de la cual a las mujeres mexicanas se les ha asignado la responsabilidad de

contribuir en mayor medida a crear condiciones saludables para las personas y las comunidades.

## Objetivo y métodos

Con el propósito de analizar las asimetrías en la distribución de los trabajos domésticos y de cuidado que existen en México en razón de género, se llevó a cabo un análisis de datos provenientes de la Encuesta Nacional sobre Uso del Tiempo (ENUT) 2014 para comparar los tiempos que hombres y mujeres de 12 años y más dedicaron a realizar actividades al interior del hogar que tienen efectos en la salud de las personas.

Dos de las actividades analizadas forman parte del trabajo doméstico no remunerado (preparación y servicio de alimentos, y limpieza de la vivienda) y tres del trabajo de cuidado no remunerado (cuidado a integrantes del hogar de 0 a 14 años, cuidado a integrantes del hogar con enfermedad crónica, temporal o discapacidad, y cuidado a integrantes del hogar de 60 años y más).

Se utilizaron estadísticas descriptivas tales como promedio de horas semanales provenientes de la ENUT 2014, mientras que se recurrió a la Clasificación Mexicana de Actividades de Uso del Tiempo (CMAUT) 2014 para caracterizar los procesos que componen las actividades de trabajo doméstico y de cuidados no remunerados analizadas.

## Resultados

Los hallazgos del trabajo analizan la dimensión de las asimetrías que existen en la participación de los hombres y las mujeres mexicanas en las actividades cotidianas que contribuyen al cuidado de la salud. Así mismo, los hallazgos caracterizan a los trabajos domésticos y de cuidados no remunerados y señalan el vínculo que mantienen con la salud las actividades de preparación de alimentos, de limpieza de la vivienda, de crianza de niñas y niños, y de cuidado de personas ancianas, enfermas y/o discapacitadas.

## **Los trabajos domésticos no remunerados y la salud: preparación de alimentos y limpieza de la vivienda**

Los trabajos domésticos no remunerados se conforman por actividades de gestión, organización y producción que se realizan al interior del hogar para asegurar las condiciones de reproducción de la vida de sus integrantes (Vega, 2007). También son llamados trabajos de cuidados indirectos dado que constituyen formas de cuidar a todas las personas de un hogar (ILO, 2018).

Los trabajos domésticos implican la puesta en práctica de conocimientos y habilidades específicas, las cuales se acompañan de una carga mental necesaria para conseguir la gestión y armonización en el tiempo y en el espacio de las actividades que constituyen el trabajo doméstico no remunerado. Tienden a conformarse por largas jornadas de trabajo que desvanecen los límites entre períodos de actividad y de descanso con escasas variaciones los fines de semana, vacaciones y días festivos.

De acuerdo a la CMAUT 2014, el trabajo doméstico no remunerado se compone por las actividades de preparación y el servicio de alimentos del hogar, la limpieza y el cuidado de la vivienda propia, el mantenimiento, instalación, decoración y reparaciones menores de la vivienda y otros bienes del hogar, la limpieza y cuidado de la ropa y el calzado, el cuidado del jardín y mascotas del hogar, la administración del hogar, así como los traslados y otras actividades relacionadas con el trabajo doméstico no remunerado para el propio hogar (INEGI, 2014).

En el año 2014, la realización de las actividades que componen el trabajo doméstico no remunerado de forma global implicó para las mujeres mexicanas destinar un promedio de 29.8 horas a la semana, mientras que en el mismo periodo, los hombres dedicaron a la realización del trabajo doméstico no remunerado un promedio de 9.7 horas a la semana. De esta manera, las mujeres en México se hicieron cargo del trabajo doméstico no remunerado en un promedio de 20.1 horas más a la semana que los hombres (INEGI, 2015).

La preparación y el servicio de los alimentos es uno de los trabajos domésticos no remunerados con efectos en la salud de las personas. Implica llevar a cabo varias veces al día los múltiples procesos que son necesarios

para alimentar a las personas, cuyas necesidades alimentarias cambian según la etapa del ciclo de vida en que se encuentren.

La alimentación tiene efectos en la nutrición y en el crecimiento de los niños y las niñas, así como en la reproducción de la fuerza de trabajo de las personas jóvenes y adultas. Cuando su manejo y preparación se lleva a cabo considerando medidas higiénicas, puede contribuir a evitar la transmisión de enfermedades que son resultado del consumo de alimentos contaminados. La atención y el cuidado de la alimentación también tienen efectos en el desarrollo de gusto, la adopción de hábitos alimentarios y el aprendizaje de habilidades culinarias (Franco, 2013).

De acuerdo a la CMAUT 2014, la preparación y el servicio de alimentos se compone por actividades como preparar y calentar los alimentos, poner y servir los alimentos a la mesa, así como limpiar el espacio de la cocina después de la preparación de la comida (INEGI 2014).

En 2014, de acuerdo a la ENUT, las mujeres en México se hicieron cargo de la alimentación de los integrantes del hogar en un promedio de 13.7 horas a la semana, mientras que en el mismo periodo los hombres dedicaron a la preparación y servicio de alimentos un promedio de 4 horas a la semana.

La preparación y el servicio de alimentos para los miembros del hogar implicó para las mujeres cargar con un promedio de 9.7 horas más de trabajo a la semana que los hombres. Del total de actividades que componen el trabajo doméstico no remunerado, la atención a la alimentación fue la actividad a la que las mujeres destinaron más tiempo en ese año (INEGI 2015).

La limpieza de la vivienda es otro de los trabajos domésticos no remunerados que mantiene un estrecho vínculo con la salud de las personas, pues asegura las condiciones de saneamiento e higiene para evitar el desarrollo de enfermedades causadas por bacterias, virus, parásitos y hongos. En el caso de las enfermedades transmitidas por vector, la limpieza de la vivienda y de sus alrededores inmediatos resulta una de las actividades indispensables para evitar la reproducción de vectores a fin de asegurar un ambiente saludable. Entre las actividades que contribuyen a ello se encuentran las acciones de mejora para la vivienda como la limpieza del patio, el almacenamiento del agua y el manejo de la basura (Arenas, Piña y Gómez, 2015).

De acuerdo a la CMAUT 2014, la limpieza de la vivienda como trabajo doméstico no remunerado comprende la realización de actividades de limpieza al interior y el exterior de la vivienda, el calentar y abastecer de agua a la vivienda, así como el reciclar y eliminar la basura del hogar (INEGI, 2014).

En 2014 la ENUT reportó que las mujeres mexicanas llevaron a cabo actividades de limpieza de la vivienda en un promedio de 9.6 horas a la semana, mientras que los hombres tuvieron una participación en este trabajo en un promedio de 4.1 horas. El asegurar las condiciones de saneamiento en el hogar implicó para las mujeres 5.5 horas más de trabajo a la semana que para los hombres. Aunque el tiempo que las mujeres dedicaron a este trabajo disminuyó en comparación con el tiempo que dedicaron a la preparación y al servicio de alimentos, el tiempo que los hombres dedicaron a ambas actividades no varió (INEGI, 2015).

## **Trabajo de cuidado no remunerado y salud: crianza de niñas y niños y cuidado de personas ancianas, enfermas y/o discapacitadas**

El trabajo de cuidado no remunerado es realizado cuando un miembro del propio hogar proporciona actividades de cuidado a otro integrante del mismo sin que exista una retribución económica. Hace referencia a un proceso complejo y dinámico estrechamente relacionado con los tiempos y exigencias del ciclo de vida en que se encuentran las personas, así como con el número de personas que habitan en el hogar.

El trabajo de cuidado no remunerado es destinado a todas las personas, que van desde niñas y niños, así como a adolescentes, adultos o ancianos sanos, dependientes o enfermos de manera temporal y/o crónica. Se trata de múltiples funciones que en ocasiones se realizan de manera simultánea y cuya realización implica una importante carga de trabajo material así como de trabajo afectivo y emocional (Carrasco, Borerías y Torns, 2011).

De acuerdo a la CMAUT 2014, el trabajo de cuidado comprende todas las actividades no remuneradas de cuidado que se proporciona por una persona del propio hogar a otro integrante del mismo. Incluye también la

actividad de trasladar a una persona del hogar para que éste reciba cuidados por un tercero, o para que realice alguna otra actividad, así como el tiempo de espera y compañía que esto implique (INEGI, 2014).

De acuerdo a la ENUT 2014, las mujeres mexicanas dedicaron al trabajo de cuidado no remunerado de forma global un promedio de 28.8 horas a la semana, mientras que los hombres dedicaron un promedio de 12.4 horas a la semana. En este sentido, las mujeres se hicieron cargo a la semana de un promedio de 16.4 horas de trabajo de cuidado no remunerado más que los hombres (INEGI, 2015).

La crianza de niños y niñas, así como el cuidado en la edad temprana, es uno de los trabajos de cuidado con mayores implicaciones en la salud y el desarrollo físico, mental y afectivo de las personas. Es considerado como uno periodo crítico para la salud, pues en las etapas de primera infancia, niñez y adolescencia ciertos factores pueden afectar más el potencial de salud a largo plazo que en otros momentos de la vida.

La edad temprana es una fase sensible del desarrollo donde se adquieren, con mayor facilidad que en etapas de vida posteriores, hábitos y aptitudes sociales y cognitivas que tienen repercusiones para la salud a largo plazo (OMS, 2000). Entre estos hábitos pueden encontrarse aquellos relativos a la higiene, como el lavado de dientes y manos, así como hábitos relacionados con el sueño y la alimentación (UNICEF, 2011).

De acuerdo a la CMAUT 2014, el cuidado a los integrantes del hogar de 0 a 14 años se compone de actividades como atender la alimentación, proporcionar o vigilar la realización del aseo y el arreglo personal, realizar actividades de estimulación, enseñanza y juegos, otorgar apoyo escolar y extraescolar, así como apoyo emocional y de cuidados a la salud en caso de enfermedad, y concertar citas con prestadores de servicios de salud (INEGI, 2014).

En el año 2014, las mujeres mexicanas destinaron a la crianza y al cuidado en edad temprana un promedio de 24.9 horas a la semana, mientras que, por su parte, los hombres le dedicaron un promedio de 11.5 horas a la semana. Aunque es posible observar que los hombres dedicaron más horas a este trabajo en comparación con los trabajos domésticos de limpieza de la casa y preparación de alimentos, su realización implicó para las

mujeres una carga promedio a la semana de 13.4 horas más de trabajo que a los hombres (INEGI, 2015).

La presencia o aparición de enfermedades y/o condiciones de discapacidad en los integrantes de un hogar es un acontecimiento que demanda una oferta importante de cuidados. La atención llevada a cabo en estas circunstancias puede contribuir a la recuperación de la salud, a la curación de la enfermedad o a evitar que el estado de salud empeore.

A fin de cuidar a personas con condiciones de enfermedad o discapacidad, quienes están a cargo incluso llegan a adquirir habilidades particulares para otorgar atención, cómo preparar alimentos específicos o realizar terapias y curaciones. En el caso de las enfermedades, dado que los procesos de los padecimientos temporales y crónicos son distintos, la demanda del cuidado adquiere características particulares e implica dedicar periodos de tiempos distintos. En el caso de las enfermedades crónicas, por ejemplo, la demanda de cuidados es mayor (Nigenda *et al*, 2007).

De acuerdo a la CMAUT 2014, el cuidado a integrantes del hogar con alguna enfermedad temporal, crónica o discapacidad comprende la realización de actividades como atender la alimentación, otorgar o vigilar el aseo y el arreglo personal, otorgar apoyo emocional, realizar actividades de asistencia y ayuda, proporcionar medicamentos, realizar curaciones y dar terapia, concertar citas con prestadores de servicios y acompañar durante hospitalizaciones (INEGI, 2014).

Durante el 2014, las mujeres mexicanas se hicieron cargo del cuidado de integrantes del hogar con algún padecimiento o discapacidad en un promedio de 26.6 horas a la semana, mientras que los hombres participaron en este trabajo en un promedio de 14.8 horas a la semana. Así, las mujeres se hicieron cargo de este trabajo en un promedio de 11.8 horas a la semana más que los hombres (INEGI, 2015).

El cuidado de las personas de la tercera edad es otra de las dimensiones del trabajo de cuidado con contribuciones a la salud, pues tiene implicaciones en la prevención y el tratamiento de la enfermedad, así como en el mantenimiento de la independencia cuando la capacidad funcional de las personas se encuentra en un periodo de declive.

En este periodo de vida la demanda de atención y cuidado suele aumentar a la par del incremento de las condiciones de fragilidad de las personas.



Llegan a aparecer afecciones como pérdida visual y auditiva que pueden estar acompañados de estados de salud complejos relacionados con caídas, diabetes, osteoartritis, depresión o demencia, entre otros. El cuidado en esta etapa puede contribuir a la buena salud, sin embargo, si el envejecimiento se caracteriza por un declive abrupto y grave de la capacidad física y mental, las personas de la tercera edad llegan a demandar cuidados más intensos y en periodos de tiempo más prolongados (OMS, 2018).

De acuerdo a la CMAUT 2014, el cuidado a integrantes del hogar de 60 años y más implica llevar a cabo actividades como atender la alimentación, el aseo y el arreglo personal, otorgar apoyo emocional y cuidados a la salud, concertar citas con prestadores de servicios de salud y acompañar a las personas durante las hospitalizaciones (INEGI, 2014).

En 2014, las mujeres mexicanas se dedicaron al cuidado de personas de la tercera edad en un promedio semanal de 17.7 horas, mientras que en el mismo periodo los hombres dedicaron a este trabajo un promedio semanal de 14.9 horas. En comparación con el resto de actividades que componen al trabajo de cuidado, la atención a personas de la tercera edad fue el trabajo más cercano a cerrar la brecha de participación en razón de género, pues las mujeres se hicieron cargo de él en un promedio a la semana de sólo 2.8 horas más que los hombres (INEGI, 2015).

## Conclusiones

Los trabajos domésticos y de cuidado no remunerados que se realizan dentro de los hogares tienen una relación con la salud y el bienestar de las personas que tiende a permanecer oculta. A la par que se oculta la relación con la salud de estos trabajos, también ha permanecido encubierta la forma profundamente asimétrica en que se distribuyen entre las personas.

En México los trabajos domésticos y de cuidado no remunerados que pueden llegar a tener algún efecto favorable en la salud no se reparten de forma equitativa entre los hombres y las mujeres. De acuerdo a la ENUT 2014, el hacerse cargo de la alimentación y de la limpieza de la vivienda, así como de la crianza y del cuidado de personas ancianas, enfermas y/o

discapacitadas, implicó para las mujeres una carga de actividades y tiempo a la semana en ocasiones tres veces mayor a la que realizaron los hombres.

Aunque existen actividades como el cuidado a las personas de la tercera edad en las que se observa que las brechas de la distribución del trabajo comienzan a cerrarse, actividades como la preparación y servicio de alimentos, y el cuidado a menores de 0 a 14 años aún implican que sean las mujeres quienes destinen la mayor cantidad de tiempo y de trabajo en su realización.

Resulta necesario cuestionar las implicaciones de una organización del cuidado con efectos benéficos en la salud que se sostiene de la rigidez de los roles de género y del trabajo gratuito que recae de manera desproporcionada en las mujeres. Así mismo, resulta indispensable que los programas y políticas del sistema de salud planteen mecanismos específicos para incorporar a los hombres en las actividades de cuidado que contribuyen a la salud.

## Agradecimientos

A la doctora Pilar Velázquez Lacoste por sus enseñanzas.

## Referencias Artículos

- Arenas, L., Piña, M. y Gómez, H. (2015). Aportes y desafíos del enfoque de género en el estudio de las enfermedades transmitidas por vector. *Salud Pública Mex*, 57(1), 66-75. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342015000100010](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342015000100010)
- Blanco, G y Feldman, L. (2000). Responsabilidad en el hogar y salud de la mujer trabajadora. *Salud Pública Mex*, 42(3), 217-225. <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/6232/7421>
- Carrasco, C. (2001). La sostenibilidad de la vida humana: ¿Un asunto de mujeres?, *Mientras tanto*, 8, 43-70. <http://biblioteca.clacso.edu.ar/clacso/gt/20101012020556/2carrasco.pdf>

- DiGirolamo, A. M., y Salgado, V. N. (2008). Women as primary caregivers in Mexico: challenges to well-being. *Salud Publica Mex*, 50(6), 516-522. <http://salud-publica.mx/index.php/spm/article/view/6858/8670>
- Hernández-Bello, A. (2009). El trabajo no remunerado de cuidado de la salud: naturalización e inequidad. *Revista Gerencia y Políticas de Salud*, 8(17), 173-185. <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/gerepolsal/article/view/2663>
- Hernández, I., Arenas, M. L. y Valde, R. (2001). El cuidado de la salud en el ámbito doméstico: interacción social y vida cotidiana. *Rev Saúde Pública*, 35(5), 443-450. [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102001000500006&script=sci\\_abstract&tlng=es](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102001000500006&script=sci_abstract&tlng=es)
- Langer, A *et al.* (2015). Women and health: the key for sustainable development. *Lancet*, 386, 1165-2015. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60497-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60497-4)
- Morgan, A y Ziglio, E. (2007). Revitalising the evidence base for public health: an assets model. *IUHPE Promotion & Education Supplement*, 2, 17-22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17685075>
- Nigenda *et al.* (2007). Cuidados a la salud en el hogar y salud comunitaria. En Secretaría de Salud, *Una mirada al género en la investigación en salud pública en México* (pp. 103- 117). Secretaría de Salud.
- Vega, A. (2007). Por la visibilidad de las amas de casa: rompiendo la invisibilidad del trabajo doméstico. *Política y Cultura*, 28, 173-193

## Libros

- Carrasco, C., Borerías, C. y Torns, T. (2011). El trabajo de cuidados: antecedentes históricos y debates actuales. En C. Carrasco *et al.* (eds.), *El trabajo de cuidados historia, teoría y políticas* (pp. 13-95). Catarata.
- Hartmann, H. (2000). La familia como lugar de lucha política, de género y de clase: el ejemplo del trabajo doméstico. En M. Navarro y C. R. Stimpson (Comps.), *Cambios sociales, económicos y culturales* (pp. 17-58). Fondo de Cultura Económica.
- Serret, E. (2008). Identidades de género y división de espacios sociales en la modernidad. En A. Sermeño y E. Serret (Coords.), *Tensiones políticas de la modernidad. Retos y perspectivas de la democracia contemporánea* (pp. 91-120). Miguel Ángel Porrúa/Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco

## Tesis

Franco, S. (2013). El sostén de la vida: la alimentación familiar como trabajo de cuidado. (Tesis de doctorado en ciencias sociales). Argentina: Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales.

## Páginas web

Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). (2011). ¿Mucho, poquito o nada? Guía sobre pautas de crianza para niños y niñas de 0 a 5 años de edad. Uruguay: UNICEF. [http://files.unicef.org/uruguay/spanish/guia\\_crianza.pdf](http://files.unicef.org/uruguay/spanish/guia_crianza.pdf)

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2014) Clasificación mexicana de actividades de uso del tiempo 2014. INEGI.

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2015). INEGI e Inmujeres presentan los resultados de la encuesta nacional sobre uso del tiempo 2014. INEGI. [http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/boletines/2015/especiales/especiales2015\\_07\\_2.pdf](http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/boletines/2015/especiales/especiales2015_07_2.pdf)

International Labour Organization (ILO). (2018). Care work and care jobs for the future of decent work. ILO. [https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/-ddgreports/---dcomm/---publ/documents/publication/wcms\\_633135.pdf](https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/-ddgreports/---dcomm/---publ/documents/publication/wcms_633135.pdf)

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2000) Un enfoque de la salud que abarca la totalidad del ciclo vital, repercusiones para la capacitación. WHO. [https://www.who.int/ageing/publications/lifecourse/alc\\_lifecourse\\_training\\_es.pdf?ua=1](https://www.who.int/ageing/publications/lifecourse/alc_lifecourse_training_es.pdf?ua=1)

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2018). Envejecimiento y salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud>

World Health Organization (WHO). (2009a). Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. WHO. [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalHealthRisks\\_report\\_full.pdf](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf)

World Health Organization (WHO). (2009b). Milestones in health promotion: statements from global conferences. WHO. [http://www.who.int/healthpromotion/Milestones\\_Health\\_Promotion\\_05022010.pdf](http://www.who.int/healthpromotion/Milestones_Health_Promotion_05022010.pdf)

## Capítulo 5

# Desigualdades desde la política pública y la intervención social. Brechas y desafíos no visibilizados en género y salud

*Leticia Cano Soriano • Pedro Isnardo De la Cruz Lugardo*

Correo-e (e-mail): canosor@unam.mx, pedroisnardo@gmail.com

**Resumen:** Desde una perspectiva de salud pública, investigación socio médica para un estudio de los problemas sociales actuales, la investigación debe orientarse a repensar diversas dimensiones estrechamente relacionadas: la importancia de una política de salud pública integral capaz de permear dinámicas, sistemas y reglas institucionales; II) la capacidad de redimensionar la transformación de las familias y sus aristas en la construcción de nuevos procesos de convivencia e integración social, III) los factores de riesgo y protección cambiantes, de acuerdo a las estrategias de prevención, atención e intervención social multidisciplinar que se oferten en beneficio de diversos segmentos expuestos a enfermedades neuropsiquiátricas así como las que implican vivir en entornos cada vez más desafiantes en una sociedad post capitalista, lo que cuestiona la oferta de política pública para impactar realidades individuales, familiares y comunitarias vulneradas. Especial atención debe tener el problema de la obesidad y sobrepeso en la realidad social mexicana como una desigualdad social que adosa diversos procesos de violencia, exclusión, estigmatización y costos socio económicos/familiares cada vez más crónicos para el sistema de salud y las comunidades.

**Palabras clave:** obesidad, sobrepeso, inequidad, salud y género, políticas públicas, intervenciones sociales complejas.

**Abstract:** From a public health perspective and taking into account present social problems, social and medical research should be oriented to

I) rethinking several closely related dimensions such as the importance of a comprehensive public health policy capable of permeating institutional dynamics, systems and rules; II) the ability to resize the transformation of families and their edges in the construction of new processes of coexistence and social integration, III) the changing risk and protection factors, according to the strategies of prevention, care and multidisciplinary social intervention that are offered for the benefit of various segments exposed to neuropsychiatric diseases as well as those that involve living in increasingly challenging environments typical of a post-capitalist society, which questions the way that public policy offer to impact individual, family and vulnerable community realities.

Special attention must be paid to obesity and overweight since it brings violence, exclusion, stigmatization and high social and economic costs to the public health system and to the community.

**Keywords:** obesity, overweight, inequalities, health and gender, public policies, complex social intervention.

## Introducción

En la ecuación pobreza-desigualdad-desatención de enfermedades sociales se encuentra uno de nuestros mayores desafíos como nación para el siglo XXI, que nos cuestiona si podremos construir y alcanzar las condiciones de vida óptimas para garantizarles una vida con sentido de autonomía, independencia para reconstruir nuestra capacidad de impulsar transformaciones sociales.

De esta manera, las instituciones nacionales de salud, las instancias estatales de toma de decisiones y de prestación de servicios médicos y la sociedad misma tienen la oportunidad de crear nuevos espacios y alternativas vitales para atender esta problemática estructural si logramos remodelar en varios vectores de acción pública que atiendan las determinantes sociales de las enfermedades neuropsiquiátricas:

**I. Vector del contexto global de las determinantes sociales de la salud mental.** La Organización Mundial de la Salud considera que los determinantes sociales de la salud son las circunstancias en que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen. Esas condiciones son el resultado de la distribución del dinero, el poder y los recursos a nivel mundial, nacional y local, que depende a su vez de las políticas públicas y sociales adoptadas. Es así, que actualmente los principales problemas de salud de los mexicanos se derivan o tienen una gran relación con variables socioeconómicas.

La Comisión de Determinantes Sociales de la Salud (CDSS) de la OMS refiere que “los determinantes estructurales y las condiciones de vida permiten dimensionar que justamente no puede haber salud sin salud mental, y que ésta debe formar parte integral de la política social de nuestros países. Los determinantes sociales engloban los contextos macro-sociales que condicionan el estado de salud de una población en general o particular, que traen como resultado desigualdades, condiciones de vida, exposición a factores de riesgo, capacidades de resolución, recursos, redes sociales, acceso y disponibilidad a los servicios de salud en los diferentes estadios de la vida”. En el análisis de procesos de salud-enfermedad-atención, debemos considerar los factores sociales y del comportamiento, lo que nos permite estudiar las necesidades y problemas de salud identificando las condiciones de vida, los comportamientos y prácticas de salud de la población, aplicando modelos y teorías de las ciencias sociales y del comportamiento para medir conocimientos, percepciones, actitudes, creencias, conductas, y hábitos relacionados con la salud; así como el impacto familiar, comunitario y social de la enfermedad.

**II. Vector social de la Rectoría del Estado.** El problema central es que tenemos un Estado mexicano frágil para atender los desafíos y una sociedad que carece de las guías socio médicas y las redes organizativas para establecer una política preventiva de escala nacional. La perspectiva de análisis que proponemos asume que debe impulsarse reformas a la propia estructura y diseño de modelos de atención de los sistemas de salud en México (a nivel del andamiaje institucional de servicios, seguridad social y protección social), sobre la base de la recuperación de la Rectoría del Estado y de formas de acción e intervención pública articuladas con políticas

sociales de verdadero alcance nacional y regional, que permitan trascender el paradigma biomédico/clínico que privilegia la atención individualizada, a la generalización de un enfoque centrado en la atención familiar y socio comunitaria, que asuma la perspectiva de la equidad y justicia social.

Dada la progresiva precariedad en la potestad y ejercicio del papel del Estado, de rectoría y regulación y un sistema de salud y seguridad social acosado por fuerzas e intereses económicos, y debido a la persistencia de una sociedad profundamente polarizada en su economía, con complejos y elevados índices/realidades de pobreza y desigualdades sociales, y que envejece con la correspondiente precarización en sus condiciones de existencia, con un enfoque social multidisciplinar de la política social y la restitución de la vocación social de las políticas públicas en este campo, podremos contribuir al diseño de una cultura socio médico y preventiva, como eje articulador de los sistemas institucionales con la población derechohabiente y las políticas, programas e inversiones destinadas tanto para la atención de los distintos niveles de predisposición o deterioro de padecimientos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos, así como para su bienestar socio familiar, sociolaboral y socio escolar.

**III. El vector de las determinantes sociales y las enfermedades neuropsiquiátricas como problemas de salud pública.** Debemos dimensionar la ecuación determinantes sociales, los ciclos de vida, las enfermedades sociales de la pobreza, la desigualdad y la crisis socioeconómica, en su correspondencia causal con esos y otros factores que se entrecruzan hacia la generación de padecimientos asociados a trastornos mentales a las que están expuestas las generaciones actuales de niños, adolescentes y jóvenes: el suicidio; la depresión; el consumo de drogas; el alcoholismo; la propensión social a enfermedades neuropsiquiátricas.

En México el tema del suicidio es un tema delicado de salud pública cada vez más íntimamente ligado a procesos sociales y económicos, como lo atestigua el crecimiento exponencial de suicidios en países de Europa: jóvenes sin esperanza, empresarios endeudados, jubilados sin pensión.

En el caso mexicano, la crisis social, la recesión económica y la ausencia de un sistema de monitoreo, atención y respuesta a la propensión de padecimientos en el ámbito de la salud mental a nivel nacional, está influyendo en la construcción de esta epidemia de suicidio. “En tan sólo una



década la tasa de suicidios aumentó en 74% en los jóvenes de 15 a 24 años, y es ya la tercera causa de muerte en este grupo social” (Collins, 2013).

¿Hasta qué grado influyen la desesperanza, la falta de expectativas, el limitado acceso a la educación pública y el desempleo? Las encuestas nacionales sobre adicciones y salud mental permiten estimar que «cerca de 9.5 millones de mexicanos han tenido ideas suicidas en el último año» (De la Fuente, 2017), de que aproximadamente un millón de ellos, llegó a planear su suicidio, la mitad de los cuales intentó suicidarse.

De esta manera, la mitad de todas las personas adultas que han intentado suicidarse acudieron, en un momento dado, a un servicio de salud por sus problemas emocionales, incluido el abuso de alcohol u otras drogas, dejando el testimonio de que casi siempre hay una secuencia que va de pensar en hacerlo, planear cómo hacerlo e intentar hacerlo.

En la perspectiva de las determinantes sociales, los grupos más jóvenes y los adultos desempleados tienen un riesgo más elevado de presentar conductas suicidas, fenómeno que presenta mayor prevalencia en el sureste del país, aunque en algunos estados del norte la tendencia va elevándose. Se trata de un problema social de la mayor trascendencia: el suicidio es resultado de un proceso complejo que está precedido con frecuencia de ideas y planes suicidas.

Precisamente en ello, en ese umbral crítico, en ese lapso vital está la oportunidad del diagnóstico social multidisciplinar, para la prevención y la intervención oportuna médica, familiar y psicológica. Cualquier idea suicida debe tomarse siempre en serio. Subestimar puede ser un grave error de consecuencias irreparables. Debemos resaltar que “Los adultos con ideas y planes suicidas, entre 18 y 65 años de edad, son los que buscan con mayor frecuencia ayuda del médico —cerca del 50%—; en tanto que los jóvenes se sienten más desamparados, y sólo uno de cada tres de los que intentan suicidarse buscan ayuda profesional” (De la Fuente, 2017).

**IV. El vector de la protección social e institucional a escala familiar y socio comunitaria en el campo de la salud mental.** El hogar es una de las fuentes principales de intercambios afectivos y de apoyo material y económico, por lo que el tipo de cuidado y atención que tienen los adolescentes y los adultos mayores impacta directamente en su salud y calidad de vida. La violencia en el hogar, la desatención familiar a temprana

edad de niños y adolescentes conduce a la deserción escolar, al embarazo y a la adopción de responsabilidades paternales desde temprana edad. Se trata de procesos que implican la reconfiguración de la convivencia familiar, que se vuelven más difíciles cuando las familias involucran miembros con enfermedades crónico-degenerativas –en particular aquellas que generan mayor discapacidad–, lo que acompleja la realización de las actividades cotidianas del diario vivir y sobre todo deterioran las expectativas y fundamentalmente las condiciones de una elevada calidad de vida.

En los nuevos contextos de inseguridad institucional, la familia intenta proveer los cuidados y apoyos ante la presencia de dependencia y fragilidad. El reto que representa apoyar a los familiares con deterioro funcional requiere de procesos de cuidado y apoyo familiar que han recaído en las mujeres, especialmente en hijas y esposas. En este sentido, justo las determinantes sociales nos permiten visualizar la importancia de modificar nuestra forma de pensar, estudiar, comprender y enfrentar el desafío de las enfermedades neuropsiquiátricas, ya que existen personas con limitaciones sociales, sin derecho a la atención médica por una institución de salud, viven solas y carecen de apoyo familiar, incluso extra-doméstico.

La modificación sustancial de nuestra respuesta social debe partir del reconocimiento de que la familia ha asumido esta responsabilidad hasta el momento como suya y con poca ayuda del exterior, pero la sociedad no puede mantenerse al margen y debe asumir también su papel en esta corresponsabilidad social, papel que no debe quedar en los márgenes, es decir, de ser el último recurso social cuando la familia no pueda o no exista, sino por el contrario deberá tener un papel activo apoyando a la familia, y especialmente a las mujeres cuidadoras. La única posibilidad de garantizar la sobrevivencia del individuo dependiente por esta condicionante neuropsiquiátrica es que la familia pueda continuar otorgando el cuidado en el largo plazo y para ello es necesaria la participación del Estado y las comunidades, a través de políticas sociales dirigidas expresamente a ello.

## Problematización

Nos hemos acostumbrado a pensar en las causas inmediatas de los problemas de salud –como el hábito de fumar, el alcoholismo, los hábitos de alimentación, la falta de ejercicio físico, pero es necesario pensar a otro nivel–, para determinar el origen de las causas de los problemas de salud, es decir, las circunstancias en las que la gente crece, vive, trabaja y envejece y los factores políticos, sociales y económicos que moldean esas condiciones, aquí denominadas en su justa dimensión, desigualdades sociales que producen enfermedades de la salud y el género. Analizados en conjunto, estos factores crean ese universo de desigualdades que son evitables y que las instituciones de salud y las universidades aún no han logrado desarrollar sistemas tecno/comunitarios complejos para abordarlos, detectarlos y darles una pauta de trayectoria de atención, seguimiento y control.

Nuestra incapacidad de solucionar esta situación no sólo es socialmente injusta, sino que además conlleva problemas de salud y la muerte prematura en gran escala no visibilizada, en tanto se expresa en segmentos sociales que nunca llegan a tener un diagnóstico oportuno, sistemas de monitoreo personal/familiar/comunitario, profesionalización de equipos y operadores de instituciones de salud y de la educación capaces de advertir de señales, sintomatologías y riesgos, y episodios límite que han lesionado para siempre la vida de las personas y las familias.

## Metodología

### Ejes metodológicos críticos

I) La necesidad de recuperar un estado del arte de modelos causales que recupere los límites y alcances de comisiones estratégicas de organismos internacionales especializados en delinear políticas internacionales de salud pública, como la Comisión de Determinantes Sociales de la Salud presidida por el epidemiólogo inglés Michael Marmot, que delinearón conceptualizaciones y propuestas de medición del fenómeno muy cifradas en dimensiones epidemiológicas y biomédicas, favoreciendo la valoración

estadística, sociodemográfica y la rigurosidad analítica propia de los enfoques de salud pública. Sin embargo, justo en abordajes sistémicos complejos como los que requiere fenómenos como la obesidad, el sobrepeso y las enfermedades neuro psiquiátricas, la conceptualización y las estrategias de respuesta a dichos fenómenos deben reconfigurarse.

II) La importancia de articular una reflexión sobre diversas *dimensiones de desigualdad sociales en salud y género no visibilizadas* que implican factores políticos, sociales y económicos que moldean esas condiciones de vulnerabilidad, violencia y denigración de personas, familias y pacientes, y que limitan el impacto de los procesos colaborativos, los modelos de atención multidisciplinarios de la mano de los aportes de Trabajo Social y la capacidad de respuesta de las ciencias socio médicas, neuropsiquiátricas.

En este contexto, si bien los trastornos mentales comunes están moldeados por diversos entornos sociales, económicos y físicos que operan en diferentes etapas de la vida, es importante recuperar el peso que, en el contexto mexicano tienen las pobrezas, las desigualdades y las violencias, como matriz de riesgos mayores que impactan a la niñez, la juventud y a los adultos mayores.

Esta ecuación sugerida por Marmot nos lleva a un axioma clave: los factores de riesgo para trastornos mentales comunes “están fuertemente asociados con desigualdades sociales por lo que a mayor desigualdad, se robustecen las desigualdades sociales de riesgo, al grado de que no es suficiente que la política pública llegue a la vida cotidiana, comenzando antes del nacimiento y progresando hacia la primera infancia, en la infancia más avanzada y la adolescencia, durante la construcción de la familia, en las edades productivas y hasta la vejez.

La acción pública de Estado a lo largo de estas etapas de la vida proporciona oportunidades tanto para mejorar la salud mental de la población y el bienestar psico emocional de la gente, pero también para reducir el riesgo de aquellos trastornos mentales que están asociados a las desigualdades sociales. Sin embargo, en el ínter de la política pública en implementación y la puesta en escena de diversas estrategias de intervención, diversos contornos y ámbitos no diagnosticados por la política pública y la intervención socio médica multidisciplinar quedarían intocados.

A ello hay que agregar los efectos de políticas gubernamentales y el peso de condicionado de variables del devenir económico internacional: las consecuencias más inmediatas que derivan en el desempleo de larga duración, mayor precariedad en el empleo, peores condiciones de trabajo, la reducción de la protección social y la educación, y otras políticas que afectan las condiciones sociales.

Veamos el desarrollo de estos asertos socio médicos contextuales sobre la matriz de desigualdades no visibilizadas:

## Resultados

### **Rediseño integral de la política pública en salud y bienestar. Nuevas intervenciones socio comunitarias para reducir sustancialmente la obesidad y el sobre peso en México**

La obesidad infantil puede afectar profundamente la salud física, social y emocional del niño y el joven, por lo que se le puede asociar con el bajo rendimiento académico y una menor calidad de vida. Muchas afecciones mórbidas, como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, también se asocian con la obesidad infantil.

A pesar de décadas de esfuerzos a nivel nacional para abordar la obesidad en México – en particular a través de programas como Chécate, Mídete, Muévete – y a su vez, de la política de prohibición de los refrescos/refrigerios no saludables, la prevalencia de la obesidad se mantiene en niveles alarmantes, especialmente entre niñas, niños y jóvenes, de los cuales más del 34% entre 5 y 19 años de edad tienen sobrepeso u obesidad. De igual preocupación es que los modelos epidemiológicos actuales que utilizan encuestas demográficas continúan centrándose en gran medida en la prevalencia y las asociaciones básicas.

Si bien se conocen patrones amplios, los detalles importantes que contribuyen a la obesidad no lo son, especialmente cómo el estigma y la exposición a diversos tipos de violencia, contribuyen a empeorar los determinantes de la obesidad. Además, son relativamente menos conocidos los

factores que tienen un papel protector contra el desarrollo de trastornos metabólicos (por ejemplo, obesidad y diabetes).

Proponemos abordar estas brechas críticas al movernos más allá de las asociaciones amplias y basándonos en los modelos de prevalencia actuales, utilizando un marco de riesgo y protección para identificar los predictores intergeneracionales y multinivel de la obesidad, sus interacciones, mecanismos y moderadores. Posteriormente, usaremos estos hallazgos para informar una intervención inclusiva basada en la comunidad “Salud en todas las tallas” [Health at Every Size o (HAES), por sus siglas en inglés], y utilizar teléfonos inteligentes para promover la alimentación y la nutrición saludables, además de fomentar los procesos de activación física, lúdico deportiva entre la población sujeta de estudio e intervención en calidad innovadora.

La innovación de un marco de riesgo y factor de protección se basa en la premisa de que la presencia o ausencia y varias combinaciones de factores de protección y riesgo contribuyen al desarrollo saludable de los niños. Los factores de protección pueden ser factores individuales, psicológicos, familiares comunitarios, que reducen el impacto negativo de los factores de riesgo de la obesidad y son objetivos potenciales de las intervenciones.

Según nuestro conocimiento, el estudio propuesto se encuentra entre los primeros en aplicar este marco a la investigación de la obesidad en el contexto mexicano. Además, estaremos probando una intervención para promover la salud integral de cada niño en lugar de apuntar sólo a niños con problemas de sobrepeso/obesidad.

Este enfoque innovador, conocido como Salud en todos los tamaños, cambia el abordaje de un enfoque de peso a un paradigma de enfoque de salud para contrarrestar la deficiencia de los programas tradicionales insostenibles que enfatizan la pérdida de kilogramos, el nivel de energía, el control del colesterol y la glucosa como medida de salud en lugar del bienestar general. Las campañas centradas en la obesidad, aunque bien intencionadas, tienen consecuencias no deseadas de estigmatización y discriminación del peso en función del cuerpo y la complejidad.

El marco de HAES otorga una importancia primordial a la salud de todos los niños, niñas y jóvenes independientemente de su tamaño, ya que es una herramienta útil de prevención e intervención para promover el

bienestar, a la par de ser un enfoque basado en búsqueda del desarrollo, mantenimiento y fomento de hábitos más saludables. Finalmente, estamos respondiendo a la creciente afinidad y acceso a la tecnología móvil y probaremos la utilidad de una aplicación móvil para ofrecer cursos de minutos y mensajes de salud a las familias.

Asumimos la importancia de rediseñar la política pública y el sistema de intervenciones socio comunitarias en materia de obesidad y sobrepeso, pero no reducidas a ese nivel del fenómeno, si no de contribuir a través de intervenciones sociales de calidad, al desarrollo saludable, el bienestar emocional y un entorno familiar/comunitario óptimo para niñas y niños en México. Debe buscarse mejorar los hábitos alimenticios saludables y aumentar la actividad física entre los niños en edad escolar y mantener la participación de los padres en el fomento de comportamientos de promoción de la salud en sus hijas(os), reduciendo la tasa de obesidad infantil y sobrepeso a 20% hacia el 2030, tal como se enmarca en los Objetivos del Desarrollo Sostenible de la ONU.

Es clave pues identificar los factores específicos que influyen en el comportamiento de los niños en torno a la alimentación, nutrición y, la activación física; examinar los factores socioculturales y ambientales que impactan las capacidades de los padres para modelar, alentar y monitorear el comportamiento saludable en torno a los hábitos alimenticios y los procesos de activación física, valorar los efectos moderadores de la edad, el género y el lugar (rural vs. urbano; diferencias regionales); y evaluar qué factores relacionados con una alimentación saludable y la actividad física se pueden reducir para mejorar la alimentación saludable de los niños y fomentar un estilo de vida más activo.

## **Transformación del papel ético socio médico en los procesos de salud – atención– enfermedad. La pauta deshumanizadora**

La atención médico socio hospitalaria ha demostrado niveles diferenciados de integridad y bagaje ético, dando pauta a un universo importante de actitudes y hechos profesionales consumados que evidencian que se abre

paso la deshumanización, en parte porque hay procesos que des subjetivan a la persona, viéndola sólo como un conjunto de órganos. Se ha acortado el tiempo en que el médico/profesionales de Trabajo Social/enfermería hablan con sus pacientes/familiares, por lo que el fenómeno de empatía necesario para guiar al enfermo y a sus seres queridos se ha modificado drásticamente. Prevalcen así dinámicas de *checklist* automatizadas, relegando el intercambio de palabras, de emociones, de valores, de lenguaje corporal, que genera una corriente de confianza entre profesionales de las instituciones y pacientes/familias.

## **Dimensión bioética de la investigación y la intervención. La decisión de los pacientes, las familias, las comunidades**

Una cultura de información, consentimiento informado, de decisión del paciente es importante en todas las esferas de la vida pública y sobre todo en el ámbito de la salud, proceso en el que resulta vital la empatía con los operadores del sistema de salud. Esto parece menor pero es fundamental ya que en ámbitos como la neuropsiquiatría se hace más difícil, en tanto implican a personas que han perdido el habla, es decir, la herramienta fundamental para la comunicación e incluso algunos han perdido también la capacidad para organizarse alrededor de su enfermedad.

Otro ejemplo común aduce a pacientes psiquiátricos que a veces no quieren tomar la medicación, que se supone les hará bien. En efecto, ahí reside el riesgo que conlleva toda práctica clínica en cualquier especialidad de la medicina, el de poner en inflexión la autonomía, el libre albedrío, al paciente. El buen equipo clínico, socio médico multidisciplinar, defiende los derechos del paciente, se pone en su lugar para encontrar el punto medio exacto que equilibre los aportes de la ciencia médica, la tecnología, con los del proceso de resiliencia del enfermo.

En este sentido, la formación de comités de bioética más allá de los institutos de tercer nivel de atención en salud, deben permitir desde las universidades formar con prácticas bioéticas de investigación/intervención familiar-comunitaria: por ejemplo, en la esfera que surge entre la paciente y su madre, por ejemplo, resultan centrales, en tanto, de manera



particular son quienes piden que en una cirugía se impongan también recursos anticonceptivos. No siempre se puede llegar a la mejor decisión, por lo que la medicina requiere el recurso de las humanidades, de la filosofía, de la valoración de Trabajo Social, para poder llegar a la mejor decisión de las personas, pacientes y familias, en estricto apego a su autonomía, su perspectiva de vida y su dignidad.

## **Experiencia internacional y nacional en salud pública para el rediseño de indicadores con perspectiva de desigualdad en salud y género**

Los avances científicos en el campo de la salud pública no deben subestimarse, sobre todo en la órbita de la sanidad, el control de enfermedades y el conocimiento; sin embargo, los progresos no han implicado la reducción de la complejidad de las problemáticas centrales: las tasas de mortalidad siguen elevadas; la calidad de los indicadores de salud no ha mejorado [prevalciendo sesgos y sub registros sobre todo en comunidades más pobres, en donde prevalecen causas de muerte que implican estigmatización].

Los indicadores sociales en salud (en tanto no codifican multidimensionales de desigualdad en salud y género) deben incluir procesos sociales como malestar psíquico, el sufrimiento, la desesperanza, la humillación, la alienación social, o incluso la falta de sentido de la vida que mucha gente padece. Al mismo tiempo, persisten dinámicas perniciosas institucionales hospitalarias como el abuso de cesáreas innecesarias en mujeres embarazadas.

Un ejemplo claro de complejidad mundial y mexicana es el fenómeno de la obesidad: si atendemos un modelo de causalidad centrado en las causas biomédicas, la biología, la genética, los “estilos de vida” o la atención sanitaria, no es posible entender la pandemia de obesidad que padecemos. No hay ninguna causa genética ni asociada a la atención médica que haya cambiado tan rápido como para generar esa pandemia. Por lo que hace a los estilos de vida, la valoración es más complicada.

## **Reconfiguración de los diagnósticos y tratamientos neuropsiquiátricos y de las figuras hegemónicas, con perspectiva de igualdad de género en el ámbito de la salud pública**

La égida patriarcal de la medicina durante siglos ha implicado dinámicas perniciosas al interior de los sistemas de funcionamiento de las instituciones de salud, y a escala individual, el que los médicos no podían revelar sus vulnerabilidades.

En cuanto al eslabón sobre todo de las enfermedades mentales, los tratamientos médicos suelen representar esferas de ejercicio de control, una crítica que debe valorarse en su justa dimensión, ya que implica dismantelar ciertos dispositivos que llevan al estigma y a la discriminación; mientras los médicos requieren tomar decisiones y los diagnósticos les permiten orientarse, esto debe enfrentarse objetivamente sobre todo, por ejemplo, cuando implica a personas que tienen una serie de cambios muy drásticos en su comportamiento a causa de un tumor y hay que operar el tumor o el paciente muere.

En ese tipo de casos el discurso anti psiquiátrico no es útil. Es útil en casos como la economía de la depresión, por ejemplo, la comercialización de la tristeza, la patologización de la vida cotidiana, el sobre diagnóstico de ciertos enfermos mentales.

De ahí la importancia, por otro lado, de repensar el diagnóstico de la esquizofrenia, no sólo en tanto la etiqueta de esquizofrénico sea, por sí mismo, un estigma; sino porque es un concepto que se ha modificado sustancialmente durante varias décadas, buscándole reconfigurar su sesgo de condena.

Los cánones clínicos, esquemas de diagnóstico y ámbitos de incertidumbres, deben permitir que procesos bioéticos y multidisciplinares puedan delinear nuevos espacios de diversidad, que coadyuven a superar procesos de desigualdad y violencia de género, no sólo entre pares sino en estructuras jerárquicas institucionales; en esta dimensión, la cultura de igualdad de género, de respeto en términos de una cultura de los derechos humanos y el desarrollo de perspectivas éticas en Trabajo Social puede ser el guion más promisorio de capacitación, profesionalización y

redimensionamiento de éstas esferas de convivencia, deliberación y decisión colegiadas.

Por otro lado, mujeres pacientes que están en diversas situaciones vulnerables, son gravemente expuestas en su vida, integridad y dignidad, por las desigualdades sociales de género, por el ambiente de inequidad en que desgraciadamente se vive: perder el lenguaje, es perder la independencia y en esas circunstancias en los entornos hospitalarios y demás, se despliegan pautas y gestos de solidaridad totalmente inesperados o, por el contrario, experiencias donde la explotación sexual y el abuso se disfrazan de romanticismo.

## **Papel de los actores empresariales y el contexto económico de desempleo de jóvenes**

Los empresarios son responsables de las condiciones en el lugar de trabajo, tanto de los aspectos relacionados con la organización del trabajo, la estructura de la dirección como de los contratos y las condiciones de trabajo cotidianas de los trabajadores. En la medida en que cualquiera de estos aspectos tenga un impacto negativo en la salud de los trabajadores en un ámbito concreto, una de las obligaciones de la salud laboral es señalar la responsabilidad del empresario.

Para que esta dinámica sea eficaz, requiere de independencia y de una legislación laboral adecuada. La principal evidencia de esta afirmación es el declive social de las condiciones adversas de salud y trabajo: los empresarios sufren menos adversidades y los trabajadores de las escalas más bajas se enfrentan a las peores. Por ejemplo, desequilibrios en la demanda y el control, en el esfuerzo y recompensa, exposición a cancerígenos.

Por extensión, las condiciones de trabajo pueden afectar a la salud a través de la exposición directa a agentes físicos, químicos y biológicos peligrosos, de un entorno ergonómico desfavorable y de factores psicosociales que generan estrés. Este último factor incluye los desequilibrios entre las exigencias del trabajo y el control que tienen de éstas los individuos, así como el desequilibrio entre el esfuerzo requerido para realizar un trabajo y su recompensa psicológica. También depende de aspectos como

deficiencias en la gestión y dirección y de la precariedad. En general existe un gradiente social en todos estos factores que conlleva al empeoramiento de la salud en las ocupaciones de la escala socioeconómica más baja.

A su vez, los elevados niveles de desempleo juvenil pueden dimensionarse como una modalidad de emergencia sanitaria que, si no se ataja estructuralmente, tendrá consecuencias para futuras generaciones. El Gobierno mexicano debe introducir medidas de protección social para evitar el deterioro de la generación joven, que afronta el riesgo de problemas mentales y una tasa de mortalidad más alta.

## Discusión y perspectivas

La propia Organización Mundial de la Salud ha buscado desplegar acciones que enhebran políticas públicas que promuevan un adecuado crecimiento en la infancia, mayor calidad de la educación y la formación, un trabajo justo y seguro, calidad del hábitat, adecuada protección e inclusión sociales, envejecimiento en condiciones de igualdad, comunidades cohesivas y sistemas universales de salud pública.

Sin embargo, es necesario impulsar un sistema de políticas e intervenciones sociales diferenciadas preventivas en el que se potencie el voluntariado, la participación de instituciones especializadas y centros de estudios e investigaciones en Trabajo Social, Psiquiatría, Neurología y Psico educación.

Hay evidencia internacional de que la capacitación de maestros y padres mejora la detección de problemas y facilita las intervenciones indicadas. En el ámbito laboral, son prioritarios programas de capacitación de manejo del estrés para la población en general, en particular dirigidos a grupos de riesgo como médicos(as), enfermeras y trabajadores(as) sociales.

Conviene elaborar diagnósticos sobre el estado del arte de buenas prácticas y procesos virtuosos impulsados desde la academia y financiamiento de fundaciones nacionales e internacionales; tener conocimiento de la prevalencia de situaciones como dificultades en las parejas, en la vida sexual, divorcios, abuso infantil, violencia intrafamiliar, abuso de las autoridades, climas laborales desfavorables, etc., y promover estrategias de

acción para brindar apoyo psicológico y que la población afronte de manera saludable dichos problemas.

Debemos lograr mejores resultados con perspectiva social multidisciplinaria, con capacidad diferenciada de impacto regional/local, con una visión social y democrática de Estado que se avance eficazmente hacia (la evaluación de) la calidad de los servicios médicos en todo el país, con premisas de equidad, perspectiva de género, accesibilidad y justicia social; que privilegie el impulso de proyectos de investigación (básicos, clínicos o sociales), que permitan conocer mejor la historia natural de las adicciones a través de proyectos transdisciplinarios e interinstitucionales, así como considerar casos de éxito para la construcción de políticas públicas como lo han sido los modelos de intervención sobre el tabaco y en otro terreno el VIH; que incentive procesos de capacitación, profesionalización y vocación de servicio, con ética humanista, en sus sistemas [enfermeras, trabajadores sociales, médicos, especialistas], para que podamos conocer y comprender mejor la determinantes sociales de los problemas de salud pública y las alternativas preventivas y de tratamiento socio médico de los padecimientos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos.

Sin embargo, debe redimensionarse en las encuestas de salud pública del país, el déficit de política pública al no estar configuradas desde nuevas dimensiones e indicadores de desigualdades sociales no visibilizadas, lo que se traduce en un mayor nivel de disfuncionalidad de la oferta en la calidad y contextualidad de las políticas públicas en el ramo, en tanto implican procesos, relaciones y factores de riesgo no advertidos en parámetros y protocolos de actuación de las instituciones, encadenando procesos perniciosos de violencia, corrupción, ausencia de programas, estrategias y modelos de intervención que sean capaces de revertir a tiempo, a corto y mediano plazo, trastornos, padecimientos y muertes que llegan a ser profundamente trágicos y que pudieron ser masivamente evitados.

## Referencias

### Revistas

- Collins PY, Patel V, J. (2009). SS, *et al.* Grand challenges in global mental health. *Nature*. 2011, 475:27-30.
- Kandel DB, Davis M (1986). Adult sequelae of adolescent depressive symptoms. *Psychiatry*, 43:255-262.
- Medina Mora, M. E., Borges, G., *et al.* (2008). “Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México”, en *Revista de Salud Mental*, vol. 26, núm 4, México.
- Patton GC, Coffey C, Sawyer SM, Viner RM, Haller DM, Bose K, Vos T, Ferguson J, Mathers (2010). Global patterns of mortality in young people: a systematic analysis of population health data. *Lancet*, 2009. 374:881–892.

### Libros

- Centros de Integración Juvenil (CIJ) (2011). Los jóvenes y el alcohol en México. <https://segundoepifesz.files.wordpress.com/2014/01/programa-de-consumo-de-alcohol-2011-2012.pdf> (consultado el 9 de julio de 2020).
- De la Fuente, J. R. (2012). Heinze G. *Salud mental y medicina psicológica*. México, McGraw Hill, ISBN: 978-607-02-5215-0
- Medina, Mora, M. E. (2016). *La depresión y otros trastornos psiquiátricos: documento de postura*. Academia Nacional de Medicina, Colección de Aniversario, Ciudad de México, México.
- Marmot, Michael (1999). *Social determinants of health*. Oxford University Press.
- OMS (a), “Promoción de los derechos de las personas con trastornos mentales: soluciones adoptadas en los países”, en *Ciudadanos marginados*. [www.who.int/features/2005/mental\\_health/help/es/index.html](http://www.who.int/features/2005/mental_health/help/es/index.html). (Consultada en mayo 2019).

### Encuestas e Informes

- Encuesta Nacional de Adicciones (ENA) (2016). <https://www.insp.mx/avisos/4585-encodat-2016.html> (Consultado el 3 de septiembre de 2020)
- Comisión de Determinantes Sociales de la Salud (2008). *Reducir las inequidades sanitarias actuando sobre los determinantes sociales de la salud (Informe)*. Organización

Mundial de la Salud. [https://www.who.int/social\\_determinants/final\\_report/media/csdh\\_report\\_wrs\\_es.pdf](https://www.who.int/social_determinants/final_report/media/csdh_report_wrs_es.pdf) (consultado el 14 de agosto de 2020).

Secretaría de Salud (SS) (2011). Rendición de Cuentas en Salud 2010, México. <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/descargas/pdf/racs2010.pdf> (consultado el 18 de septiembre de 2020).

## II. EMBARAZO, PARTO Y DERECHOS SEXUALES Y REPRODUCTIVOS





# Capítulo 6

## Parto pretérmino y carga alostática

*Erika Chavira Suárez • Felipe Vadillo Ortega*

Correo-e (e-mail): erika@bq.unam.mx; fvadillo@inmegen.gob.mx

**Resumen:** El nacimiento pretérmino (NPT) es el que ocurre antes de las 37 semanas de gestación cumplidas y representa un problema de salud pública por su frecuencia, costo y gravedad de las secuelas que lo acompañan. En México, se tiene una prevalencia del 9-10%. Los mecanismos del desarrollo del NPT siguen siendo desconocidos y por ello, no contamos con medidas preventivas o terapéuticas. En los últimos años se ha contemplado la posibilidad de que la carga alostática durante el embarazo podría resultar en el desencadenamiento del NPT, siendo el estrés el mecanismo fisiopatogénico asociado. En la Ciudad de México existe discrepancia en la prevalencia de este problema obstétrico, siendo las tasas más bajas las que se presentan en la población que es vista en la Secretaría de Salud del Gobierno de la CDMX (SEDESA) y en las instituciones de atención privada, en las que la prevalencia es de alrededor del 8% de los nacimientos. Esto contrasta con otras instituciones de seguridad social en las que la prevalencia alcanza el 13.5%. En este documento se revisan los mecanismos que vinculan el estrés durante el embarazo y el nacimiento pretérmino.

**Palabras clave:** embarazo, nacimiento pretérmino, carga alostática, estrés

**Abstract:** Preterm birth is defined when birth occurs before 37 weeks of gestation. Prevalence in Mexico is around 9 to 10% of all pregnancies. It is a global health problem due to its frequency, associated health complications and economical cost. Despite a lot of research, the mechanisms of this disease are still unknown and hence, no preventive or curative methods are

available. One of the proposed pathways conducting to preterm labor is stress during pregnancy, however no direct link has been established between these two conditions. We observed a disparity in the prevalence of preterm birth rates among different groups in Mexico City and we are studying underlying conditions associated with different rates of preterm birth, with special emphasis on the stress contribution. A review of the known mechanisms linking stress and preterm labor is reviewed in this paper.

**Keywords:** pregnancy, preterm birth, allostatic load, stress

**Abreviaturas.** ACTH= Hormona adrenocorticotrópica (Pssi), AMPA= Ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico, apoA1= Apolipoproteína A1, apoA2= Apolipoproteína A2, AVISA= Años de vida saludable perdidos, AVP= Hormona arginina vasopresina, BDNF= Factor neurotrófico derivado del cerebro (Pssi), CA= Carga alostática, CORT= Corticosterona, COX-1/2= Enzimas ciclooxigenasas 1 y 2, CRH= Hormona liberadora de corticotropina (Pssi), CRH-BP= Proteína de unión al factor liberador de corticotropina (Pssi), CX43/GJA1= proteína de unión de brecha ó comunicante, conexina-43, DNA= Ácido desoxirribonucleico (Pssi), GR= Glucocorticoides, GRR= Receptores de glucocorticoides (Pssi) , HbA1c= Hemoglobina A1c, HDL= Lipoproteínas de alta densidad (Pssi) , HHA= Hipotálamo-hipófisis-adrenal, HOMA= Evaluación del modelo homeostático, ICA= Índice de carga alostática, ICAM-1= Molécula de adhesión intercelular 1 , IFN-g= Interferón gamma, Ikb= inhibidor alfa del factor nuclear kappa B (Pssi), IL= Interleucina, ILGF-1= Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (Pssi) , IMC= Índice de masa corporal, IOM= Institute of Medicine (Pssi), IP-10= Proteína inducida por gamma de interferón 10 , LDL= Lipoproteínas de baja densidad (Pssi), MAPK= Proteínas cinasas activadas por mitógenos (Pssi), MCP-1= Proteína quimiotáctica de monocitos 1 (Pssi), MDC = Mediador de proteína de punto de control de daño de ADN, MIP-1a= Proteína inflamatoria de macrófagos alfa, MIP-1b= Proteína inflamatoria de macrófagos beta, MKP-1/DUSP1= Proteínas cinasas activadas por mitógenos /Proteínas Fosfatasa de especificidad dual (Pssi), MRR= Receptor de mineralocorticoides, NF-kB=Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de células B activadas (Pssi), NPT= Nacimiento pretérmino, NR2B = Subunidad epípsilon-2

del receptor glutaminérgico NMDA, ONU= Organización de Naciones Unidas, OXTR= Receptor de la oxitocina (Pssi), pCRH= Factor liberador de corticotropina placentaria (Pssi), PP= Parto pretérmino, PR-A= Receptor de progesterona A (Pssi), PR-B= Receptor de progesterona B (Pssi), PSD95= Proteína de densidad postsináptica 95, Pssi = Por sus siglas en inglés, PUFAs= Ácidos grasos poliinsaturados (Pssi), RANTES= Regulado tras la Activación T Normal Expresado y Secretado (Pssi), RPM= Ruptura prematura de membranas , rs2267717= polimorfismo de CRH, rs2276814= polimorfismo de CRH, rs4149313= polimorfismo de CRH, SKA2= Proteína 2 asociada al huso y cinetocoro (Pssi), SNC= Sistema Nervioso Central, SNP= Sistema Nervioso Parasimpático, SNPs= Polimorfismos de base única (Pssi), TARC= Citocina reguladora de la activación del timo (Pssi), TG= Triglicéridos, TNF- $\alpha$ = Factor de Necrosis Tumoral Alfa (Pssi) , VEGF= Factor de crecimiento endotelial vascular, WHO= World Health Organization (Pssi), ZEB1= proteína con dedos de zinc de la caja E vinculante con la caja homeótica-1 (Pssi)

## **Introducción y resultados**

### **Nacimiento pretérmino**

El nacimiento pretérmino es un problema de salud pública a nivel mundial y para el que no tenemos medidas preventivas o curativas disponibles. Se define de esta manera al nacimiento que ocurre antes de 37 semanas de gestación cumplidas; en nuestro país la prevalencia de recién nacidos vivos se encuentra alrededor del 9 al 10% (Villanueva Egan, Contreras Gutiérrez, Pichardo Cuevas, & Rosales Lucio, 2008) valor por abajo del de los Estados Unidos de Norteamérica (12.5%) (Behrman & Butler, 2007).

El nacimiento pretérmino es la causa principal de mortalidad neonatal en casi todo el mundo y explica hasta el 75% de todas estas muertes (Nguyen Ngoc, 2006). Es también la causa más común de muerte en los menores de 5 años (Liu *et al.*, 2016). Uno de los datos más alarmantes es que su prevalencia está aumentando en algunos países (Alexander, 1998). Por estas razones el nacimiento pretérmino fue un obstáculo importante para alcanzar las Metas del Milenio propuestas por la ONU para el año

2015 (United Nations, 2015) y lo seguirá siendo para la segunda etapa hacia el 2030.

El nacimiento pretérmino origina complicaciones graves y con gran impacto en la calidad de vida de los afectados (Vega Sánchez & Vadillo Ortega, 2006). Sus consecuencias a largo plazo se manifiestan con impacto grande en el indicador de años de vida saludable perdidos (AVISA) ya que el nacimiento pretérmino se complica frecuentemente con daño neurológico irreversible, que afecta no solamente al sujeto afectado, sino su entorno familiar.

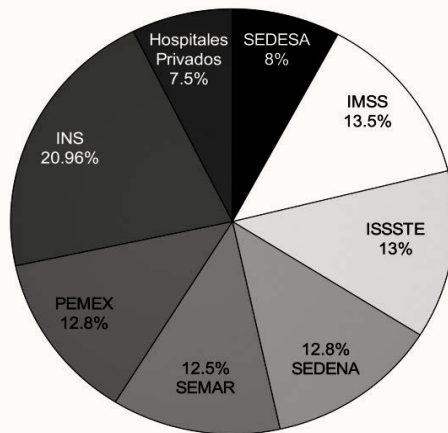
Ante la gravedad del problema que representa esta patología del embarazo, se han lanzado varias iniciativas para enfrentar su estudio mediante redes internacionales. El Institute of Medicine (IOM) de los USA, conformó un comité que emitió un reporte en el año 2007 y más tarde la WHO en 2012 y en colaboración con la March of Dimes Foundation, difundió un informe para toma de acciones en torno a este problema (March of Dimes, PMNCH, Save the Children, & WHO, 2012). Los expertos de estos grupos coincidieron en señalar que el nacimiento pretérmino es un problema complejo con causas múltiples que incluyen comportamientos y conductas específicas a nivel del individuo, características sociales del ambiente que rodea a la embarazada, exposiciones ambientales, condiciones médicas, tratamientos para infertilidad, factores biológicos y genéticos, que varían por población y región geográfica.

Desde el punto de vista de clasificación clínica y origen nosológico, el nacimiento pretérmino se separa en parto pretérmino, ruptura prematura de membranas (RPM) y nacimiento inducido. El primero se presenta como un cuadro clínico en el que los mecanismos del trabajo de parto se desencadenan antes de la semana 37 de gestación y explica hasta 35% de todos los nacimientos pretérmino. La RPM se define como la pérdida de continuidad espontánea de las membranas corioamnióticas, con salida de líquido amniótico y en ausencia de trabajo de parto; es el antecedente directo de hasta 50% de todos los nacimientos antes de término. El resto de los casos se explican por indicación médica y se asocian a condiciones que ponen en peligro la vida de la madre, el feto o de ambos, como la preeclampsia, cardiopatías, nefropatía, etc.

La ausencia de medidas de intervención con utilidad clínica, refleja el pobre entendimiento que tenemos de los mecanismos del trabajo de parto normal y es solo con su mejor comprensión, que se podrá garantizar en el futuro mediano, la propuesta de nuevas alternativas de pronóstico y diagnóstico del nacimiento pretérmino y eventualmente medidas terapéuticas eficientes y eficaces (Lopez-Bernal, 2003).

Uno de los temas menos explorados como origen del nacimiento pretérmino son los factores ambientales, que de manera directa o indirecta podrían activar distintos mecanismos que desencadenan parto pretérmino o RPM.

Nuestro grupo ha abordado el análisis de los factores ambientales que pueden condicionar el nacimiento pretérmino y realizamos un estudio de cohorte en la Ciudad de México en el que analizamos el efecto de diversos contaminantes ambientales como contribuyentes a este problema obstétrico (Vadillo-Ortega *et al.*, 2014). Los hallazgos de este estudio mostraron que no existe correlación entre la exposición a contaminantes ambientales y la incidencia de nacimiento pretérmino. Sin embargo, detectamos una disparidad en la ocurrencia del nacimiento pretérmino entre las instituciones obstétricas de la Ciudad de México (Figura 1).



**Figura 1.** Prevalencia de nacimientos pretérmino por Institución. Fuente SEDESA. IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social, ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado, SEDENA: Secretaría de la Defensa Nacional, SEMAR: Secretaría de Marina, PEMEX: Petróleos Mexicanos, INS: Institutos Nacionales de Salud.

Si tomamos en cuenta que las embarazadas que evaluamos transcurrieron su embarazo en la Ciudad de México, siendo expuestas a contaminación ambiental equivalente, y que éstas pertenecían a una población genéticamente homogénea que recibió atención del seguimiento de su embarazo y que la más alta prevalencia no se relaciona con las poblaciones con menor nivel socioeconómico y educativo, entonces, los factores que podrían condicionar el nacimiento se encuentran relacionados con otros factores ambientales que no hemos considerado como variables primarias. La posibilidad de que elementos que inducen estrés durante el embarazo podría ser una de estas explicaciones, nos ha llevado a desarrollar un proyecto para evaluar la posible contribución del estrés a la incidencia de nacimiento pretérmino.

## Fisiopatología del parto pretérmino

El trabajo de parto normal se entiende como una secuencia de eventos sincronizados en los que intervienen al menos tres diferentes tejidos efec-tores: el miometrio, el cérvix y las membranas corioamnióticas, coordina-dos por una red de señalización compleja en la que intervienen mensajes maternos y fetales (Casey & MacDonald, 1993).

El trabajo de parto tiene dos fases, una subclínica, que se inicia días antes de la aparición de signos y síntomas propios del trabajo de parto. Esta fase consiste en una serie de cambios que afectan fundamentalmente al miometrio y que lo preparan para incrementar su capacidad de contracción (Casey & MacDonald, 1993; Lopez-Bernal, 2003). Al mismo tiempo, se inicia la infiltración del espacio coriodecidual y del cérvix, por diferentes subpoblaciones de leucocitos con función aún poco caracte-rizada. La secuencia normal de eventos de la fase clínica se inicia con la aparición de contracciones uterinas que de forma progresiva se hacen in-tensas y rítmicas. Cuando estas contracciones son efectivas, el cérvix inicia su maduración, consistente en dilatación y borramiento. Al momento en que se alcanza la comunicación física entre el útero y el canal vaginal, las membranas corioamnióticas se rompen, liberando el líquido amniótico y

dejando libre al producto para su expulsión por las contracciones uterinas que alcanzan su pico de eficiencia (Liggins, 1974).

Los mecanismos de activación del trabajo de parto humano normal y los asociados al parto pretérmino son aún desconocidos en su mayor parte. En ambos casos, se ha podido demostrar la activación de cambios complejos en diferentes rutas de señalización que se limitan al compartimiento intrauterino, en coincidencia con el final de la gestación. La hipótesis prevalente sostiene que existe una red de comunicación en la que mediadores primarios secretados por poblaciones celulares locales, tales como la IL-1 $\beta$ , el TNF- $\alpha$  y la IL-6 tienen efectos funcionales sobre los mismos tejidos reproductivos y resultan en la liberación en cascada, de mediadores secundarios como las prostaglandinas, la oxitocina y diferentes metaloproteasas, que al actuar a su vez sobre estos mismos tejidos, activan la contractilidad uterina, promueven la ruptura de las membranas corioamnióticas, así como el borramiento y dilatación cervical. En el trabajo de parto pretérmino, de manera característica, se activa de manera inicial solamente la contracción uterina, lo que permite postular que existen diferencias en los mecanismos que inician el parto pretérmino.

Es posible que el inicio del trabajo de parto esté mediado por interacciones entre células que coinciden en el microambiente del corioamnios hacia el último trimestre de la gestación. La parte menos comprendida de estos procesos es la red de señalización que coordina todos estos eventos y aunque conocemos desde hace tiempo diferentes compuestos uterotónicos, como las prostaglandinas y la oxitocina, así como compuestos que inducen la maduración cervical y la ruptura de las membranas corioamnióticas, no se ha descrito un modelo de señalización que orqueste estos fenómenos.

## **Estrés, alostasis y carga alostática durante el embarazo**

El estrés en la mujer embarazada es un tipo de respuesta al desequilibrio entre las demandas ambientales (agudas o crónicas) y los recursos maternos psicológicos, sociales y biológicos de forma individual, que en su



conjunto, favorecen las desadaptaciones en los ámbitos emocionales (ansiedad o depresión), de conducta y fisiológicos (Beydoun & Saftlas, 2008). La exposición a niveles altos de estrés psicosocial en la mujer embarazada aumenta de manera significativa el riesgo de periodos de gestación más cortos, al parto prematuro y peso bajo al nacer, en comparación con la exposición materna a estrés bajo (Ruiz & Fullerton, 1999; Wadhwa, Entringer, Buss, & Lu, 2011).

La magnitud del estrés en el embarazo humano se mide por la ocurrencia de un evento negativo, de manera que una catástrofe natural, la pérdida de un familiar, el divorcio y, en menor grado, la ansiedad como producto del propio embarazo son considerados estímulos de alto impacto mientras que, los eventos de estrés crónico (molestias diarias o constantes) y de depresión fisiológica son estímulos considerados de impacto bajo (Glynn, Wadhwa, Dunkel-Schetter, Chicz-DeMet, & Sandman, 2001; Mutale, Creed, Maresh, & Hunt, 1991).

La ocurrencia de un efecto perjudicial para la salud materno-fetal no sólo se relaciona con el nivel de estrés o el tiempo que dure la exposición al estímulo estresor percibido sino también, con la respuesta adaptativa biológica propia de cada individuo. Un ejemplo contundente es la respuesta adaptativa materna al estrés que de forma progresiva ocurre durante el desarrollo de la gestación, que permite que al principio del embarazo la apreciación materna al estrés sea mayor y ésta vaya disminuyendo conforme se llega al término del mismo (Glynn, Schetter, Wadhwa, & Sandman, 2004).

En la vida cotidiana, la mujer embarazada se encuentra expuesta a diversos factores ambientales (laborales, sociales, económicos, geográficos, contaminación, ruido), patrones familiares (roles, usos y costumbres, violencia) y hábitos de conducta (tipo de actividad física, alimentación, consumo de sustancias adictivas) que son interpretados por los sistemas neurológico, cardíaco, endócrino e inmunológico de la mujer, para dar respuesta a las exigencias y generar su adaptación al momento vivencial. Al conjunto de elementos nocivos presentes en el medio ambiente de cada individuo se les conoce como carga alostática (CA) (McEwen & Stellar, 1993).

Los estímulos de estrés, que desencadenan respuestas de depresión y ansiedad asociados a la carga alostática son factores que contribuyen en gran medida con la evolución anormal del embarazo, que aparecen como

complicaciones perinatales que ponen en riesgo la vida de la madre y del hijo (Dunkel Schetter & Tanner, 2012).

Las habilidades fisiológicas con las que cuenta la mujer embarazada para responder y adaptarse a los diferentes desafíos nocivos diarios se conocen como alostasis (Ganzel, Morris, & Wethington, 2010; Russell & Brunton, 2019). Sin embargo, se pueden presentar diferentes respuestas fisiológicas por parte de la mujer embarazada que no sean del todo adecuadas tanto para ella como para el feto que resultan en afectación del embarazo, con daño variable en el producto. El resultado de una respuesta adaptativa ineficiente a la CA por parte de alguno o varios de los diferentes sistemas maternos en el transcurso del tiempo, puede llegar a un punto crítico y traducirse en complicaciones perinatales como es el parto pretérmino (PP) (Li, Rosemberg, & Seng, 2018; Olson *et al.*, 2015).

## **Dominios biológicos que integran la CA como detonador del PP**

Las mujeres que desarrollan PP o que tienen productos con bajo peso al nacer muestran diversos desajustes en múltiples mecanismos reguladores, que de manera general coinciden con ciertos perfiles psicosociales (National Center for Health Statistics, 2017). Algunas de las variables principales que se han relacionado con mayor riesgo para desarrollar PP se incluyen las disparidades raciales, el estrés por tóxicos y las infecciones intrauterinas. Sin embargo, aún se desconocen las evidencias empíricas que aclaren los detalles del cómo cada uno de estos factores se relaciona con la fisiopatología del PP (Kelly & Li, 2019; Nadeau, Subramaniam, & Andrews, 2016; Wallace *et al.*, 2013).

El eje hipotálamo-hipófisis-médula adrenal (HHA) es el centro de comando (dominio primario) de las respuestas adaptativas homeostáticas al estrés (Sterling & Eyer, 1989). En respuesta a un estímulo estresor físico o psicológico en la mujer embarazada, se activan las neuronas hipotalámicas específicas que secretan la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la hormona arginina vasopresina (AVP) al circuito sanguíneo hipofisiario. Estas hormonas estimulan la secreción de la hormona

adrenocorticotrópica (ACTH) en la pituitaria anterior, que es liberada a la circulación general e induce la secreción de glucocorticoides (GR) en la médula adrenal; estas hormonas esteroideas son liberadas al torrente sanguíneo. La concentración sanguínea de cortisol actúa como un sistema de retroalimentación al unirse a los receptores de glucocorticoides (GRR) y mineralocorticoides (MRR) presentes en hipotálamo e hipófisis, deteniendo así la secreción de CRH e inhibiendo el eje completo (Alcántara-Alonso, Panetta, de Gortari, & Grammatopoulos, 2017).

El cortisol también induce la secreción de pCRH en placenta y condiciona concentraciones altas de esta hormona principalmente durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. Razón por la que se le adjudica a la pCRH una participación importante en la preparación del término de la gestación (Sandman *et al.*, 2006). Algunos autores han reportado desajustes en las concentraciones sanguíneas de esta hormona en la mujer embarazada y que pueden estar implicados con el desencadenamiento del PP (Mohamed *et al.*, 2018).

Por otra parte, el balance de la ingesta alimenticia con relación al periodo de la gestación, el estado nutricional y la alostasis metabólica son factores maternos que contribuyen y responden al estrés materno que se han implicado en el PP (Accortt, Mirocha, Dunkel Schetter, & Hobel, 2017). El control del metabolismo (dominio secundario, Tabla 1) de la mujer embarazada es crucial para soportar las demandas energéticas progresivas del feto que generan un aumento paulatino en la ingesta alimentaria. La deficiencia en proteína, calcio, vitamina D, yodo, retinol, magnesio y folatos en la dieta de la mujer embarazada se han relacionado con la disminución de la masa ósea fetal y diversas complicaciones perinatales (Waksmańska, Bobiński, Ulman-Włodarz, Pielesz, & Mikulska, 2017). El estado nutricional materno y los niveles de lípidos en plasma son factores de riesgo asociados con la insuficiencia placentaria, el retraso de crecimiento intrauterino, el bajo peso al nacer y el PP (Oaks *et al.*, 2017; Smith, Baer, Oltman, & Breheny, 2018; Tamura *et al.*, 2018; Zheng *et al.*, 2018).

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) de cadena larga como son los omegas 3 y 6 tienen actividades anti y proinflamatorias, respectivamente. La deficiencia materna de la vitamina D influye en la actividad de la desaturasa de estos ácidos grasos alterando su metabolismo y así,

contribuyendo con importantes alteraciones en la respuesta inmunológica materna, angiogénesis y estrés oxidativo placentario (Nandi, Wadhvani, & Joshi, 2019). Además, las prostaglandinas, productos de la oxigenación de ácidos grasos de cadena larga por las enzimas ciclooxigenasas (COX-1/2), tienen un papel relevante en la dilatación del cérvix y las contracciones del miometrio (O'Brien, 1995). El esclarecimiento de la participación de los PUFAs y las prostaglandinas en el embarazo como el consumo de ciertos omegas en la dieta de la mujer son mecanismos aún poco comprendidos para la intervención en el retraso del PP (Baguma-Nibasheka, Brenna, & Nathanielsz, 1999).

De forma contraria, la progesterona (P4), a través de su unión con los receptores PR-A y PR-B, mantiene el estado quiescente del miometrio en casi todo el embarazo por medio del aumento de la expresión de la proteína con dedos de zinc de la caja E vinculante con la caja homeótica-1 (ZEB1). Zeb1 es un inhibidor transcripcional que se une a los promotores de los genes de regulación contráctil que codifican para la proteína de unión de brecha conexina-43 (CX43/GJA1) y para el receptor de la oxitocina (OXTR), reprimiendo su expresión y de esta manera mantener el estado quiescente del miometrio (Mendelson, Montalbano, & Gao, 2017).

Existen diferentes modelos animales que demuestran la participación del eje HHA del feto como impulsor primario para el trabajo de parto fisiológico, que tiene a las prostaglandinas como los uterotónicos principales. El complejo P4/PR puede bloquear la respuesta inflamatoria mediante la expresión al alza de los inhibidores de NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B $\alpha$ , MAPK y MKP-1/DUSP1. La respuesta inmunológica (dominio secundario, Tabla 1) materno-fetal se caracteriza por un perfil de citocinas inflamatorias de respuesta innata tales como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-23, TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-8, MCP1 y RANTES (Djuardi *et al.*, 2016). La variación de estas citocinas se correlaciona con susceptibilidad de PP y presencia de enfermedades de naturaleza inflamatoria en los neonatos (Christiaens *et al.*, 2008; Cox *et al.*, 2014).

**Tabla 1.** Biomarcadores utilizados para cuantificar carga alostática, separados en dominios

Nivel de Dominio	Biomarcadores
<i>Primario: Eje HHA</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>● SNC</li> <li>● SNP</li> </ul>	Cortisol, epinefrina, norepinefrina, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S), dopamina, aldosterona, adnefrina, pCRH. Variabilidad de la frecuencia cardíaca y pulso.
<i>Secundarios:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Metabolismo</li> <li>● Respuesta inflamatoria</li> <li>● Cardiovascular</li> </ul>	HDL/Colesterol Total, LDL, TG, glucosa en ayuno, HbA1c, HOMA, IMC, leptina, vitamina D, radio C-C, índice C-T, IMC, apoA1, apoA2. Proteína C-reactiva, fibrinógeno, ICAM-1, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p40, IL-15, IL-16, IL-17 $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IP-10, TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , eotaxina, eotaxina-3, MCP-1, MDC, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , TARC, VEGF, ILGF-1, conteo de células blancas Presiones sistólica y diastólica, pulso, frecuencia cardíaca en diferentes momentos del día, homocisteína
<i>Terciario: Complicaciones perinatales</i>	PP, preeclampsia, obesidad, diabetes, diabetes gestacional, desordenes neurológicos
Herramientas psicométricas	Cuestionario de estrés prenatal, escala de la vinculación afectiva y adaptación prenatal, inventario de cociente emocional, escala experiencial y demografía.

(Alcántara-Alonso *et al.*, 2017; Hux & Roberts, 2015, 2015; Li *et al.*, 2018; Mohamed *et al.*, 2018; Moore *et al.*, 2019; Olson *et al.*, 2015; Rodríguez, Kim, Sumner, Nápoles, & Pérez-Stable, 2019; Zotova, Blagonravov, Lapaev, & Denisova, 2018).

La selección de biomarcadores que permitan identificar de manera temprana la presencia de riesgo para desarrollar PP es crucial, pero, permanecen elusivos hasta la fecha. Cuando se han explorado los representativos del estrés, se han descrito hasta 59 biomarcadores en diferentes trabajos relacionados con la cuantificación del índice de carga alostática (ICA). Se ha intentado clasificar por rangos numéricos de suma de factores hasta en 9 formas distintas y con 20 tipos de combinaciones diferentes de los dominios biológicos. De todos ellos, alrededor del 85% utilizan biomarcadores inmunológicos y aproximadamente la mitad utilizan biomarcadores del eje HHA (Johnson, Cavallaro, & Leon, 2017; McEwen & Stellar, 1993).

Una forma para evaluar el ICA es evaluar los rangos poblacionales y se percentilan los puntajes más altos de los biomarcadores y se asigna un valor de riesgo. De esta manera es posible separar la población de riesgo bajo y alto (Piazza, Stawski, & Sheffler, 2018).

## **Componentes novedosos en los dominios de estudio del parto pretérmino**

La CA puede ser entendida como el precio que paga el cuerpo por mantenerse en constante estado de alerta en respuesta al estímulo variable que generan los estresores crónicos ambientales y que se manifiestan de manera individual con diferentes signos y síntomas, que guardan relación con la magnitud de los ajustes fisiológicos. La acumulación de experiencias difíciles produce efectos negativos en la salud (van Deurzen & Vanhoutte, 2019), algunos ejemplos de ello son, una posición económica baja, violencia intrafamiliar, catástrofes naturales, entre otras experiencias que al presentarse en diferentes etapas de la vida (niñez, adultez) o durante el embarazo se asocian con una CA elevada (Gruenewald *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2018; Olson *et al.*, 2015; Premji, 2014). Hasta el momento, no existen métodos estandarizados para medir la CA asociada al PP, a pesar de la disponibilidad de diversos biomarcadores de los tres dominios, pero no se han estudiado para validar una escala de riesgo para el PP.

Dentro de los factores que de manera común se repiten en diferentes estudios en los que se ha analizado la presencia de factores asociados al desarrollo de PP se encuentran el antecedente de un nacimiento pretérmino, el embarazo adolescente, intervalos intergenésicos cortos, estado socioeconómico bajo, tabaquismo e infecciones cervicovaginales recurrentes, que sumados con diversos factores ambientales y la predisposición genética, podrían ser el conjunto de elementos que combinados resulten en PP (McPherson & Manuck, 2016).

### **Factores genéticos**

Las mujeres con historial clínico de PP o con antecedentes familiares de PP en rama directa, son candidatas para la recurrencia de esta complicación (Spong, 2007). Los estudios que identifican factores genéticos y diversos polimorfismos (SNPs) como factores de riesgo para PP enlistan más de quinientos genes identificados que son potencialmente biomarcadores. Esto refleja lo intrincado de las vías celulares que están involucradas en esta complicación

perinatal y que incluyen genes que modulan motilidad, migración, transducción de señales, regulación metabólica, control de apoptosis y la respuesta a estímulos hormonales (glucocorticoides) por mencionar las más exploradas (Uzun *et al.*, 2016). Sin embargo, el uso de biomarcadores genéticos maternos que participan en la regulación del eje HHA, el metabolismo de lípidos y la respuesta inflamatoria como *SK42* (Ijabi, Moradi-Sardareh, Afrisham, Seifi, & Ijabi, 2019, p. 2), *N680S* (Dominguez-Lopez *et al.*, 2018), *rs2267717* (Schmid *et al.*, 2010), *rs4149313* (Steffen *et al.*, 2007) y *rs2276814* (Tan *et al.*, 2015), podrían ser una fuente de biomarcadores que permitan ampliar la lista de factores que contribuyen a la asociación entre CA y PP.

## Factores epigenéticos

Los mecanismos moleculares que median los efectos de los diferentes factores ambientales y que se manifiestan con modificaciones funcionales en diferentes tejidos, implican la modulación de la expresión genética mediante cambios epigenéticos, que se definen como cambios en la estructura del DNA sin afectación de la estructura primaria del mismo e incluyen la metilación del DNA, modificación covalente de las histonas, expresión de microRNAs y el arreglo tridimensional de la cromatina. Estos mecanismos son candidatos importantes para explicar la regulación diferencial por estrés de la quiescencia del miometrio, su capacidad de contractilidad y el inicio del trabajo de parto pretérmino (Bhavnani *et al.*, 2018; Konwar *et al.*, 2018; Mitsuya, Singh, Sooranna, Johnson, & Myatt, 2014; Nancy *et al.*, 2017; Renthal *et al.*, 2010).

El estudio del epigenoma ha cobrado interés a través de su manifestación como “reloj epigenético”, lo que se refiere a que la densidad de metilación del DNA genómico es un predictor de envejecimiento celular y permite estimar la senescencia tisular (Hannum *et al.*, 2013; Horvath & Raj, 2018; Levine *et al.*, 2018). El uso del reloj epigenético y/o de otros biomarcadores relacionados también podrían ser utilizados para enriquecer las escalas que miden la CA y eventualmente ser estudiados en el PP. Recientemente, el largo de los telómeros también se ha medido como determinante de la CA en el envejecimiento celular (Franceschi & Campisi, 2014), pudiendo ser otro biomarcador del envejecimiento del trofoblasto en circulación materna.

## Microbioma

En los últimos años hemos integrado un panorama del cómo las comunidades microbianas simbiotas del humano juegan un papel crucial para el mantenimiento del estado de salud. Su papel durante el embarazo tampoco es la excepción, ya que proveen de los estímulos necesarios para el funcionamiento adecuado de la barrera epitelial, la homeostasis intestinal, la angiogénesis y las funciones adaptativas inmunológicas tanto maternas como las fetales (Hansen *et al.*, 2012). Evidencias recientes establecen una firma específica de comunidades microbianas cervicovaginales que participan en la respuesta inmunológica local con la participación de  $\beta$ -defensina-2, que se ha asociado con riesgo para PP espontáneo (Elovitz *et al.*, 2019). Diferentes factores ambientales pueden modular y alterar la firma microbiana normal y con ello, modificar la presencia de diferentes moléculas efectoras que participan en la homeostasis durante el embarazo. Esta es una línea de trabajo nueva que también debe ser explorada en su relación con el PP.

## Modelos animales de estrés gestacional y programación transgeneracional

El uso de modelos animales con estrés durante la gestación es de gran utilidad para la comprensión y el aislamiento de los mecanismos involucrados en el desarrollo del PP (Olson *et al.*, 2015). Las experiencias cotidianas adversas a las que puede estar expuesta la mujer durante el embarazo (hacinamiento en el transporte público, violencia intrafamiliar, contaminación de aire y/o ruido, entre otros), se pueden trasladar a modelos de estrés gestacional en roedores (Tabla 2) y de esta manera, poder disecar los disruptores endocrinos, metabólicos e inflamatorios involucrados en el mantenimiento del embarazo y en el momento que éste debe culminar (Arck, 2001; MacKay, Patterson, & Abizaid, 2017). Los modelos más estudiados y sus efectos se resumen en la Tabla 2.



**Tabla 2.** Modelos de estrés gestacional en la rata Wistar

Paradigma de estrés materno	Días de gestación	Sesiones por día	Duración (h/min)	Pruebas de conducta	Efectos medidos en las crías
Restricción de movimiento (Bulkevich <i>et al.</i> , 2011)	15 - 20	1	1 h	Nado forzado y formalina	Depresión (mayor en machos) y dolor por inflamación (igual en ambos).
Restricción del movimiento y alteración de cuidado materno (de Souza <i>et al.</i> , 2013)	15 - 21	4	30 min	Laberinto de cruz, memoria social, interacción social	Ansiedad, déficit de interacción social, agresividad, reducción de neuronas de vasopresina y oxitocina en la edad adulta.
Restricción de movimiento y remoción de crías (día 3 o 4 postnatales) (Fujita, Ueki, Myoshi, & Watanabe, 2010)	10 - 19	1	1 h	Nado forzado	Madre pierde peso y aumenta peso adrenal. Tipo depresión y elevación de ACTH y CORT (60-120 min después) en crías macho con 8 a 9 semanas de edad.
Restricción de movimiento, luz brillante y con días aleatorizados (Schroeder, Sultany, & Weller, 2013)	1) 14 - 20 (período con efectos de mayor sensibilidad) 2) 4 - 20	1	1 h	Campo abierto, exploración de objeto novedoso, interacción social y nado forzado	1) Ansiedad en hembras. Mayor sensibilidad a objetos novedosos e interacción social. Machos y hembras hiperactivos. Elevaciones de CORT (45 min postestresor) 2) Tendencia a menor crecimiento menor. Elevaciones de CORT. Ambos durante 29-35 días de edad (pre-pubertad)
Aleatorizado por día: restricción de movimiento (RM), nado forzado (NF; 21°C) e inyección salina (S) (Yaka, Salomon, Matzner, & Weinstock, 2007)	17 - 22	1	RM 30 min NF 15 min	Laberinto de agua de Morris	Implicaciones en el aprendizaje espacial en machos juveniles (4-5 semanas de edad) y supresión de potenciación en hipocampo a largo plazo. Elevación de proteína PSD95 y disminución de subunidad glutamérgica NR2B y del receptor AMPA GluR1.
Aleatorizado por día: RM, NF (25°C) y plataforma elevada (PE) (Zohar & Weinstock, 2011)	13 - 21	1	RM 45 min NF 15 min PE 30 min	Laberinto de cruz elevado	Conducta ansiosa relacionada con cambios en CRH receptores (CRH1 y 2) y proteína de unión (CRH-BP) en amígdala y núcleo paraventricular en la edad de 8 a 9 semanas con variaciones por sexo.
Aleatorizado: RM ambiente frío (AF; 4°C), privación de alimento (DA), NF (temp. Amb.), luz brillante (LB), estrés social (ES) por hacinamiento (Ratajczak <i>et al.</i> , 2015)	14 - 22	1	RM 1 h AF 6 h DA noche NF 15 min LB 24 h ES fase oscura	Laberinto de agua de Morris y actividad locomotora	Desórdenes de memoria espacial, incremento de actividad locomotora, aumento de CORT en plasma y disminución de BDNF en hipocampo y corteza prefrontal en crías macho con 61 a 81 días de edad.
Aleatorizado por día: NF (22°C), RM, privación de agua (DA), RM a 4°C (RMT), aislamiento total (AT), DA (Modir, Elahdadi Salmani, Goudarzi, Lashkarboluki, & Abrari, 2014)	1) 1 - 9 2) 11 - 20	1	NF 10 min RM 3 h DA 24 h RMT 1 h 30 min AT 24 h DA 24 h	Laberinto de agua de Morris	1) Menor peso al nacer, disminución en la adquisición de memoria espacial y en la recuperación de memoria en adultos macho. 2) Mayor impacto en la disminución de peso correlacionado con CORT en plasma, deterioro en el eje HHA en adultos macho (60 días de edad).
Ruido 95db (Barzegar, Sajjadi, Taleai, Hamdi, & Salami, 2015)	14 - 21	1	1h 2h 4h	Laberinto de agua de Morris, laberinto de cruz elevado	Ansiedad y disminución de adquisición de memoria espacial y memoria. Afecciones en la transmisión sináptica y secreción elevada de CORT en crías de 42 a 50 días de edad que fueron expuestas a ruido durante 2 y 4 h.

La acumulación de efectos desencadenados por el estrés perinatal tiene una gran asociación con el riesgo del PP. Los factores adversos que determinan el PP pueden transmitirse en las siguientes generaciones (Dorner, Rankin, & Collins, 2017); sin embargo, aún se encuentra en estudio los mecanismos implicados. Existen modelos animales que demuestran cómo el estrés gestacional a través de la programación transgeneracional forma parte de un mecanismo alternativo para alterar el fenotipo de la descendencia a través del estrés materno,

promoviendo desajustes en la homeostasis del embarazo y en la programación del desarrollo a través de mecanismos epigenéticos. Estos modelos son una plataforma potencial en la clínica para estudiar los factores predictivos del PP y ofrecer las intervenciones necesarias (Ward *et al.*, 2013; Yao *et al.*, 2014).

## **Discusión, controversias en los datos bibliográficos y limitaciones**

Una de las limitaciones persistentes en los estudios que miden la CA es que la evalúan para un punto fijo o tiempo específico, siendo escasos los trabajos que describen cómo se desarrolla la CA a lo largo de la vida, su relación con las trayectorias de cambio (Taylor, McFarland, & Carr, 2018; van Deurzen & Vanhoutte, 2019). También es importante considerar la variabilidad que introduce la étnia (Cedillo, Murillo, & Fernández, 2019).

Por otra parte, no existe un consenso claro sobre la evaluación entre los biomarcadores individuales y los dominios o sistemas biológicos. Cada trabajo reporta una metodología distinta en el cálculo del ICA además de que no se utilizan todos los dominios con los mismos biomarcadores. De manera importante, el número de trabajos que vincula el estrés psicosocial y las diferentes posiciones socioeconómicas es reducido o muy variado, sumándose a trabajos que ni siquiera lo contemplan (Johnson *et al.*, 2017; McEwen & Stellar, 1993; Piazza *et al.*, 2018; Rodríguez *et al.*, 2019).

## **Conclusiones y perspectivas**

Diferentes evidencias apuntan a que los factores ambientales son contribuyentes mayores al desarrollo del nacimiento pretérmino, su estudio es complejo, pero debe ser abordado en el contexto de cada población y de esa manera identificar factores potencialmente modificables que permitan disminuir la prevalencia de esta complicación perinatal. El papel de la carga alostática durante el embarazo constituye una línea de estudio muy promisoriosa para entender las disparidades de presentación del nacimiento pretérmino en poblaciones como las de la Ciudad de México y otros entornos.

## Agradecimientos

Agradecemos al doctor Juan Carlos de la Cerda Ángeles, Director del Hospital General Dr. Enrique Cabrera de la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad de México por su apoyo en el desarrollo de la cohorte perinatal de la Ciudad de México y a la doctora Nidia Carolina Maldonado Espinosa, la Nutrióloga Magali Bravo Hernández y la enfermera Betzabett Morales Rodríguez, integrantes del equipo médico de la UNAM/INMEGEN que es responsable de la cohorte perinatal de la Ciudad de México.

## Referencias

### Artículos

- Accortt, E. E., Mirocha, J., Dunkel Schetter, C., & Hobel, C. J. (2017). Adverse Perinatal Outcomes and Postpartum Multi-Systemic Dysregulation: Adding Vitamin D Deficiency to the Allostatic Load Index. *Maternal and Child Health Journal, 21*(3), 398–406. <https://doi.org/10.1007/s10995-016-2226-3>
- Alcántara-Alonso, V., Panetta, P., de Gortari, P., & Grammatopoulos, D. K. (2017). Corticotropin-Releasing Hormone As the Homeostatic Rheostat of Feto-Maternal Symbiosis and Developmental Programming In Utero and Neonatal Life. *Frontiers in Endocrinology, 8*, 161. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00161>
- Alexander, G. R. (1998). Preterm birth: etiology, mechanisms, and prevention. *Prenatal Neonatal Med, 3*(1), 3–9.
- Arck, P. C. (2001). Stress and Pregnancy Loss: Role of Immune Mediators, Hormones and Neurotransmitters. *American Journal of Reproductive Immunology, 46*(2), 117–123. <https://doi.org/10.1111/j.8755-8920.2001.460201.x>
- Baguma-Nibasheka, M., Brenna, J. T., & Nathanielsz, P. W. (1999). Delay of Preterm Delivery in Sheep by Omega-3 Long-Chain Polyunsaturates1. *Biology of Reproduction, 60*(3), 698–701. <https://doi.org/10.1095/biolreprod60.3.698>
- Barzegar, M., Sajjadi, F. S., Talaei, S. A., Hamidi, G., & Salami, M. (2015). Prenatal exposure to noise stress: Anxiety, impaired spatial memory, and deteriorated hippocampal plasticity in postnatal life: PRENATAL SOUND STRESS AND COGNITION. *Hippocampus, 25*(2), 187–196. <https://doi.org/10.1002/hipo.22363>

- Behrman, R. E., & Butler, A. S. (2007). *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention* (2nd ed.). <https://doi.org/10.17226/11622>
- Beydoun, H., & Saftlas, A. F. (2008). Physical and mental health outcomes of prenatal maternal stress in human and animal studies: a review of recent evidence. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *22*(5), 438–466. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2008.00951.x>
- Bhavnani, S. K., Dang, B., Kilaru, V., Caro, M., Visweswaran, S., Saade, G., ... Menon, R. (2018). Methylation differences reveal heterogeneity in preterm pathophysiology: results from bipartite network analyses. *Journal of Perinatal Medicine*, *46*(5), 509–521. <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0126>
- Butkevich, I., Mikhailenko, V., Vershinina, E., Semionov, P., Makukhina, G., & Otellin, V. (2011). Maternal buspirone protects against the adverse effects of in utero stress on emotional and pain-related behaviors in offspring. *Physiology & Behavior*, *102*(2), 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.10.023>
- Casey, M., & MacDonald, P. (1993). Human Parturition: Distinction Between the Initiation of Parturition and the Onset of Labor. *Seminars in Reproductive Medicine*, *11*(03), 272–284. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1018840>
- Cedillo, Y. E., Murillo, A. L., & Fernández, J. R. (2019). The association between allostatic load and anthropometric measurements among a multiethnic cohort of children. *Pediatric Obesity*, *14*(6), e12501. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12501>
- Christiaens, I., Zaragoza, D. B., Guilbert, L., Robertson, S. A., Mitchell, B. F., & Olson, D. M. (2008). Inflammatory processes in preterm and term parturition. *Journal of Reproductive Immunology*, *79*(1), 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2008.04.002>
- Cox, L. M., Yamanishi, S., Sohn, J., Alekseyenko, A. V., Leung, J. M., Cho, I., ... Blaser, M. J. (2014). Altering the Intestinal Microbiota during a Critical Developmental Window Has Lasting Metabolic Consequences. *Cell*, *158*(4), 705–721. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.052>
- de Souza, M. A., Centenaro, L. A., Menegotto, P. R., Henriques, T. P., Bonini, J., Achaval, M., & Lucion, A. B. (2013). Prenatal Stress Produces Social Behavior Deficits and Alters the Number of Oxytocin and Vasopressin Neurons in Adult Rats. *Neurochemical Research*, *38*(7), 1479–1489. <https://doi.org/10.1007/s11064-013-1049-5>

- Djuardi, Y., Supali, T., Wibowo, H., Heijmans, B. T., Deelen, J., Slagboom, E. P., ... Yazdanbakhsh, M. (2016). Maternal and child cytokine relationship in early life is not altered by cytokine gene polymorphisms. *Genes & Immunity*, *17*(7), 380–385. <https://doi.org/10.1038/gene.2016.35>
- Dominguez-Lopez, P., Diaz-Cueto, L., Arechavaleta-Velasco, M., Caldiño-Soto, F., Ulloa-Aguirre, A., & Arechavaleta-Velasco, F. (2018). The follicle-stimulating hormone receptor Asn680Ser polymorphism is associated with preterm birth in Hispanic women. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *31*(5), 580–585. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1292245>
- Dorner, R. A., Rankin, K. M., & Collins, J. W. (2017). Early Preterm Birth Across Generations Among Whites and African-Americans: A Population-Based Study. *Maternal and Child Health Journal*, *21*(11), 2061–2067. <https://doi.org/10.1007/s10995-017-2311-2>
- Dunkel Schetter, C., & Tanner, L. (2012). Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Current Opinion in Psychiatry*, *25*(2), 141–148. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283503680>
- Elovitz, M. A., Gajer, P., Riis, V., Brown, A. G., Humphrys, M. S., Holm, J. B., & Ravel, J. (2019). Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery. *Nature Communications*, *10*(1), 1305. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09285-9>
- Franceschi, C., & Campisi, J. (2014). Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *69*(Suppl 1), S4–S9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
- Fujita, S., Ueki, S., Miyoshi, M., & Watanabe, T. (2010). “Green odor” inhalation by stressed rat dams reduces behavioral and neuroendocrine signs of prenatal stress in the offspring. *Hormones and Behavior*, *58*(2), 264–272. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.03.007>
- Ganzel, B. L., Morris, P. A., & Wethington, E. (2010). Allostasis and the human brain: Integrating models of stress from the social and life sciences. *Psychological Review*, *117*(1), 134–174. <https://doi.org/10.1037/a0017773>
- Glynn, L. M., Schetter, C. D., Wadhwa, P. D., & Sandman, C. A. (2004). Pregnancy affects appraisal of negative life events. *Journal of Psychosomatic Research*, *56*(1), 47–52. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00133-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00133-8)

- Glynn, L. M., Wadhwa, P. D., Dunkel-Schetter, C., Chicz-DeMet, A., & Sandman, C. A. (2001). When stress happens matters: Effects of earthquake timing on stress responsivity in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *184*(4), 637–642. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.111066>
- Gruenewald, T. L., Karlamangla, A. S., Hu, P., Stein-Merkin, S., Crandall, C., Kozretz, B., & Seeman, T. E. (2012). History of socioeconomic disadvantage and allostatic load in later life. *Social Science & Medicine*, *74*(1), 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2011.09.037>
- Hannum, G., Guinney, J., Zhao, L., Zhang, L., Hughes, G., Sada, S., ... Zhang, K. (2013). Genome-wide Methylation Profiles Reveal Quantitative Views of Human Aging Rates. *Molecular Cell*, *49*(2), 359–367. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.016>
- Hansen, C. H. F., Nielsen, D. S., Kverka, M., Zakostelska, Z., Klimesova, K., Hudcovic, T., ... Hansen, A. K. (2012). Patterns of Early Gut Colonization Shape Future Immune Responses of the Host. *PLoS ONE*, *7*(3), e34043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034043>
- Horvath, S., & Raj, K. (2018). DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nature Reviews Genetics*, *19*(6), 371–384. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0004-3>
- Hux, V. J., & Roberts, J. M. (2015). A Potential Role for Allostatic Load in Pre-eclampsia. *Maternal and Child Health Journal*, *19*(3), 591–597. <https://doi.org/10.1007/s10995-014-1543-7>
- Ijabi, J., Moradi-Sardareh, H., Afrisham, R., Seifi, F., & Ijabi, R. (2019). SKA2 gene – A novel biomarker for latent anxiety and preterm birth prediction. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *237*, 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.04.013>
- Johnson, S. C., Cavallaro, F. L., & Leon, D. A. (2017). A systematic review of allostatic load in relation to socioeconomic position: Poor fidelity and major inconsistencies in biomarkers employed. *Social Science & Medicine*, *192*, 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.09.025>
- Kelly, M. M., & Li, K. (2019). Poverty, Toxic Stress, and Education in Children Born Preterm: *Nursing Research*, *1*. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000360>
- Konwar, C., Price, E. M., Wang, L. Q., Wilson, S. L., Terry, J., & Robinson, W. P. (2018). DNA methylation profiling of acute chorioamnionitis-associated

- placentas and fetal membranes: insights into epigenetic variation in spontaneous preterm births. *Epigenetics & Chromatin*, 11(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s13072-018-0234-9>
- Levine, M. E., Lu, A. T., Quach, A., Chen, B. H., Assimes, T. L., Hou, L., ... Ferrucci, L. (2018). *An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan*. 10(4), 1–19.
- Li, Y., Rosemberg, M.-A. S., & Seng, J. S. (2018). Allostatic load: A theoretical model for understanding the relationship between maternal posttraumatic stress disorder and adverse birth outcomes. *Midwifery*, 62, 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2018.04.002>
- Liggins, G. C. (1974). Parturition in the Sheep and the Human. *Physiology and Genetics of Reproduction*, 4, 423–443.
- Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Chu, Y., Perin, J., Zhu, J., ... Black, R. E. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*, 388(10063), 3027–3035. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8)
- Lopez-Bernal, A. (2003). Mechanisms of labour-biochemical aspects. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 110(S20), 39–45. [https://doi.org/10.1016/S1470-0328\(03\)00023-5](https://doi.org/10.1016/S1470-0328(03)00023-5)
- MacKay, H., Patterson, Z. R., & Abizaid, A. (2017). Perinatal Exposure to Low-Dose Bisphenol-A Disrupts the Structural and Functional Development of the Hypothalamic Feeding Circuitry. *Endocrinology*, 158(4), 768–777. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1718>
- March of Dimes, PMNCH, Save the Children, & WHO. (2012). *Born too soon: the global action report on preterm birth*. Retrieved from <http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204%5Fborntoosoon-report.pdf>
- McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the Individual: Mechanisms Leading to Disease. *Archives of Internal Medicine*, 153, 2093–2101.
- McPherson, J., & Manuck, T. (2016). Genomics of Preterm Birth—Evidence of Association and Evolving Investigations. *American Journal of Perinatology*, 33(03), 222–228. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1571144>
- Mendelson, C. R., Montalbano, A. P., & Gao, L. (2017). Fetal-to-maternal signaling in the timing of birth. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 170, 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.09.006>

- Mitsuya, K., Singh, N., Sooranna, S. R., Johnson, M. R., & Myatt, L. (2014). Epigenetics of Human Myometrium: DNA Methylation of Genes Encoding Contraction-Associated Proteins in Term and Preterm Labor1. *Biology of Reproduction*, *90*(5). <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.113209>
- Modir, F., Elahdadi Salmani, M., Goudarzi, I., Lashkarboluki, T., & Abrari, K. (2014). Prenatal stress decreases spatial learning and memory retrieval of the adult male offspring of rats. *Physiology & Behavior*, *129*, 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.02.040>
- Mohamed, S. A., El Andaloussi, A., Al-Hendy, A., Menon, R., Behnia, F., Schulkin, J., & Power, M. L. (2018). Vitamin D and corticotropin-releasing hormone in term and preterm birth: potential contributions to preterm labor and birth outcome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *31*(21), 2911–2917. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1359534>
- Moore, T. A., Case, A. J., Mathews, T. L., Epstein, C. M., Kaiser, K. L., & Zimmerman, M. C. (2019). Interleukin-17A and Chronic Stress in Pregnant Women at 24–28 Weeks Gestation: *Nursing Research*, *68*(2), 167–173. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000334>
- Mutale, T., Creed, F., Maresh, M., & Hunt, L. (1991). Life events and low birth-weight-analysis by infants preterm and small for gestational age. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *98*(2), 166–172. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1991.tb13363.x>
- Nadeau, H. C. G., Subramaniam, A., & Andrews, W. W. (2016). Infection and preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, *21*(2), 100–105. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.008>
- Nancy, P., Siewiera, J., Rizzuto, G., Tagliani, E., Osokine, I., Manandhar, P., ... Erlebacher, A. (2017). H3K27me3 dynamics dictate evolving uterine states in pregnancy and parturition. *Journal of Clinical Investigation*, *128*(1), 233–247. <https://doi.org/10.1172/JCI95937>
- Nandi, A., Wadhwani, N., & Joshi, S. R. (2019). Vitamin D deficiency influences fatty acid metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, *140*, 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.11.014>
- National Center for Health Statistics. (2017). Peristats. Retrieved from [www.marchofdimes.org/peristats](http://www.marchofdimes.org/peristats)



- Nguyen Ngoc, N. T. (2006). Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bulletin of the World Health Organization*, *84*(9), 699–705. <https://doi.org/10.2471/BLT.05.027300>
- Oaks, B. M., Stewart, C. P., Laugero, K. D., Adu-Afarwuah, S., Lartey, A., Vosti, S. A., ... Dewey, K. G. (2017). Maternal plasma cholesterol and duration of pregnancy: A prospective cohort study in Ghana: Maternal cholesterol and duration of pregnancy. *Maternal & Child Nutrition*, *13*(4), e12418. <https://doi.org/10.1111/mcn.12418>
- O'Brien, W. F. (1995). The Role of Prostaglandins in Labor and Delivery. *Clinics in Perinatology*, *22*(4), 973–984. [https://doi.org/10.1016/S0095-5108\(18\)30265-3](https://doi.org/10.1016/S0095-5108(18)30265-3)
- Olson, D., Severson, E., Verstraeten, B., Ng, J., McCreary, J., & Metz, G. (2015). Allostatic Load and Preterm Birth. *International Journal of Molecular Sciences*, *16*(12), 29856–29874. <https://doi.org/10.3390/ijms161226209>
- Piazza, J. R., Stawski, R. S., & Sheffler, J. L. (2018). Age, Daily Stress Processes, and Allostatic Load: A Longitudinal Study. *Journal of Aging and Health*, *089826431878849*. <https://doi.org/10.1177/0898264318788493>
- Premji, S. (2014). Perinatal Distress in Women in Low- and Middle-Income Countries: Allostatic Load as a Framework to Examine the Effect of Perinatal Distress on Preterm Birth and Infant Health. *Maternal and Child Health Journal*, *18*(10), 2393–2407. <https://doi.org/10.1007/s10995-014-1479-y>
- Ratajczak, P., Kus, K., Murawiecka, P., Słodzińska, I., Giermaziak, W., & Nowakowska, E. (2015). Biochemical and cognitive impairments observed in animal models of schizophrenia induced by prenatal stress paradigm or methylazoxymethanol acetate administration. *Acta Neurobiol Exp*, *75*, 314–325.
- Renthal, N. E., Chen, C.-C., Williams, K. C., Gerard, R. D., Prange-Kiel, J., & Mendelson, C. R. (2010). miR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(48), 20828–20833. <https://doi.org/10.1073/pnas.1008301107>
- Rodriguez, E. J., Kim, E. N., Sumner, A. E., Nápoles, A. M., & Pérez-Stable, E. J. (2019). Allostatic Load: Importance, Markers, and Score Determination in Minority and Disparity Populations. *Journal of Urban Health*, *96*(S1), 3–11. <https://doi.org/10.1007/s11524-019-00345-5>
- Ruiz, R., & Fullerton, J. (1999). The measurement of stress in pregnancy. *Nursing & Health Sciences*, *1*(1), 19–25. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2018.1999.00004.x>

- Russell, J. A., & Brunton, P. J. (2019). Giving a good start to a new life via maternal brain allostatic adaptations in pregnancy. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 100739. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.02.003>
- Sandman, C. A., Glynn, L., Schetter, C. D., Wadhwa, P., Garite, T., Chicz-De-Met, A., & Hobel, C. (2006). Elevated maternal cortisol early in pregnancy predicts third trimester levels of placental corticotropin releasing hormone (CRH): Priming the placental clock. *Peptides*, 27(6), 1457–1463. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.10.002>
- Schmid, M., Grimm, C., Leipold, H., Knöfler, M., Haslinger, P., & Egarter, C. (2010). A Polymorphism of the Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 2 (CRHR2) and Preterm Birth. *Disease Markers*, 28(1), 37–42. <https://doi.org/10.1155/2010/656498>
- Schroeder, M., Sultany, T., & Weller, A. (2013). Prenatal stress effects on emotion regulation differ by genotype and sex in prepubertal rats. *Developmental Psychobiology*, 55(2), 176–192. <https://doi.org/10.1002/dev.21010>
- Smith, C. J., Baer, R. J., Oltman, S. P., & Breheny, P. J. (2018). Maternal dyslipidemia and risk for preterm birth. *PLoS ONE*, 13(12), 1–10.
- Spong, C. Y. (2007). *Prediction and Prevention of Recurrent Spontaneous Preterm Birth*. 110(2), 11.
- Steffen, K. M., Cooper, M. E., Shi, M., Caprau, D., Simhan, H. N., Dagle, J. M., ... Murray, J. C. (2007). Maternal and fetal variation in genes of cholesterol metabolism is associated with preterm delivery. *Journal of Perinatology*, 27(11), 672–680. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211806>
- Sterling, P., & Eyer, J. (1989). Allostasis - a new paradigm to explain arousal pathology. In *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*. John Wiley & Sons.
- Tamura, N., Hanaoka, T., Ito, K., Araki, A., Miyashita, C., Ito, S., ... Kishi, R. (2018). Different Risk Factors for Very Low Birth Weight, Term-Small-for-Gestational-Age, or Preterm Birth in Japan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(2), 369. <https://doi.org/10.3390/ijerph15020369>
- Tan, Z., Hu, Z., Cai, E. Y., Alev, C., Yang, T., Li, Z., ... Ling, X. B. (2015). Serological Targeted Analysis of an ITIH4 Peptide Isoform: A Preterm Birth Biomarker and Its Associated SNP Implications. *Journal of Genetics and Genomics*, 42(9), 507–510. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2015.06.001>

- Taylor, J., McFarland, M. J., & Carr, D. C. (2018). Age, Perceptions of Mattering, and Allostatic Load. *Journal of Aging and Health*, 089826431879580. <https://doi.org/10.1177/0898264318795805>
- United Nations. (2015). *The Millennium Development Goals Report*. New York, USA.
- Uzun, A., Schuster, J., McGonnigal, B., Schorl, C., Dewan, A., & Padbury, J. (2016). Targeted Sequencing and Meta-Analysis of Preterm Birth. *PLOS ONE*, 11(5), e0155021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155021>
- Vadillo-Ortega, F., Osornio-Vargas, A., Buxton, M. A., Sánchez, B. N., Rojas-Bracho, L., Viveros-Alcaráz, M., ... O'Neill, M. S. (2014). Air pollution, inflammation and preterm birth: A potential mechanistic link. *Medical Hypotheses*, 82(2), 219–224. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.11.042>
- van Deurzen, I., & Vanhoutte, B. (2019). A Longitudinal Study of Allostatic Load in Later Life: The Role of Sex, Birth Cohorts, and Risk Accumulation. *Research on Aging*, 41(5), 419–442. <https://doi.org/10.1177/0164027518813839>
- Vega Sánchez, R., & Vadillo Ortega, F. (2006). Fisiopatología del nacimiento prematuro. *Ginecología y Obstetricia de México*, 74, S154-159.
- Villanueva Egan, L. A., Contreras Gutiérrez, A. K., Pichardo Cuevas, M., & Rosales Lucio, J. (2008). Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecología y Obstetricia de México*, 76(9), 542–548.
- Wadhwa, P. D., Entringer, S., Buss, C., & Lu, M. C. (2011). The Contribution of Maternal Stress to Preterm Birth: Issues and Considerations. *Clinics in Perinatology*, 38(3), 351–384. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2011.06.007>
- Waksmanska, W., Bobinski, R., Ulman-Włodarz, I., Pielesz, A., & Mikulska, M. (2017). The dietary composition of women who delivered preterm and full-term infants. *Applied Nursing Research*, 35, 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2017.02.013>
- Wallace, M., Harville, E., Theall, K., Webber, L., Chen, W., & Berenson, G. (2013). Neighborhood poverty, allostatic load, and birth outcomes in African American and white women: Findings from the Bogalusa Heart Study. *Health & Place*, 24, 260–266. <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2013.10.002>
- Ward, I. D., Zucchi, F. C. R., Robbins, J. C., Falkenberg, E. A., Olson, D. M., Benzies, K., & Metz, G. A. (2013). Transgenerational programming of maternal behaviour by prenatal stress. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 13(Suppl 1), S9. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-S1-S9>

- Yaka, R., Salomon, S., Matzner, H., & Weinstock, M. (2007). Effect of varied gestational stress on acquisition of spatial memory, hippocampal LTP and synaptic proteins in juvenile male rats. *Behavioural Brain Research*, *179*(1), 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.01.018>
- Yao, Y., Robinson, A. M., Zucchi, F. C., Robbins, J. C., Babenko, O., Kovalchuk, O., ... Metz, G. A. (2014). Ancestral exposure to stress epigenetically programs preterm birth risk and adverse maternal and newborn outcomes. *BMC Medicine*, *12*(1), 121. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0121-6>
- Zheng, W., Huang, W., Zhang, L., Tian, Z., Wang, T., Zhang, T., ... Li, G. (2018). Changes in Serum Lipid Levels During Pregnancy and Association With Neonatal Outcomes: A Large Cohort Study. *Reproductive Sciences*, *25*(9), 1406–1412. <https://doi.org/10.1177/1933719117746785>
- Zohar, I., & Weinstock, M. (2011). Differential Effect of Prenatal Stress on the Expression of Corticotrophin-Releasing Hormone and its Receptors in the Hypothalamus and Amygdala in Male and Female Rats: Expression in brain of CRH and its receptors. *Journal of Neuroendocrinology*, *23*(4), 320–328. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02117.x>
- Zotova, T. Yu., Blagonravov, M. L., Lapaev, N. N., & Denisova, A. P. (2018). Hemodynamic Allostasis of Pregnant Women against the Background of Preeclampsia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, *165*(4), 440–444. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4189-4>

## Capítulo 7

# Participación del sistema endocannabinoide en la pérdida temprana del embarazo

*Manuel L. Wolfson • Julieta A. Schander • Carolina Marvaldi • Fernanda L. de la Cruz Borbhiry • Maximiliano Cella • Julieta Aisemberg • Ana M. Franchi*

Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFYO) (CONICET-UBA) Buenos Aires, Argentina. anafranchi2000@gmail.com

**Resumen:** Se ha demostrado una estrecha asociación entre el aborto y cambios en el sistema endocannabinoide (SEC) en linfocitos periféricos de mujeres. En un modelo murino de reabsorción embrionaria (RE) inducida por lipopolisacárido (LPS) estudiamos la participación del SEC tanto del sitio de implantación como de las células inmunes infiltrantes y su posible regulación por progesterona (P). Observamos niveles plasmáticos elevados del principal endocannabinoide, anandamida (AEA). Por otro lado, encontramos que la RE inducida por LPS era mucho menor en ratones transgénicos deficientes en el receptor de cannabinoides tipo 1, como así también la disminución de los niveles séricos de P. Demostramos la presencia del SEC en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de ratón y que la actividad de la enzima metabolizante de la AEA (hidrolasa de amidas de ácidos grasos, FAAH) de las PBMC de ratones preñados es mayor que la de los ratones no preñados. Asimismo, observamos un efecto protector de la P sobre la actividad de la FAAH y que el mismo estaba mediado por los receptores clásicos de esta hormona (PR). Por otro lado, el LPS incrementó tanto los niveles de óxido nítrico (NO), como de la enzima que lo sintetiza (NOSi). La P abolió el incremento inducido por el LPS, actuando a través de los receptores de glucocorticoides. Durante la RE, la decidua es infiltrada por células del sistema inmune, sufre importantes daños y finalmente es expulsada. Investigamos el efecto de la infiltración leucocitaria sobre la actividad de FAAH en las deciduas mediante un sistema de cocultivo. Cuando las deciduas de animales controles se cultivaron en presencia de PBMC provenientes de animales preñados

tratados con LPS la actividad de la FAAH decidual disminuyó, efecto que fue revertido por la coadministración de P o la de un inhibidor selectivo de la NOSi, aminoguanidina. Este trabajo demuestra que el SEC participa en la RE inducida por LPS y que los cambios de este sistema en la decidua están influenciados tanto por las células inmunes infiltrantes como por alteraciones en el sistema endócrino.

**Palabras clave:** sistema endocannabinoide, aborto

**Abstract:** It has been demonstrated a close association between abortion and changes in the endocannabinoid system (ECS) in women peripheral lymphocytes. In a murine model of lipopolysaccharide-induced embryonic reabsorption (ER) we studied the involvement of the ECS of both the implantation site and the infiltrating immune cells and their possible regulation by progesterone (P). We observed elevated plasma levels of the main endocannabinoid, anandamide (AEA). On the other hand, we found that LPS-induced ER was much lower in transgenic mice deficient in the type 1 cannabinoid receptor, as well as the decrease in serum levels of P. We demonstrated the presence of ECS in peripheral blood mononuclear cells (mouse PBMC) and that the activity of the metabolizing enzyme of the AEA (fatty acid amide hydrolase, FAAH) of the PBMC of pregnant mice is greater than that of the non-pregnant mice. We also observed a protective effect of P on FAAH activity and that it was mediated by the classical receptors of this hormone (PR). On the other hand, LPS increased both nitric oxide (NO) levels, and the enzyme that synthesizes it (iNOS). P abolished the increase induced by LPS, acting through glucocorticoid receptors. During ER, the decidua is infiltrated by cells of the immune system, suffers significant damage and is finally expelled. We investigated the effect of leukocyte infiltration on FAAH activity in the decidua through a coculture system. When the decidua from control animals were grown in the presence of PBMC from pregnant animals treated with LPS, the activity of the decidua FAAH decreased, an effect that was reversed by the co-administration of P or a selective iNOS inhibitor (aminoguanidine). This work demonstrates that the ECS participates in ER induced by LPS and that the changes of this system in the decidua are influenced by both infiltrating immune cells and alterations in the endocrine system.

**Keywords:** Endocannabinoid system, pregnancy loss.

**Abreviaturas:** AEA = anandamida, AG= aminoguanidina, CB1= receptor de cannabinoides tipo 1, CB2= receptor de cannabinoides tipo 2, EC= endocannabinoides, FAAH= amidohidrolasa de ácidos grasos, Ko= knock-out, LONA= lonaprizan, LPS= lipopolisacárido, m- AEA= meta-anandamida, NAPE= N-Acil-fosfatidil-etanolamina, NAPE-PLD= N-Acil-fosfatidil-etanolamina fosfolipasa, D NO= óxido nítrico, NOSi= sintasa inducible de óxido nítrico, P= progesterona, PBMC= células mononucleares de sangre periférica, PR= receptores de progesterona, RE= reabsorción embrionaria, SEC= sistema endocannabinoide, THC= tetrahidrocannabinol, Wt= wild type.

## Introducción, resultados y discusión

El 80% de los abortos en mujeres se produce dentro de las primeras 12 semanas de embarazo, por lo que es común que estas pérdidas pasen clínicamente inadvertidas. De esta manera, la tasa de gestaciones que finalizan en aborto, considerada un 20%, estaría siendo subestimada. Aun así, la pérdida precoz del embarazo es la complicación más frecuente de la gestación, lo que determina que el establecimiento y mantenimiento del mismo es una situación mucho menos exitosa de lo que se podría imaginar. Asimismo, el hecho de que en un alto porcentaje de casos el origen de estas pérdidas sea idiopático, agrava la situación. Si bien las etiologías conocidas más frecuentes son los trastornos a nivel endocrino e inmune, existen muchos casos en los cuales la causa puede no estar caracterizada.

El crecimiento y desarrollo del campo de la reproducción asistida en los últimos años es un claro ejemplo de la necesidad de resolución de esta temática. Hoy en día, miles de parejas se acercan a centros especializados para encontrar una solución al problema del aborto y la infertilidad.

La investigación básica aún no ha podido desentrañar las causas ni los mecanismos fisiopatológicos de las pérdidas embrionarias.

Los factores infecciosos asociados al desencadenamiento del aborto espontáneo representan un capítulo aparte. El mecanismo de interrupción puede dispararse debido a tres posibles focos de infección: endometrial crónica que interfiere con la implantación, infección fetal causante de mortandad fetal o de malformaciones incompatibles con la vida y corioamnionitis.

Las infecciones más conocidas relacionadas con abortos espontáneos son: rubéola, brucelosis, listeriosis, micoplasma, ureaplasma, chlamydia, sífilis, primo infección por herpes genital, citomegalovirus, toxoplasmosis y malaria. Además, las mujeres con VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) sintomáticas presentan mayor incidencia de interrupciones debido a las infecciones concomitantes.

Las endotoxinas bacterianas son reconocidas como agentes causantes de reabsorción embrionaria temprana. Se ha informado que este componente de las bacterias gram-negativas provoca muerte fetal y aborto en animales (Zahl y Bjercknes, 1943) y también se sabe que está implicado en el mecanismo de parto pretérmino en la mujer (Cox y col., 1988).

Durante el embarazo las infecciones del tracto genitourinario son un hecho frecuente, caracterizándose por la presencia de una cantidad significativa de bacterias del grupo de las enterobacterias, que colonizan una parte o la totalidad del tracto reproductivo. El lipopolisacárido (LPS) es el factor de mayor virulencia de las bacterias gram-negativas, las cuales son responsables de aproximadamente el 90% de las infecciones, siendo uno de los factores de riesgo más importantes para la salud fetal. En los últimos años se ha descrito al LPS como un agente abortogénico de gran importancia, siendo de suma relevancia dado el contacto continuo y directo que se tiene con el mismo.

Está extensamente descrito que el LPS induce una marcada respuesta inflamatoria mediada primariamente por la activación de macrófagos, la transcripción de citoquinas inflamatorias como el TNF- $\alpha$  y la liberación de prostanoïdes (Michalek y col., 1980; Michie y col., 1988). En nuestro laboratorio hemos desarrollado un modelo murino de reabsorción embrionaria inducida por LPS (Ogando y col., 2003). El modelo consiste en la administración de una única dosis de LPS por vía intraperitoneal, de 1  $\mu$ g/g de peso, a hembras BALB/c en el día siete de gestación. Dado que la implantación en el ratón es un evento que se produce durante el quinto



día de gestación, este es un modelo de reabsorción embrionaria (RE) post-implantatoria. Sin embargo, puede ser considerado un modelo de RE temprana, ya que la administración de la endotoxina ocurre sólo unas horas después de iniciado el proceso de gastrulación del embrión.

La administración de la toxina produce 100% de reabsorción embrionaria a las 24 h. La reabsorción como tal es un proceso que involucra tanto la destrucción, como la asimilación parcial del tejido. En nuestro modelo observamos que el tratamiento con LPS produce la necrosis total del embrión y de la mayor parte de la decidua. Los restos son expulsados 24 h después, es decir a las 48 h de haberse administrado el LPS. Sin embargo, se observa una zona de la decidua que no ha sido totalmente necrosada y permanece pegada al útero (Ogando y col., 2003).

El LPS también produce efectos sistémicos en las hembras tratadas. Por ejemplo, a las 2 h del tratamiento se observa disminución de la ingesta de alimento, inactividad, postura agachada, piloerección y diarrea. Todos síntomas típicos, que se desarrollan seguidamente a la infección bacteriana o viral aguda y que forman parte del mantenimiento de la homeostasis inflamatoria. Luego de transcurridas las 48 h, el proceso de RE finaliza y la hembra recupera su capacidad gestacional. La RE producida por infección o aborto séptico es un mecanismo de defensa para la madre, de esta forma se interrumpe la preñez y se la preserva para futuras gestaciones. Además, al igual de lo que ocurre en nuestro modelo de RE, el aborto espontáneo en la mujer no está asociado a mortalidad materna.

El hecho de que el LPS produzca reabsorción embrionaria a dosis que no son letales demuestra la elevada sensibilidad de los tejidos reproductivos a este tipo de moléculas proinflamatorias. Nuestro modelo muestra que la unidad feto-placentaria murina es extremadamente sensible al LPS durante la preñez temprana. El tratamiento con la endotoxina en estadios más avanzados de la gestación provoca retardo del crecimiento embrionario y parto prematuro. Dosis veinte veces mayores son necesarias para producir shock séptico en roedores (Karima y col, 1999).

El proceso inflamatorio implica el desarrollo de una respuesta frente a las agresiones del medio (de tipo biológico, químico, por alteraciones vasculares o inmunes) y cuya función primordial es la de eliminar al agente dañino. Si bien una respuesta inflamatoria es esencial para la recuperación

del tejido u órgano afectado, un proceso inflamatorio excesivo o prolongado en el tiempo puede llevar a mayores lesiones que las iniciales y eventualmente comprometer al tejido sano adyacente.

Durante la respuesta inflamatoria se movilizan diferentes efectores y moduladores, así como potentes mediadores inflamatorios e inmunosupresores. Los mismos pueden actuar a nivel sistémico o ser producidos localmente, como por ejemplo la producción simultánea de óxido nítrico (NO) y metabolitos derivados del ácido araquidónico (las prostaglandinas, los tromboxanos, los leucotrienos y las prostaciclinas).

Por otro lado, la administración de aminoguanidina (AG), un inhibidor selectivo de la actividad de la sintasa inducible de óxido nítrico (NOS), revierte completamente la RE inducida por LPS. La inhibición de la síntesis de NO reduce significativamente la fibrinólisis e infiltración del tejido, visualizándose una matriz extracelular mucho menos dañada.

## **El sistema endocannabinoide**

En el año 1964 se aisló el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC), principal compuesto psicoactivo de la planta *Cannabis sativa* (Gaoni y Mechoulam, 1964). Esta molécula es un cannabinoide que ejerce sus efectos vía receptores específicos. Los endocannabinoides (EC) son mediadores lipídicos que incluyen amidas, ésteres y éteres de ácidos grasos de cadena larga poli-insaturada que participan de diferentes procesos biológicos actuando como agonistas endógenos de estos receptores. El sistema endocannabinoide (SEC) es considerado un nuevo sistema de señalización que participa en una gran variedad de eventos fisiológicos. Sus principales componentes son los EC, las enzimas de síntesis y degradación de los mismos, y los receptores específicos (Pagotto y col., 2006). La anandamida o araquidonil-etanolamida (AEA) fue aislada por primera vez en el año 1992, a partir de un extracto lipídico obtenido de cerebro de cerdo (Devane y col., 1992). Luego fue demostrado que esta molécula es un potente agonista de los receptores de cannabinoides tipo 1 (CB1) y tipo 2 (CB2), con un efecto específico, a diferencia de otras amidas y ésteres derivados del ácido araquidónico (Childers y col., 1994; Pinto y col., 1994).

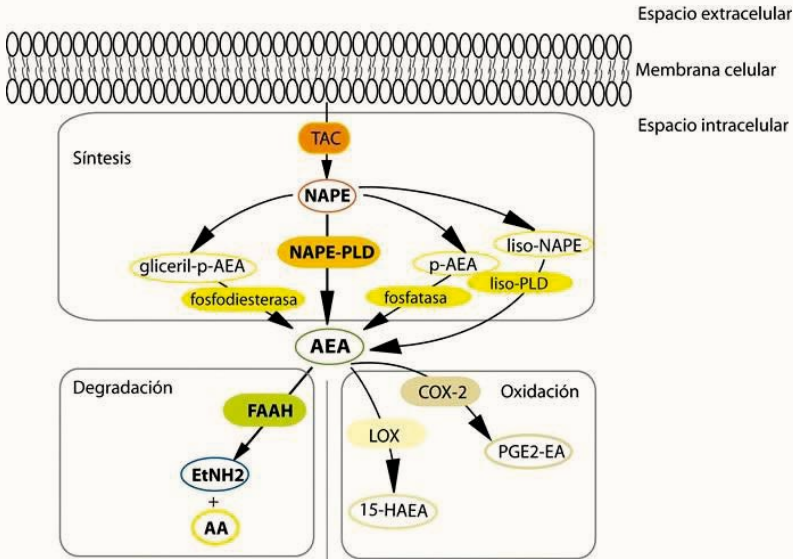


Figura 1. Metabolismo de AEA. Figura modificada de Maccarrone y col. (2010)

Dado que la marihuana es la droga recreativa más utilizada y que entre el 10 y el 20% de las mujeres embarazadas la consumen (Park y col., 2004), se han realizado varios estudios para conocer los efectos del cannabis durante la preñez. En humanos, el consumo de cannabis durante el embarazo ha sido asociado con bajo peso al nacer (Zuckerman y col., 1989), parto prematuro (Fried y col., 1984), restricción del crecimiento intrauterino, presencia de anomalías congénitas y muerte perinatal entre otras patologías (Fergusson y col., 2002). Además, estudios realizados en animales demostraron que el THC causa abortos en monos Rhesus (Asch y Smith, 1986), y produce aumento de muerte intrauterina y pérdida de peso fetal en ratones (Abel y Dintcheff, 1986).

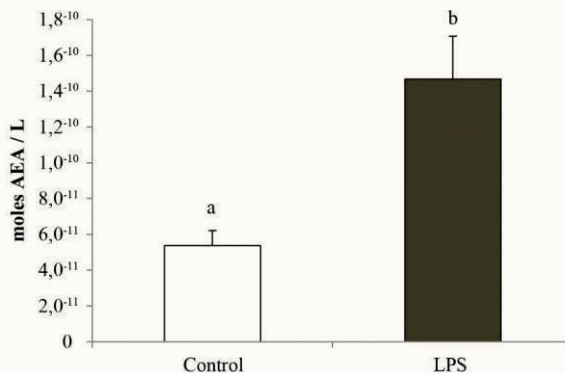
El SEC ha sido de gran interés en las últimas décadas debido a sus múltiples efectos tanto en procesos fisiológicos como patológicos. En particular, se ha postulado que los endocannabinoides tienen una gran relevancia en los eventos reproductivos al actuar como una importante señal de diálogo en la interfase materno-fetal. Como ya se ha mencionado anteriormente, se asocian niveles elevados de AEA en los sitios interimplantatorios con la

inhibición de la proliferación del trofoblasto, mientras que niveles bajos en los sitios implantatorios están asociados con el efecto contrario. Este es un claro ejemplo del efecto dual de la AEA donde diferencias de concentración a nivel local tienen efectos opuestos (Paria y Dey, 2000).

Por otro lado, el papel de los endocannabinoides en la sepsis e inflamación ha sido descrito en diferentes trabajos (Maccarrone y col., 2002). En particular, en linfocitos humanos el LPS aumenta los niveles de AEA disminuyendo la expresión proteica y la actividad de la enzima de degradación (FAAH) (Maccarrone y col., 2001).

Estos antecedentes nos permitieron hipotetizar que el sistema endocannabinoide de las células inmunes infiltrantes y del sitio de implantación participan en los mecanismos involucrados en el desencadenamiento de la reabsorción embrionaria inducida por LPS, cumpliendo la progesterona un papel inmunoprotector en estos procesos.

En nuestro modelo, la reabsorción embrionaria inducida por LPS cursa con un incremento en los niveles plasmáticos de AEA. Esta observación concuerda con hallazgos que muestran que mujeres que sufren abortos recurrentes presentan elevados niveles de AEA en plasma (Taylor y col., 2007) y una disminución en los niveles de actividad de FAAH (la enzima que degrada la AEA) en linfocitos de sangre periférica (Maccarrone y col., 2000). Por otra parte, el grupo de Maccarrone (2002) encontró que tanto



**Figura 2.** Niveles plasmáticos de AEA. Letras diferentes indican una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ).  $n=7$  animales por grupo.

bajos niveles de actividad de FAAH como altas concentraciones de AEA plasmática están asociados a fallas en el embarazo en mujeres que fueron sometidas a fecundación in-vitro. Por lo tanto, nuestro modelo murino de RE inducida por LPS reproduce los cambios en los niveles de AEA que han sido descriptos en humanos y que se asocian a fallas en el desarrollo normal del embarazo.

La relevancia de las alteraciones del sistema cannabinoide endógeno en procesos de aborto recurrente y pérdida del embarazo se ven reforzadas por el hecho de que el  $\Delta 9$ -THC, el principal compuesto psicoactivo de la marihuana, produce aborto y muerte fetal intrauterina en modelos animales (Asch y Smith, 1986). Es decir, los compuestos cannabinomiméticos, tanto endógenos como exógenos, pueden afectar la regulación del embarazo y la sobrevivencia embrionaria y/o fetal.

**Tabla 1.** Tasa de RE en animales tratados con m-AEA.

Tratamiento	% RE
Control	9,13 $\pm$ 0,35
2 dosis m-AEA	11,50 $\pm$ 1,80
3 dosis m-AEA	15,90 $\pm$ 2,38 (*)

Tasa de RE: sitios reabsorbidos en el día 9 de gestación sobre sitios totales multiplicado por 100. \*  $p < 0,05$  (vs. Control).  $n=4$  animales por grupo.

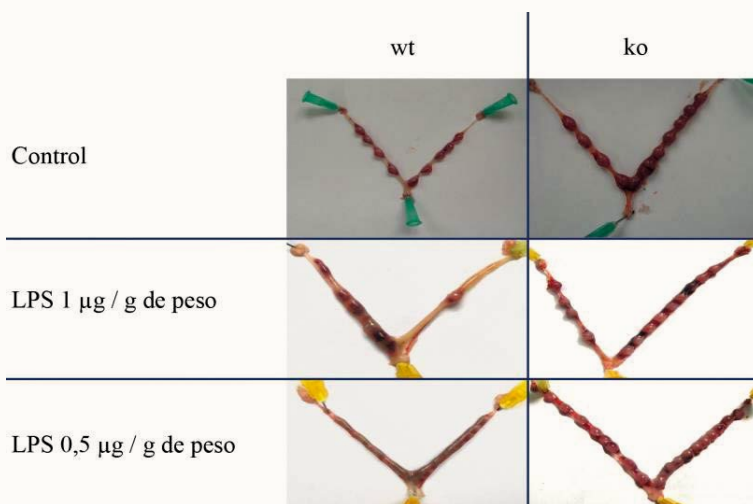
En este sentido, evaluamos si la AEA produce RE en ratones en el día 7 de gestación. Observamos entonces, que además del aumento de los niveles plasmáticos de la AEA inducido por la administración de LPS, el tratamiento con meta-AEA, un análogo no hidrolizable de la AEA, produjo per-se un incremento en la tasa de RE.

Estos resultados demuestran la participación de la AEA en la pérdida temprana de la preñez, ya sea por su inducción por un análogo de

este endocannabinoide como por el aumento de los niveles plasmáticos de AEA observado en nuestro modelo de RE.

Asimismo, trabajos previos in-vitro de nuestro grupo, muestran la participación del receptor CB1 en los mecanismos involucrados en la RE inducida por LPS (Vercelli y col., 2009a; 2009b). Por ello, el paso siguiente fue determinar in vivo empleando animales genéticamente modificados, la participación del receptor CB1 en la RE. Observamos que la tasa de RE de los ratones ko-CB1 tratados con la endotoxina fue menor que la de los ratones silvestres (wt).

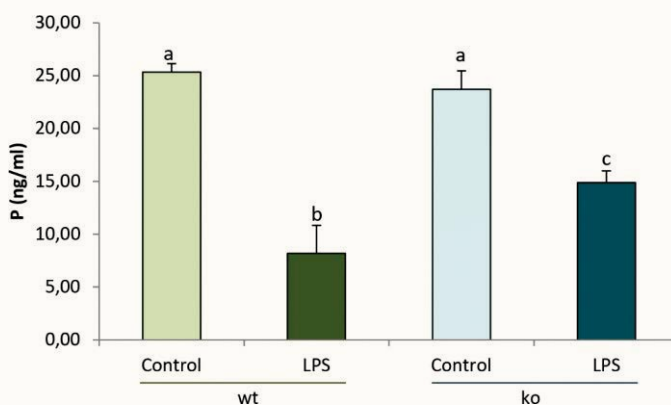
	Wt	Ko-CB1
Control	0,0 ± 0,0 %	0,0 ± 0,0 %
LPS (1 µg/g de peso)	82,0 ± 11,9 % (*)	28,5 ± 3,0 %
LPS (0,5 µg/g de peso)	69,4 ± 22,0 % (*)	3,4 ± 1,4 %



**Figura 3.** Reabsorción embrionaria inducida por LPS en la cepa CD1. Panel superior, tasas de RE en ratones wt y ko-CB1 (%RE: sitios reabsorbidos sobre sitios totales multiplicado por 100 en día 9 de gestación). \*  $p < 0,05$  (wt vs ko). Panel inferior, fotos ilustrativas de los cuernos uterinos, las flechas muestran ejemplos puntuales de sitios reabsorbidos. Los mismos se identifican por su menor tamaño y aspecto hemorrágico. n=5 animales por grupo.

Varios estudios informan que las mujeres abortadoras recurrentes, que muestran un retraso en el desarrollo endometrial, presentan, en la mayoría de los casos, menores niveles de progesterona (P) en suero (Babalioglu y col., 1996; Li y col., 2002). Por otro lado, diferentes trabajos informan que menores niveles plasmáticos de esta hormona están asociados al desarrollo de infecciones en mujeres abortadoras y en animales de experimentación tratados con LPS o con la bacteria entera (Fidel y col., 1998; Hirsch y Mühle, 2002). Particularmente, en nuestro modelo demostramos previamente que el tratamiento con LPS disminuye significativamente los niveles de P plasmática en los ratones preñados y que, si se suplementa a estos ratones con la hormona, se revierte el efecto de la endotoxina (Aisemberg y col., 2013).

Asimismo, la P puede también modular al sistema endocannabinoide (Gorzalka y Dang, 2012). En particular, el grupo de Maccarrone (2003; 2004) mostró que la P incrementa la expresión y actividad de la FAAH en células T y en una línea celular derivada de un linfoma (U937). Se ha informado también que en útero de ratón la P disminuye la actividad de la FAAH (Maccarrone y col., 2000). Teniendo en cuenta estos antecedentes, nos planteamos estudiar si las alteraciones en los niveles de P observados en nuestro modelo de RE también ocurren en los ratones que carecen del receptor CB1.



**Figura 4.** Niveles séricos de progesterona en ratones ko-CB1. Letras diferentes indican una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ).  $n=8$  animales por grupo.

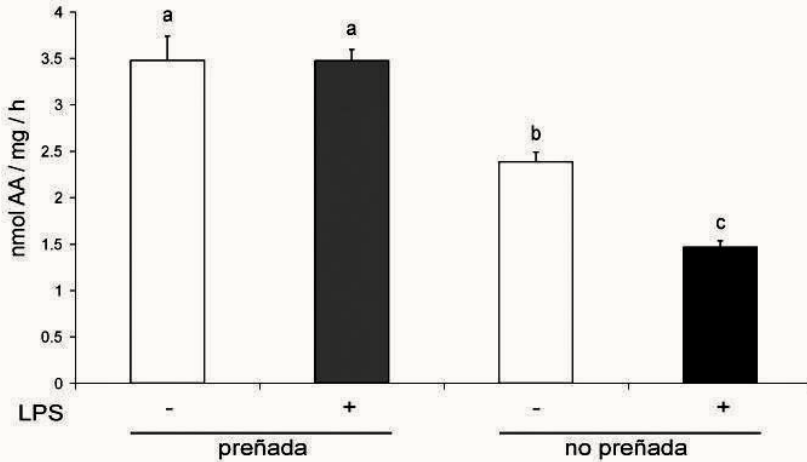
En este sentido, la administración de LPS a ratones wt y ko-CB1 disminuyó la concentración plasmática de P en ambos grupos. Sin embargo, esta merma en los niveles plasmáticos fue menor en los ratones ko-CB1. Debido al papel fundamental de la P tanto para el establecimiento como el mantenimiento del embarazo (Halasz y Szekeres-Bartho, 2013), que el descenso de los niveles de P plasmática inducido por el LPS en ratones ko-CB1 sea menos pronunciado podría explicar la menor tasa de RE observada en estos ratones comparados con los wt. Se sabe que, en roedores, antes del parto a término, se produce un descenso en los niveles de P plasmática que desencadena cambios en el útero y en el cérvix que son parte del inicio del parto (Condon y col., 2006; Mahendroo y col., 1999). Por lo tanto, en nuestro modelo de RE inducida por LPS la ausencia del CB1, al reducir la magnitud del descenso de los niveles de P, podría contribuir tanto directa como indirectamente a una menor tasa de RE.

Se ha descrito que el tratamiento con LPS produce un aumento de la infiltración leucocitaria en diferentes tejidos. En nuestro modelo de RE inducida por LPS, Ogando y col. (2003) observaron una mayor infiltración leucocitaria en útero y decidua de ratones preñados expuestos a la endotoxina, que disminuye con el tratamiento con inhibidores de la NOSi.

Por otro lado, se ha demostrado la presencia del SEC en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas (Bioque y col., 2013) y que las PBMC constituyen una población heterogénea de distintos tipos celulares que tienen un papel clave en la infiltración leucocitaria de los tejidos ante una inflamación. Nos preguntamos entonces si el SEC de las PBMC participa de la RE inducida por el LPS. Para intentar contestar esta pregunta llevamos a cabo diversos diseños experimentales. En primer lugar, caracterizamos el SEC en PBMC de ratón, demostrando la presencia de las enzimas de síntesis (NAPE-PLD) y degradación (FAAH) de la AEA, y de los receptores CB1 y CB2, corroborando que estas células presentan el SEC tal como fue descrito por otros autores en células PBMC humanas (Bioque y col., 2013).

Dado que se ha informado que el LPS in-vitro disminuye la actividad de la FAAH y aumenta los niveles de AEA en linfocitos periféricos de mujeres (Maccarrone y col. 2001), desafiamos a ratones no preñados con la endotoxina durante 6 h para evaluar posibles cambios en el SEC de las PBMC.

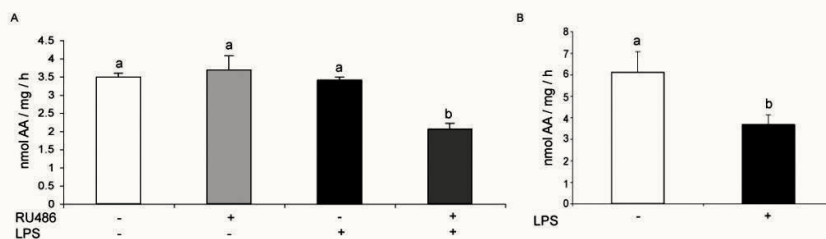




**Figura 5.** Actividad de FAAH en PBMC de hembras preñadas y no preñadas, control y tratadas con LPS (6 h). Letras diferentes indican una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ).  $n=5$  animales por grupo.

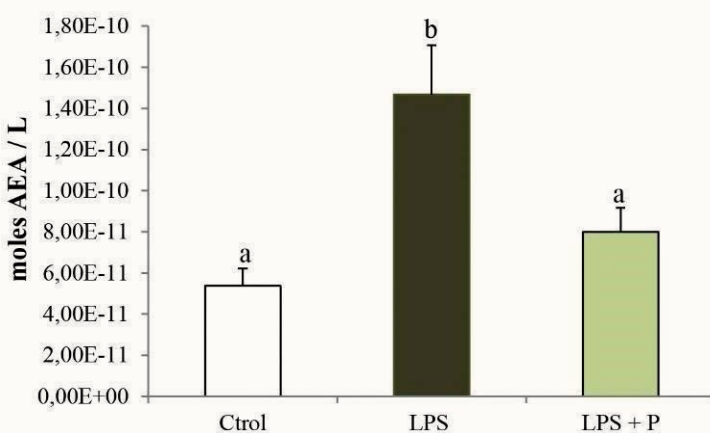
Cuando observamos la actividad enzimática y los niveles proteicos de la FAAH en las PBMC, encontramos una disminución en ambos parámetros en los animales tratados con LPS. Por otra parte, cuando se determinaron los niveles basales de la actividad de FAAH en las PBMC provenientes de ratones preñados, se encontró que ésta era mayor comparada con las PMBC proveniente de ratones no preñados. En contraste con lo observado en las PBMC de ratones no preñados, cuando desafiamos con LPS por el mismo tiempo a ratones preñados, no se observó una disminución en la actividad de FAAH. Esta respuesta diferenciada a la endotoxina entre las células provenientes de animales preñados y no preñados podría explicarse por los diferentes niveles de P que se observan entre ellos, ya que son 10 veces mayores en animales preñados.

Estudiamos entonces si la administración de un antagonista de los receptores de P, el RU486, a animales preñados podría alterar la respuesta al LPS, observando que al bloquear los receptores de la hormona los niveles y la actividad de la FAAH de las PBMC disminuyeron por acción de la endotoxina.



**Figura 6.** Actividad de FAAH en PBMC de ratones preñados. A.- PBMC de ratones tratados 6 h con LPS y RU486. B.- PBMC de ratones tratados 12 h con LPS. Letras diferentes indican una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ).  $n=5$  animales por grupo.

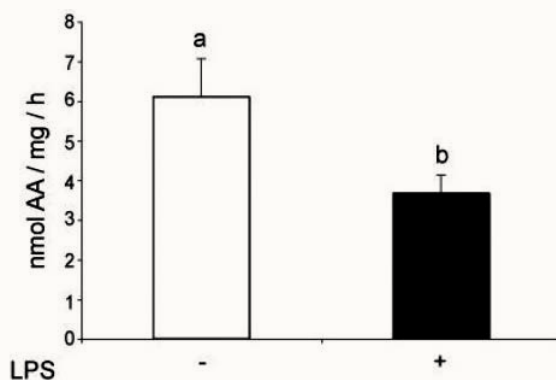
Como ya se mencionó, en los ratones no preñados los niveles séricos de P son bajos en comparación con sus niveles durante la preñez. Por ello, estudiamos si en estos animales el efecto del LPS sobre la actividad de FAAH podía ser revertido por la administración de P. Los resultados muestran que esta hormona bloqueó el efecto del LPS sobre la actividad de la enzima que metaboliza AEA, reforzando nuestra hipótesis del papel protector de la P frente al LPS.



**Figura 7.** Niveles plasmáticos AEA. Letras diferentes indican una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ).  $n=7$  animales por grupo.

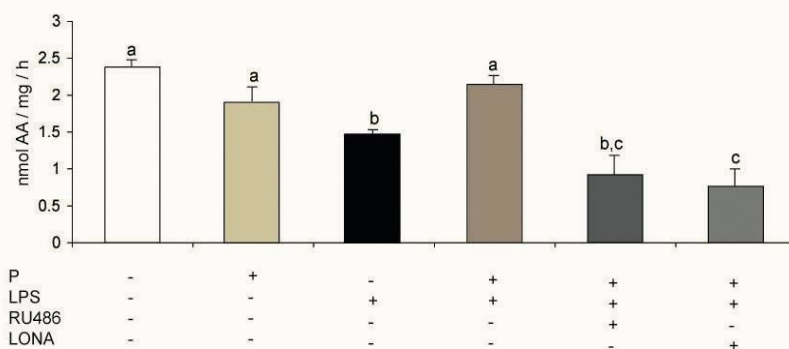
Diversos trabajos muestran que la enzima FAAH de células inmunes y neuronas humanas es modulada por la P a través de sus receptores, activando el factor de transcripción Ikaros (Maccarrone y col., 2004), al igual que en nuestros resultados donde al antagonizar los receptores de P se impidió que esta hormona revirtiera el efecto del LPS sobre la actividad de FAAH. Tomando estos datos en conjunto, hipotetizamos que la P actuaría como agente protector frente a los efectos del LPS sobre la actividad de FAAH.

Como ya se mencionó, el LPS también modula los niveles plasmáticos de P. Aisemberg y col. (2013) mostraron que a las 6 h del tratamiento con LPS se produce una disminución del 10% en los niveles plasmáticos de P en ratones preñados y que, cuando se extiende el tratamiento con LPS a 12 h la disminución es del 60%. Una drástica disminución en los niveles de P podría ser la causa de la pérdida de los efectos protectores de esta hormona, permitiendo que el LPS induzca un marcado aumento de varios marcadores inflamatorios, como el NO y/o las prostaglandinas (Ogando y col., 2003; Aisemberg y col., 2007), que en nuestro modelo se observa tanto en útero como en decidua.



**Figura 8.** Actividad de FAAH en PBMC de ratones preñados tratados 12 h con LPS. Letras diferentes indican una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ).  $n=5$  animales por grupo.

Como señalamos, cuando evaluamos la actividad de la FAAH en PBMC de animales preñados seis horas después de la administración de LPS, donde los niveles de P sólo han disminuido un 10%, no se encontró efecto de la endotoxina. Sin embargo, a las 12 h del tratamiento con LPS observamos que la actividad de la FAAH disminuye en las PBMC de ratones preñados, concomitantemente con la pronunciada caída en los niveles de P, descrita previamente (Aisemberg y col., 2013).

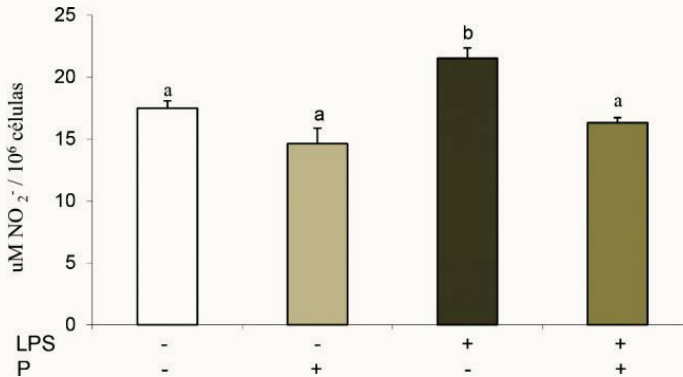


**Figura 9.** Actividad de FAAH en animales no preñados. Letras diferentes indican una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ).  $n=4$  animales por grupo.

Paralelamente, y en concordancia con la disminución en la actividad de FAAH, encontramos un aumento de los niveles de AEA en el plasma de ratones preñados inducido por LPS, mientras que el suplemento con P inhibe este aumento. Como indicamos anteriormente, a fin de dilucidar el mecanismo por el cual actúa la P, se administró un antagonista de los receptores de esta hormona, el RU486, a ratones no preñados y observamos que la P perdió su efecto sobre la actividad de la FAAH de las PBMC de animales tratados con LPS. Dado que se ha descrito que RU486 es no sólo antagonista de los receptores de progesterona (PR) sino también de los receptores de glucocorticoides (GR) (Besedovsky y col., 2014) decidimos utilizar el lonaprizan (LONA), un potente antagonista de los PR aproximadamente 10 veces más selectivo que el RU486 (Afhüppe y col.,

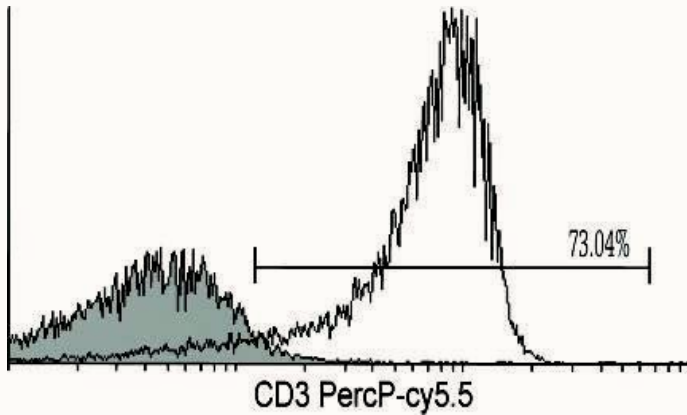
2010). El efecto protector de la P sobre la disminución de la actividad de FAAH inducida por LPS fue inhibido también por el tratamiento con este antagonista, sugiriendo que en este caso la hormona actúa a través de sus propios receptores nucleares.

Por otro lado, en nuestro modelo de RE inducida por LPS se observa un aumento de los niveles de NO tanto en decidua como en útero alcanzando un máximo a las 6 h post-inyección (Ogando y col., 2003) y la administración de un inhibidor selectivo de la NOSi (Aminoguanidina, AG) revierte la RE inducida por LPS. Por la técnica de inmunohistoquímica, Ogando y col. (2003) observaron infiltrados deciduales de macrófagos y granulocitos que expresan NOSi y CD14 (parte del complejo proteico que funciona como receptor del LPS).



**Figura 10.** Producción de nitratos y nitritos en PBMC de ratones no preñados. Letras diferentes indican una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ).  $n=5$  animales por grupo.

En concordancia con nuestros resultados previos hemos observado que el LPS también incrementa la liberación de NO producido por las PBMC. Dado el papel inmunomodulador de la P, se analizó si esta hormona pudiese inhibir el incremento de la producción de NO inducido por la endotoxina. Se observó que el tratamiento con P previno el efecto de la endotoxina sobre la producción de NO.



**Figura 11.** Citometría de flujo representativa de células CD3+. n=4 animales por grupo.

Determinamos que los linfocitos T son la población mayoritaria (73%) de las PBMC en nuestro modelo. En humanos, los abortos tempranos se asocian con bajos niveles de actividad y de expresión de FAAH en estas células maternas y con un incremento de los niveles de AEA en sangre (Maccarrone y col., 2002) hecho que también ocurre en nuestro modelo. Además, en linfocitos humanos, la P incrementa los niveles de FAAH, pero no de NAPE-PLD, ni del transportador de AEA (ATM) ni de los receptores CBs, reduciendo los niveles de AEA contenidos en esas células (Maccarrone y col., 2000; 2001).

Asimismo, dado que en las PBMC murinas no había sido demostrada claramente la presencia de los PR nucleares, se aislaron células T de la población total de PBMC y se analizó la presencia de los PR, observándose que los linfocitos T (CD3+) expresan estos receptores. Estos resultados sugieren que los linfocitos T tienen la maquinaria necesaria para responder a la P a través de sus receptores nucleares.

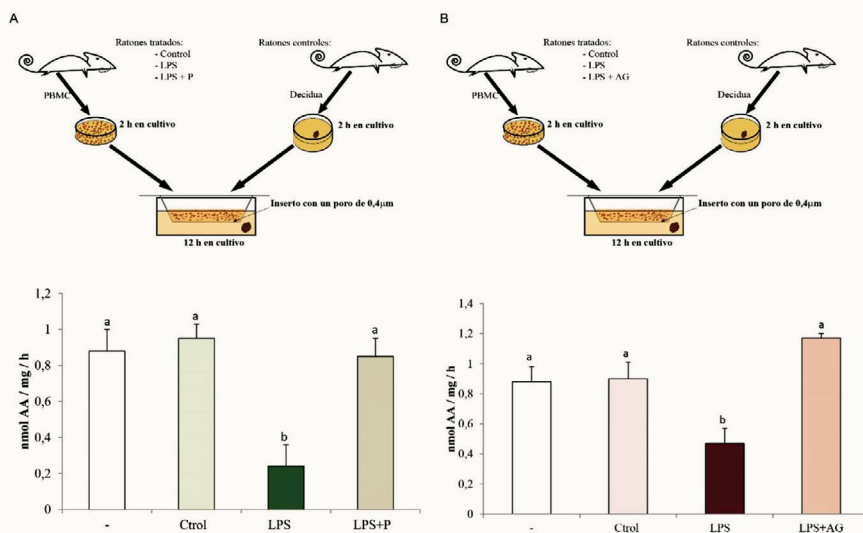
Corroborando los hallazgos de Ogando y col. (2003) en ratones de la cepa BALB/c, la administración de LPS a ratones de la cepa CD1 también produjo un incremento en la infiltración de linfocitos en los sitios de implantación. Sin embargo, este incremento en la infiltración linfocitaria inducida por el tratamiento con LPS no se observó en los ratones

genéticamente modificados que carecen del receptor CB1 (ko-CB1). Estos resultados concuerdan con los de Marquart y col. (2010), quienes muestran que la inactivación de los receptores CB1 disminuye la infiltración de linfocitos T en la piel lesionada, y que, por el contrario, la utilización de un agonista para estos receptores promueve la infiltración de linfocitos T. La ausencia de infiltración leucocitaria en los animales ko-CB1 podría también contribuir a la baja RE observada en estos animales.

También hemos observado en la cepa CD1 que el LPS in-vivo aumenta la producción de NO por la decidua como ya se había descrito en la cepa BALB/c (Ogando, 2003). Cuando estudiamos la síntesis de NO en deciduas provenientes de animales ko-CB1 encontramos que la endotoxina no la modifica, confirmando estudios previos in-vitro de Vercelli y col (2009a), que mostraban el bloqueo del aumento inducido por LPS de la producción de NO por un antagonista del receptor CB1. De igual forma, Maccarrone y col. (2000) han informado que la activación de los receptores CB1 por AEA provoca una estimulación de la actividad y expresión de la NOSi de las células endoteliales de la vena umbilical humanas (HUVEC).

Si bien muchos de los mecanismos estudiados en la decidua durante el tratamiento con LPS son similares tanto in-vitro (Vercelli y col., 2009a) como in-vivo (Ogando y col., 2003) (como por ejemplo el aumento de la producción de NO, prostaglandinas, incremento del daño tisular, entre otros) no ocurre lo mismo con la actividad de FAAH. Así, Vercelli y col. (2009a) mostraron que el tratamiento in-vitro de deciduas con LPS aumenta la actividad de FAAH mientras que los resultados in-vivo, al tratar a los ratones con la endotoxina, mostraron una disminución de la actividad de dicha enzima. En nuestro modelo, los resultados obtenidos con la administración de LPS son coherentes con el aumento encontrado de los niveles plasmáticos de AEA, ya que una menor metabolización del endocannabinoide tendría como resultado una concentración mayor del mismo si su síntesis no está afectada (como se observó al evaluar los niveles proteicos de NAPE-PLD, enzima de síntesis).

La diferencia entre los resultados in-vitro e in-vivo podría adjudicarse a la contribución del infiltrado leucocitario inducido por el LPS en la decidua de ratones tratados con la endotoxina, situación que no ocurre



**Figura 12.** Actividad de FAAH de deciduas co-cultivadas con PBMC. A.- PBMC de ratones tratados 6 h con LPS y P. B.- PBMC de ratones tratados 6 h con LPS y AG. Letras diferentes indican una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ).  $n=6$  animales por grupo.

en el modelo in-vitro, donde la decidua aislada es expuesta al LPS. Para corroborar esta hipótesis nos propusimos realizar co-cultivos mediante un sistema de insertos en el cual deciduas de animales controles se incuban con PBMC provenientes de animales sometidos a diferentes tratamientos, separados por una membrana que sólo deja pasar factores solubles. Cuando las deciduas se co-cultivaron con PBMC provenientes de ratones preñados tratados con LPS durante 12 h, estas células indujeron una disminución de la actividad de FAAH decidual. Como se describió anteriormente, la P cumple diferentes papeles inmunomoduladores y, de acuerdo a nuestras propias observaciones, es capaz de modular tanto la actividad de la enzima FAAH como al sistema nitrérgico. Por ello, decidimos estudiar si suplementando a los ratones con P se contrarrestaban los efectos de la endotoxina en este modelo de co-cultivos. Efectivamente, las PBMC provenientes de ratones desafiados con LPS y co- tratados con P no produjeron el mismo efecto sobre la FAAH decidual que las PBMC provenientes de



ratones tratados con LPS, poniéndose en evidencia nuevamente el papel inmunomodulador y antiinflamatorio de esta hormona.

Teniendo en cuenta que en el sistema de insertos elegido solamente pueden pasar de una cámara a la otra factores solubles, sumado al papel central que tiene el NO en nuestro modelo de RE (Ogando y col., 2003; Vercelli y col., 2009a; 2009b), a los numerosos trabajos que relacionan al sistema endocannabinoide con el sistema nitrérgico (Cella y col., 2008; Vercelli y col., 2009b) y a los resultados previamente descriptos en los que el LPS induce un aumento tanto de los niveles de NO como de la expresión de NOSi en PBMC de ratones no preñados, se analizó si el NO podría ser uno de los factores solubles que, al ser liberados por las PBMC, modulaban la actividad de la FAAH decidual. Al analizar la producción de NO, no solo se observó un incremento en la liberación de NO por parte de las PBMC al tratar los animales preñados con LPS, sino que el tratamiento con P abolió el efecto de la endotoxina. Dado que en nuestro modelo de RE el incremento de los niveles de NO tanto en útero como en decidua (Aisemberg y col., 2007) es producto de la NOSi (Ogando y col., 2003), se trataron los animales con aminoguanidina (AG), un inhibidor de la NOSi en presencia o ausencia de LPS. La administración de AG a los animales que recibieron LPS bloqueó la capacidad de las PBMC de inducir una disminución de la actividad de la FAAH decidual. Conjuntamente, estos resultados nos sugieren que el LPS, mediante un aumento de la expresión de la NOSi en las PBMC, produce un incremento en los niveles de NO liberado, y este mediador sería el factor soluble que modularía la actividad de la FAAH decidual.

Todos los procedimientos realizados en este trabajo fueron aprobados por Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Medicina (Universidad de Buenos Aires) (CD N° 900/2016), y se realizaron de acuerdo con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (NIH).

## Conclusiones

En conjunto, los resultados presentados contribuyen a una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos por los cuales el sistema endocannabinoide, tanto de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) como de la decidua, participa en el desencadenamiento de la reabsorción embrionaria y del fundamental papel protector de la progesterona en la reversión de este proceso.

## Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y por el Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica (FONCyT). Agradecemos a Daniel González y Marcela Márquez por el cuidado de los animales de experimentación.

## Referencias

- Abel EL, Dintcheff BA. Increased marihuana-induced fetotoxicity by a low dose of concomitant alcohol administration. *J. Stud. Alcohol.* 1986; 47(5):440-3.
- Afhüppe W, Beekman JM, Otto C, Korr D, Hoffmann J, Fuhrmann U, Möller C. In vitro characterization of ZK 230211--A type III progesterone receptor antagonist with enhanced antiproliferative properties. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2010; 119(1- 2):45-55.
- Aisemberg J, Vercelli C, Billi S, Ribeiro ML, Ogando D, Meiss R, McCann SM, Rettori V, Franchi AM. Nitric oxide mediates prostaglandins' deleterious effect on Lipopolysaccharide-triggered murine fetal resorption. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(18):7534-9.
- Aisemberg J, Vercelli CA, Bariani MV, Billi SC, Wolfson ML, Franchi AM. Progesterone is essential for protecting against LPS-induced pregnancy loss. LIF as a potential mediator of the anti-inflammatory effect of progesterone. *PLoS One.* 2013; 8(2):e56161.

- Asch RH, Smith CG. Effects of delta 9-THC, the principal psychoactive component of marijuana, during pregnancy in the rhesus monkey. *J. Reprod. Med.* 1986; 31(12):1071-81.
- Babalioğlu R, Varol FG, İlhan R, Yalçın O, Cizmecioglu F. Progesterone profiles in luteal- phase defects associated with recurrent spontaneous abortions. *J Assist Reprod Genet.* 1996; 13(4):306-9.
- Besedovsky L, Born J, Lange T. Endogenous glucocorticoid receptor signaling drives rhythmic changes in human T-cell subset numbers and the expression of the chemokine receptor CXCR4. *FASEB J.* 2014; 28(1):67-75.
- Bioque M, García-Bueno B, Macdowell KS, Meseguer A, Saiz PA, Parellada M, Gonzalez- Pinto A, Rodriguez-Jimenez R, Lobo A, Leza JC, Bernardo M; FLAMM-PEPs study—Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental. Peripheral endocannabinoid system dysregulation in first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 2013; 38(13):2568-77.
- Cella M, Leguizamón GF, Sordelli M, Cervini M, Guadagnoli T, Ribeiro ML, Franchi AM y Farina MG. Dual effect of anandamide on rat placenta nitric oxide synthesis. *Placenta.* 2008; 29(8):699-707.
- Childers SR, Sexton T, Roy MB. Effects of anandamide on cannabinoid receptors in rat brain membranes. *Biochem Pharmacol.* 1994; 47(4):711-5.
- Condon JC, Hardy DB, Kovacic K, Mendelson CR. Up-regulation of the progesterone receptor (PR)-C isoform in laboring myometrium by activation of nuclear factor- $\kappa$ B may contribute to the onset of labor through inhibition of PR function. *Mol. Endocrinol.* 2006; 20(4):764-75.
- Cox SM, MacDonald PC, Casey ML. Assay of bacterial endotoxin (lipopolysaccharide) in human amniotic fluid: potential usefulness in diagnosis and management of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159(1):99-106.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A y Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992; 258(5090):1946- 1949.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Northstone K; ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Maternal use of cannabis and pregnancy outcome. *BJOG.* 2002; 109(1):21-7.
- Fidel PI Jr, Romero R, Maymon E, Hertelendy F. Bacteria-induced or bacterial product- induced preterm parturition in mice and rabbits is preceded by a

- significant fall in serum progesterone concentrations. *J. Matern. Fetal. Med.* 1998; 7(5):222-6.
- Fried PA, Watkinson B, Willan A. Marijuana use during pregnancy and decreased length of gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984; 150(1):23-7.
- Gaoni R and Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 1964; 86: 1646-47.
- Gorzalka BB, Dang SS. Minireview: Endocannabinoids and gonadal hormones: bidirectional interactions in physiology and behavior. *Endocrinology.* 2012;153(3):1016-24.
- Halasz M y Szekeres-Bartho J. The role of progesterone in implantation and trophoblast invasion. *J. Reprod. Immunol.* 2013; 97(1):43-50.
- Hirsch E, Muhle R. Intrauterine bacterial inoculation induces labor in the mouse by mechanisms other than progesterone withdrawal. *Biol Reprod.* 2002; 67(4):1337-41.
- Karima R, Matsumoto S, Higashi H, Matsushima K. The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure. *Mol. Med. Today.* 1999; 5(3):123-32.
- Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum. Reprod. Update.* 2002; 8(5):463-81.
- Maccarrone M, Bari M, Battista N, Finazzi-Agrò A. Endocannabinoid degradation, endotoxic shock and inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2002; 1(1):53-63.
- Maccarrone M, Bari M, Di Rienzo M, Finazzi-Agrò A, Rossi A. Progesterone activates fatty acid amide hydrolase (FAAH) promoter in human T lymphocytes through the transcription factor Ikaros. Evidence for a synergistic effect of leptin. *J Biol Chem.* 2003; 278(35):32726-32.
- Maccarrone M, Bari M, Lorenzon T, Bisogno T, Di Marzo V, Finazzi-Agrò A. Anandamide uptake by human endothelial cells and its regulation by nitric oxide. *J Biol Chem.* 2000; 275(18):13484-92.
- Maccarrone M, Bisogno T, Valensise H, Lazzarin N, Fezza F, Manna C, Di Marzo V, Finazzi-Agrò A. Low fatty acid amide hydrolase and high anandamide levels are associated with failure to achieve an ongoing pregnancy after IVF and embryo transfer. *Mol. Hum. Reprod.* 2002; 8(2):188-95.
- Maccarrone M, De Felici M, Bari M, Klinger F, Siracusa G, Finazzi-Agrò A. Down-regulation of anandamide hydrolase in mouse uterus by sex hormones. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267(10):2991-7.

- Maccarrone M, De Petrocellis L, Bari M, Fezza F, Salvati S, Di Marzo V, Finazzi-Agrò A. Lipopolysaccharide downregulates fatty acid amide hydrolase expression and increases anandamide levels in human peripheral lymphocytes. *Arch. Biochem. Biophys.* 2001; 393(2):321-8.
- Maccarrone M, Gasperi V, Fezza F, Finazzi-Agrò A, Rossi A. Differential regulation of fatty acid amide hydrolase promoter in human immune cells and neuronal cells by leptin and progesterone. *Eur. J. Biochem.* 2004; 271(23-24):4666-76.
- Maccarrone M, Valensise H, Bari M, Lazzarin N, Romanini C, Finazzi-Agrò A. Relation between decreased anandamide hydrolase concentrations in human lymphocytes and miscarriage. *Lancet.* 2000; 355(9212):1326-9.
- Mahendroo MS, Porter A, Russell DW, Word RA. The parturition defect in steroid 5alpha-reductase type 1 knockout mice is due to impaired cervical ripening. *Mol. Endocrinol.* 1999; 13(6):981-92.
- Marquart S, Zerr P, Akhmetshina A, Palumbo K, Reich N, Tomcik M, Horn A, Dees C, Engel M, Zwerina J, Distler O, Schett G, Distler JH. Inactivation of the cannabinoid receptor CB1 prevents leukocyte infiltration and experimental fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(11):3467-76.
- Michalek SM, Kiyono H, Babb JL y McGhee JR. Inheritance of LPS nonresponsiveness and elevated splenic IgA immune responses in mice orally immunized with heterologous erythrocytes. *J Immunol.* 1980; 125(5):2220- 2224.
- Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM y Wilmore DW. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med.* 1988; 318(23):1481-1486.
- Ogando DG, Paz D, Cell M., Franchi AM. The fundamental role of increased production of nitric oxide in lipopolysaccharide-induced embryonic resorption in mice. *Reproduction* 2003; 125:95-110.
- Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr. Rev.* 2006; 27(1):73-100.
- Paria BC y Dey SK. Ligand-receptor signalling with endocannabinoids in preimplantation embryo development and implantation. 2000. *Chem Phys Lipids.* 108(1-20)211-20.
- Park B, McPartland JM, Glass M. Cannabis, cannabinoids and reproduction. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2004; 70(2):189-97.

- Pinto JC, Potié F, Rice KC, Boring D, Johnson MR, Evans DM, Wilken GH, Cantrell CH, Howlett AC. Cannabinoid receptor binding and agonist activity of amides and esters of arachidonic acid. *Mol. Pharmacol.* 1994; 46(3):516-22.
- Taylor AH, Ang C, Bell SC, Konje JC. The role of the endocannabinoid system in gametogenesis, implantation and early pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2007; 13(5):501-13.
- Vercelli CA, Aisemberg J, Billi S, Wolfson ML, Franchi AM. Endocannabinoid system and nitric oxide are involved in the deleterious effects of lipopolysaccharide on murine decidua. *Placenta.* 2009a; 30(7):579-84.
- Vercelli, C.A., Aisemberg, J, Billi, S., Cervini, M., Ribeiro, M.L., Farina, M., Franchi, A.M. Anandamide regulates lipopolysaccharide-induced nitric oxide synthesis and tissue damage in the murine uterus. *Reprod BioMed Online* 2009b; 18:824-831.
- Zahl, P. A. and Bjercknes, C. Induction of decidua-placental hemorrhage in mice by the endotoxins of certain gram-negative bacteria. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1941; 54: 329–332.
- Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, Parker S, Vinci R, Aboagye K, Fried LE, *et al.* Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320(12):762-8.

## Capítulo 8

# Salud mental e interrupción legal del embarazo: resultados de un estudio exploratorio en la Ciudad de México

*Luciana Ramos-Lira • Karla Flores Celis • Midiam Moreno López • María Teresa Saltijeral • Catalina González-Forteza • Raffaella Schiavon • María Elena Collado • Olivia Ortiz*

Correo-e (e-mail): ramosl@imp.edu.mx

**Resumen:** El objetivo de este estudio es examinar la asociación entre varios factores relevantes reportados en la literatura y la presencia de síntomas depresivos elevados en mujeres que realizaron un aborto legal inducido. Se realizó un estudio con un diseño transversal retrospectivo en el que participaron 114 mujeres que asistieron a una cita de seguimiento después de realizar una Interrupción Legal del Embarazo con medicamentos en un Centro de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México. Los datos fueron recolectados a través de un instrumento estructurado aplicado previo consentimiento informado. El 73.7% de las mujeres no presentaron sintomatología depresiva alta. El modelo de regresión logística múltiple en el que se ingresaron todas las variables ( $p = 0.001$ ,  $r^2 = 0.39$ ) indicó que las mujeres que no tienen pareja (Odds Ratio = 10.87, Intervalo de Confianza = 1.11-106.63) y aquellas que tomaron la decisión de abortar con otra persona (Odds Ratio = 9.45, Intervalos de Confianza = 1.72-51.83) tienen un mayor riesgo de presentar síntomas depresivos elevados. De manera similar, las mujeres que perciben un nivel más alto de estigma tienen un 46% más de probabilidades de presentar sintomatología depresiva (Intervalo de Confianza = 1.18-1.8). Se discuten las implicaciones de estos hallazgos, incluida la importancia del estigma asociado con el aborto, que demostró ser el factor asociado más estable.

**Palabras clave:** Interrupción Legal del Embarazo, salud mental, sintomatología depresiva

**Abstract:** The aim of this study is to examine the association between several relevant factors reported in the literature and the presence of elevated depressive symptoms in women who performed a legal induced abortion. A study was carried out with a retrospective cross-sectional design; 114 women attended a follow-up appointment after conducting a Legal Interruption of Pregnancy with medication at a Center of the Ministry of Health of Mexico City. Data were collected through a structured instrument applied with prior informed consent. 73.7% of the women did not present high depressive symptomatology. The multiple logistic regression model in which all the variables were entered ( $P=0.001$ ,  $r^2=0.39$ ) indicated that women who do not have a partner (Odds Ratio = 10.87, Confidence Interval = 1.11-106.63) and those who made the decision to abort with another person (Odds Ratio = 9.45, Confidence Interval = 1.72-51.83) have a higher risk of presenting high depressive symptoms. Similarly, women who perceive a higher level of stigma are 46% more likely to present depressive symptomatology (Confidence Interval = 1.18-1.8). The implications of these findings are discussed, including the importance of the stigma associated with abortion, which proved to be the most stable associated factor.

**Keywords:** Legal Interruption of Pregnancy, mental health, depressive symptomatology

<b>Abreviaciones:</b> ILE= Interrupción Legal del Embarazo
--

## Introducción

América Latina es la región con las tasas más elevadas de abortos inducidos; mientras que anualmente se produjeron 35 abortos en el mundo por cada 1000 mujeres de 15 a 44 años entre 2010 y 2014, en esta región ocurrieron 44. Alrededor del 25% de los embarazos terminaron en aborto en dicho lapso a nivel mundial, porcentaje que se eleva a 32% en América



Latina. (Sedgh *et al.*, 2016). De hecho, las tasas de aborto han disminuido significativamente en el mundo desarrollado, pero no en el mundo en desarrollo. Esta situación es de llamar la atención, considerando que en estas regiones muchos países tienen legislaciones altamente restrictivas para interrumpir un embarazo. De los ocho países del mundo en los que el acceso al aborto está totalmente prohibido, seis pertenecen a América Latina: El Salvador, Haití, Honduras, Nicaragua, República Dominicana y Surinam.

La tasa anual de abortos inducidos en México es de 34 por cada mil mujeres en edad reproductiva (Singh *et al.*, 2018) aunque dadas las diferencias en los marcos legales, no se puede asegurar la veracidad de este dato. Sin embargo, es importante enfatizar que muchas mujeres que no desean llevar a término un embarazo por el motivo que sea, lo interrumpen aun cuando sea considerado un delito e incluso pudieran llegar a ir a prisión por realizarlo. Además del riesgo de ser encarceladas, otro de los efectos más graves de la criminalización del aborto es que lleva a que las mujeres con menos recursos económicos y sociales realicen procedimientos clandestinos e inseguros (Hernández-Rosete & Hipólito, 2018; Sieder *et al.*, 2019).

A nivel mundial, se estima que los abortos más inseguros, es decir, los realizados por proveedores no capacitados o que son autoinducidos sin usar misoprostol, representan una proporción mucho mayor entre las mujeres pobres y rurales (62% y 55%) que entre las mujeres no pobres y urbanas (36% y 38%). Esta inequidad se intensifica cuando se considera el acceso a la atención post-aborto, porque las mujeres más desfavorecidas que pueden pagar el tratamiento de las complicaciones del aborto inseguro son las más propensas a desarrollar complicaciones y a necesitar atención (Singh *et al.*, 2018).

Hernández-Rosete & Hipólito (2018) señalan que incluso en circunstancias como las de la Ciudad de México donde la interrupción del embarazo es legal, existen creencias que inhiben el ejercicio de este derecho, pues se le sigue atribuyendo una fuerte sanción moral. Todo ello puede hacer que las mujeres que deciden realizar un aborto, aun cuando tengan la posibilidad de ejercer legal y libremente este derecho, lleguen a sentirse afectadas en su salud mental.

Desde los años 90 la investigación internacional ha mostrado que un aborto inducido por sí mismo no necesariamente conlleva problemas de

salud mental y de hecho, se ha evidenciado que algunos estudios que reportan este resultado presentan serios problemas metodológicos (Adler *et al.*, 1990, Vignetta *et al.*, 2008; Major *et al.*, 2009; Robinson *et al.*, 2009; National Collaborating Centre for Mental Health, 2011; Russo, 2014). La mayor probabilidad de reportar problemas subsecuentes de salud mental tras un aborto se observa en estudios que llevan a cabo análisis con modelos estadísticos no ajustados, es decir que no controlan factores que pueden generar confusión (Steinberg & Feiner, 2011).

Entre estos factores destacan condiciones tales como experiencias de violencia sexual y de pareja, antecedentes de problemas de salud mental, la intencionalidad del embarazo, y el estigma percibido ante el aborto, entre otros (ver Rondón 2009; Steinberg y Feiner, 2011; Steinberg, McCulloch, & Adler, N. E. 2014; Biggs *et al.*, 2017; Kumar, Hessini & Mitchell, 2009; Sorahindo *et al.*, 2014; Steinberg *et al.*, 2016; Hanschmidt *et al.*, 2016, Major *et al.*, 2009; Ralph *et al.*, 2014).

Con el fin de empezar a desarrollar investigación sobre la salud mental de las mujeres que llevan a cabo una Interrupción Legal del Embarazo (ILE) en nuestro país, el presente capítulo explora algunos de los factores que según la literatura incrementan la probabilidad de presentar reacciones negativas frente a un aborto. El objetivo es examinar si existe asociación entre algunos de éstos y la sintomatología depresiva elevada en mujeres que llevaron a cabo una interrupción legal del embarazo en la Ciudad de México.

## **Método**

### **Diseño**

Estudio transversal retrospectivo, muestra no probabilística y por conveniencia.

### **Participantes**

Participaron 114 mujeres mayores de 15 años que realizaron la interrupción del embarazo con medicamentos y que acudieron a una visita de seguimiento en una clínica de Interrupción del Embarazo en la Ciudad de

México entre la cuarta semana de diciembre de 2015 y la cuarta semana de enero de 2016.

## **Instrumento**

Consistió en un instrumento estructurado, del que se retoman las siguientes secciones:

### **Variables sociodemográficas**

Se recabaron datos sobre la edad, escolaridad, ocupación, hijos y abortos inducidos previamente, además de datos sobre la relación de pareja. Se utilizó la “Regla AMAI” (Asociación Mexicana de Inteligencia de Mercado y Opinión) para evaluar el nivel socioeconómico, clasificándose en niveles de acuerdo con la capacidad que tiene cada hogar para satisfacer sus necesidades más importantes.

### **Sintomatología depresiva**

Se utilizó la escala de tamizaje de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos en su versión revisada (CES-D-R) (González-Forteza *et al.*, 2008). La CES-D-R consta de 35 reactivos para evaluar el potencial episodio depresivo mayor, con opciones respuesta de 0 a 14 días. Sin embargo, más de la mitad de la muestra, por condiciones de logística del estudio, fue entrevistada una semana después de llevar a cabo la interrupción; por ello, se recodificó la opción de respuesta “de 8 a 14 días” a la opción “de 5 a 7 días”, quedando las demás opciones: “de 3 a 4 días”, “1 a 2 días” y “0 días”. Se fijó el punto de corte en el percentil 75 con la finalidad de calificar el cuestionario de manera dicotómica seleccionando probables casos de sintomatología depresiva elevada vs. no casos.

## **Factores posiblemente asociados Abuso sexual**

Se incluyeron preguntas utilizadas y validadas en estudios previos (Ramos Lira *et al.*, 1998; 2001; Ramos Lira y Saltijeral, 2008) sobre reporte de abuso sexual antes de los 15 años. Estas variables fueron utilizadas como dicotómicas.

## **Violencia de pareja**

Se incluyeron 7 reactivos probados previamente en población mexicana (Ramos Lira *et al.*, 1998; 2001; Ramos Lira y Saltijeral, 2008), que indagan sobre los antecedentes de violencia psicológica, física y sexual por parte de la pareja con quien se embarazó. Con estos reactivos se creó una variable dicotómica que indica la presencia de al menos un tipo de violencia.

## **Intenciones de embarazo**

Con base en el London Measure of Unplanned Pregnancy (Barrett, Smith, & Wellings, 2004), se les pidió a las participantes que completaran la oración: “Justo antes de embarazarse...” con las siguientes opciones de respuesta: 1. No quería tener un bebé, 2. Tenía sentimientos encontrados y 3. Quería tener un bebé. Para realizar el análisis se tomaron en cuenta las primeras dos opciones debido a que en la opción 3 sólo hubo 1 caso.

## **Decisión de abortar**

Se les pidió que completaran la frase “La decisión de interrumpir este embarazo fue...”, con las siguientes opciones de respuesta: 1) Principalmente suya, 2) Tomada con otra persona (pareja, familia: padre/madre, amigas/os...) y 3) Presionada por otra persona (pareja, familia: padre/madre, otros...). Para este análisis se tomaron en cuenta las primeras dos opciones debido a que en la opción 3 hubo sólo 1 caso.

## Miedo a las consecuencias

Se formuló la pregunta “¿Tiene miedo de que esta interrupción tenga consecuencias dañinas o malas en usted?” con cuatro opciones de respuesta: 0 = nada, 1 = poco, 2 = regular y 3 = mucho. Para fines de análisis se utilizó de manera dicotómica reclasificando las tres últimas como presencia de miedo a alguna consecuencia.

## Estigma percibido

Tomando como referencia la escala aplicada y validada por Cockrill (*et al.*, 2013) en Estados Unidos, se seleccionaron y tradujeron al español 5 preguntas (p. ej. 1. ¿Qué tanto se siente con la confianza de que tomó la mejor decisión?) y se propusieron otras tres a partir de Ralph (*et al.*, 2014) (p. ej. 1. En general ¿tiene algún tipo de rechazo al aborto por cuestiones espirituales o religiosas?). Las opciones de respuesta fueron una escala de Likert de cuatro opciones (nada (1), poco (2), regular (3) y mucho (4)). El análisis de consistencia interna para la escala global con 8 reactivos fue de  $\alpha = 0.786$ .

## Interacción con las usuarias

Las mujeres fueron abordadas en la sala de espera de una clínica de ILE instalada dentro de un Centro de Salud. Todos los días el equipo de entrevistadoras ingresaba a la clínica en el horario en el que comenzaban las citas de seguimiento y presentaba a todas las mujeres que se encontraran en la sala de espera los objetivos del proyecto. Aquellas mujeres que se encontraban interesadas en participar eran invitadas de manera individual con ayuda de una carta de presentación que contenía información más detallada acerca de los temas de la entrevista y los objetivos del proyecto. Si después de la invitación las mujeres estaban interesadas en participar se les leía y firmaban el consentimiento informado. Después se les conducía a un espacio privado para realizar la entrevista. La aplicación fue llevada a cabo por un equipo de psicólogas capacitadas tanto en temas de salud mental como en salud sexual y reproductiva. Durante la aplicación del cuestionario, la entrevistadora localizaba factores de riesgo (por ejemplo: presencia

de abuso o violencia sexuales, antecedentes de depresión o experiencias de violencia de pareja, etc.). Una vez terminada la entrevista, las participantes que lo requirieron y/o solicitaron fueron referidas a instituciones que pudieran otorgarles servicios de atención en salud mental; a todas se les otorgó un vale de despesa por 150 pesos como retribución por el tiempo de la entrevista.

## **Consideraciones éticas**

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz el 12 de enero de 2015 (CEI/C/001/2015). Una vez que las mujeres firmaron el consentimiento informado se les reiteró que su participación era voluntaria y anónima.

Como el estudio contempla la participación de menores de edad, se realizó un adendum también aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Psiquiatría en el que se considera la pauta 14 del Council for International Organizations of Medical Science que indica que en el caso de mujeres casadas o embarazadas menores de edad se puede realizar consentimiento informado. Finalmente, se agregó al formato, una pregunta sobre si las entrevistadas menores de edad daban su autorización para otorgar información general sobre la entrevista en el caso de que el adulto que las acompañara la solicitara, sin que ello pusiera en riesgo el principio de confidencialidad de la misma. Del total de participantes sólo 4 eran menores de 18 años y en ninguna entrevista el/la acompañante solicitó información.

## **Análisis estadístico**

Se realizaron pruebas de chi cuadrada para comparar los grupos con sintomatología depresiva elevada y sin ella en cada una de las variables de interés. Asimismo se llevó a cabo un modelo de regresión logística múltiple con las mismas variables mediante STATA 13.0.

## Resultados

Como se observa en la Tabla 1, la mediana de edad de las 114 mujeres fue de 24 años. La participante más joven tenía 15 años y la mayor 44. El 48.2% tenía estudios de preparatoria, 25.4% de secundaria y 24.5% de licenciatura. Sobre su ocupación, 54.4% realizaba alguna actividad con remuneración económica, 25.4% era estudiante y 20.2% se dedicaba al hogar. 83.3% tenía pareja y la mitad (47.5%) vivía con ella. 62.3% residía en la Ciudad de México y 36% en el Estado de México.

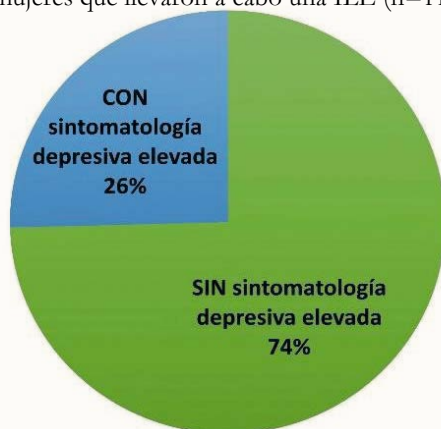
**Tabla 1.** Datos sociodemográficos de las mujeres que llevaron a cabo una ILE (n=114)

Variables	Frecuencia N=114	Porcentaje %
<b>Edad</b>		
15-19	16	14.0
20-24	47	41.2
25-29	25	21.9
30-34	12	10.5
35-39	7	6.1
40-44	7	6.1
<b>Escolaridad</b>		
Primaria	2	1.8
Secundaria	29	25.4
Preparatoria	55	48.2
Licenciatura	28	24.6
<b>Ocupación</b>		
Empleada	61	54.4
Estudiante	29	25.4
Ama de casa	24	20.2
<b>¿Actualmente tiene pareja?</b>		
Sí	95	83.3
No	13	11.4
No, terminé con él por el embarazo	6	5.3
<b>¿Viven juntos?</b>		
Sí	48	47.5
No	52	51.5
<b>Entidad de residencia</b>		
Ciudad de México	71	62.3
Estado de México	41	36.0
Otro	1	1.8

Cabe señalar además que el 54.4% tenía por lo menos un hijo, el 13.2% había tenido un aborto inducido con anterioridad y el 33.3% estaba embarazada por primera vez.

De las mujeres entrevistadas después de la ILE, alrededor de una cuarta parte presentó sintomatología depresiva elevada (26.3%) como se muestra en la Gráfica 1.

**Grafica 1.** Distribución de sintomatología depresiva elevada\* con el CESD-35 en mujeres que llevaron a cabo una ILE (n=114)



Utilizando un punto de corte  $\geq 53$

Respecto a la intención de embarazo antes de saber de este último, 66.7% señaló que no quería embarazarse, mientras que 31.6% tenía sentimientos encontrados (ambivalencia); 49.1% señaló que la decisión de abortar fue propia y 44% la tomó con otra persona; un 64.1% reportó alguna forma de violencia de pareja; el 73.5% tenía miedo de que la ILE tuviera consecuencias dañinas y la percepción de estigma por abortar fue de 6.7 (de 5.1, Máx. 0 -Min 23).

En la tabla 2 se muestra la comparación entre mujeres sin y con sintomatología depresiva elevada, habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas en la intención de embarazo, la decisión de abortar y el estigma percibido. Una mayor proporción de las mujeres con sintomatología depresiva reportaron sentimientos encontrados (ambivalencia) respecto a embarazarse antes de este último embarazo interrumpido (46.7%) que las no deprimidas (26.8%) ( $p=.05$ ), igualmente las mujeres con sintomatología depresiva reportaron mayormente que tomaron la decisión de interrumpir el embarazo con otra persona (61.5%) vs. las que no la



presentaban (37.8%); y las mujeres con sintomatología depresiva tuvieron un puntaje más alto de estigma percibido (Media=11.1) que las no deprimidas (Media = 5.2) ( $p < 0.001$ ,  $t = -6.25$ ).

**Tabla 2.** Factores psicosociales y su relación con sintomatología depresiva en mujeres que realizaron una ILE (n=14)

Variable	Sin sintomatología depresiva		Con sintomatología depresiva		p	X <sup>2</sup>
	n	%	n	%		
<b>Edad (Media)</b>	25.4		26.4		0.466	t=-0.73
<b>Escolaridad</b>						
Licenciatura o posgrado	23	27.4	5	16.7	0.30	2.40
Preparatoria o carrera técnica	41	48.8	14	46.7		
Secundaria o menor	20	23.8	11	36.7		
<b>Ocupación</b>						
Empleada	46	56.1	13	43.3	0.17	3.49
Estudiante	22	26.8	7	23.3		
Ama de casa	14	17.1	10	33.3		
<b>Nivel socioeconómico</b>						
Bajo	33	39.3	17	56.7	0.25	2.79
Medio	29	34.5	8	26.7		
Alto	22	26.2	5	16.7		
<b>Tiene pareja</b>						
Sí	72	85.7	23	76.7	0.25	1.30
No	12	14.3	7	23.3		
<b>Abuso sexual</b>						
No	65	78.3	23	76.7	0.85	0.03
Sí	18	21.7	7	23.3		
<b>Violencia de pareja</b>						
No	35	41.7	9	30.0	0.26	1.27
Sí	49	58.3	21	70.0		
<b>Intención de embarazo</b>						
No quería tener un bebé	60	73.2	16	53.3	0.05	3.96
Tenía sentimientos encontrados	22	26.8	14	46.7		
<b>Decisión de abortar</b>						
Principalmente suya	46	62.2	10	38.5	0.04	4.39
Tomada con otra persona	28	37.8	16	61.5		
<b>Miedo a consecuencias dañinas de la ILE</b>						
No	23	27.7	7	23.3	0.64	0.22
Sí	60	72.3	23	76.7		
	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>p</b>	<b>t</b>
<b>Estigma</b>	5.2	3.9	11.1	5.7	<0.001	-6.25

En el modelo de regresión logística múltiple ingresaron todas las variables analizadas en este trabajo ( $p=0.001$ ,  $r^2=0.39$ ) y se obtuvo mediante STATA 13.0 (Tabla 3). Este indica que las mujeres que no tienen pareja (Odds Ratio=10.87, intervalo de confianza=1.11-106.63) y las que tomaron la decisión de abortar con otra persona (Odds Ratio=9.45, Intervalo de Confianza=1.72-51.83) tienen más riesgo de presentar sintomatología depresiva elevada. Asimismo, las mujeres que perciben un nivel de estigma más alto tienen 46% más probabilidad de presentar sintomatología depresiva (intervalo de confianza=1.18-1.8).

**Tabla 3.** Análisis de regresión logística para sintomatología depresiva en mujeres que realizaron una ILE (n=114)

Variable	OR	p	IC 95%
<b>Edad</b>	1.08	0.20	0.96-1.20
<b>Escolaridad</b>			
Licenciatura o posgrado	1.00		
Preparatoria o carrera técnica	0.70	0.72	0.10-5.05
Secundaria o menor	7.03	0.12	0.61-81.37
<b>Ocupación</b>			
Empleada	1.00		
Estudiante	4.01	0.16	0.58-27.58
Ama de casa	1.97	0.45	0.34-11.35
<b>No tiene pareja</b>	<b>10.87</b>	0.04	1.11-106.63
<b>Nivel socioeconómico</b>			
Bajo	1.00		
Medio	0.49	0.36	0.10-2.29
Alto	0.38	0.30	0.06-2.35
<b>Abuso sexual: Sí</b>	2.73	0.24	0.52-14.40
<b>Violencia de pareja: Sí</b>	1.33	0.70	0.31-5.66
<b>Estigma percibido</b>	<b>1.46</b>	0.00	1.18-1.80
<b>Sentimientos encontrados sobre tener un bebé</b>	0.64	0.56	0.14-2.86
<b>Decisión de abortar: tomada con otra persona</b>	<b>9.45</b>	0.01	1.72-51.83
<b>Tiene miedo a consecuencias dañinas de la ILE</b>	0.30	0.15	0.06-1.51

## Discusión, conclusiones y perspectivas

Una cuarta parte de las mujeres presentaron sintomatología depresiva elevada, proporción que coincide con la literatura internacional (Yilmaz *et al.*, 2010; Lundell *et al.*, 2013; Boersma *et al.*, 2014). Sin embargo, es importante enfatizar que esta evaluación no es indicador de un trastorno

mental, sino de la presencia de síntomas más elevados en algunas mujeres en comparación con otras que atravesaron el proceso de interrupción del embarazo en las mismas condiciones, lo que podría indicar una reacción a corto plazo (Angold, 1988). Esto lleva a plantear la hipótesis de que los síntomas señalados podrían ser una reacción de ajuste ante las circunstancias en las que las mujeres atravesaron el proceso; mismo que el 75% de ellas resolvió sin reportar un malestar significativo.

Las mujeres sin pareja reportada al momento de la entrevista tuvieron casi 10 veces más riesgo que las que sí la tienen de presentar sintomatología depresiva elevada, asimismo 8.5 veces más riesgo si tomaron la decisión de abortar junto con otra(s) persona(s) y casi 50% veces más riesgo si percibían mayor estigma social e internalizado. Lo anterior hace pensar en la necesidad de explorar los contextos en los que las mujeres toman la decisión de realizar una interrupción, considerando el apoyo con el que cuentan y si su decisión es autónoma en relación con su malestar.

El derecho a la autodeterminación en materia reproductiva “se funda en una libertad positiva, que consiste en la libertad de las mujeres de engendrar y de gestar, y en una libertad negativa, en el sentido de que no pueden ser obligadas a la reproducción, gestación y parto contra su voluntad” (Rivas, 2018, p. 71). La interrupción del embarazo es una decisión que no es simple ni sencilla, que puede generar mayor o menor conflicto -por lo general transitorio y tolerable-, y que si bien, como señala Russo (2004) no es *per se* un factor de riesgo significativo para desarrollar un trastorno mental, si bien puede conllevar a respuestas emocionales negativas. Estas respuestas se relacionan en el caso de esta investigación con condiciones psicosociales como la carencia de una pareja, con la toma de decisión sobre realizar el aborto, y de manera relevante con la estigmatización existente alrededor de la interrupción del embarazo.

Por lo anterior, es importante pensar en estrategias que impacten a la comunidad e informen de manera correcta y desde una perspectiva basada en el conocimiento científico y los derechos humanos acerca de la interrupción legal del embarazo. En cuanto a las mujeres que lo llevan a cabo y presentan sintomatología depresiva elevada, puede recomendarse recibir algún tipo de consejería especializada que aborde entre otros aspectos las creencias estigmatizadoras del aborto y el contexto psicosocial en el que viven.

Esta investigación ha sido un primer acercamiento a la salud mental de las mujeres que interrumpieron el embarazo de manera legal en nuestro contexto social y cultural, así como a los factores que contribuyen a que algunas presenten sintomatología depresiva posterior al procedimiento. Hace falta precisar con mayor detalle el modo en que algunas variables impactan en este malestar, por ejemplo la experimentación de sentimientos encontrados sobre tener un hijo en ese momento de su vida y la intervención de otros actores para tomar la decisión de abortar. Así mismo, será importante profundizar el análisis sobre el estigma, y cómo éste modula de manera directa e indirecta el riesgo de presentar dicho malestar, potenciando también el riesgo de otras variables, como no tener pareja. Esto a través de investigaciones con diseños más rigurosos que permitan conocer los posibles efectos de estos y otros factores personales y psicosociales en la salud mental de las mujeres que interrumpen un embarazo a mediano y largo plazo.

## **Agradecimientos**

Este estudio fue posible gracias al apoyo de la Coordinación de Salud Reproductiva de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México a cargo del Dr. Patricio Sanhueza. El levantamiento de datos se realizó con la contribución de tiempos y recursos humanos de investigadoras del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” y de Ipas México. El análisis de datos fue asesorado por el Dr. Ricardo Orozco, investigador de dicho instituto. Los vales otorgados a las participantes al final de la entrevista fueron provistos por Ipas México. Un especial agradecimiento a ellas y también al personal de salud de la clínica por las facilidades proporcionadas para llevar a cabo las entrevistas.

## Referencias Artículos

- Adler, N. E., David, H. P., Major, B. N., Roth, S. H., Russo, N. F., & Wyatt, G. E. (1990). *Psychological responses after abortion*. *Science*, 248(4951), 41-44.
- Barrett, G., Smith, S. C., y Wellings, K. (2004). Conceptualisation, development, and evaluation of a measure of unplanned pregnancy. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 58(5), 426-433.
- Biggs MA, Upadhyay UD, McCulloch CE, Foster DG. (2017). Women's mental health and well-being 5 years after receiving or being denied an abortion: A prospective, longitudinal cohort study. *JAMA Psychiatry*, 74(2):169-178.
- Boersma, A. A., van den Berg, D., van Lunsen, R. H., y Laan, E. T. (2014). Induced abortion is not associated with a higher likelihood of depression in Curaçao women. *The European Journal of Contraception y Reproductive Health Care*, 19(5), 359-367.
- Cockrill, K., Upadhyay, U. D., Turan, J., & Greene Foster, D. (2013). The stigma of having an abortion: development of a scale and characteristics of women experiencing abortion stigma. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health*, 45(2), 79-88.
- González-Forteza, C., Jiménez-Tapia, J. A., Ramos-Lira, L., & Wagner, F. A. (2008). Aplicación de la Escala de Depresión del Center of Epidemiological Studies en adolescentes de la Ciudad de México. *salud pública de méxico*, 50(4), 292-299.
- Hanschmidt, F., Linde, K., Hilbert, A., Riedel-Heller, S. G., & Kersting, A. (2016). Abortion stigma: a systematic review. *Perspectives on sexual and reproductive health*, 48(4), 169-177.
- Hernández-Rosete, D., & Hipólito, R. E. (2018). Una etnografía del aborto clandestino en contextos de interrupción legal del embarazo. Estudio de caso entre estudiantes de la Ciudad de México. *Sexualidad, Salud y Sociedad (Rio de Janeiro)*, (30), 79-98.
- Kumar, A., Hessini, L., & Mitchell, E. M. (2009). Conceptualising abortion stigma. *Culture, Health & Sexuality*, 11(6), 625-639.
- Lundell, I. W., Öhman, S. G., Frans, Ö., Helström, L., Högberg, U., Nyberg, S., ... y Svanberg, A. S. (2013). Posttraumatic stress among women after induced abortion: a Swedish multi-centre cohort study. *BioMedical Center women's health*, (13) 1, p1-21.

- Major, B., Appelbaum, M., Beckman, L., Dutton, M. A., Russo, N. F., & West, C. (2009). Abortion and mental health: Evaluating the evidence. *American Psychologist*, 64(9), 863-890.
- Ralph, L., Gould, H., Baker, A., y Foster, D. G. (2014). The role of parents and partners in minors' decisions to have an abortion and anticipated coping after abortion. *Journal of Adolescent Health*, 54(4), 428-434.
- Ramos Lira, L., & Saltijeral Méndez, M. T. (2008). ¿Violencia episódica o terrorismo íntimo? Una propuesta exploratoria para clasificar la violencia contra la mujer en las relaciones de pareja. *Salud mental*, 31(6), 469-478.
- Ramos-Lira, L., Saldívar-Hernández, G., Medina-Mora, M. E., Rojas-Guiot, E., & Villatoro-Velázquez, J. (1998). Prevalence of sexual abuse in students and its relationship with drug consumption. *Salud pública de México*, 40(3), 221-233.
- Ramos-Lira, L., Saltijeral-Méndez, M. T., Romero-Mendoza, M., Caballero-Gutiérrez, M. A., & Martínez-Vélez, N. A. (2001). Violencia sexual y problemas asociados en una muestra de usuarias de un centro de salud. *Salud pública de México*, 43(3), 182-191.
- Rivas, C. P. I. (2018). La discriminación estructural de género y su recepción sistémica en el sistema de derechos humanos. *Anuario de Derechos Humanos*, (14), 55-76.
- Robinson, G. E., Stotland, N. L., Russo, N. F., Lang, J. A., & Occhiogrosso, M. (2009). Is there an "abortion trauma syndrome"? Critiquing the evidence. *Harvard review of psychiatry*, 17(4), 268-290
- Russo, N. F. (2014). Abortion, unwanted childbearing, and mental health. *Salud Mental*, 37(4), 283-291.
- Sedgh, G., Bearak, J., Singh, S., Bankole, A., Popinchalk, A., Ganatra, B., ... Alkema, L. (2016). Abortion incidence between 1990 and 2014: global, regional, and subregional levels and trends. *The Lancet*, 388(10041), 258-267. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30380-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30380-4)
- Sieder, R., Beltrán, A., Machado, M., & Defago, A. P. (2019). Derechos sexuales y reproductivos de las mujeres en América Latina a debate. *Encartes Antropológicas*, 2(3), 231-243.
- Singh, Remez, Sedgh, Kwok, Onda. (2018). *Abortion Worldwide 2017: Uneven Progress and Unequal Access*, New York: Guttmacher Institute.
- Sorhaindo, A. M., Juárez-Ramírez, C., Olavarrieta, C. D., Aldaz, E., Mejía Piñeros, M. C., y García, S. (2014). Qualitative evidence on abortion stigma from Mexico City and five states in Mexico. *Women y Health*, 54(7), 622-640.

- Steinberg JR, McCulloch CE, Adler NE. (2014). Abortion and mental health: Findings from the National Comorbidity Survey-Replication. *Obstetrics y Gynecology*; 123(2, Pt. 1), 263–270.
- Steinberg, J. R., Tschann, J. M., Furgerson, D., y Harper, C. C. (2016). Psychosocial factors and pre-abortion psychological health: The significance of stigma. *Social Science y Medicine*, 150, 67-75.
- Steinberg, J. R., y Finer, LB. (2011). Examining the association of abortion history and current mental health: A reanalysis of the National Comorbidity Survey using a common-risk-factors model. *Social Science and Medicine*. 72(1):72-82. doi: 10.1016/j.socscimed.2010.10.006.
- Vignetta, E., Polis, C. B., Sridhara, S. K., & Blum, R. W. (2008). Abortion and long-term mental health outcomes: a systematic review of the evidence. *Contraception*, 78(6), 436–450.
- Vlassoff *et al.* Economic impact of unsafe abortion-related morbidity and mortality: evidence and estimation challenges. Brighton, Institute of Development Studies, 2008 (IDS Research Reports 59).
- Yilmaz, N., Kanat-Pektas, M., Kilic, S., y Gulerman, C. (2010). Medical or surgical abortion and psychiatric outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 23(6), 541-544.

## Página Web

- National Collaborating Centre for Mental Health. (2011). Induced abortion and mental health: A systematic review of the mental health outcomes of induced abortion including their prevalence and associating factors (Report). London: Academy of Medical Royal Colleges. [http://www.nccmh.org.uk/consultations\\_abortion.html](http://www.nccmh.org.uk/consultations_abortion.html)
- Rondón, M. (2009). Resultados de la investigación sobre las consecuencias emocionales y psicológicas del aborto inducido. <http://www.promsex.org/docs/Publicaciones/saludmentalmartarondon.pdf>

# Capítulo 9

## Género y garantías sexuadas en salud reproductiva

*Lourdes Enríquez Rosas*

Correo-e: lourdes\_enriquez@cieg.unam.mx

**Resumen:** Este ensayo intenta descifrar algunas de las barreras e implicaciones que tienen las desigualdades y exclusiones de género en el acceso a servicios de salud reproductiva para las mujeres. Y dentro de un marco constitucional de derechos y libertades fundamentales, propone explorar el concepto de garantías sexuadas como vía de exigibilidad para la implementación y cumplimiento de políticas públicas no discriminatorias.

**Palabras clave:** Género, salud reproductiva, garantías sexuadas, igualdad, derechos humanos de las mujeres.

**Abstract:** The purpose of this essay is to try to unravel the barriers and implications that gender inequalities and exclusions have regarding women access to reproductive health services as well as to explore the concept of sexuuated guarantees within a constitutional frame of fundamental rights and liberties as a pathway of exigibility towards the implementation and fulfillment of nondiscriminatory public policies.

**Keywords:** Gender, reproductive health, sexuuated guarantees, equality, women human rights.



## Introducción, resultados y discusión Garantías sexuadas en salud reproductiva

Para analizar el concepto de garantías sexuadas que promuevan el derecho a la salud reproductiva a partir de la diferencia sexual, es importante entrar a la discusión del principio de igualdad y del derecho a la diferencia, que ha sido abordado por varias corrientes de pensamiento dentro de la filosofía del derecho y del discurso de los derechos humanos. Entre quienes han estudiado a profundidad el tema se encuentra el jurista italiano Luigi Ferrajoli que escribe “...podemos decir que el principio de igualdad ha cambiado muchas veces en el transcurso de los doscientos treinta años que nos separan de la declaración de los derechos del hombre y del ciudadano de 1789, gracias a innumerables luchas que han denunciado graves violaciones a los derechos de las personas” (Ferrajoli, L, 2012) en especial, a la población femenina o de la diversidad sexual, por lo que este autor acuña el término derecho a la diferencia o derecho sexuado (Ferrajoli, L, 2004), ya que, para el tema que nos ocupa, existen derechos exclusivos de las mujeres como la autodeterminación reproductiva, la inviolabilidad de sus cuerpos o la obligación gubernamental de proporcionar información en anticoncepción, reproducción humana y educación integral en sexualidad.

Como resultado de reconocer la presencia de los derechos sexuados dentro de la discusión de la diferencia, entendida como la significación de habitar un cuerpo diferente al paradigma masculino de lo humano, existe la obligación no sólo de respeto y reconocimiento de estos derechos, sino también de que se garantice su cumplimiento, es decir, de garantías sexuadas para lograr que su cumplimiento pueda ser exigible y justiciable.

Por lo tanto, es imprescindible argumentar y definir las maneras como “...el problema jurídico, teórico y práctico planteado por la diferencia sexual es la elaboración y puesta a punto de garantías, que se podrían llamar garantías sexuadas idóneas para reducir la divergencia que siempre existe entre normas y hechos, entre normatividad y efectividad, entre valores jurídicos y realidad práctica” (Ferrajoli, L, 2004). Por ello las distinciones razonables y objetivas que hagan las leyes y las políticas públicas en materia de educación y salud reproductiva, constituirán verdaderas garantías

sexuadas que resguardan los derechos y libertades fundamentales, buscando combatir las desventajas históricas y estructurales de mujeres vulnerables, excluidas y subordinadas.

## **Constitucionalidad y convencionalidad de las garantías sexuales en salud reproductiva**

En el ámbito de la salud es importante tener presente que la reforma constitucional en materia de Derechos Humanos publicada en el Diario Oficial de la Federación el 10 de junio del 2011, constituye una operación política largamente preparada por amplios sectores de la sociedad mexicana, que después de superar obstáculos de múltiples actores, se tradujo en la modificación sustantiva de once artículos constitucionales que delinean un nuevo paradigma en el constitucionalismo mexicano, ya que por un lado, introducen el concepto de derechos humanos como eje central de la articulación estatal, sustituyendo la figura de las garantías individuales (Carbonell & Salazar, 2011), y por el otro, incorporan las disposiciones en materia de derechos de origen internacional como normas de máximo rango en el ordenamiento jurídico mexicano, circunstancia que ha beneficiado la legitimación de la llamada armonización legislativa con perspectiva de género.

Para argumentar en materia de salud reproductiva, es vital tomar en cuenta que no se trata solamente de un cambio semántico, refiere un nuevo constitucionalismo moderno, progresista y abierto, que señala que una cosa son los derechos y otra sus medios de tutela con sus debidos mecanismos de garantía para hacerlos efectivos y justiciables.

Esta reforma tiene un impacto profundo en cuanto a las concepciones de las libertades y derechos fundamentales de las mujeres. Las modificaciones que aporta al constitucionalismo mexicano no son solamente de forma, sino que afectan al núcleo central de comprensión de lo que significan los derechos a la no discriminación, a la autonomía personal, a la privacidad, al libre desarrollo de la personalidad, a vivir libre de cualquier tipo o modalidad de violencia, a ser tratadas

dignamente y al que Rodolfo Vázquez (2015) denomina como derecho a una igualdad diferenciada.<sup>1</sup>

El Artículo 1º Constitucional no evoca por una parte los derechos humanos y por la otra, las conocidas garantías individuales, sino que se refiere a los derechos humanos, y técnicamente, a los instrumentos que le sirven de garantía, en especial, de tipo judicial. No se trata de un simple ajuste o actualización, sino que hay un reconocimiento constitucional pleno a la denominación universal de los derechos básicos de la persona, lo que impedirá sustentar la falsa dicotomía que señalaba que una cosa son los derechos humanos y una muy distinta son las garantías individuales. A partir de la entrada en vigor de la reforma, no hay dudas de que la Constitución prevé derechos humanos, lo que para la defensa de los derechos sexuales y reproductivos es fundamental.

Es por ello que el diseño constitucional de la reforma para aplicar los tratados internacionales en materia de derechos humanos de las mujeres constituye una gran interpelación a la práctica jurídica mexicana. Es un gran reto, ya que se están asumiendo criterios que han hecho avanzar el discurso jurídico desde un enfoque de desigualdades y exclusiones de género en otros países, y que requiere de soportes teóricos y epistemológicos que no hemos movilizado en nuestro derecho interno. Es decir, nos estamos abriendo a un sistema de una mayor garantía y protección de los derechos de las diferencias, comenzando por las mujeres, bajo estructuras y paradigmas aún anquilosados, verticales, androcéntricos y anacrónicos (Raphael y Priego, 2013).

El texto constitucional no hace referencia únicamente a los tratados internacionales de derechos humanos, sino a los derechos humanos previstos en tratados internacionales, es decir, se amplía el espectro tomando en cuenta el criterio de los derechos y no el de los instrumentos que los contienen.

Es en esa ampliación del espectro, y formulando una crítica de género, cabe argumentar y defender, el derecho a una igualdad diferenciada, que

<sup>1</sup> En un sentido negativo tal derecho debe entenderse como un derecho a la no discriminación, y así entendido se emparenta con el derecho a la dignidad; pero en un sentido positivo, el derecho a la igualdad debe entenderse como un derecho a la diferencia.

atienda la urgente necesidad de prevenir, atender, sancionar y erradicar la violencia y la discriminación que viven una gran parte de las mujeres mexicana en el ámbito de la salud reproductiva (Enríquez, L., 2017).

## **Derecho a la salud reproductiva**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece un concepto de salud que va más allá del énfasis en las enfermedades (o la falta de ellas) y se enfoca en el bienestar físico, mental y social de las personas. Además, hace especial énfasis en la relevancia de incorporar los determinantes sociales que condicionan el estado de salud de una población, así como la dimensión subjetiva y social de buena salud, por lo que se podría considerar que contextualiza el derecho a la salud tanto desde una perspectiva social, como desde la individualidad de cada persona.

En las últimas dos décadas, se ha relacionado el concepto de salud con la aportación de las personas a sus contextos, principalmente al señalar que la salud es el grado en que un individuo o un grupo puede, por un lado, llevar a cabo sus aspiraciones, satisfacer sus necesidades y, por el otro, relacionarse con el ambiente o modificarlo. La OMS establece el goce del grado máximo de salud como uno de los derechos fundamentales de todo ser humano, por lo que se traduce en una serie de obligaciones para los Estados en términos de exigibilidad y respeto, garantía, protección y promoción de derechos humanos, sin distinción de género, etnia, religión, edad, lengua, ideología, condición socioeconómica u orientación sexual.

Considerar la salud desde un marco de derechos implica la articulación del derecho a la salud con una amplia gama de derechos ya que el derecho a la salud es interdependiente de los derechos a la vida, a la dignidad, a la autonomía, a la libertad, al libre desarrollo de la personalidad, a la información, a la no discriminación, a la igualdad, a la intimidad, a la privacidad, así como a estar libre de tratos crueles, inhumanos y degradantes.

El Fondo de Población de las Naciones Unidas ha señalado que la salud reproductiva es un estado general de bienestar físico, mental y social en todos los aspectos relacionados con el sistema reproductor sus funciones y sus procesos. Incluye el conjunto de métodos, técnicas y servicios que

contribuyen a la salud y el bienestar reproductivos, así como el acceso a información científica y a métodos de regulación de fertilidad. Hace hincapié en que es la capacidad de las personas y de las parejas para disfrutar de una vida sexual y reproductiva satisfactoria, saludable y sin riesgos, con la absoluta libertad de decidir de una manera libre, responsable e informada el número y espaciamiento de sus hijos/as.

Los servicios de salud reproductiva comprenden información, educación y consejería en sexualidad, planificación familiar, cuidado de las prácticas reproductivas como son el embarazo, el parto, el puerperio y la lactancia; prevención y tratamiento adecuado de la infertilidad; prevención de aborto inseguro y manejo de consecuencias de aborto; la exposición a embarazos no intencionados o en condiciones de riesgo; prevención, cuidado y tratamiento de enfermedades de transmisión sexual y de cáncer cervicouterino y mamario; prevención y vigilancia de violencias contra mujeres y niñas, cuidado de sobrevivientes de violencia sexual y acciones para eliminar prácticas tradicionales dañinas.

## Teoría crítica de género

Para comprender teórica y metodológicamente las barreras, implicaciones e impactos diferenciados que tiene el orden binario y jerárquico de género en el acceso a servicios de salud reproductiva, es preciso acercarse a la teoría crítica de género, ya que los servicios médicos y las políticas públicas en la materia no deben ser asimiladas como neutrales, les corresponde brindar un tratamiento especial sin estereotipos ni estigmas, basado en el principio de igualdad en libertad de las mujeres, respetando su dignidad, revalorando sus particularidades y atendiendo a su condición en todos los ámbitos de su vida, con el fin de evitar discriminación, injusticias, daño, sufrimiento y/o violaciones a derechos humanos.

La teoría crítica de género es una herramienta analítica que muestra el carácter construido y no natural de las representaciones de lo masculino y lo femenino. En ese sentido, ha teorizado respecto a las maneras en que las diferencias biológicas entre hombres y mujeres han sido utilizadas para asignar poderes desiguales que explican la relación de dominio/opresión

como relaciones naturales. Y además, esta teoría transdisciplinaria, ha profundizado en la situación de sujeción de las mujeres a una relación de poder desigual, con sus variantes de lugar, tiempo y cultura. Ya que tal desigualdad ha sido descrita con argumentos naturalistas basados en las diferencias anatómicas entre los cuerpos (Gutiérrez, G, 2002).

Las relaciones de género codifican y algunas veces invisibilizan las relaciones desiguales de poder entre los sexos y entre las mujeres y el Estado. Dichas relaciones sociales entre sujetos han sido producto de un proceso histórico en donde la dominación ha sido siempre de carácter concreto. Es decir, estas relaciones producen a los hombres y a las mujeres como una dicotomía, en la que ellas viven una subordinación que se legitima de tal modo que llega a institucionalizarse en todas las esferas de su vida, tanto en el espacio público, como en el privado.

Entre muchos de sus postulados la teoría señala que concebir el género como producto de las diferencias sexuales, nos permite entender cómo, de manera continua, se construye desde diversos ámbitos y discursos sociales el género mismo, de ahí que esta noción debe concebirse más allá de su artificial anclaje en las diferencias sexuales, ya que un sujeto constituido en el género lo ha sido no sólo a partir de tales diferencias, sino también a través de representaciones lingüísticas, culturales e ideológicas; es decir, las diferencias sexuales no son la única fuente artificial del género, este es también producto de determinadas representaciones sociales (De Lauretis, T, 2000).

Es así como la teoría crítica referida, mediante una consideración política del concepto moderno de sujeto, parte de la afirmación de que el género es producido socio-cultural, política y económicamente. Y que esta producción implica la división jerarquizada y excluyente del trabajo, de la propiedad y en general, de todo tipo de relaciones de intercambio (Martínez de la Escalera & Linding, 2013).

El vocablo género, como categoría analítica, se refiere a los procesos sociales y culturales que convierten la diferencia sexual en la base de la desigualdad entre hombres y mujeres. La desigualdad a la que se hace referencia es estructural e histórica, es decir, se puede rastrear en la historia y contextualiza (Lamas, M, 2002). Y es clave para entender las formas en que las diferencias han sido utilizadas para determinar las pautas de

comportamiento socialmente esperado, normalizado por las personas e instituciones, reforzando así las situaciones de desigualdad y exclusión (Izquierdo, M, 2000).

Tanto los saberes de la academia como los del activismo feminista han sistematizado saberes críticos a partir de sus preocupaciones políticas y han hecho de la construcción social del género su objetivo analítico. Han encaminado su crítica a desmontar un dispositivo que genera, sobre las diferencias y la pluralidad de los individuos, una oposición jerárquica y relaciones de dominación complejas, que normalizan la desigualdad y la violencia hacia las mujeres (Martínez de la Escalera y Linding, 2013).

Por otro lado, es importante destacar que el modelo occidental de ciudadanía encarna ciertas características que privilegian lo masculino, heterosexual, blanco, propietario y no indígena. Lo masculino es entendido como categoría central, aquélla que representa al sujeto, mientras que lo femenino como categoría límite representa el objeto deseo, temor y desprecio; situarse en una categoría límite, se traduce en encontrarse en una situación de desventaja (Serret, E. 2011). En el discurso jurídico y principalmente en la política pública en materia de salud reproductiva se encuentra incrustada la pareja simbólica de género, reforzada con mandatos que determinan el *<deber ser>* de las mujeres, diseñan sus cuerpos, su sexualidad y subjetividad con funciones y fines superiores a las mujeres mismas; entre ellos se encuentra el mandato de maternidad.

El binomio de mujer-madre fue introducido desde las leyes españolas que estuvieron vigentes en la época colonial y posteriormente con las leyes napoleónicas que sirvieron de modelo a las leyes del México independiente. En este modelo, es a través de la maternidad que la mujer cumple íntegramente con su destino fisiológico, es su vocación natural, ya que su organismo está orientado hacia la perpetuación de la especie (Serret, E., 2002).

La reproducción como proceso biológico es a su vez un proceso cultural. En este sentido, la mujer que no es madre no ha cumplido su deber ante la sociedad. El mandato de género es reforzado por la carga biológica de la maternidad, pero el peso cultural es el que le dota de sentido y lo incorpora en la Ley. Así, el mandato de maternidad se inserta en el discurso jurídico como natural. Se trata de un mandato complejo en el que

el proceso biológico de la reproducción se conecta con las significaciones culturales teniendo consecuencias muchas veces negativas en la vida de las mujeres. La sexualidad aparece entonces como inseparable de la reproducción y el no-control de la misma constituye una de las razones por las cuales las mujeres han estado históricamente en desventaja.

Para que las mujeres vivan en igualdad, con libertad y su acceso a la salud reproductiva sea real, el discurso de la medicina, sus instituciones y sus prácticas deben incorporar a su quehacer la teoría crítica de género y cumplir con los estándares internacionales que en materia de salud reproductiva ha firmado el Estado mexicano.

## **Estándares internacionales que protegen los derechos y libertades fundamentales de las mujeres en relación con la salud reproductiva**

Es necesario hacer una revisión de los instrumentos internacionales para identificar los contenidos mínimos que el derecho positivo mexicano debe introducir para estar en concordancia con los tratados internacionales ratificados por nuestro país, y cuyo objetivo primordial es mejorar las condiciones de vida de las mujeres mexicanas y su salud, pues debido a que el marco jurídico nacional no se encuentra en relación y concordancia con esos tratados de derechos humanos, se contribuye a la perpetración de injusticias, discriminación y diversas vulneraciones a derechos.

Con la adopción de la Carta de las Naciones Unidas en 1945, los Estados reafirmaron su compromiso con la justicia, en la dignidad inherente y el valor de la persona humana y en la igualdad de derechos entre hombres y mujeres. Se comprometieron desde entonces, a trabajar unidos para promover el progreso social y elevar el nivel de vida dentro de un concepto más amplio de la libertad. Tres años más tarde, la proclamación de la Declaración Universal de Derechos Humanos por la Organización de las Naciones Unidas, confirmó el interés de los Estados de conferir al tema de la protección y defensa de los derechos humanos un lugar importante en la agenda internacional. La Declaración plasmó los ideales por los que todos los pueblos y naciones deben esforzarse. Estableció un catálogo



de derechos comunes a toda persona humana, independientemente de su sexo, religión, origen étnico o condición social, y confirmó por primera vez, la interdependencia e indivisibilidad de todos los derechos humanos y la obligación de los Estados de garantizar su protección y promoción de manera permanente.

No obstante, que la Carta de las Naciones Unidas y la Declaración Universal de los Derechos Humanos se refieren en términos genéricos a la persona humana, como sujeto central de esos derechos y libertades fundamentales y tienen como uno de sus postulados básicos el principio de igualdad y el derecho a la no discriminación, lo cierto es que, en la realidad, subsisten enormes desigualdades entre hombres y mujeres en todos los ámbitos y esferas de su vida, tanto la política, como la social, económica y cultural. De ahí la imperiosa necesidad de hablar de derechos humanos de las mujeres<sup>2</sup> y la responsabilidad de tutelarlos de manera específica a través de la creación de normas internacionales vinculantes para los Estados y que aseguren su vigencia y aplicación real.

Los primeros instrumentos específicos de derechos humanos destinados a las mujeres fueron adoptados a mediados del siglo pasado y giraron en torno a la nacionalidad y al reconocimiento de derechos civiles y políticos. A la fecha, los diversos sistemas internacionales de derechos humanos han identificado la discriminación y la violencia como dos ejes temáticos principales para desarrollar una protección específica hacia las mujeres. Bajo esta visión, los movimientos de mujeres y la comunidad internacional han desarrollado un arduo trabajo para garantizar la plena vigencia de estos derechos.

En 1979 se abrió a firma la Convención sobre la Eliminación de Todas las Formas de Discriminación contra las Mujeres (CEDAW) y en 1999 su Protocolo Facultativo. Actualmente, 177 Estados son parte del primer instrumento y 75 del segundo. En el ámbito regional americano, los Estados

<sup>2</sup> Fue hasta 1993 en la Conferencia Mundial sobre los Derechos Humanos de Viena, que un documento jurídico avaló que los derechos y libertades fundamentales de las mujeres también eran derechos humanos. Hace una mención expresa de otorgar a la mujer la igualdad en todos los derechos humanos, señalando que ésta debe ser una prioridad para los gobiernos y para las Naciones Unidas. Subraya la importancia de eliminar la violencia contra la mujer en la vida pública y privada y de eliminar los prejuicios sexistas.

del hemisferio adoptaron la Convención Interamericana para Prevenir, Sancionar y Erradicar la Violencia contra la Mujer, conocida como Convención de Belém do Pará, misma que entró en vigor en 1995 y de la que actualmente son parte 31 Estados. México ratificó ambos instrumentos y su observancia es jurídicamente obligatoria por precepto constitucional. Ambas convenciones internacionales, son los referentes más importantes en la protección de los derechos humanos de las mujeres.

Para entender la significación del derecho a la igualdad diferenciada (Vazquez R, 2015), son indispensables los postulados de la Convención sobre la Eliminación de Todas las Formas de Discriminación Contra la Mujer (CEDAW), ya que impone la obligación de tomar todas las medidas apropiadas para eliminar la discriminación contra las mujeres, no sólo en el ámbito público, sino también en la esfera privada. Asimismo, es el instrumento jurídicamente vinculante más completo, universal y específico que existe hasta hoy en materia de no discriminación y derechos de las mujeres, y que sirve de base para el quehacer gubernamental en materia de igualdad sustantiva.

Son tres los principios básicos que rigen este instrumento jurídico: El primero es el principio de igualdad: Concepto que se entiende no sólo como igualdad formal (en la ley o de jure, igualdad de oportunidades), sino también como igualdad sustantiva (en los hechos o resultados). El segundo es el principio de no discriminación, que se basa en el entendimiento de que la discriminación es socioculturalmente construida y que no es un principio esencial o natural de la interacción humana. Y el tercero es el principio de responsabilidad del Estado, ya que al ratificar la convención adquiere responsabilidades hacia las mujeres que no puede rehuir. Los Estados parte deben respetar, proteger y garantizar los derechos y libertades fundamentales de las mujeres. Esto es, el Estado es legalmente responsable por las faltas a las obligaciones internacionales asumidas en esta Convención.

El sistema de la CEDAW se basa en un abordaje correctivo o sustantivo de la igualdad, parte de que para redistribuir los beneficios equitativamente entre mujeres y hombres, los intentos de promover los derechos humanos de las mujeres, deben, en el proceso, transformar las relaciones desiguales de poder entre ambos sexos. El Estado debe crear condiciones que hagan posible que los obstáculos que impiden el acceso a la igualdad, basada

en el hecho de ser mujeres, se eliminen. En consecuencia, la convención también reconoce que para que la igualdad de resultados sea posible, podría ser necesario que hombres y mujeres reciban trato diferente. Además, como la igualdad debe garantizarse para todas las mujeres, la posición desventajosa de diferentes grupos de mujeres debido a condiciones como la raza, la etnia, nacionalidad, la lengua, la condición socio/económica, la orientación sexual, la religión o la ideología, etc, comprenden otro nivel de igualdad que la CEDAW toma en cuenta. Y además, exige que la discriminación se entienda en su sentido más amplio, es decir, busca que se reconozcan aquellos tipos de discriminación que no son tan obvios o directos.

En relación al acceso a la justicia y la eliminación de estereotipos, su Recomendación General N° 33, menciona que “los estereotipos distorsionan las percepciones y dan lugar a decisiones basadas en creencias preconcebidas y mitos, en lugar de hechos. Con frecuencia, los servicios de salud reproductiva adoptan normas rígidas sobre lo que consideran un comportamiento apropiado de la mujer y castigan o estigmatizan a las que no se ajustan a estos estereotipos. La Recomendación General N° 24, está enfocada a la mujer y la salud, establece que es primordial dar prioridad a la prevención del embarazo no deseado mediante la planificación familiar y la educación sexual, al igual que enmendar la legislación que castigue el aborto, a fin de abolir las medidas punitivas impuestas a mujeres que se hayan sometido a abortos. Es por ello que el acceso a los servicios de salud sexual y reproductiva es reconocido como derecho fundamental, incluido el aborto legal y seguro, ya que de lo contrario se atenta contra la autonomía reproductiva y se abre la puerta a la práctica de abortos clandestinos que pueden desencadenar problemas de mortalidad y morbilidad materna. Cabe mencionar que el 99% de la mortalidad materna corresponde a los países en desarrollo, entre ellos México, donde los abortos inseguros representan una de las principales causas (OMS, 2018).

En la Conferencia Internacional de Población y Desarrollo (CIPD) realizada en El Cairo en 1994 se adopta un enfoque de salud reproductiva, y la IV Conferencia Mundial sobre la Mujer realizada en Beijing en 1995 reafirma la agenda del primero y por lo tanto se incluye implícitamente lo relativo a los derechos sexuales y reproductivos. Su programa de acción define que la salud reproductiva es un estado completo de bienestar físico,

mental y social y no simplemente la ausencia de enfermedad o dolencia, en todo lo relacionado con el sistema reproductivo sus funciones y procesos. Respecto a la salud sexual señala que es la capacidad de disfrutar de una vida sexual responsable, satisfactoria y segura; es decir, sin temores ni riesgos de embarazos no deseados, ni infecciones de transmisión sexual, y con una vida libre de violencia, coacción, discapacidad o riesgos de muerte.

En esta importante Conferencia se acordaron puntos trascendentales en la defensa de los derechos humanos de las mujeres. Uno de los más importantes argumenta que para lograr la igualdad entre hombres y mujeres en la vida productiva y reproductiva, con especial atención en las tareas del cuidado, son necesarias medidas políticas que procuren el acceso a una vida segura y a recursos económicos que generen su participación en la vida pública y que se realicen programas de educación que ayuden a eliminar estereotipos. Otro de ellos habla de que la igualdad entre niños y niñas es un primer paso para asegurar que la mujer pueda desarrollarse en condiciones de igualdad durante su vida. Y específica la necesidad de potenciar el valor de las niñas para sus propias familias y para la sociedad, al considerarlas no sólo futuras madres, sino seres humanos que se moverán dentro de espacios públicos y no únicamente en los privados. Habla también de que los Estados deben promover la igualdad entre los sexos, alentando a que los hombres se responsabilicen de sus prácticas sexuales y asuman su función social y familiar.

## **Autonomía reproductiva**

Cuando hablamos de salud sexual y reproductiva el principio ético fundamental es la autonomía. La autonomía personal se concreta en el derecho a la libertad sexual y reproductiva, y de manera muy general, en el derecho al libre desarrollo de la personalidad, o bien, en el derecho a planear y decidir un propio plan de vida y llevarlo a cabo, se trata de entender la autonomía personal en términos de autorrealización, de capacidad y de libertad positiva.

En parámetros de un marco liberal de derechos, los derechos sexuales y reproductivos deben garantizar la libertad para decidir y controlar

asuntos relacionados con la sexualidad, el uso de métodos anticonceptivos, el embarazo y la crianza. Por lo que podemos esbozar que la autonomía es la habilidad para controlar cuándo, cómo y cuántos hijos/as tener, es decir, el cumplimiento a cabalidad de las intenciones reproductivas como la habilidad ejercida para el control y la toma de decisiones sobre el uso de métodos anticonceptivos, el embarazo y la interrupción del mismo. Aunque no se puede soslayar que las decisiones reproductivas se darán en función de las determinantes sociales y de las condiciones estructurales que muchas veces impiden acceder con igualdad, equidad, justicia y autonomía al derecho a la salud tanto sexual como reproductiva.

En la agenda mundial de Objetivos de Desarrollo Sostenible para el año 2030, se señala que una de las dimensiones del empoderamiento es la autonomía reproductiva.<sup>3</sup> El Banco Mundial ha señalado que el empoderamiento es un proceso en el que ocurre la expansión de la habilidad de las mujeres para tomar decisiones estratégicas en su vida, en ámbitos donde antes estaba restringida. Se trata así, del poder para lograr metas y desenlaces en su plan de vida e implica un cambio en tres vías paralelas: La primera se refiere a la modificación del contexto, la segunda hace énfasis en el acceso a recursos tanto materiales como inmateriales y la tercera tiene que ver con la transformación subjetiva para el ejercicio de derechos.

Echar a andar el proceso de autonomía reproductiva implica la exigencia al Estado de garantías sexuadas. Es decir, que la política pública de género en salud garantice dos cuestiones fundamentales, por un lado, que existan fuentes de empoderamiento, como la educación integral en sexualidad, disponibilidad de métodos anticonceptivos, consejería, servicios de salud reproductiva, prevención, atención y sanción de la violencia sexual, etc. Y que se trabaje en desaparecer las barreras que impiden el acceso a dichas fuentes. Por el otro lado, que exista agencia o acción individual y/o colectiva para su aprovechamiento.

Históricamente en México las mujeres han mostrado agencia para el ejercicio de sus derechos, pero el acceso a las fuentes es altamente restringido u obstaculizado a lo largo de toda su vida. El Estado es responsable

<sup>3</sup> La agenda señala que la autonomía reproductiva necesita *fuentes y agencia* de las mujeres

de garantizar el mayor acceso posible de las mujeres a una vida digna, saludable y libre de violencia, por lo que el ejercicio de la autonomía reproductiva será posible sólo cuando se hayan procurado las condiciones para que ninguna mujer muera por causas maternas, todas tengan relaciones sexuales consensuadas y nadie quede embarazada cuando no es su intención y no lo desea.

## Conclusiones

Las barreras, implicaciones e impactos diferenciados que tiene el orden binario y jerárquico de género en el acceso a servicios de salud reproductiva, hace necesaria la invención en el terreno de la argumentación jurídica que refiera a nuevos vocabularios, como el concepto de garantías sexuales en el ámbito de la política pública en salud, con la exigencia de que los servicios de salud reproductiva brinden un tratamiento especial sin estereotipos ni estigmas, basado en la igualdad sustantiva, la libertad y la dignidad de las mujeres, atendiendo a su condición y revalorando sus particularidades, con el fin de evitar discriminación, injusticias, daño, sufrimiento y/o violaciones a derechos humanos.

Para que las mujeres vivan en igualdad, con libertad y su acceso a la salud reproductiva sea real, el discurso de la medicina, sus instituciones y sus prácticas deben incorporar a su quehacer la teoría crítica de género y además, cumplir con los derechos constitucionalmente adquiridos y con las obligaciones contraídas ante la comunidad internacional y que son Ley Suprema de la Unión.

Desde que las mujeres mexicanas fueron reconocidas como ciudadanas en el año de 1953, el marco jurídico no ha dejado de reformarse principalmente para derogar las disposiciones que contienen estereotipos a través de los cuales se producen y fortalecen las desigualdades y las exclusiones. Las posturas que invalidan que las mujeres pueden tomar decisiones libres e informadas sobre su sexualidad y reproducción, se suman a la negación histórica de reconocerlas como sujetos de derechos. El reconocimiento de la lucha por el aborto legal y seguro se inserta en los grandes pendientes que tiene nuestro país.

La autonomía reproductiva a la que hacen referencia los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la agenda mundial 2030, marca las pautas de un reconocimiento estatal pleno de los derechos reproductivos y del libre ejercicio de la sexualidad sin ningún tipo de coacción, discriminación o violencia.

Un Estado constitucional, democrático y laico en el que el respeto a los derechos humanos y la integralidad de sus principios sean bienes jurídicamente protegidos, y en el que la salud reproductiva de sus mujeres sea reconocida y exigible mediante garantías sexuadas, está en el camino de realizar profundas transformaciones socioculturales para nuevas prácticas de la experiencia de lo humano y un mejor porvenir, más justo, incluyente e igualitario.

## Referencias

- Carbonell, Miguel y Pedro Salazar, (coords), *La Reforma Constitucional de Derechos Humanos: Un nuevo paradigma*. Editado por el Instituto de Investigaciones Jurídicas UNAM. México. 2011 pp. 44-46
- De Lauretis, Teresa, *La tecnología del género. En Diferencias, etapas de un camino a través del feminismo*. Editorial Horas y Horas. Madrid, España. 2000 pp. 68-70
- Enríquez, Lourdes, “Derechos reproductivos y violencia feminicida contra las mujeres mexicanas”, en Galeana, Patricia (coord.) *Por la descriminalización de las mujeres en México*. Colección Política y Sociedad. Editado por la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. México. 2017 pp. 147-149
- Ferrajoli, Luigi, “El principio de igualdad y la diferencia de género”, en *Debates constitucionales sobre derechos humanos de las mujeres*, Suprema Corte de Justicia de la Nación y Editorial Fontamara, México. 2012 pp. 23-26
- Ferrajoli, Luigi, *Derechos y garantías. La Ley del más débil*. Editorial Trotta, Madrid España, 2004 pp. 83-86
- Gutiérrez, Griselda, *Perspectiva de género: Cruce de caminos y nuevas claves interpretativas: Ensayos sobre feminismo, política y filosofía*. Editado por el Programa Universitario de Estudios de Género UNAM, México. 2002. Pp. 33-39
- Izquierdo, María Jesús, *Estructuras de la violencia y la desigualdad*. Editorial Fondo Hispano. Barcelona, España. 2000 pp. 34-38

- Lamas, Marta, *Cuerpo: Diferencia sexual y género*. Editorial Taurus. México. 2002 pp.85-86
- Martínez De La Escalera, Ana María y Erika Lindig, *Alteridad y exclusiones: Vocabulario para el debate social y político*, Editado por la Facultad de Filosofía y Letras de la UNAM y Juan Pablos Editor. México. 2013 pp. 27-50
- Raphael, Lucia y María Teresa Priego, coords., *Arte, justicia y género*. Editado por la Suprema Corte de Justicia de la Nación y Editorial Fontamara. México. 2013 pp. 20-23
- Serret, Estela, *Identidad femenina y proyecto ético. Las ciencias sociales y estudios de género*. Editado por el Programa Universitario de Estudios de Género UNAM. México. 2002 pp.61-63
- Vázquez, Rodolfo, *Derechos Humanos. Una lectura liberal igualitaria*. Editado por el Instituto de Investigaciones Jurídicas de la UNAM y el Instituto Tecnológico Autónomo de México, 2015 pp.65-68





III. EL SEXO Y EL GÉNERO  
EN LA NUTRICIÓN,  
METABOLISMO,  
OBESIDAD Y DIABETES



# Capítulo 10

## Cuidado de la salud a través de la alimentación: tensiones entre consejos médicos y prácticas cotidianas

*Sandra Patricia Daza-Caicedo*

Correo-e (e-mail): [spdzac@unal.edu.co](mailto:spdzac@unal.edu.co) [dazandra@gmail.com](mailto:dazandra@gmail.com)

**Resumen:** Con el aumento de la incidencia de Enfermedades Crónicas No Transmisibles, el cuidado de la salud a través de la alimentación se ha convertido en un tema central en las sociedades contemporáneas. A partir de allí, emergen todo tipo de consejos nutricionales que a veces entran en tensión con las prácticas alimenticias de los individuos que deben adoptarlas y que suponen esfuerzos y retos a quienes cocinan en el hogar, por lo general mujeres. Usualmente, cuando los individuos no modifican sus prácticas son acusados de no tener la voluntad suficiente para cuidar su salud, sin embargo, la antropología de la alimentación ha venido mostrando que parte de las fallas está tanto en las relaciones médico-paciente como en gran medida en la forma en que la alimentación es concebida desde las instituciones de salud. El objetivo del presente capítulo es mostrar algunos resultados de una etnografía realizada durante un año en la ciudad de Bogotá, Colombia, en donde se observa cómo la concepción científica de la alimentación cuando se convierte en realización práctica en la cotidianidad de los hogares tiene que entrar a negociar con otras concepciones de la alimentación, uso del tiempo y formas de cuidado donde los roles de género tienen un lugar fundamental.

**Palabras clave:** alimentación, género, salud, cuidado, cocinar

**Abstract:** The increasing incidence of chronic noncommunicable diseases has made the dietetic advice a central issue in contemporary societies. The advice given by public health authorities and medical authorities

sometimes come into tension with the dietary practices of the individuals who must adopt them. Usually, when individuals do not modify their practices they are accused of not taking care of their health. However, the anthropology of food has shown that some failures are both in the doctor-patient relationship, as well as in the way in which food is conceived from healthcare institutions. The objective of the present work is to show some results of an ethnography carried out during a year in the city of Bogotá, Colombia. It explores the negotiation between medical advice and scientific conceptions of food and feeding and everyday practices where different ideas and relations with food are displayed. In daily practices the use of the time, senses, care, cooking and gender roles have a fundamental role.

**Keywords:** food, gender, health, care, cooking

**Abreviaturas:** ETC= Enfermedades Crónicas no Transmisibles, OMS= Organización Mundial de la Salud

## Introducción

Innumerables condiciones de salud y muy particularmente, las hoy conocidas como Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECT) han llevado a que las autoridades médicas tanto a nivel de prevención como de tratamiento aconsejen a las personas modificar sus hábitos alimenticios. Pero un consejo médico que en apariencia es fácil de adoptar puede estar dificultado por múltiples factores que van desde imaginarios sesgados sobre los alimentos, su producción y quienes los consumen, hasta factores estructurales que condicionan la manera en que nos alimentamos. En este capítulo recojo algunos aprendizajes obtenidos a través de un trabajo etnográfico realizado en la ciudad de Bogotá, Colombia que tuvo como fin examinar la manera en que las narrativas que vinculan salud y alimentación influyen las prácticas de preparación y consumo de alimentos y se articulan con otras concepciones sobre la alimentación. Se hace un particular

énfasis en aquellos aspectos encontrados que más tensionan la adopción de prácticas alimenticias saludables e invita a pensar nuevos caminos para dar consejo dietario y cuestionar elementos de carácter estructural que poco han considerado los Estados y las autoridades de salud pública.

## Aspectos metodológicos

Como bien señala Patricia Aguirre, cuando la antropología piensa la alimentación, lo hace desde las relaciones sociales, no desde la nutrición ni la química ni la fisiología, de tal forma que prioriza lo social y utiliza conceptos como: comida (en lugar de nutrientes), cocina, comensales, compradores, todos aquellos que denotan una práctica social muy particular: “Comer los platos de la cocina de su tiempo. Y esta práctica social está legitimada por saberes y poderes que contribuyen a darle sentido, y por lo tanto perpetuarla y transformarla en el tiempo” (2007, p. 1). Pero, aunque nuestros lentes no sean los de la nutrición o la química, eso no exonera el hecho de que podamos analizar cómo la nutrición o la química influyen en nuestras decisiones sobre lo que comemos y cómo esas formas de comprender la alimentación se relacionan con otras.

Para rastrear tales relaciones sociales, la etnografía es uno de los abordajes más útiles. De una manera muy general ésta se puede entender como la descripción de lo que un grupo determinado de personas hace desde la perspectiva de la misma gente. Esto quiere decir que a un estudio etnográfico le interesan tanto las prácticas (lo que la gente hace) como los significados que estas prácticas adquieren para quienes las realizan (la perspectiva de la gente sobre estas prácticas) (Restrepo, 2016). Ahora bien, en lo que respecta al estudio de la alimentación, en un mundo que está siendo transformado por el consumo comercializado, la agricultura corporativa transnacional, la biotecnología alimentaria, hábitos gourmets, desórdenes alimenticios y una creciente brecha entre el mundo de los ricos y los pobres entre el desperdicio y la hambruna, se pregunta Farquhar (2006) ¿De cara a todo este inmenso y resbaloso archivo cómo puede proceder la antropología? una fortaleza clásica de la antropología se deriva de su pasado basado en el trabajo de campo: la etnografía clarifica

las especificidades geográficas e históricas de mundos vividos y lo hace a través de la investigación de la práctica.

Una de las técnicas más utilizadas para analizar prácticas, es la observación participante que consiste en residir o compartir durante largos periodos en el lugar donde se adelanta la investigación con el propósito de observar aquello que es de interés de quien hace la etnografía (Restrepo, 2016). Es así como este capítulo hace parte de una investigación etnográfica de más de un año en cursos de cocina no formales (no conducentes a título) en la ciudad de Bogotá, Colombia con el objetivo de comprender cómo los conocimientos y las narrativas científicas sobre la alimentación en relación con la salud, afectan las prácticas cotidianas de preparación y consumo de alimentos. Durante un año asistí a clases de cocina básica, saludable, light, vegetariana. Tanto compañeros como profesoras a través de mi presentación y firma de consentimientos informados, conocían mi doble intención de aprendizaje: aprender sobre cocina como ellos y aprender sobre la práctica del cocinar con ellos. Los cursos de la mañana reunían personas desempleadas, amas de casa, empleadas del servicio y personas mayores recién pensionadas, todos ellos buscando aprender o mejorar su manera de cocinar, y alimentarse mejor. También hay jóvenes que están decidiendo una profesión y considerando la cocina como una opción. En los cursos de la noche por lo general son personas empleadas, con rangos de edad entre los treinta y los cincuenta años, que quieren mejorar sus habilidades culinarias, mejorar sus prácticas alimenticias y en algunos casos considerar la comida como una fuente alternativa de ingresos. En ambos casos siempre manifestando que quieren diversificar sus opciones, “aprender nuevas cosas” y la gran mayoría quieren comer más sano, mejor o saludablemente. Los diarios de campo de las clases, las entrevistas y conversaciones fueron sistematizadas, codificadas y analizadas con la ayuda del software Maxqda. A continuación, mostraré algunos aprendizajes de esta experiencia.

## **Resultados y discusión**

En este capítulo me interesa más que describir lo encontrado en la etnografía, recoger algunas lecciones aprendidas que contribuyan a la discusión sobre mejores formas para comunicar e imaginar cambios en hábitos alimenticios tendientes a mejorar la salud. De esta forma he recogido aprendizajes en tres grandes grupos: Consejos que pueden llevar a malas prácticas para advertir sobre el riesgo que implica hacer esenciales ciertos alimentos y nutrientes. Diversidad de fuentes de información sobre alimentación “saludable” que muestra cómo las personas recurren a diversas fuentes de información para recibir consejo y finalmente, un apartado que discute las dificultades encontradas al convertir el consejo dietario en una práctica concreta.

### **Consejos generalistas que pueden llevar a malas prácticas**

Diferentes políticas en salud pública incitan a los individuos a alimentarse de forma balanceada siguiendo pautas como las dadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que por ejemplo, en la Estrategia Mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud, aprobada en mayo del 2004, se refiere a la Alimentación Saludable como aquella que cumple con las siguientes características: 1) lograr un equilibrio energético y un peso normal; 2) limitar la ingesta energética procedente de las grasas, sustituir las grasas saturadas por grasas insaturadas y tratar de eliminar los ácidos grasos trans; 3) aumentar el consumo de frutas y hortalizas, así como de legumbres, cereales integrales y frutos secos; 4) limitar la ingesta de azúcares libres, y 5) limitar la ingesta de sal (sodio) de toda procedencia y consumir sal yodada (OMS/Asamblea Mundial por la Salud, 2004). Consejos similares circulan en materiales educativos como el plato del bien comer donde se insta a las personas a consumir muchas frutas y verduras y combinar proteínas y cereales y tubérculos, leguminosas y proteínas de origen animal<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> <https://www.ciad.mx/notas/item/1409-conozca-el-plato-del-buen-comer>



Este tipo de consejos han ido constituyendo algunos alimentos y nutrientes como buenos para la salud (frutas, verduras, carnes blancas y grasas no saturadas) y otros como malos (azúcares, carnes rojas y grasas saturadas). Varias críticas se pueden hacer a estos enfoques. La primera, su carácter reduccionista, Scrinis (2012, 2013) ha llamado a esto la “ideología del nutricionismo” o “reduccionismo nutricional” que puede ser definido como: “cuando el nivel de los nutrientes se convierte en el nivel dominante y el modo de comprender la comida, el cual no solamente informa y complementa sino que por el contrario tiende a minar, desplazar, e incluso contradecir otros niveles y maneras de comprender y contextualizar las relaciones entre la comida y el cuerpo” (scrinis 2017, 271). Frente a la retórica nutricionista, los trabajos de la antropología de alimentación han mostrado que la comida nunca es “sólo comida” y su significado nunca puede ser sólo nutricional. Las elecciones alimentarias no responden solo a factores nutricionales sino a significaciones que le hemos atribuido a los alimentos, las cuales se fundamentan tanto en aspectos materiales como simbólicos (Douglas & Gross, 1981; Lévi-Strauss, 1964; Mead, 1970). Más aún, están íntimamente ligadas con las relaciones sociales, incluyendo las del poder, la inclusión y la exclusión (Mennell, 1991; Mintz & Du Bois, 2002), así como con ideas culturales sobre la clasificación incluyendo la comida y la no-comida, lo comestible y lo no comestible.

Ahora bien, el elemento sobre el cual es importante llamar la atención es que cuando una autoridad médica señala un alimento como bueno o malo, está contribuyendo también a las creencias e imaginarios que tenemos sobre la alimentación y ello incide en las prácticas de los individuos. Así, por ejemplo, el hecho de que las carnes blancas (carnes y pescados) sean usualmente recomendadas como muy buenas para la salud, ha llevado a que las personas aumenten significativamente el consumo de las mismas, a veces de formas que no son saludables. Por ejemplo, en el trabajo realizado, encontré a Ana quien sólo consume atún en lata pues su nutricionista le dijo que sólo debería comer pescado, algo similar ocurre con Carmen quien me dijo que consume salmón todos los días aunque resulte muy oneroso para su presupuesto porque ha escuchado que contiene Omega 3 y que es bueno para la salud. Estos son ciertamente casos extremos, sin embargo, una buena parte de las personas con las que interactué a lo largo

de la etnografía reportaron haber incrementado su consumo de pollo y pescados, en un país que durante años ha primado el consumo de bovino (Baptiste, Bolívar, Flórez-Malagón, Gallini, & Van-Ausdal, 2008). Eso en principio no es malo, pero al hacer esenciales estos productos como buenos en sí mismos no se advierte a los consumidores de posibles riesgos que el consumo excesivo de los mismos puede traer. Por ejemplo, en las clases de cocina en varias oportunidades cuando la receta para preparar en clase incluía pollo, tanto profesoras como algunas compañeras advertían que las pechugas no se deben comprar congeladas pues los supermercados les inyectan agua con sal (o salmuera) para que se pongan más pesadas, varios resquemores surgieron también frente a la manera en que los pollos industriales son criados con exceso de hormonas y antibióticos. Algo similar ocurre con el pescado; al ser Bogotá una ciudad del centro del país lejana al mar, el pescado que viene de los océanos es más costoso, por lo que las personas optan por consumir pescados cultivados (como tilapias o truchas) o los más baratos que son los pescados de río (Bagre, Nicuro o Bocachico). Frente al consumo de pescado una de las profesoras de los cursos advierte:

Hoy en día lamentablemente, los pescados ya vienen muy contaminados, entonces las aguas ya están muy contaminadas, sobre todo pescados que no contengan escamas son los que más daño nos hacen. Si vamos a consumir pescado, que sea pescado con escamas. Los pescados que no tienen escamas absorben más todas estas contaminaciones que hay (Profesora María,<sup>2</sup> curso de cocina saludable).

Cuando se incentiva un alimento por su carácter nutricional, se obvian otros factores que pueden ser dañinos para la salud y que a largo plazo pueden tener consecuencias sobre la salud individual como por ejemplo el consumo continuo de pescados contaminados con metales pesados e incluso sobre la salud colectiva, a través del impacto en los ecosistemas que ciertas prácticas alimentarias pueden tener.

<sup>2</sup> Los nombres fueron cambiados para mantener la confidencialidad.

Otro ejemplo de las tensiones que ciertos consejos nutricionales causan sobre los hábitos alimenticios de las personas con las que realicé la etnografía, se encuentran con el caso de la sal, el azúcar o las grasas. Según la ciencia nutricional los humanos tenemos una predisposición innata hacia el consumo de sal, azúcar y grasas por ser ellos fuentes energéticas (Sienkiewicz & Whitney, 2006). El consumo de estas tres sustancias nos produce placer y en los tiempos recientes las tres están disponibles en exceso. Un consumo excesivo afectará nuestra salud, principalmente generando obesidad y Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT). Subyace a estos argumentos una idea entre líneas: dado que esas sustancias nos producen placer y hay una disponibilidad en exceso estamos en aprietos, es decir somos incapaces de regular nuestras pulsiones.

Existen un conjunto de estudios que han mostrado que muchos de los efectos negativos que se les atribuyen a estas sustancias son producto de controversias científicas que aún no se han estabilizado y que no hay evidencia científica contundente de que las grasas, la sal y el azúcar son en sí mismos malos para la salud (Ibáñez Martín, 2014; Schleifer, 2012; Taubes, 1998, 2007). La afectación depende de muchos factores que van desde el estilo de vida de los individuos, su metabolismo, la combinación y preparación de alimentos, entre muchas otras. Sin embargo, las controversias alrededor de estas sustancias han favorecido a las industrias alimenticias quienes han desarrollado productos sólo en apariencia o discursivamente más saludables (bajo etiquetas como *light*, *line*, bajo en, sin azúcar, etc.). En los cursos de cocina encontré muchas confusiones, personas jamás diagnosticadas con hipertensión muy preocupadas por el consumo de sal y consumiendo sal baja en sodio, personas que nunca han tenido problemas de hipoglucemia o diabetes consumiendo edulcorantes acalóricos y confusiones entre las diversas clases de endulzantes en el mercado: orgánico, morena, refinado, etc. Igualmente, un excesivo consumo de productos *light* que a la larga pueden resultar más dañinos.

De otra parte, la preeminencia pública sobre los efectos del consumo excesivo de sal, azúcar y grasas ha servido como una cortina para distraer la atención de otro tipo de sustancias que pueden también afectar la salud. Así, por ejemplo, en los cursos de cocina encontré a compañeros preocupados sobre los aditivos alimentarios ya sea porque sufren de alergias

alimentarias, por condiciones particulares de salud o porque hay algunas sustancias sobre las cuales se dice que son potencialmente cancerígenas.

En relación con lo anterior, otro de los problemas recurrentes, es que a menudo los consejos alimentarios no diferencian los alimentos preparados en casa de los altamente procesados donde ocurren transformaciones importantes. No es lo mismo el uso de las grasas en casa que en las grandes industrias, un paquete de papas fritas industriales que unas hechas en casa. Las primeras han sido sometidas a procesos de cocción a altas temperaturas, se les adicionan excesos de sal, azúcares, glutamato y demás aditivos alimentarios. Al equiparar la cocción de la fábrica con la del hogar se estigmatizan ciertas preparaciones tradicionales, y se puede inducir a prácticas como el aumento en el consumo de jamones industriales *light* a la larga más dañinos que un trozo de carne asado en casa, al tiempo que se desvaloriza la práctica de cocción y el trabajo, principalmente femenino que está involucrado en ello.

Buena parte de los debates y los mensajes de la salud pública, incitan a las personas a que no consuman comida “chatarra” dejando toda la responsabilidad a los individuos. Sin embargo, no está de más preguntarnos si ya se sabe que los alimentos altamente procesados con altos contenidos en sodio, azúcares y otros aditivos afectan nuestra salud, ¿por qué entonces se nos pide tanto en las campañas oficiales como en las ciudadanas que seamos nosotros quienes evitemos estas “tentaciones”?, ¿que seamos nosotros los que elijamos la buena comida de la mala? Acá me suscribo a Guthman (2007) cuando se pregunta si la comida chatarra es tan ubicua que no puede ser resistida, ¿cómo es que algunas personas permanecen (o se vuelven) delgadas? La conclusión que pareciera evidente es que si la comida chatarra está en todas partes y las personas se sienten atraídas por ella de manera natural, aquellos que se resisten a ella deben tener poderes elevados. El problema entonces no es que quienes tienen sobrepeso y obesidad no sean capaces de controlar sus apetitos, ni de que los flacos y personas saludables tengan una altura moral elevada que les permita resistir los embates sensoriales del mercado. Buena parte de los consejos médicos se dirigen a los consumidores y no así a la regulación de los productores, al hacer esto no solo no se regula la fuente principal del problema, sino que se añade una carga moral importante a quienes por razones variadas tienen sobrepeso, obesidad o ciertas enfermedades, se les culpabiliza y se

concibe como cuerpos fallidos, a la vez que se desestiman los problemas de salud de personas delgadas. Este es un problema de carácter estructural que requiere soluciones estructurales y no se resuelve con campañas de autocontrol que al final de día generan estigmatización e incluso situaciones emocionales y mentales a aquellos quienes en apariencia no logran controlar sus apetitos.

## Estamos enfrentados a múltiples concepciones de la salud y la alimentación

Otro elemento para la reflexión que encontré de manera recurrente en estos cursos de cocina, es la multiplicidad de fuentes de información sobre “alimentación saludable”, varios de mis compañeros de clase nombraron diferentes fuentes de información a través de las cuales reciben consejo dietario. Este tipo de fuentes la podemos resumir en: chefs mediáticos, *influencers* en redes sociales, escritores de libros de auto-ayuda y páginas de internet. Más allá de la necesaria discusión sobre la formación de estas personas, el contenido y la veracidad de sus consejos, etc. El punto sobre el cual me interesa llamar la atención es que este tipo de figuras y sus productos, en efecto, logran llevar a que las personas modifiquen sus hábitos alimenticios y lo hacen en diferentes sentidos. Conocí personas que se convirtieron al vegetarianismo como consecuencia de la lectura de un libro, otras que optaron por consumir ciertos productos porque encontraron en Internet que son anticancerígenos, personas que siguen al pie de la letra programas de alimentación fitness, entre muchos otros. Usualmente las diferentes fuentes de información se combinan y no siempre son asumidas de manera crítica por las personas, pero ello no quiere decir que no influyeran aspectos de su vida. Esta multiplicidad de fuentes representa por lo menos tres retos.

El primer reto, nuevamente es de carácter estructural, buena parte de estos sitios e individuos más allá de los consejos alimenticios promocionan todo tipo de productos: alimentos, manuales, utensilios, suplementos, etc. que tienen muy poca regulación y que en ocasiones pueden revertir en efectos nocivos para la salud y la economía de las personas. Son necesarios

espacios que protejan a los consumidores de publicidades engañosas, que regulen el tipo de productos, así como mecanismos de comunicación en salud que den herramientas a los ciudadanos para relacionarse críticamente con este tipo de mensajes y productos.

El segundo reto, es la necesidad de que los profesionales de la salud reciban capacitación sobre cómo ayudar a los pacientes a navegar e interpretar la creciente cantidad de mensajes de los medios de comunicación y como mínimo, ser capaces de reducir el sesgo en las interacciones con los pacientes. Una relación fallida en la consulta, un menosprecio del paciente porque sigue tal o cual práctica, o consulta una u otra fuente puede conllevar al no seguimiento de las recomendaciones médicas o al no retorno a consulta. Se necesita que los profesionales de la salud adquieran mayores capacidades comunicativas, conozcan cuáles son las fuentes de consulta no biomédica de sus pacientes y logren más bien articular sus consejos a las prácticas de sus pacientes antes que estigmatizarlas.

El tercer reto, como lo señalan Bootsman, Blackburn y Taylor (2014) es que tal vez una mayor comprensión de cómo los medios (televisión, redes sociales, internet, etc.) influyen en el comportamiento de la salud podría ser útil para diseñar estrategias más efectivas. Hay mucho que aprender sobre cómo estas fuentes de información interactúan con las personas sobre sus estéticas, espacios de circulación, lenguajes, formas de interacción que pueden ser útiles para el diseño de campañas de salud pública mucho más efectivas. En lugar de solamente criticarlas porque son “pseudo-científicas” es necesario reconocer que hacen parte de los imaginarios de la población y aprender de ellas para generar estrategias comunicativas de mayor impacto.

## **La prescripción se tiene que convertir en un plato de comida**

Cuando se recomienda a un individuo modificar sus hábitos alimentos no se le está pidiendo sólo que cambie un alimento por otro sino también una forma de vida. Poco se ha reflexionado sobre qué consecuencias tiene para la vida cotidiana de un individuo o un grupo familiar la recomendación de

modificar un conjunto de hábitos alimenticios. A menudo, cuando una persona no sigue las recomendaciones médicas se le acusa de falta de voluntad, pero cuando se explora el detalle de la vida cotidiana, seguir una dieta particular, puede significar grandes retos y fuentes de conflicto en la vida diaria.

Lo primero que hay que considerar es que la alimentación también es placer y comensalidad, esto es, relaciones con otros individuos. Por ejemplo, cuando se le sugiere a alguien eliminar el azúcar, ello significa también que se va a enfrentar a situaciones sociales en las que va a ser percibido como una persona muy complicada o quisquillosa, como cuando, por ejemplo, en una fiesta va a rechazar la torta de cumpleaños. Así me lo relataron varios compañeros de clase. Margarita, a quien su médico le recomendó dejar el azúcar y comer menos grasas, se queja de las burlas de su esposo y grupo de amigos:

¡No! ellos lo miran a uno como bicho raro, ¿me entiendes?, como “Ay, que cansona. Por acá no vamos a conseguir barritas de cereal o ensaladita de frutas” ... mi esposo en un momento me dijo “ay no, bájale la intensidad” y me lo echó en cara en una reunión de amigos, “es que estás muy intensa con el tema de la comida (Entrevista con Margarita).

Por su parte, Jorge que se hizo vegetariano para controlar su sobrepeso, me cuenta que poco va a las reuniones sociales de la oficina pues todos quieren convencerlo de comer carne, me dice que su hermana quien también se había decidido por el vegetarianismo no continuó “*No la logró y creo que le quedaba muy complicado porque el esposo y los dos hijos son carnívoros*” (Entrevista con Jorge).

La hermana de Jorge “no la logró” porque a menudo un cambio de hábitos alimenticios supone también un cambio de prácticas cotidianas tales como: variar los lugares donde se hacen las compras, cambiar las técnicas y rutinas de cocción y muy a menudo, más trabajo para la persona, usualmente una mujer, que prepara los alimentos en casa.

Nuestra relación con la comida pasa por las emociones y los sentidos, nuestros gustos son construidos desde la infancia y hacen parte de nuestra identidad y pertenencia a grupos sociales. Factores emocionales y sensoriales, pueden incidir en la no adopción de un consejo dietario. Así,

por ejemplo, el profesor de cocina básica sufrió de un infarto, cuando le pregunté si seguía la dieta que le dieron los médicos me dijo:

Le dicen a uno, no coma esto, no coma carnes, no coma grasas y ahí está lo agradable. Yo hago ahorita un esfuerzo muy grande por lo del medicamento, pero yo a veces me descuido (Entrevista profesor José).

Al profesor no le gusta el sabor de la comida que tiene que comer ahora y en su caso es particularmente difícil pues lleva años enseñando a cocinar; lo sensorial, el sabor de la comida es un criterio fundamental para él en todo lo que tiene que ver con alimentación. Más aún cuando fue educado en una escuela culinaria con influencia francesa donde las grasas y las harinas tienen un papel protagónico. Un cambio de dieta en su caso, significa un cambio en sus sentidos y de alguna manera también en su identidad como cocinero.

Por su parte, la profesora María que enseña a sus estudiantes cocina saludable cuando le pregunté sobre qué tan saludables son sus prácticas alimenticias me dice:

María Muy mal, como muy mal porque a veces ni almuerzo, estoy picando, llego a la casa y como con mucho apetito y esa comida en la noche es fatal, no como bien, quisiera comer mejor, solo en vacaciones es que me puedo organizar. En casa todos somos gorditos porque todos comemos fuera, los desayunos son granola, leche, por la noche pollo de asadero, pizza. Ya ahora nos dejan un día de descanso, ese día, en mi casa se come más carne y pollo, es más, cuando yo estoy en vacaciones adelgazamos todos, porque ya baja la grasa y comemos lo que es y ya hay tiempo.

Entrevistadora: ¿O sea que comer bien es tener tiempo?

María: es cuestión de tiempo porque en la cocina se necesita tiempo, protocolo, para poder comer bien uno tiene que comer sus cinco comidas diarias, nosotros acá por mucho tres o dos estamos comiendo, y a veces con el estrés de que sigue otro curso, correr a otra sede, entonces no, creo que así estamos todos(...) lo que los engorda es salir a la calle pero si uno está en su casita, antiguamente que la gente iba a almorzar a su casa nunca se veían gordos, no éramos obesos” (entrevista profesora María).



El caso de la profesora María, hace evidente la conexión de las prácticas cotidianas con los sistemas productivos y los problemas sociales estructurales. Ella sabe bastante de alimentación, tanto en términos culinarios como en términos de nutrición, pero sus ingresos, los desplazamientos en la ciudad, pero sobre todo sus largas jornadas laborales no le permiten tener tiempo suficiente para cocinar y alimentarse saludablemente, el tiempo es un factor clave en las prácticas alimenticias contemporáneas.

De otra parte, en la etnografía realizada, observé cómo muchas personas deciden aprender a cocinar justamente porque su médico les recomendó modificar sus hábitos alimenticios o porque algún integrante de la familia tiene una condición médica y debe modificar su alimentación. Ello muestra que un limitante para cambiar los hábitos alimenticios es no saber cocinar, depender de otros que nos provean alimento. Y aunque el hecho de que las personas estén asistiendo a cursos es sumamente positivo, tiene un lado complejo, en tanto, buena parte de los estudiantes siguen siendo mujeres madres de familia que ahora deben multiplicar su tiempo para cocinar varios menús en casa según las diferentes preferencias y restricciones dietarias de cada integrante de la familia. Las dobles jornadas que muchas mujeres llevan, se convierten en triples cuando además de hacer la comida para la familia deben hacer diferentes comidas para cada integrante.

Modificar un hábito alimenticio implica también adquirir conocimientos con los cuales a veces no se cuenta, como aprender a cocinar incluso cuando no se disfruta de ello. Así, por ejemplo, conocí a Carmenza quien es enfermera, pero dejó su trabajo para tener tiempo para cuidar de su hijo, cuando le pregunté por qué iba a los cursos de cocina me contó:

Bueno por las dietas, básicamente, he hecho varios cursos, pero pues vi la necesidad porque mi hijo requiere una dieta especial. Entonces él no puede, lo más indicado es que no coma alimentos con gluten, hay que disminuirle mucho a la carne y no debe consumir pollo. Entonces quería aprender y ampliar un poco lo que puedo ofrecerle (entrevista a Carmenza).

Carmenza además de asistir a cursos de cocina, lee libros sobre nutrición y va a las conferencias de la Liga de Intervención Nutricional contra el Autismo e Hiperactividad. El cambio de hábitos alimenticios de su hijo la ha llevado a dedicar largas horas de aprendizaje sobre cocina y sobre la condición de salud de su hijo.

Cuando le pregunto por la cocina, si le gusta cocinar o no, suspira, luego un silencio y me responde:

Me gusta, o sea... ¿Cómo me explico? Me parece... antes no le daba tanta importancia. O sea, para mí era gastar tiempo en eso, pero a medida que ha pasado el tiempo y me he dado cuenta de que sí, que la dieta es importante, que la salud es muy importante, que la salud está directamente relacionada con la dieta, con lo que uno consume, entonces sí le he dado más importancia (entrevista a Carmenza).

A Carmenza no le gusta cocinar, pero lo hace por el cuidado de su familia, este no fue el único caso, muchas mujeres que conocí a lo largo de la etnografía terminan cocinando para cuidar la salud de su familia. Tradicionalmente la cocina es un espacio que ha sido generizado y ligado a lo femenino. La cocina ha sido para las mujeres un espacio de poder porque allí crean, cuidan de su familia y controlan quien y qué se come pero también un espacio de sujeción en tanto es un trabajo no remunerado, no valorado y que implica una gran cantidad de tiempo y esfuerzo (Counihan, 1999; Murcott, 2000; Weismantel, 1994). Esta situación genera tensiones a muchas mujeres que conocí a lo largo de la etnografía y que, por ejemplo, son las primeras profesionales de sus familias y que crecieron con el ideal de desarrollarse profesionalmente. Cuando por motivos de salud de algún familiar o de ellas mismas su identidad entre en conflicto entre los viejos y nuevos roles femeninos. De esta forma, un cambio en un hábito alimentario implica cambios en la manera en que se preparan los alimentos, lo que a su vez conlleva a cambios en el uso del tiempo y estilos de vida de las personas que en ocasiones pueden llegar a desafiar incluso su propia identidad.

## A modo de conclusión

### ¿Qué significaría dar consejo nutricional en clave de género?

A lo largo de este capítulo he mostrado algunos ejemplos y asuntos que tensionan la puesta en práctica de los consejos que autoridades de salud pública dan en materia del cuidado de la salud a través de la alimentación. Ello, porque la alimentación es un aspecto central de nuestra vida no solo en término de salud sino de la manera en que nos relacionamos y habitamos el mundo, de otra parte, aquello que comemos no depende exclusivamente de nosotros sino de la forma en que está estructurada la sociedad. De allí, que en este capítulo haya hecho énfasis también en que hay aspectos de carácter estructural como la distribución del tiempo entre jordanas laborales y tiempo doméstico, la influencia de los medios de comunicación, el rápido avance del mercado, roles de género que afectan nuestros hábitos alimenticios. Es necesario que como sociedad nos replanteemos estos asuntos.

Ahora bien, para lograr una comunicación en salud efectiva y un buen consejo dietario, un elemento básico es lograr entender la cultura y el lugar del otro al cual queremos dar recomendaciones. Para que una estrategia comunicacional sea exitosa debe basarse en el entendimiento de las necesidades, los valores y la accesibilidad de los públicos destinatarios. Entender que a menudo las personas no adoptan ciertos consejos médicos no porque no los valoren, entiendan o no quieran, sino porque ello tiene consecuencias sobre su vida cotidiana a veces de formas insospechadas.

En ese sentido valdría la pena imaginarnos un consejo dietario en clave de género, ello significaría por ejemplo cuidar del otro: entender sus gustos, necesidades y formas de vida. Significaría también valorar un conocimiento que por feminizado ha sido tradicionalmente poco reconocido, esto es el conocimiento culinario. En la cocina se cuida de uno, de la familia y de la salud. Investigadoras como Ibañez y González (2010), Harbers, Mol y Stollmeyer (2002), Paxson (2016) y particularmente Yates-Doerr y Carney (2015) han señalado cómo la cocina puede ser considerada como un espacio de cuidado. Mol y colegas, muestran cómo en situaciones de enfermedad, el alimento es central para las prácticas del cuidado y cómo elementos como el sabor, la temperatura, las palabras de aliento, la disposición de la

mesa, tensionan las restricciones dietarias dadas por las recomendaciones médicas. Las practicas alimenticias allí “son más que medios variados para un único fin, juntos generan tristeza o dan alegría” (Harbers *et al.*, 2002).

Concebir la cocina como un espacio de cuidado sirve para dar cuenta de los diferentes significados e intenciones que sobre la salud están comprendidos en las prácticas que se cruzan en la cocina. Sirve también para tensionar la idea de que contemporáneamente la salud no es un asunto individual, cuando se dan consejos médicos o nutricionales que suponen cambios de prácticas, se asume por lo general que uno come solo, sin embargo, un cambio de hábitos supone un cambio en todo el círculo de personas que nos rodea.

Pero el cuidado es contradictorio, alguna literatura suele romantizar el concepto. Por ejemplo, la revalorización del cuidado como espacio de lo femenino como señalan Ibáñez y González (2010), las mujeres como cuidadoras aparecen revalorizadas cuidan, se preocupan por la salud, conocen y manejan información de carácter científico. Efectivamente, es necesario reconocer el valor de los cuidados, pero la forma de hacerlo supone un arma de doble filo, ya que sucede en ausencia de responsabilidad social y compartida sobre los mismos. De otra parte, cuidar a otros significa más trabajo, significa sacrificio implica tiempo, esfuerzo y trabajo, implica a veces tensionar la propia identidad.

Un consejo dietario en clave de género entonces, supone recuperar el carácter holístico de la alimentación en contraposición a una idea reduccionista de la misma donde sólo importa lo funcional y ciertos efectos sobre la salud. Revalorizar la preparación de alimentos en casa porque ello nos protege de los embates del mercado con sus producto ultra-procesados y sobre todo recordar que al comer juntos fortalecemos lazos sociales.

## **Agradecimientos**

Este trabajo se realizó gracias a la beca doctoral otorgada por el Departamento Administrativo Nacional Colciencias. Convocatoria 528. Quiero igualmente agradecer al Departamento de Antropología Social de la Universidad de los Andes, Colombia y mi director de tesis Roberto Suárez

por el apoyo otorgado para la realización de este trabajo. Igualmente, a la Caja de Compensación cuyo nombre debo mantener en reserva que me permitió realizar el trabajo etnográfico y a mis profesoras y profesores y compañeros de los cursos de cocina.

## Referencias

### Artículos

- Bootsman, N., Blackburn, D. F., & Taylor, J. (2014). The Oz craze: The effect of pop culture media on health care. *CPJ/RPC*, 147(2), 80-82. <https://doi.org/10.1177/1715163514521965>
- Douglas, M., & Gross, J. (1981). Food and culture: Measuring the intricacy of rule systems. *Social Science Information*, 20 (1), 1-35.
- Guthman, J. (2007). Can't Stomach It: How Michael Pollan *et al.* Made Me Want to Eat Cheetos. *Gastronomica*, 7(3), 75-79. <https://doi.org/10.1525/gfc.2007.7.3.75>.
- Harbers, H., Mol, A., & Stollmeyer, A. (2002). Food Matters. Arguments for an ethnography of daily care. *Theory, Culture and Society*, 19(5/6), 207-226.
- Ibáñez Martín, R., & González-García, M. I. (2010). Una alimentación de cuidado: la biomedicalización y la persistencia de la performatividad de género en los alimentos funcionales. In *Cuadernos Koré* (Vol. 1).
- Mead, M. (1970). The Changing Significance of Food. *Sigma Xi, The Scientific Research Society*, 58(2), 11-19.
- Mintz, S., & Du Bois, C. (2002). The Anthropology of Food and Eating. *Annual Review of Anthropology*, (31), 99-119.
- Murcott, A. (2000). Understanding life-style and food use: contributions from the social sciences. *British Medical Bulletin*, 56(1), 121-132. <https://academic.oup.com/bmb/article-abstract/56/1/121/387966>
- Schleifer, D. (2012). The Perfect Solution: How Trans Fats Became the Healthy Replacement for Saturated Fats. *Technology and Culture*, 53(1), 94-119.
- Taubes, G. (1998). The (political) Science of Salt. *Science*, 281, 898-907.
- Yates-Doerr, E., & Carney, M. a. (2015). Demedicalizing Health: The Kitchen as a Site of Care. *Medical Anthropology*, 9740(March), 1-19. <https://doi.org/10.1080/01459740.2015.1030402>

## Libros

- Baptiste, Luis Guillermo, Johanna Bolívar, Alberto Flórez-Malagón, Stefania Galini, y Shawn Van-Ausdal (2008). *El Poder de La Carne. Historias de Ganaderías En La Primera Mitad Del Siglo XX En Colombia*. Editado por Alberto Flórez-Malagón. Bogotá D.C.: Editorial Pontificia Universidad Javeriana, 2008. 441pp.
- Counihan, C. (1999). *The Anthropology of Food and Body: Gender, Meaning, and Power*.: Routledge (Ed.), London. 256 pp
- Farquhar, J. (2006). Food, Eating and the Good Life. In C. Tilley, W. Keane, S. Küchler, M. Rowlands, & P. Spyer (Eds.), *Handbook of Material Culture* (pp. 145–160). Los Ángeles/London/New Delhi/Singapore: Sage Publications Ltd.
- Lévi-Strauss, C (1968). *Mitológicas, I: Lo crudo y lo cocido*; trad. de Juan Almela—México : FCE (Ed.), 395 pp.
- Mennell, S. (1991). On the civilizing of appetite. In M. Featherstone, M. Hepworth, & B. Turner (Eds.), *The Body. Social Process and Cultural Theory* (pp. 126–156). London/Thousand Oaks/New Delhi: Sage publications.
- Paxson, H (2016). Rethinking Food and its Eaters: Opening the Black boxes of safe and nutrition. En: *The Handbook of Food and Anthropology*. Jakob A. Klein and James I. Watson, eds. Pp. 268-288. London: Bloomsbury (Ed).
- Restrepo, E. (2016). *Etnografía: alcance, técnicas y éticas*. Bogotá Enviñon Editores (Ed). 100pp
- Scrinis, G. (2012). Nutritionism and Functional Foods. In: *The Philosophy of Food* (pp. 269–291). D. Kaplan (Ed.), California: Berkeley University of California Press.
- Scrinis, G. (2013). *Nutritionism. The Science and Politics of Dietary Advice*. New South Wales. Columbia University Press (Ed.). 650pp.
- Sienkiewicz, F & Whitney, E (2006). *Nutrition. Concepts and controversies*. Belmont, Calif. Wadsworth Cengage Learning (Ed.). 623pp
- Sunkel, G. (2002). Una mirada otra. La cultura dese el consumo. In: *Estudios y otras prácticas interculturales latinoamericanas en cultura y poder* (pp. 1-11). D. Mato (Ed.), Caracas: CLACSO. <http://bibliotecavirtual.clacso.org.ar/ar/libros/cultura/sunkel.doc>
- Taubes, G (2007). *Good calories, bad calories. Fats, Carbs, and the controvertial science of diet and health*. New York. Anchor Books (Ed.). 611pp

Weismantel, M. (1994). La cocina en Zumbagua. Estructuras Fundamentales. In: Alimentación, Género y Pobreza en America Latina (pp. 179-216). Quito: Abya-Yala.

## Tesis

Ibañez Marín, R (2014). Bad to eat? Empirical explorations of fat. Tesis doctoral. Filosofía de la Ciencia. Universidad de Salamanca, España.

## Páginas web

Aguirre, P. (2007). Qué Puede Decirnos una Antropóloga sobre Alimentación. Hablando sobre Gustos, Cuerpos, Mercados y Genes. 5to Congreso Internacional de Cardiología Por Internet. Argentina: Federación Argentina de Cardiología FAC. <http://www.fac.org.ar/qcvc/llave/c027e/aguirrep.php>

OMS/Asamblea Mundial por la Salud. (2004). Estrategia Mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. [https://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy\\_spanish\\_web.pdf](https://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_spanish_web.pdf)

# Capítulo 11

## Efecto de la obesidad paterna y materna en el neonato

*Alicia Huerta-Chagoya • Ana María Ibarra-Morales • Beatriz Itzel Camarillo-Sánchez • Luis Enrique Toxqui-Merchant • Karla Itzel García-Velasco • Hortensia Moreno-Macías • Teresa Tusié-Luna*

Correo-e (e-mail): ahuerta@conacyt.mx

**Resumen:** La prevalencia de enfermedades metabólicas registra un crecimiento constante alrededor del mundo. Además de tener una etiología genética, se ha descrito que diversas exposiciones ambientales y estilos de vida son factores de riesgo para su desarrollo. La obesidad es el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de diversas enfermedades. Numerosos estudios muestran que la susceptibilidad a algunas enfermedades metabólicas se origina durante la vida *in utero*, en la que los órganos del cuerpo se encuentran en desarrollo. Las alteraciones en la salud de la madre causan cambios potencialmente en los mecanismos metabólicos y de desarrollo del feto. Su desarrollo se verá marcado en gran medida por dichos cambios que comienzan al inicio de su vida.

A la fecha, ya hay suficiente evidencia clínica y epidemiológica que apoya la correlación de la obesidad materna con el desarrollo de múltiples complicaciones materno-fetales; sin embargo, aunque la mayoría de los estudios se enfoca en el ambiente materno, la contribución del padre en los fenotipos de la descendencia es poco clara. La mayoría sólo se enfoca en mediciones de cuenta espermática y motilidad, dado que se ha creído que la contribución del espermatozoide es sólo un juego haploide de cromosomas. Dicha concepción ha comenzado a cambiar, puesto que estudios recientes relacionan condiciones ambientales paternas, como el estrés y la dieta, con fenotipos de la descendencia. En realidad, el índice de masa corporal paterno parece ser mejor predictor de rasgos metabólicos en la infancia que el materno. Más aún, algunos de los efectos paternos suelen manifestarse preferencialmente en la descendencia de cierto sexo. Aún



se requiere mayor investigación para definir los periodos más críticos en los que el establecimiento de intervenciones de salud sería preventivo de enfermedades metabólicas; sin embargo, debería considerarse tanto a las madres como a los padres.

**Palabras clave:** obesidad, programación fetal, descendencia, paterna, materna

**Abstract:** Around the world, the prevalence of metabolic diseases is constantly increasing. There is evidence that this prevalence is due to a genetic etiology, but also to risk factors such as environmental exposure and unhealthy lifestyles. Specifically, obesity is the main modifiable risk factor. Multiple studies have proved that the disease susceptibility originates *in utero*, when tissues and organs are differentiating. Mother's health disturbances potentially bring on changes in both the fetal metabolic mechanisms and its development. Although such changes begin in early life, they are determinant of the whole development.

To date, there is enough clinical and epidemiological evidence supporting the correlation of maternal obesity with the development of multiple complications in the mother and the newborn. Most of the studies focus on the maternal environment, yet the father's contribution to the newborn is unclear. It had been thought that the sperm contribution is only an haploid set of chromosomes, thus most of the approaches focus on the sperm count and quality. Such idea has begun to change and recent studies relate the paternal exposures and experiences, like stress and diet, with offspring health. Actually, the paternal body mass index seems to be a better predictor of metabolic phenotype in childhood, as compared with the maternal body mass index. Moreover, some of the paternal effects are preferentially manifested in the offspring of a certain gender. Further research is needed in order to define the susceptible periods during which it would be helpful to establish health intervention to prevent the development of metabolic disturbances. This research should include both mothers and fathers.

**Keywords:** obesity, fetal programming, paternal, maternal, offspring

**Abreviaciones:** CEBP<sub>a</sub>= Proteína de unión al potenciador alfa, DMR= Regiones de metilación diferencial, DNA= Ácido desoxirribonucleico, DOHaD= Developmental Origins of Health and Disease, Foxa2= Caja de horquilla A2, H3= Histona 3, H3K4me1= marca de activación génica (monometilación del cuarto residuo de lisina de la histona 3, miRNA= micro RNA, mRNA=RNA mensajeros, ncRNA= RNA no codificantes, piRNA= RNA piwi, Pssi= por sus siglas en inglés, RI= Resistencia a la insulina, RNA= Ácido Ribonucleico, siRNA= RNA pequeños de interferencia, TET3= proteína 3 de translocación diez-once

## Introducción

En 1986, Barker comenzó a desarrollar su hipótesis del fenotipo ahorrador a partir de estudios epidemiológicos que demostraban una correlación entre el peso al nacer y la prevalencia de enfermedad isquémica del corazón. Propuso que una pobre nutrición gestacional promueve el desarrollo de adaptaciones que aseguran la sobrevivencia fetal; sin embargo, fuera del útero, los cambios en la nutrición del individuo desencadenan adaptaciones deletéreas y finalmente el progreso de alguna enfermedad (D. Barker, 1990; D. J. P. Barker *et al.*, 1993; D. J. P. Barker & Osmond, 1986). Actualmente, la hipótesis de Barker ha evolucionado en el concepto del Origen del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad (DOHaD, *Developmental Origins of Health and Disease*), en el que se plantea que cualquier evento adverso en las fases tempranas del desarrollo, incluyendo la vida *in utero*, puede generar patrones de salud-enfermedad a lo largo de la vida (Gillman *et al.*, 2007).

Lo anterior ha sido confirmado en diversos eventos de la historia de las poblaciones humanas. La hambruna holandesa es uno de los ejemplos más evidentes del efecto materno en la descendencia. Tuvo una duración de 6 meses y fue debida a un bloqueo Nazi en el oeste de Holanda durante los años 1944 y 1955. Se estima que la ración por adulto no superaba las 800 calorías por día y que estuvieron afectadas alrededor de 4.5 millones de personas, de las cuales 22 mil murieron (Lumey *et al.*, 2007). Toda la descendencia de las mujeres que estaban gestantes durante la hambruna,

mostró una mayor prevalencia de diabetes; sin embargo, otros efectos fueron dependientes del trimestre de gestación durante la exposición. Por ejemplo, los hijos de madres que estuvieron expuestas durante el primer trimestre de la gestación mostraron mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular y menor función cognitiva. Por su parte, aquellos cuyas madres se expusieron durante el segundo trimestre tuvieron mayor prevalencia de disfunción renal y pulmonar, mientras que los productos de las madres que experimentaron la hambruna durante el tercer trimestre fueron más propensos a desarrollar intolerancia a los carbohidratos (Ambeskovic, Roseboom, & Metz, 2017).

Un ejemplo similar ha permitido documentar el efecto paterno en la descendencia. Sucedió en Överkalix, una población en el noreste de Suecia, que como cualquier otra dedicada a la agricultura transitó por periodos intermitentes de cultivos malogrados durante el siglo XIX e inicios del XX. Actualmente, se cuenta con registros históricos de las cosechas, así como de las oscilaciones de los precios, de tal forma que se tienen bien descritos los periodos de hambrunas y sobrealimentación de los pobladores durante al menos 3 generaciones, *i.e.* abuelos, padres e hijos. La descendencia de los padres que durante sus 9 y 12 años fueron sobrealimentados, mostraron menor esperanza de vida y mayor prevalencia de diabetes, mientras que la descendencia de los padres con pobre alimentación entre sus 9 y 12 años, mostraron mayor esperanza de vida y menor prevalencia de enfermedades cardiovasculares (Ambeskovic *et al.*, 2017; Kaati, Bygren, & Edvinsson, 2002).

Evidencia adicional en modelos biológicos animales apoya que la exposición del feto en desarrollo a condiciones no favorables -tanto maternas como paternas- puede producir efectos a largo plazo, persistir durante toda la vida y a su vez, ser transmitidos a su descendencia. Por tanto, se define como programación del desarrollo al conjunto de mecanismos que generan cambios permanentes en la fisiología, metabolismo y epigenoma de un individuo y que, en consecuencia, aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades -debido a la exposición a factores de riesgo durante el desarrollo prenatal o postnatal temprano. Algunos de estos mecanismos incluyen: i) la nutrición parental, ii) la exposición parental a teratógenos como contaminantes ambientales, medicamentos y consumo de alcohol, iii) las condiciones

que alteren el metabolismo parental como la obesidad, la ganancia de peso gestacional excesiva y la diabetes mellitus y iv) diversas condiciones de estrés parental como infecciones y eventos traumáticos (Maffeis & Morandi, 2017).

El presente capítulo se refiere específicamente a los mecanismos por los cuales la obesidad materna y paterna incide en la programación del desarrollo de la descendencia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Es el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de múltiples enfermedades, incluyendo a la misma obesidad. Esto es, la obesidad durante la concepción es *per se* un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad en la descendencia. Por ejemplo, se demostró mediante el uso de modelos murinos que los cigotos producto de gametos de parentales obesos y fertilizados *in vitro*, produjeron descendencia obesa aún cuando fueron implantados en una madre sustituta delgada (Huypens *et al.*, 2016). En humanos, la cirugía de bypass previno la transmisión de la obesidad a la descendencia nacida post-cirugía, en comparación con la nacida antes de ésta (Kral *et al.*, 2007).

## **1. Efectos de la obesidad materna**

Los efectos de la obesidad materna en la descendencia han sido ampliamente estudiados. Se reconocen tres ventanas de susceptibilidad temporal en las que la obesidad materna produce efectos adversos en la descendencia: periconcepcional, concepción *in utero* y postparto (Lane, Zander-Fox, Robker, & McPherson, 2015). Para cada ventana de susceptibilidad se han descrito diferentes insultos con consecuencias específicas en la descendencia.

### **1.1. Ventana periconcepcional**

Incluye cualquier momento de la vida fértil de una mujer, así como la ovogénesis y la fertilización. Aunque el primer ambiente en que un nuevo organismo está expuesto es el útero materno, hay evidencia de que la exposición de los gametos a cambios ambientales antes de la concepción

también afecta el crecimiento y desarrollo de generaciones subsecuentes. Al respecto, se ha documentado que las ratonas obesas tienen una mayor tasa de apoptosis, una pobre maduración del ovocito, pre-implantación lenta y alteraciones en la diferenciación del embrión (Lane *et al.*, 2015). Otros estudios han descrito que los ovocitos de ratonas obesas tienen mayor acumulación de lípidos, lipotoxicidad y estrés oxidante, lo que se refleja en un pobre desarrollo fetal (Luzzo *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2010).

Los componentes almacenados en el citoplasma del óvulo proveen todo el material celular, incluyendo los organelos completos que se requieren para iniciar el desarrollo y la formación de un embrión. Por tanto, muchos componentes del óvulo son responsables de la programación fetal. Adicionalmente, la calidad, el contenido y el adecuado desarrollo del óvulo tienen influencia en el fenotipo de la descendencia (Lane *et al.*, 2015). Se ha documentado que la nutrición materna durante la maduración del ovocito tiene efectos en el desarrollo del embrión. Por ejemplo, en ratones, una dieta alta en grasa indujo aneuploidías meióticas en el ovocito, así como retardo del crecimiento y anomalías cerebrales (Luzzo *et al.*, 2012); mientras que, una dieta hipo-protéica 3.5 días antes de la concepción aumentó la prevalencia de hipertensión en la descendencia (Watkins, Lucas, Wilkins, Cagampang, & Fleming, 2011).

La embriogénesis es un proceso de alta demanda de energía y las mitocondrias derivadas del ovocito se requieren para la formación del blastocisto. En ratones obesos, se ha documentado que ~80% de los embriones se pierden en estadios previos al blastocisto y que dicha pérdida se asocia con una insuficiencia de la función mitocondrial del ovocito para mantener el desarrollo normal del embrión. Por su parte, los embriones sobrevivientes mostraron un retardo del crecimiento fetal y anomalías en el desarrollo cerebral (Luzzo *et al.*, 2012).

Como se explicará más adelante, justo después de la fertilización, ocurre la primera ronda de reprogramación epigenética. Para estos fines, la maquinaria de replicación es únicamente de origen materno. En específico, son necesarios sustratos de origen mitocondrial. Por ejemplo, para la desmetilación de la 5metil-citosina de los pronúcleos paternos se requiere a la enzima TET3 cuya actividad depende de la disponibilidad de alfacetoglutarato, un sustrato del metabolismo mitocondrial. Otros sustratos como la

coenzima A son limitantes de la remodelación de la cromatina. Por lo anterior, una inadecuada función mitocondrial del ovocito puede finalmente condicionar un desarrollo lento del blastocisto (Lane *et al.*, 2015).

## 1.2. Ventana de concepción e in utero

En la concepción, los gametos contribuyen con una copia de material genético para la formación de un embrión, además de información epigenética adicional que refleja las exposiciones y experiencias de ambos padres. Poco después de la fertilización, inicia la primera fase de remodelamiento epigenético. Tanto el pronúcleo materno como el paterno sufren desmetilación de la mayoría de sus marcas epigenéticas. Se completa poco antes de la implantación y es seguida de un proceso de re-metilación del genoma embrionario y de su primera replicación del DNA. Las nuevas marcas epigenéticas serán heredadas a las células hijas y afectarán permanentemente la expresión génica de los tejidos adultos. Por ejemplo, en la descendencia de ratas obesas se observó un aumento en los patrones de metilación del gen de leptina tanto en los ovocitos como en el hígado fetal. Lo anterior significaría una alteración en los patrones de saciedad y gasto de energía durante toda la vida de la descendencia (Nicholas *et al.*, 2016).

Durante la fertilización y las primeras divisiones del cigoto, el embrión es altamente sensible a las señales del tracto reproductivo materno. Es interesante que el fluido oviductal que rodea al embrión también cambia de acuerdo a las condiciones nutricionales, metabólicas e inflamatorias maternas. En respuesta, el embrión muestra un alto grado de plasticidad de modo que puede modular su metabolismo, su expresión génica y su tasa de división celular. Ambos, el entorno materno y el embrión, interactúan para maximizar la sobrevivencia y adaptación del nuevo organismo.

Como ya se mencionó, la nutrición materna en los días cercanos a la concepción es una de las principales influencias del epigenoma y del desarrollo del embrión; sin embargo, el efecto de las perturbaciones nutricionales persiste durante la implantación y tiene influencia en el desarrollo de la placenta y la capacidad de transferencia de nutrientes. Por ejemplo, un estudio mostró que una reducción en el contenido proteico dietario durante

los 3 días post-fertilización, retardó la proliferación celular y modificó la diferenciación celular en el blastocisto (Lane, Robker, & Robertson, 2014).

Ya durante la gestación, el feto en crecimiento es particularmente sensible al ambiente debido a: i) su total dependencia al suministro de nutrientes y oxígeno de la madre, a través de la placenta, ii) la gran velocidad de maduración anatómica y funcional de sus tejidos y órganos y iii) la alta plasticidad de los tejidos que les permite que se adapten a los cambios ambientales. Este estadio sensible persiste en el postparto y va disminuyendo durante la niñez. Se considera que los primeros 1000 días de vida son los más determinantes de la susceptibilidad adquirida para el desarrollo de enfermedades en el adulto (Friedman, 2018; Maffei & Morandi, 2017).

Para que una gestación llegue a buen fin, ocurren diversos cambios en el metabolismo materno para asegurar el suministro continuo de nutrientes al feto en crecimiento, a pesar de la ingesta intermitente de alimentos por parte de la madre. Desde un punto de vista metabólico en la gestación hay dos períodos. La primera mitad o embarazo temprano se caracteriza por ser un estado anabólico en el que el apetito y la sensibilidad a la insulina aumenta. Los cambios en esta etapa llevan al almacenamiento de energía y de nutrientes. De forma adicional, el aumento en los niveles de hormonas necesarias para el embarazo, como la progesterona y los estrógenos, favorecen la deposición de lípidos y al igual que la insulina, inhiben la lipólisis. La tasa de gluconeogénesis no cambia, pero se favorece la incorporación de glucosa periférica.

La segunda mitad o embarazo tardío es, por el contrario, un estado catabólico en el que se utilizan las reservas energéticas acumuladas durante la primera mitad para facilitar el rápido crecimiento fetal y placentario que sucede en esta etapa (~80% del crecimiento fetal). Este periodo se caracteriza por ser un estado de resistencia a la insulina (RI), en el que aún en el postprandio ocurre lipólisis y gluconeogénesis, pero también disminuye la incorporación de glucosa en el músculo. Esto favorece que los niveles de glucemia se mantengan altos por un tiempo más prolongado, facilitando así la transferencia alta de nutrientes al feto. Además, se potencia la utilización de proteínas dietarias para favorecer la disponibilidad de aminoácidos para el feto. Como respuesta al incremento en la RI, se desencadena un aumento adaptativo en la secreción de insulina materna resultado de la hiperplasia, hipertrofia e hiperfunción de las células  $\beta$  pancreáticas.

En general, la obesidad materna expone al feto a un ambiente mayormente hiperglucémico e hiperinsulinémico, lo que acelera el crecimiento fetal. La descendencia de las madres obesas no sólo es más pesada al nacimiento, sino que permanece así durante su niñez y vida adulta. Lo anterior, promueve la propagación de un ciclo intergeneracional de obesidad y de RI. Entre los principales mecanismos a los que se atribuyen dichos efectos en el feto destacan una promoción de la adipogénesis pero disminución de la miogénesis, alteraciones en la oxidación hepática de ácidos grasos y lipogénesis, así como disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas fetales (Nicholas *et al.*, 2016).

En el embarazo temprano, la obesidad materna se asocia con alteraciones en el desarrollo y función placentaria. Dichas alteraciones persisten durante la segunda mitad del embarazo y comprometen el transporte de nutrientes al feto. Por ejemplo, se ha reportado un aumento en la expresión de transportadores de ácidos grasos en la placenta, promoviendo una mayor transferencia de lípidos a través de ella y provocando acumulación de grasa en el feto (McGillick, Lock, Orgeig, & Morrison, 2017). Otro estudio mostró que la obesidad materna provoca alteraciones en la acetilación de histonas en el embrión y es causante de defectos del tubo neural. Por su parte, en el embarazo tardío, los efectos en el feto son principalmente dirigidos a la acumulación de adiposidad en el mismo. El exceso de masa grasa materna favorece lipotoxicidad y disfunciones metabólicas, lo que expone al feto a una sobrecarga de glucosa y lípidos (Maffei & Morandi, 2017).

Por otro lado, la obesidad materna se acompaña de una disbiosis del microbioma intestinal, misma que favorece el desarrollo de desórdenes metabólicos que afectan la transmisión del microbioma al feto y a su vez, provocan alteraciones metabólicas en la descendencia. Por ejemplo, uno de los mecanismos es la exposición a niveles elevados de endotoxinas, las cuales pueden promover la inflamación sistémica y placentaria y posteriormente, el desarrollo de RI. Además, el microbioma juega un papel importante en el establecimiento de la barrera intestinal, el desarrollo de inmunidad innata, la absorción de grasas y vitaminas de la dieta, así como la digestión de carbohidratos complejos.

La composición y diversidad del microbioma intestinal se ha encontrado alterada en mujeres obesas. En ellas, se ha descrito que muestran un



aumento de microbios del género *Firmicutes* y *Proteobacteria*, pero una disminución de *Bifidobacterium* y *Bacteroidetes*. El impacto de dichos cambios se ha descrito para algunas bacterias. Por ejemplo, la disminución en la abundancia de *Bacteroidetes* se ha asociado con niveles bajos de colesterol HDL y ácido fólico, así como niveles altos de triglicéridos (Zhou & Xiao, 2017).

Por mucho tiempo, se aceptó que el ambiente intrauterino era estéril y que la colonización del feto ocurría durante el nacimiento y la vida postparto; sin embargo, más recientemente la hipótesis de la colonización *in utero* propone que el microbioma se establece antes del nacimiento, dado que se ha identificado DNA microbiano en la placenta y el fluido amniótico. Predominan las *Proteobacterias*, pero también se han encontrado bacterias *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Bacteroidetes* y *Fusobacteria* (Zhou & Xiao, 2017). Dado que tanto su abundancia como su diversidad es baja, algunos autores aún cuestionan la validez de dicha hipótesis (Perez-Muñoz, Arrieta, Ramer-Tait, & Walter, 2017).

Finalmente, al nacimiento, la obesidad materna se asocia con el desarrollo de patologías como placenta previa, nacimiento pretérmino, distocia y complicaciones respiratorias al parto (McGillick *et al.*, 2017; Nicholas *et al.*, 2016).

### 1.3. Ventana postparto

Aún después del nacimiento, los efectos de la obesidad materna persisten. Por ejemplo, la descendencia sufre una ganancia rápida de adiposidad subcutánea y con ello una secreción aumentada de leptina. También se han observado alteraciones en el eje hipotalámico que incluyen resistencia a la leptina y disregulación del apetito. En consecuencia, el neonato muestra una rápida ganancia de peso. Además, uno de los efectos del exceso del suministro energético de la madre se asocia con alteraciones cognitivas que incluyen déficit motor, déficit de atención y desorden de hiperactividad (McGillick *et al.*, 2017). En la vida adulta, los hijos de madres obesas muestran mayor prevalencia de enfermedades metabólicas como diabetes mellitus, hígado graso no-alcohólico, enfermedad hipertensiva, enfermedad cardiovascular y por supuesto, obesidad.

## 2. Efectos de la obesidad paterna

A pesar de que la contribución de los padres en la programación metabólica de la descendencia había sido ignorada hasta hace algunos años, las nuevas evidencias apoyan que existe una influencia paterna sobre la salud de la descendencia. Cuando el óvulo es fertilizado por un espermatozoide, no sólo se completa el material necesario para la formación de un embrión, sino que también, se une información sobre la historia y experiencias de sus padres.

Similar a lo descrito en los efectos maternos, se reconocen dos ventanas de susceptibilidad en el ciclo de vida paterno en las que la obesidad determina efectos en la descendencia: prepubertad y espermatogénesis, así como periconcepción y formación del cigoto.

### 2.1. Ventana de prepubertad y espermatogénesis

A diferencia de la ovogénesis, la espermatogénesis en el hombre inicia en la pubertad. A partir de entonces, se lleva a cabo de manera continua en la pared epitelial de los túbulos seminíferos. Los espermatozoides son células con características epigenéticas relevantes. Primero, durante la espermatogénesis la mayoría de las histonas que empaquetan su DNA son reemplazadas por protaminas, las cuales son proteínas que promueven un estado de alto empaquetamiento y la detención global de la transcripción. Sólo un 5-10% del genoma del espermatozoide escapa del reemplazo de protaminas y se mantiene empaquetado en nucleosomas, permitiendo la herencia de marcas epigenéticas a la descendencia y participando en la regulación transcripcional del embrión. De hecho, hay un enriquecimiento de nucleosomas en *loci* de importancia para el desarrollo, como los genes improntados.

Segundo, a diferencia de las células somáticas, las células germinales muestran hipometilación de su DNA. Por tanto, uno de los procesos más relevantes durante la espermatogénesis es la dinámica de metilación tanto del DNA como de las histonas remanentes. Se ha observado que, en ratones alimentados con dietas altas en grasa, los niveles de metilación espermática global, así como de ciertas regiones de metilación diferencial (DMR, *differential methylation regions*), están reducidos. De forma similar, también se ha

documentado una mayor retención de la histona H3 en promotores de genes involucrados en la regulación de la embriogénesis y un enriquecimiento de la marca de activación génica H3K4me1, específicamente en regiones codificantes de factores de transcripción involucrados en el desarrollo del hepatocito (*e.g.* Foxa2 y CEBP $\alpha$ ) (Terashima *et al.*, 2015).

La acetilación es otro proceso relevante durante la espermatogénesis dado que contribuye en el reemplazo de histonas a protaminas y en la reparación de rompimientos de hebra sencilla o doble del DNA. Por ejemplo, en ratones alimentados con dietas altas en grasa se ha observado una disminución en la expresión espermática de la desacetilasa SIRT6, un aumento consecuente en la acetilación H3K9, así como un aumento en el daño del DNA (Ou, Zhu, & Sun, 2019). El incremento en la retención de histonas en el DNA espermático también favorece la susceptibilidad a rompimientos del DNA debido a una pobre compactación del mismo.

## 2.2. Ventana de periconcepción y formación del cigoto

Aunque los espermatozoides son células transcripcionalmente inactivas, contienen en su citoplasma tanto RNA mensajeros (mRNA) como RNA no codificantes (ncRNA), incluyendo microRNA (miRNA), RNA pequeños de interferencia (siRNA) y RNA piwi (piRNA) (Schagdarsurengin & Steger, 2016). No tienen función en el espermatozoide *per se* pero son esenciales para la fertilización, el desarrollo temprano del embrión y la sobrevivencia y fenotipo de la descendencia (Hur, Cropley, & Suter, 2017). En los espermatozoides de ratones obesos se han observado alteraciones en la expresión de 414 mRNA y 11 miRNA, provocando a su vez la reducción de un 25% de la metilación global de dichas células. Al respecto, se ha descrito la función de algunos miRNA; por ejemplo, miR-29 regula a la baja la expresión de la metiltransferasa DNMT3a (Ou *et al.*, 2019).

Aunque los efectos y mecanismos subyacentes al cambio en la abundancia de RNA en los espermatozoides aún requiere de estudios adicionales, existe un reporte en el que se documenta que luego de una dieta alta en grasa en ratones, el epigenoma espermático parental y de su descendencia muestran una expresión alterada de miRNA let 7-c, el cual está implicado

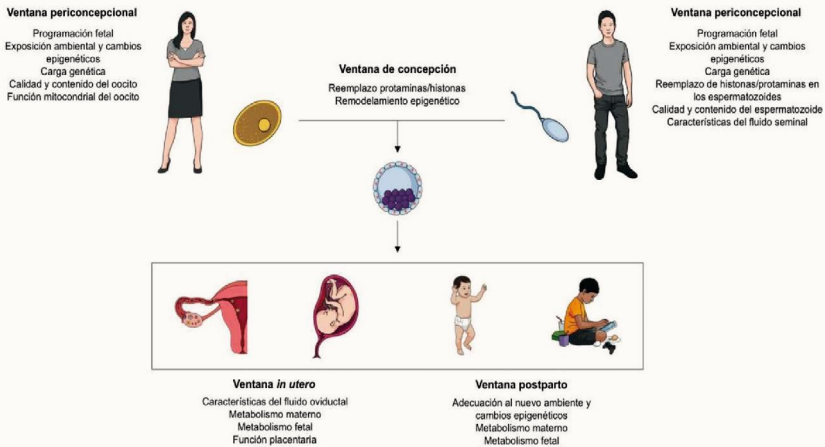
en la regulación de la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, a través del control de la expresión de genes involucrados en el metabolismo glucémico y lipídico. En consecuencia, la expresión de ese mismo miRNA, así como de sus genes blanco, se alteran en tejidos metabólicamente activos de la descendencia (de Castro Barbosa *et al.*, 2016).

Tan solo 4-6 horas después de la fertilización, las protaminas del DNA espermático son reemplazadas por histonas maternas; sin embargo, las histonas paternas retenidas no son reemplazadas y serán heredadas al embrión. Cualquier cambio en las marcas epigenéticas y daños al DNA causados por la obesidad paterna puede alterar el desarrollo del embrión. Luego de la fertilización, el ovocito tiene una capacidad limitada para reparar daños al DNA, de modo que éstos sobrevivirán la remodelación de la cromatina asociada a la fertilización. Dado que dicha remodelación precede la fase S de la primera división mitótica del cigoto, cualquier daño será transmitido a cada célula y potencialmente alterará el perfil transcripcional del embrión (Lane *et al.*, 2015).

Adicionalmente, el fluido seminal también transmite información a la descendencia y puede alterar su fenotipo. Se sabe que éste promueve la producción de factores embriotróficos para favorecer la implantación y el desarrollo fetal, así como la inmunotolerancia contra antígenos paternos (Fleming, 2018). Su composición cambia en respuesta a la dieta y otros estímulos ambientales; por ejemplo, el fluido seminal de ratones obesos mostró un aumento en los niveles de insulina y leptina, pero menores de estradiol, entre otros (Binder, Sheedy, Hannan, & Gardner, 2014). El plasma seminal también transfiere vesículas extracelulares conteniendo una mezcla de proteínas, lípidos, ncRNA, así como su propio microbioma. En ratones, una dieta alta en grasa alteró el microbioma del líquido seminal (Javurek *et al.*, 2017). Aunque aún faltan estudios para determinar si dichos cambios causan efectos en la salud de la descendencia, ya se ha documentado la relevancia del fluido seminal en el fenotipo de la descendencia. En ratones a los que se extirpó quirúrgicamente las glándulas seminales, hubo una disminución en la tasa de concepción y cuando ésta ocurrió, se observó hipertrofia placentaria durante la gestación tardía. Además, la descendencia mostró mayor prevalencia de obesidad, alteraciones metabólicas, intolerancia a la glucosa e hipertensión (Bromfield *et al.*, 2014).

Lo anterior es relevante desde un punto de vista intergeneracional, dado que se ha demostrado que, desde el desarrollo embrionario, la descendencia de padres obesos presentará alteraciones en sus funciones reproductivas tales como una reducción en la motilidad espermática, niveles espermáticos altos de especies reactivas del oxígeno y daño al DNA.

La figura 1 resume los eventos más importantes que tienen influencia en el fenotipo de la descendencia, para cada una de las ventanas de susceptibilidad mencionadas en este capítulo.



**Figura 1.** Factores maternos y paternos que tienen influencia en la determinación del fenotipo de la descendencia. Para cada ventana de susceptibilidad, se muestran los mecanismos para los cuales hay evidencia científica de su impacto, a través de la utilización de diferentes modelos biológicos, así como en el humano.

## Conclusiones y perspectivas

Hasta hace unos años, la reproducción se definía de manera simple como la unión del ovocito y el espermatozoide, la combinación de sus cromosomas y la formación de un nuevo individuo. Después, se consideró la contribución del ambiente en el desarrollo del fenotipo de la descendencia, reconociendo un buen número de factores maternos que tenían

influencia durante el embarazo pero cuyos efectos se observaban incluso en la vida adulta del nuevo individuo. Más aún, se describió que tanto los periodos periconcepcional materno y de formación del cigoto son ventanas de susceptibilidad relevantes, para el desarrollo de enfermedades en la vida adulta.

Actualmente, el impacto del ambiente en el desarrollo fetal se extiende no sólo a la madre, sino también al padre. Ahora reconocemos que tanto la genética como los estilos de vida de ambos padres pueden tener un legado perdurable a lo largo de toda la vida en la salud de los hijos, e incluso en generaciones subsecuentes. Lo anterior resalta la importancia de promover la salud previa a la concepción tanto en hombres como en mujeres en edad reproductiva.

El amplio número de factores ambientales a los que se exponen ambos padres, así como las posibles interacciones entre ellas e incluso entre sus componentes genéticos, hacen complejo su estudio; sin embargo, aún cuando faltan investigaciones para aclarar cómo cambian los perfiles transcriptómicos, proteómicos y metabólicos de las células germinales, del cigoto y del embrión en respuesta a dichos efectos, queda claro que son necesarias para establecer protocolos de intervención seguros antes y durante la concepción.

Por ejemplo, resultaría interesante evaluar si la programación conferida antes o durante la concepción puede ser modulada por eventos posteriores de la vida adulta, o bien, si puede ser influenciada por la genética fetal. Estas preguntas requieren de análisis cuidadosos en modelos biológicos apropiados, considerando asimismo un número importante de factores confusores. Idealmente, dichas investigaciones permitirían priorizar mecanismos biológicos y definir cómo los futuros padres pueden modificar sus estilos de vida y adoptar intervenciones para proteger a sus hijos de los efectos adversos de su propia programación fetal e historia de vida.

## **Agradecimientos**

Este trabajo fue apoyado por el Fondo Sectorial de Investigación en Salud #262077.

## Referencias

- Ambeskovic, M., Roseboom, T. J., & Metz, G. A. S. (2017). Transgenerational effects of early environmental insults on aging and disease incidence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.002>
- Barker, D. (1990). The fetal and infant origins of adult disease The womb may be more important than the home. *Bmj*.
- Barker, D. J. P., Godfrey, K. M., Gluckman, P. D., Harding, J. E., Owens, J. A., & Robinson, J. S. (1993). Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91224-A](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91224-A)
- Barker, D. J. P., & Osmond, C. (1986). Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in england and wales. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)91340-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91340-1)
- Binder, N. K., Sheedy, J. R., Hannan, N. J., & Gardner, D. K. (2014). Male obesity is associated with changed spermatozoa Cox4i1 mRNA level and altered seminal vesicle fluid composition in a mouse model. *Molecular Human Reproduction*, 21(5), 424-434. <https://doi.org/10.1093/molehr/gav010>
- Bromfield, J. J., Schjenken, J. E., Chin, P. Y., Care, A. S., Jasper, M. J., & Robertson, S. A. (2014). Maternal tract factors contribute to paternal seminal fluid impact on metabolic phenotype in offspring. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(6), 2200-2205. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305609111>
- de Castro Barbosa, T., Ingerslev, L. R., Alm, P. S., Versteyhe, S., Massart, J., Rasmussen, M., ... Barrès, R. (2016). High-fat diet reprograms the epigenome of rat spermatozoa and transgenerationally affects metabolism of the offspring. *Molecular Metabolism*, 5(3), 184-197. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.12.002>
- Fleming, T. P. (2018). The remarkable legacy of a father's diet on the health of his offspring. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(40), 9827-9829. <https://doi.org/10.1073/pnas.1813731115>
- Friedman, J. E. (2018). Developmental programming of obesity and diabetes in mouse, monkey, and man in 2018: Where are we headed? *Diabetes*. <https://doi.org/10.2337/dbi17-0011>
- Gillman, M. W., Barker, D., Bier, D., Cagampang, F., Challis, J., Fall, C., ... Thornburg, K. L. (2007). Meeting Report on the 3 rd International Congress on Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e3180459fcd>

- Hur, S. S. J., Cropley, J. E., & Suter, C. M. (2017). Paternal epigenetic programming: evolving metabolic disease risk. *Journal of Molecular Endocrinology*. <https://doi.org/10.1530/jme-16-0236>
- Huypens, P., Sass, S., Wu, M., Dyckhoff, D., Tschöp, M., Theis, F., ... Beckers, J. (2016). Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nature Genetics*, *48*(5), 497-499. <https://doi.org/10.1038/ng.3527>
- Javurek, A. B., Spollen, W. G., Johnson, S. A., Bivens, N. J., Bromert, K. H., Givan, S. A., & Rosenfeld, C. S. (2017). Consumption of a high-fat diet alters the seminal fluid and gut microbiomes in male mice. *Reproduction, Fertility and Development*, *29*(8), 1602-1612. <https://doi.org/10.1071/RD16119>
- Kaati, G., Bygren, L. O., & Edvinsson, S. (2002). Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *European Journal of Human Genetics*, *10*(11), 682-688. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200859>
- Kral, J. G., Biron, S., Simard, S., Hould, F. S., Lebel, S., Marceau, S., & Marceau, P. (2007). Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years: Commentary. *Obstetrical and Gynecological Survey*. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000259147.93208.9f>
- Lane, M., Robker, R. L., & Robertson, S. A. (2014). Parenting from before conception. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1254400>
- Lane, M., Zander-Fox, D. L., Robker, R. L., & McPherson, N. O. (2015). Peri-conception parental obesity, reproductive health, and transgenerational impacts. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.11.005>
- Lumey, L. H., Stein, A. D., Kahn, H. S., Van der Pal-de Bruin, K. M., Blauw, G. J., Zybert, P. A., & Susser, E. S. (2007). Cohort profile: The Dutch Hunger Winter families study. *International Journal of Epidemiology*, *36*(6), 1196-1204. <https://doi.org/10.1093/ije/dym126>
- Luzzo, K. M., Wang, Q., Purcell, S. H., Chi, M., Jimenez, P. T., Grindler, N., ... Moley, K. H. (2012). High Fat Diet Induced Developmental Defects in the Mouse: Oocyte Meiotic Aneuploidy and Fetal Growth Retardation/Brain Defects. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049217>
- Maffei, C., & Morandi, A. (2017). Effect of Maternal Obesity on Foetal Growth and Metabolic Health of the Offspring. *Obesity Facts*. <https://doi.org/10.1159/000456668>



- McGillick, E. V., Lock, M. C., Orgeig, S., & Morrison, J. L. (2017). Maternal obesity mediated predisposition to respiratory complications at birth and in later life: understanding the implications of the obesogenic intrauterine environment. *Paediatric Respiratory Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.10.003>
- Nicholas, L. M., Morrison, J. L., Rattanatray, L., Zhang, S., Ozanne, S. E., & McMullen, I. C. (2016). The early origins of obesity and insulin resistance: Timing, programming and mechanisms. *International Journal of Obesity*, *40*(2), 229-238. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.178>
- Ou, X. H., Zhu, C. C., & Sun, S. C. (2019). Effects of obesity and diabetes on the epigenetic modification of mammalian gametes. *Journal of Cellular Physiology*. <https://doi.org/10.1002/jcp.27847>
- Perez-Muñoz, M. E., Arrieta, M.-C., Ramer-Tait, A. E., & Walter, J. (2017). A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*, *5*(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0268-4>
- Schagdarsurenjin, U., & Steger, K. (2016). Epigenetics in male reproduction: Effect of paternal diet on sperm quality and offspring health. *Nature Reviews Urology*. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.157>
- Terashima, M., Barbour, S., Ren, J., Yu, W., Han, Y., & Muegge, K. (2015). Effect of high fat diet on paternal sperm histone distribution and male offspring liver gene expression. *Epigenetics*, *10*(9), 161-171. <https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1075691>
- Watkins, A. J., Lucas, E. S., Wilkins, A., Cagampang, F. R. A., & Fleming, T. P. (2011). Maternal periconceptual and gestational low protein diet affects mouse offspring growth, cardiovascular and adipose phenotype at 1 year of age. *PLoS ONE*, *6*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028745>
- Wu, L. L. Y., Dunning, K. R., Yang, X., Russell, D. L., Lane, M., Norman, R. J., & Robker, R. L. (2010). High-fat diet causes lipotoxicity responses in cumulus - Oocyte complexes and decreased fertilization rates. *Endocrinology*, *151*(11), 5438-5445. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0551>
- Zhou, L., & Xiao, X. (2017). The role of gut microbiota in the effects of maternal obesity during pregnancy on offspring metabolism. *Bioscience Reports*, *38*(2), BSR20171234. <https://doi.org/10.1042/bsr20171234>

# Capítulo 12

## Nutrición materna y sus efectos en la descendencia

*Diana Catalina Castro-Rodríguez • Elena Zambrano*

Correo-e (e-mail): [diana.castro@conacyt.mx](mailto:diana.castro@conacyt.mx); [elena.zambranog@incmnsz.mx](mailto:elena.zambranog@incmnsz.mx)

**Resumen:** A lo largo de toda la vida, los factores ambientales tienen un papel importante en la salud de las personas, teniendo mayor injerencia en etapas tempranas del desarrollo. Estudios epidemiológicos han demostrado que el desbalance nutricional materno por exceso o falta de nutrientes alteran el metabolismo y la composición de la microbiota afectando el desarrollo fetal con resultados desfavorables para su descendencia durante toda la vida. Nuestro grupo de investigación ha empleado al roedor como modelo experimental, y ha establecido el efecto de diferentes dietas maternas (alta en grasa o restringida en proteína) sobre el desarrollo de alteraciones metabólicas en la prole.

El embarazo es un periodo de vulnerabilidad para la predisposición a enfermedades en la vida postnatal, también es una ventana de oportunidades para implementar intervenciones que busquen mejorar la salud de la mujer gestante y por consiguiente la de su descendencia. En un estudio reciente de nuestro grupo se demostró que la intervención nutricional o con ejercicio un mes previo a la gestación de ratas obesas, puede prevenir en las crías total o parcialmente los efectos adversos de la programación.

Si bien las intervenciones previnieron algunos de los efectos adversos por la obesidad materna, este tema continúa siendo una pregunta de importancia clínica y fisiológica, por lo que es primordial explorar otras posibles intervenciones que proporcionen bases firmes y evidencias científicas reproducibles que puedan usarse en el manejo clínico. Probablemente las intervenciones actúan a través de diferentes mecanismos, por lo que la

combinación de procedimientos puede generar mejores resultados tanto para la madre como para la descendencia.

**Palabras claves:** Nutrición, obesidad, programación, metabolismo.

**Abstract:** Throughout the entire life, environmental factors play an important role in the health of individuals, taking into account the interference in early stages of development. Epidemiological studies have shown that maternal nutritional imbalance due to excess or lack of nutrients alters the metabolism and composition of the microbiota, affecting fetal development with unfavorable results for their offspring throughout life. Our research group has used the rodent as an experimental model, and we have studied the effect of different maternal diets (high fat or low protein) on the development of metabolic alterations in progeny.

Pregnancy is a period of vulnerability for predisposition to diseases in postnatal life; it is also a window of opportunity to implement interventions that seek to improve the health of the pregnant woman and consequently that of her offspring. In a recent study of our group it was shown that nutritional intervention or exercise a month prior to the pregnancy of obese rats, can prevent totally or partially the adverse effects of programming in the offspring.

While the interventions prevented some of the adverse effects of maternal obesity, this continues to be a question of clinical and physiological importance. So, it is essential to explore other possible interventions that provide firm foundations, and reproducible scientific evidence that can be used in clinical management. Probably the interventions act through different mechanisms, so the combination of procedures can generate better results for both mother and offspring.

**Keywords:** Nutrition, obesity, programming, metabolism.

**Abreviaciones:** DHA= Ácido Docosahexaenoico, DMG= Diabetes Mellitus Gestacional, IMC= Índice de Masa Corporal, PG= Peso Gestacional, SM= Síndrome Metabólico

## **Introducción, resultados y discusión**

Los cambios en los patrones de alimentación y de actividad física han incrementado el desarrollo del síndrome metabólico (SM), afectando a las mujeres en edad reproductiva como también a su descendencia. El SM es un conjunto de factores fisiológicos, bioquímicos, clínicos y metabólicos que conllevan un aumento del riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus tipo 2 (Eckel, Grundy, & Zimmet, 2005). La obesidad materna es considerada uno de los predictores de la obesidad infantil y a su vez de las complicaciones metabólicas en la edad adulta.

En los últimos años, varios estudios epidemiológicos y animales se han llevado a cabo para identificar los mecanismos biológicos responsables de los efectos de la nutrición materna y las consecuencias en la salud de la descendencia. Estas investigaciones dieron inicio a la programación del desarrollo, término empleado por primera vez por el Dr. David Barker, quién estipuló que el crecimiento y el desarrollo del feto están determinados por tres factores: el estado nutricional de la embarazada, la función placentaria y la capacidad del feto para utilizar los nutrientes (David J Barker, 1990; David JP Barker, 2003).

Actualmente la programación del desarrollo se conoce como la hipótesis de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHaD, por sus siglas en inglés: Developmental Origins of Health and Disease), la cual propone que la fisiología y metabolismo fetal y neonatal pueden ser alterados por cambios durante una ventana de tiempo crítica del desarrollo, es decir en la gestación y la lactancia, lo que afecta la salud durante toda la vida, quedando incluida toda la programación y no sólo negativa, es decir, *todos quedamos programados ya sea para bien o para mal* (Figura 1).

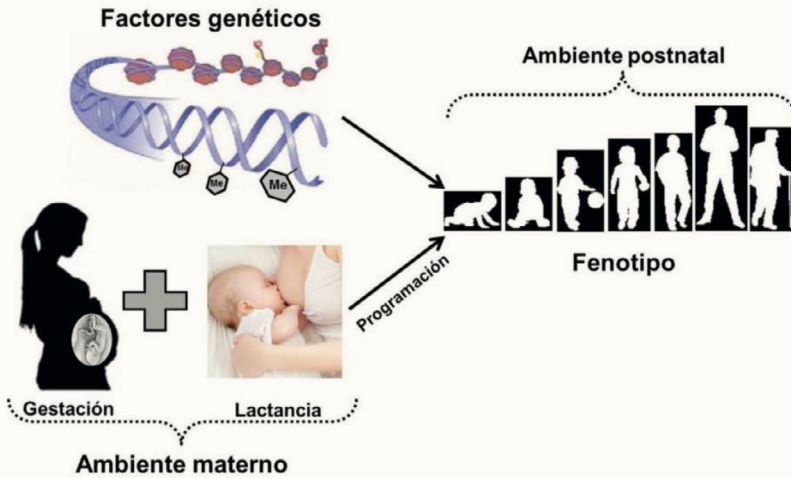


Figura 1. Los orígenes en el desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHAD).

## Nutrición durante el embarazo y su importancia en la programación metabólica

Experimentos con animales y observaciones epidemiológicas en humanos sugieren que la nutrición recibida en el entorno intrauterino modula la función de varios tejidos con actividad metabólica en la vida postnatal (Figura 2). Un ejemplo de este tipo de estudios es el realizado durante el bloqueo nazi a Holanda occidental de septiembre de 1944 a abril de 1945 y que coincidió con un invierno crudo y precoz, que produjo una hambruna de ocho meses. Las características de los hijos de mujeres que estaban embarazadas cuando inició el “invierno hambriento holandés”, permitieron conocer algunos efectos de la desnutrición prenatal en el ser humano. Las estadísticas demostraron que estas personas tuvieron mayor predisposición a la diabetes tipo 2 y a la esquizofrenia que otros grupos de la población (Boney, Verma, Tucker, & Vohr, 2005; Zambrano *et al.*, 2006).

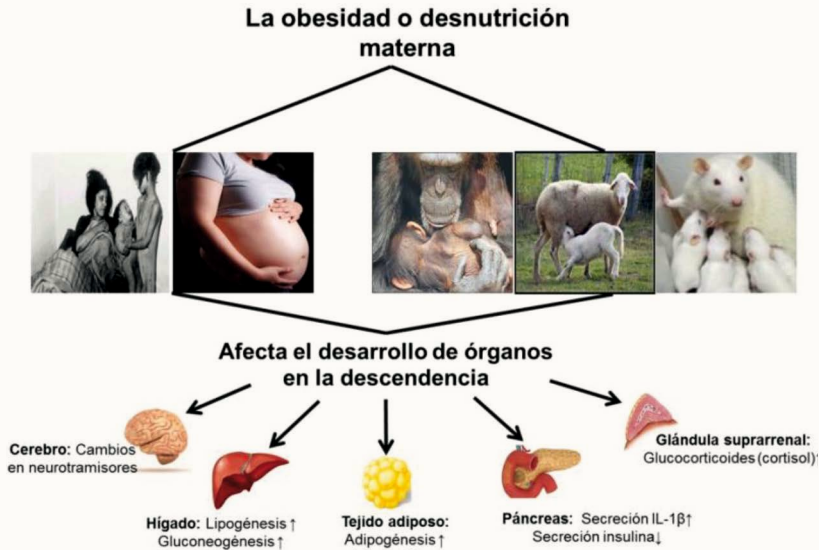


Figura 2. Los efectos de la nutrición materna en el desarrollo de la descendencia.

Estudios con animales de experimentación han demostrado que la leptina (hormona que regula la ingesta y gasto calórico) presenta un pico alrededor de los 10 y 14 días postnatales (Rayner *et al.*, 1997). Este pico desaparece como consecuencia de la desnutrición materna, lo que conlleva al desarrollo de obesidad y síndrome metabólico en la edad adulta (C. J. Bautista, Boeck, Larrea, Nathanielsz, & Zambrano, 2008; Rayner *et al.*, 1997). En modelos animales las concentraciones de adiponectina en etapas tempranas del desarrollo desempeñan un papel importante en la programación de la composición corporal de los individuos (Paulsen, Rosario, Wesolowski, Powell, & Jansson, 2018). Además en modelos animales, los pesos al nacer extremadamente bajos y altos se han relacionado con mayores porcentajes de grasa en el futuro (Hellmuth *et al.*, 2019).

Estudios epidemiológicos y con animales experimentales han demostrado que durante la primera mitad del embarazo, la placenta crece más rápido que el feto, de tal forma que la deficiencia de nutrientes afecta el crecimiento fetal a través del cambio de la interacción entre el feto y la placenta (Figura 3). La desnutrición materna severa restringe el crecimiento,

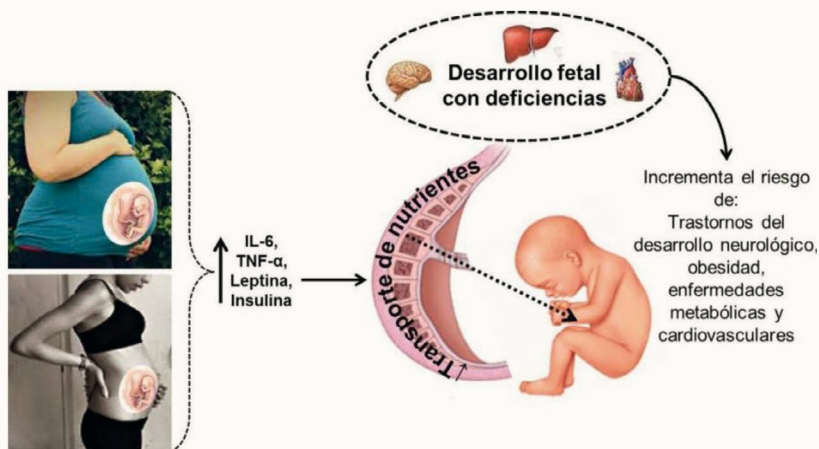


Figura 3. La placenta, órgano fundamental en el desarrollo fetal.

tanto fetal como placentario, sin embargo, la desnutrición moderada origina un crecimiento normal de la placenta, más no del feto (Baker, Hayes, & Jones, 2018; Mohan, Baumann, & Alejandro, 2018). Cuando hay escasez de nutrimentos en útero, el feto en crecimiento y la madre tendrán que sacrificar algunos órganos, en los cuales se desarrollarán deficiencias que tendrán consecuencias en la descendencia (Baker *et al.*, 2018).

Las causas fundamentales de la programación se asocian estrechamente con la alteración materna durante el embarazo y, por lo tanto, el ambiente fetal. El ambiente fetal subóptimo, debido a la nutrición inadecuada, infección, anemia, hipertensión, inflamación, diabetes gestacional o hipoxia en la madre, expone al feto a factores hormonales, de crecimiento y citocinas. Estos afectan los parámetros metabólicos, del sistema inmunitario, vasculares, renales, hemodinámicos, del crecimiento y mitocondriales en etapas posteriores de la vida, y origina deficiencia en la homeostasis de la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular y obesidad (Kwon & Kim, 2017; Liu *et al.*, 2018).

Esta falta de nutrientes afecta el desarrollo de diversos órganos en los que se encuentran: el cerebro en el que habrá cambios en los neurotransmisores; el hígado en el que se aumentará la lipogénesis y la gluconeogénesis;

el tejido adiposo en el que aumentará la adipogénesis y la inflamación; el páncreas en el que la secreción de insulina y de IL-1 $\beta$  disminuirán; y la glándula suprarrenal en la que se aumentarán los niveles de cortisol. (Zambrano & Nathanielsz, 2017).

Observaciones epidemiológicas de Barker *et al.*, proporcionaron evidencia temprana de que los adultos con un evento coronario previo o síndrome metabólico eran pequeños al nacer y permanecían delgados durante los primeros tres años de vida. Este retraso en el crecimiento fetal, combinado con un crecimiento posterior y desproporcionado postnatal, se asoció con la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial en la vida adulta (David J Barker, 1990). El músculo esquelético es el sitio principal del metabolismo de los carbohidratos y los ácidos grasos, y cualquier alteración en el desarrollo del músculo en el útero facilitará la expresión de la enfermedad en la edad adulta (D. Barker & Fall, 1993; Rich-Edwards *et al.*, 1997).

## **Impacto de los malos hábitos maternos en el desarrollo de la descendencia**

Una dieta desequilibrada, niveles altos de estrés, sedentarismo, el consumo de cigarrillo y alcohol, son factores que conllevan a desarrollar diversos problemas metabólicos que perjudican no sólo la salud de la madre, sino también la de su descendencia. Entre los problemas más comunes se encuentran la obesidad y la diabetes. Diversas investigaciones (Kumar & Kelly, 2017) sobre obesidad infantil, indican que esta enfermedad también puede ser el resultado, no sólo de las condiciones de sedentarismo, estilos de vida y alimentación, sino también de las condiciones nutricionales y metabólicas de la madre.

Se ha observado que la obesidad materna predispone al feto y neonato en crecimiento, al desarrollo de enfermedades metabólicas desde la niñez las cuales persisten en la vida adulta. Dentro de estos efectos adversos que la obesidad en el embarazo y lactancia ocasionan en la progenie, se encuentran características del síndrome metabólico, como resistencia a la insulina, hiperglucemia, aumento del proceso inflamatorio, aumento del



estrés oxidante y cambio en la microbiota intestinal (Giussani *et al.*, 2012; Rautava, Luoto, Salminen, & Isolauri, 2012). Estas alteraciones generan una respuesta fisiológica en el feto, que se asocia con el desarrollo de enfermedades en el adulto (Jaddoe & Witteman, 2006; G. L. Rodríguez-González, Castro-Rodríguez, & Zambrano, 2018).

El feto y neonato metabólicamente programado presenta modificaciones permanentes en la estructura y fisiología de órganos, así como en la expresión de genes involucrados en su propio metabolismo (Zambrano *et al.*, 2016). Se ha reportado que el desarrollo de obesidad previa y durante el embarazo, es un factor responsable de los efectos adversos de la programación del desarrollo en la progenie, tales como predisposición a la diabetes, aumento de tejido adiposo abdominal, obesidad y enfermedades cardiovasculares (Boney *et al.*, 2005; Giussani *et al.*, 2012) (Figura 4).

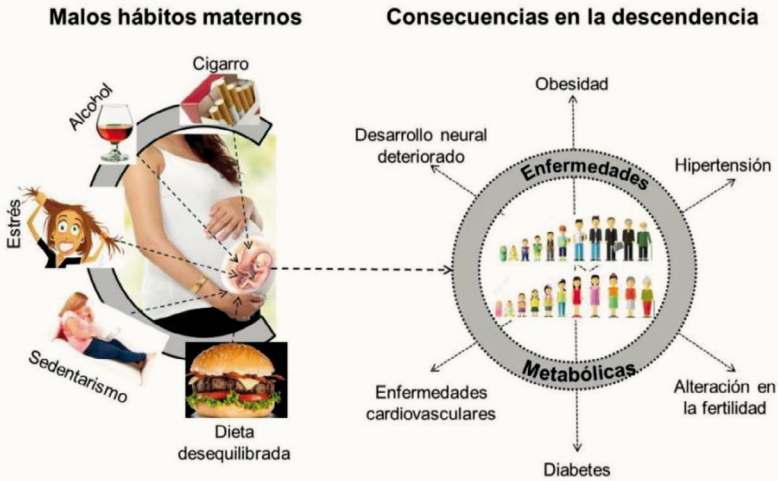


Figura 4. Impacto de los malos hábitos maternos en la descendencia.

## Intervenciones para prevenir los desórdenes metabólicos

Si bien el embarazo es un periodo de vulnerabilidad para la predisposición a enfermedades en la vida postnatal, los estudios epidemiológicos y con animales experimentales han demostrado que también es una ventana de oportunidades para implementar intervenciones que busquen mejorar la salud de la mujer gestante y por consiguiente la de su descendencia (Figura 5). Varios estudios en modelos animales, evidencian que la intervención nutricional o con ejercicio en la madre obesa gestante, previene en las crías total o parcialmente los efectos adversos de la programación (G. Rodríguez-González *et al.*, 2015; Vega *et al.*, 2015; Zambrano, Martínez-Samayoá, Rodríguez-González, & Nathanielsz, 2010).



Figura 5. Intervenciones maternas para evitar una programación negativa.

Otro tipo de intervención que se ha introducido en los últimos años, es el uso de los probióticos, los cuales modulan las interacciones tempranas huésped-microbios. Las bacterias probióticas se han utilizado como alternativa en varios tratamientos para diferentes enfermedades, resaltando su uso en la prevención de los desórdenes metabólicos e inmunológicos ocasionados por la obesidad (Cano, Santacruz, Moya, & Sanz, 2012; Espósito *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2006). A continuación se describen las diferentes estrategias de intervención materna, como nutrición, suplementos nutricionales y consumo de probióticos y prebióticos.

## Alimentación materna

La influencia de la nutrición durante el embarazo se considera una causa dominante de la programación fetal. Durante el embarazo, la demanda nutricional aumenta y las mujeres generalmente responden a este requerimiento incrementando su ingesta de alimentos. El índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo es una base para determinar el rango óptimo de aumento de peso gestacional (PG). Según IMC antes de la concepción, se recomienda que las mujeres normales (IMC: 18.5-24.9) aumenten de peso entre 11.4 y 15.9 kg durante el embarazo, las mujeres con sobrepeso (IMC: 25.0-29.9) entre 6.8 y 11.4 kg y las mujeres obesas (IMC:  $\geq 30$ ) entre 5.0 y 9.0 kg (Halfon & Lu, 2010).

La obesidad en el embarazo puede aumentar los riesgos de alto peso al nacer y la retención materna de peso después del parto (Siega-Riz *et al.*, 2009) y los problemas de salud como el riesgo de enfermedad cardiovascular (Shah, Retnakaran, & Booth, 2008), la diabetes tipo 2 (Hedder-son, Gunderson, & Ferrara, 2010) y la obesidad (Rooney, Schauburger, & Mathiason, 2005). Se ha estimado que el riesgo de obesidad infantil temprana aumenta en un factor de 1,08 por kilogramo de peso materno ganado durante el embarazo (Schack-Nielsen, Michaelsen, Gamborg, Mortensen, & Sørensen, 2010). El PG es un factor de riesgo potencialmente modificable para varios resultados adversos maternos y neonatales.

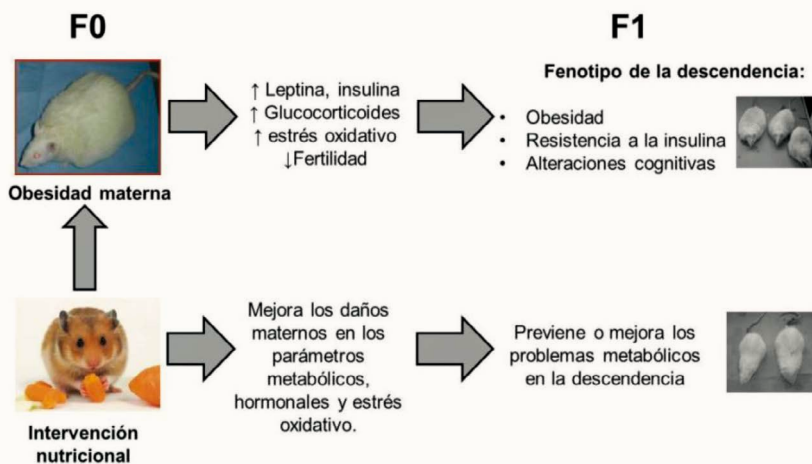
Al inicio del embarazo, la concentración de nutrientes influye tanto en el crecimiento del embrión como de los trofoblastos (células

placentarias). El embrión de pocas células es particularmente sensible a la carencia nutricional. Las concentraciones subóptimas de glucosa retrasan el desarrollo y crecimiento embrionario. Paradójicamente, concentraciones altas de glucosa y de grasa al inicio del embarazo, situación presente en la madre diabética u obesa, también retrasan el crecimiento fetal (Padmavathi *et al.*, 2009; Raipuria, Bahari, & Morris, 2015). Durante la primera mitad del embarazo, la placenta crece más rápido que el feto, de tal forma que la deficiencia de nutrimentos afecta el crecimiento fetal a través del cambio de la interacción entre el feto y la placenta (Adamson *et al.*, 2002).

Además de una dieta saludable, se recomiendan suplementos durante el embarazo. Por ejemplo, suplementar a las mujeres embarazadas y lactantes con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga desde la semana 18 del embarazo hasta 3 meses después del parto, tiene un impacto beneficioso en la composición corporal del niño (Helland *et al.*, 2008).

En un estudio realizado en mujeres lactantes, se encontró que la ingesta de ácido docosahexaenoico (DHA) aumentaba las concentraciones de DHA en la leche materna. Este hallazgo sugiere que las madres con una ingesta inadecuada de DHA deben cambiar sus hábitos alimenticios para consumir una dieta rica en DHA o tomar suficientes suplementos de DHA para satisfacer las necesidades nutricionales promedio de los bebés (Deng *et al.*, 2017). La suplementación nutricional de mujeres lactantes con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3 aumenta el DHA en plasma materno, células mononucleares de sangre periférica y leche (Hawkes, Bryan, Makrides, Neumann, & Gibson, 2002).

Nuestro grupo ha realizado estudios en ratas obesas, sobre la intervención nutricional materna un mes antes del apareamiento y durante el embarazo y la lactancia, demostrando que este tipo de intervención previene parcialmente algunos de los parámetros bioquímicos y metabólicos negativos observados en las crías de madres obesas (Figura 6) (Zambraño *et al.*, 2010). También hemos evaluado los efectos de la dieta alta en grasas materna y la intervención nutricional, en la conducta, memoria y aprendizaje de las crías en diferentes edades postnatales. La intervención nutricional no sólo previno en las crías los daños metabólicos, también se observaron los beneficios en términos de conducta, memoria y aprendizaje (Rodríguez *et al.*, 2012).



**Figura 6.** Programación materna en un modelo murino: efecto de la obesidad y de la intervención nutricional.

A pesar de los efectos beneficiosos de los suplementos, todavía se necesita mucha precaución e investigación antes de que las intervenciones de suplementos puedan recomendarse en embarazos complicados.

## Los antioxidantes

A pesar de que los radicales libres son efímeros, son moléculas altamente reactivas que pueden provocar daños graves. Para lípidos de membrana, proteínas, ácidos nucleicos y carbohidratos, los radicales libres pueden intervenir en la destrucción de ácidos grasos insaturados. Por el contrario, los antioxidantes previenen el deterioro o el daño resultante de la oxidación al neutralizar los radicales libres (Halliwell, 2006). Las perturbaciones en el equilibrio de oxidantes y antioxidantes también pueden afectar a los recién nacidos debido a que esta fase de desarrollo es un período de vida más sensible con una baja capacidad antioxidante (Agarwal, Aponte-Mellado, Premkumar, Shaman, & Gupta, 2012). Además, para los recién nacidos, la principal fuente de nutrientes es la leche materna que contiene muchos

compuestos bioactivos que son parte del sistema de defensa contra la acción de diferentes radicales libres (García *et al.*, 2013).

Cuando los radicales libres superan la capacidad de los sistemas antioxidantes para neutralizarlos, se genera el estrés oxidante, que se encuentra asociado al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas del cerebro como la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson, así como, el aborto en el primer trimestre, preeclampsia y diabetes gestacional (Agarwal *et al.*, 2012) (Figura 7). La deficiencia de macro y/o micronutrientes durante el embarazo, aumenta el estrés oxidante mediante la generación de especies reactivas de oxígeno y disminuye la actividad antioxidante, que se encuentra asociada con la resistencia a la insulina en la descendencia (Giussani *et al.*, 2012; Willcox, Ash, & Catignani, 2004).



Figura 7. Efecto de los antioxidantes durante el embarazo.

Cuando se presentan malos hábitos alimenticios maternos, el uso de antioxidantes durante el embarazo es importante para mejorar la capacidad antioxidante de la placenta y el feto, además de ser benéfico para la salud de la madre. Algunos antioxidantes tradicionales (como la vitamina C y

E) se usan en la dieta y pueden prevenir el aumento en el estrés oxidante durante el embarazo (Polyzos *et al.*, 2007). La exploración y la aplicación de nuevos aditivos antioxidantes en la dieta, cuando no hay alimentación óptima materna, son importantes y significativos para prevenir el incremento excesivo de estrés oxidante y las enfermedades asociadas durante el embarazo tanto en la madre como en los hijos.

Entre los compuestos más sobresalientes por su actividad antioxidante se encuentra el resveratrol, un polifenol natural, aislado de la planta medicinal oriental *Polygonum capsidatum* (Cottart, Nivet-Antoine, & Beaudeau, 2014; Schnitzler & Fisch, 2012). Muchos estudios han demostrado que el resveratrol posee actividades protectoras cardiovasculares, antiplaquetarias, antioxidantes, antiinflamatorias, hipoglucemiantes, contra el cáncer, estimula la vasodilatación y protege contra algunas enfermedades neurodegenerativas y la obesidad (Stanevičienė, Mongirdienė, & Bernatoniene, 2016).

En nuestro grupo, hemos demostrado que la restricción de proteínas materna durante el embarazo en ratas conduce a una disfunción metabólica materna, aumento de corticosterona y estrés oxidante; mientras que en la placenta y el hígado, materno y fetal, causó un aumento de los biomarcadores del estrés oxidativo y la actividad de las enzimas antioxidantes. Se encontró que la intervención con resveratrol disminuye las concentraciones de leptina materna y mejora los marcadores de estrés oxidante materno, fetal y placentario (Vega *et al.*, 2016). El consumo materno de agentes antioxidantes disminuye los marcadores inflamatorios en la placenta, la acumulación de triglicéridos hepáticos maternos y fetales y la sensibilidad a la insulina. Mejoran la salud de las madres y de su descendencia a lo largo de la vida (Roberts *et al.*, 2014; Zou *et al.*, 2017).

## Los probióticos y prebióticos

En el transcurso del embarazo la diversidad microbiana en el intestino cambia, lo que puede afectar el desarrollo y función del tracto gastrointestinal tanto de la madre como en su descendencia (Angelakis, Armougom, Million, & Raoult, 2012; Rautava *et al.*, 2012). Un estudio realizado en 91 mujeres embarazadas, mostraron que la composición y estructura de la

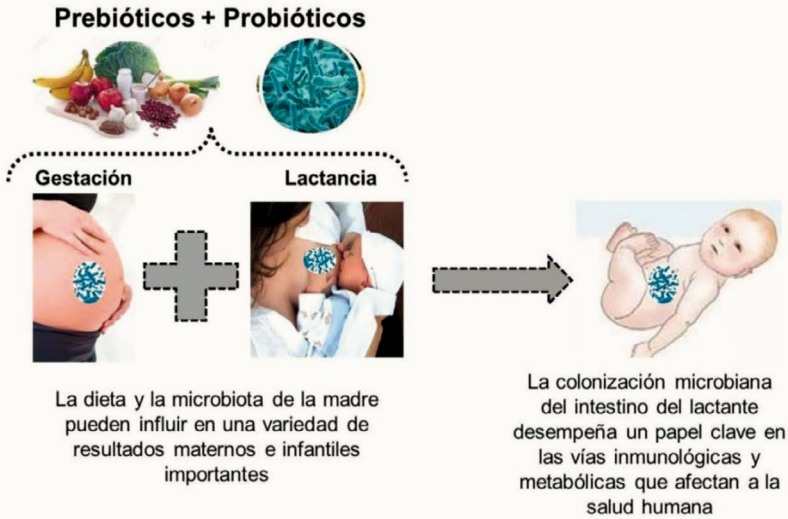
microbiota intestinal cambia drásticamente durante el embarazo y estos cambios continúan ocurriendo desde el primer trimestre hasta el tercer trimestre. El estudio concluyó que la microbiota intestinal afecta el metabolismo para bien o para mal, dependiendo de los hábitos alimenticios de la mujer gestante (Koren *et al.*, 2012). Durante el embarazo, el desequilibrio de la microbiota intestinal se asemeja a una disfunción metabólica con aumento de la inflamación, contenido de energía y disminución de la sensibilidad a la insulina (DiGiulio *et al.*, 2015).

El aumento de la resistencia a la insulina puede aumentar las concentraciones de glucosa y ácidos grasos libres (FAA), y también puede afectar la oxidación de las grasas en la gestación tardía. En mujeres embarazadas obesas, la disbiosis de la microbiota intestinal puede llevar al desarrollo de trastornos metabólicos y diabetes mellitus gestacional (DMG) (Gomez-Arango *et al.*, 2016). Por lo tanto, la prevención y posiblemente el tratamiento de la disbiosis son esenciales para disminuir el riesgo de morbilidad y mortalidad en la madre y el recién nacido (Buchanan, Xiang, & Page, 2012).

Actualmente las mujeres están cada vez más conscientes de la relación que existe entre dieta y salud, hecho que ha impulsado el desarrollo de alimentos funcionales con propiedades benéficas. Existe una gran variedad de compuestos que se utilizan como ingredientes alimentarios o suplementos nutricionales, entre los más comercializados se encuentran los probióticos y prebióticos (Figura 8).

Los probióticos son microorganismos vivos, que desempeñan un papel significativo en el mantenimiento del ecosistema intestinal y en la estimulación del sistema inmunitario (Esposito *et al.*, 2009). Las bacterias probióticas se han utilizado como alternativa en varios tratamientos para diferentes enfermedades, resaltando su uso en la prevención de los desórdenes metabólicos e inmunológicos ocasionados por la obesidad (Cano *et al.*, 2012; Esposito *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2006). Otro mecanismo de acción de los probióticos, es su influencia en el sistema inmune, por la capacidad que tienen para modificar la expresión de citosinas proinflamatorias (Christensen, Frøkiær, & Pestka, 2002), incrementar la producción de inmunoglobulinas (IgA) y la proliferación de linfocitos intraepiteliales (Jumpertz *et al.*, 2011).





**Figura 8.** Efecto de los probióticos y prebióticos durante la gestación y lactancia.

Dentro de las funciones de los probióticos, está la capacidad para digerir los nutrientes de la dieta e intervenir en la biosíntesis y aporte de micronutrientes (vitamina K, vitaminas del grupo B) (Sanz & De Palma, 2009). Por lo descrito anteriormente, el consumo de los probióticos desempeña un papel importante en el mantenimiento del ecosistema intestinal y en la estimulación del sistema inmunitario, mejorando o previniendo ciertas patologías.

Los estudios en humanos y animales han demostrado los efectos beneficiosos de los probióticos en embarazo y lactancia. Durante el embarazo, el consumo diario de probióticos puede reducir el riesgo de preeclampsia (Brantsæter *et al.*, 2011), mantener las concentraciones en suero de insulina (Asemi *et al.*, 2013) y reducir la frecuencia de diabetes mellitus gestacional (Luoto, Laitinen, Nermes, & Isolauri, 2010) durante el embarazo. Durante la lactancia pueden contribuir al establecimiento inicial de la microbiota en el recién nacido, mejoran la función de barrera intestinal al reducir la permeabilidad intestinal y ayudan al desarrollo del sistema inmunológico del bebé (Donnet-Hughes *et al.*, 2010; Matsuzaki & Chin, 2000).

Los probióticos ahora son ampliamente estudiados por sus efectos benéficos en el tratamiento de muchas enfermedades prevalentes. Los efectos dependen de la cepa probiótica y las características específicas del huésped, como la edad y el estado nutricional inicial.

Los prebióticos son compuestos principalmente de carácter hidrocarbonado que favorecen el crecimiento de determinadas especies de microorganismos en el intestino, contribuyendo así a su proliferación y a mejorar la salud del hospedador (Pacheco, Barile, Underwood, & Mills, 2015). La leche materna contiene hasta un 10% de oligosacáridos, los cuales se han considerado como los primeros prebióticos, ya que se ha comprobado que son los responsables del alto número de bifidobacterias presentes en heces (Barile & Rastall, 2013; Bode, 2006; Venema, 2012). Además los oligosacáridos comparten estructuras con la mucina intestinal de lactantes, permitiendo que sean receptores de patógenos, por lo que la presencia de estos oligosacáridos en la leche materna propone un mecanismo de defensa (Barile & Rastall, 2013).

## Conclusiones y perspectivas

Los hábitos alimenticios en la mujer previos a la concepción y durante la gestación y lactancia, tienen repercusiones importantes no sólo en el crecimiento y desarrollo del bebé, sino también para el resto de su vida joven y adulta. Si bien el embarazo y la lactancia son periodos de vulnerabilidad para la predisposición a enfermedades en la vida postnatal, también son ventanas de oportunidades para implementar intervenciones que busquen mejorar la salud tanto de la madre como la de su descendencia.

Nuestro grupo de trabajo, utilizando la rata preñada y lactante como modelo experimental, ha desarrollado dos modelos de nutrición materna inadecuada para entender los mecanismos involucrados en la programación del metabolismo de la descendencia. El modelo de restricción proteínica materna durante el embarazo, la lactancia o ambos periodos (C. J. Bautista *et al.*, 2008; Guzman *et al.*, 2006; Morimoto *et al.*, 2012; Reyes-Castro *et al.*, 2011; Reyes-Castro *et al.*, 2018; Zambrano *et al.*, 2006; Zambrano, Martínez-Samayoa, *et al.*, 2005; Zambrano, Rodríguez-González, *et al.*,

2005) nos ha permitido entender la relevancia de las diferentes ventanas del desarrollo y su impacto en diferentes tejidos y sistemas de acuerdo al periodo de restricción. Los estudios que realizamos están enfocados a la desnutrición durante el embarazo y la lactancia y los efectos ocasionados en la progenie a nivel metabólico (C. J. Bautista *et al.*, 2008; Morimoto *et al.*, 2012; Zambrano *et al.*, 2006), conductual (Reyes-Castro *et al.*, 2011; Reyes-Castro *et al.*, 2018) y reproductivo (Guzman *et al.*, 2006; Zambrano, Rodriguez-Gonzalez, *et al.*, 2005). Uno de los hallazgos más importantes que hemos obtenido al respecto es el estudio ya publicado del paso transgeneracional de la obesidad y la resistencia a la insulina inducida por la restricción proteínica materna (Zambrano, Martinez-Samayoa, *et al.*, 2005). El modelo de obesidad materna (C. Bautista *et al.*, 2016; Lomas-Soria *et al.*, 2018; Rodriguez *et al.*, 2012; Zambrano *et al.*, 2010) ha permitido explorar los efectos del metabolismo materno y de la ingesta de una dieta hipercalórica y alta en grasa sobre el desarrollo neuronal, conductual, metabólico y reproductivo de las crías. Recientemente nuestro grupo de trabajo incorporó una nueva línea de investigación, relacionada con la programación y el envejecimiento (Guzman *et al.*, 2006; G. Rodríguez-González *et al.*, 2015; G. L. Rodríguez-González *et al.*, 2014; Rodríguez-González *et al.*, 2019) y de diferentes modelos de intervención materna para prevenir los efectos adversos en las crías. Los hallazgos que hemos encontrado resaltan la importancia de intervención nutricional y con ejercicio previa al embarazo como medida preventiva (Ibáñez *et al.*, 2018; Rodríguez *et al.*, 2012; Vega *et al.*, 2015; Zambrano *et al.*, 2010). Otro modelo de intervención estudiado en nuestro grupo ha sido el uso de suplementos nutricionales como son los antioxidantes (Vega *et al.*, 2016) y los probióticos (Castro-Rodríguez *et al.*, 2020). El tipo de intervención al que sea sometida la madre puede prevenir total o parcialmente los efectos adversos de la nutrición materna inadecuada, tanto en la madre como en la progenie. Con esto buscamos sentar bases para probar condiciones equivalentes en humanos y promover el diseño de intervenciones de bajo costo y alto beneficio tanto para la madre como para sus hijos.

Sin embargo, todavía queda un importante trabajo que realizar, como promover la lactancia materna exclusiva y la sana alimentación complementaria. ¡¡Una nutrición adecuada es la base fundamental para una vida saludable!!

## Agradecimientos

Las autoras agradecen a los diferentes grants: CONACyT-SEP 2016-287912; RCUK-CONACyT I000/726/2016 y ANR-CONACyT 2015-16-273510, que han hecho posible la realización de diversos estudios experimentales para consolidar la línea de investigación, y con esto aportar bases sólidas para extrapolar la información a humanos y promover el diseño de intervenciones de bajo costo y alto beneficio tanto para la madre como para sus hijos.

## Referencias

- Adamson, S. L., Lu, Y., Whiteley, K. J., Holmyard, D., Hemberger, M., Pfarrer, C., & Cross, J. C. (2002). Interactions between trophoblast cells and the maternal and fetal circulation in the mouse placenta. *Developmental biology*, 250(2), 358-373.
- Agarwal, A., Aponte-Mellado, A., Premkumar, B. J., Shaman, A., & Gupta, S. (2012). The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive biology and endocrinology*, 10(1), 49.
- Angelakis, E., Armougom, F., Million, M., & Raoult, D. (2012). The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future microbiology*, 7(1), 91-109.
- Asemi, Z., Samimi, M., Tabassi, Z., Rad, M. N., Foroushani, A. R., Khoramman, H., & Esmailzadeh, A. (2013). Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on insulin resistance in pregnant women: a randomized controlled trial. *European journal of clinical nutrition*, 67(1), 71.
- Baker, B. C., Hayes, D. J., & Jones, R. L. (2018). Effects of micronutrients on placental function: evidence from clinical studies to animal models. *Reproduction*, 156(3), R69-R82.
- Barile, D., & Rastall, R. A. (2013). Human milk and related oligosaccharides as prebiotics. *Current opinion in biotechnology*, 24(2), 214-219.
- Barker, D., & Fall, C. (1993). Fetal and infant origins of cardiovascular disease. *Archives of Disease in Childhood*, 68(6), 797.
- Barker, D. J. (1990). The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ: British Medical Journal*, 301(6761), 1111.

- Barker, D. J. (2003). The developmental origins of adult disease. *European journal of epidemiology*, 18(8), 733-736.
- Bautista, C., Montaña, S., Ramirez, V., Morales, A., Nathanielsz, P., Bobadilla, N., & Zambrano, E. (2016). Changes in milk composition in obese rats consuming a high-fat diet. *British journal of nutrition*, 115(3), 538-546.
- Bautista, C. J., Boeck, L., Larrea, F., Nathanielsz, P. W., & Zambrano, E. (2008). Effects of a maternal low protein isocaloric diet on milk leptin and progeny serum leptin concentration and appetitive behavior in the first 21 days of neonatal life in the rat. *Pediatric research*, 63(4), 358.
- Bode, L. (2006). Recent advances on structure, metabolism, and function of human milk oligosaccharides. *The Journal of nutrition*, 136(8), 2127-2130.
- Boney, C. M., Verma, A., Tucker, R., & Vohr, B. R. (2005). Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, 115(3), e290-e296.
- Brantsæter, A. L., Myhre, R., Haugen, M., Myking, S., Sengpiel, V., Magnus, P., . . . Meltzer, H. M. (2011). Intake of probiotic food and risk of preeclampsia in primiparous women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *American journal of epidemiology*, 174(7), 807-815.
- Buchanan, T. A., Xiang, A. H., & Page, K. A. (2012). Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(11), 639.
- Cano, P. G., Santacruz, A., Moya, Á., & Sanz, Y. (2012). *Bacteroides uniformis* CECT 7771 ameliorates metabolic and immunological dysfunction in mice with high-fat-diet induced obesity. *PLoS one*, 7(7), e41079.
- Castro-Rodríguez, D. C., Juárez-Pilares, G., Cano-Cano, L., Pérez-Sánchez, M., Ibáñez, C. A., Reyes-Castro, L. A., . . . Zambrano, E. (2020). Impact of *Leuconostoc* SD23 intake in obese pregnant rats: benefits for maternal metabolism. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 1-7.
- Cottart, C. H., Nivet-Antoine, V., & Beaudoux, J. L. (2014). Review of recent data on the metabolism, biological effects, and toxicity of resveratrol in humans. *Molecular nutrition & food research*, 58(1), 7-21.
- Christensen, H. R., Frøkiær, H., & Pestka, J. J. (2002). Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *The Journal of Immunology*, 168(1), 171-178.

- Deng, J., Li, X., Ding, Z., Wu, Y., Chen, X., & Xie, L. (2017). Effect of DHA supplements during pregnancy on the concentration of PUFA in breast milk of Chinese lactating mothers. *Journal of perinatal medicine*, 45(4), 437-441.
- DiGiulio, D. B., Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Costello, E. K., Lyell, D. J., Robaczewska, A., Shaw, G. (2015). Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(35), 11060-11065.
- Donnet-Hughes, A., Perez, P. F., Doré, J., Leclerc, M., Levenez, F., Benyacoub, J., Schiffrin, E. J. (2010). Potential role of the intestinal microbiota of the mother in neonatal immune education. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), 407-415.
- Eckel, R. H., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *The lancet*, 365(9468), 1415-1428.
- Esposito, E., Iacono, A., Bianco, G., Autore, G., Cuzzocrea, S., Vajro, P., . . . Meli, R. (2009). Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats. *The Journal of nutrition*, 139(5), 905-911.
- Garcia, C., Duan, R.-D., Brévaut-Malaty, V., Gire, C., Millet, V., Simeoni, U., . . . Armand, M. (2013). Bioactive compounds in human milk and intestinal health and maturity in preterm newborn: an overview. *Cellular and molecular biology*, 59, 108-131.
- Giussani, D. A., Camm, E. J., Niu, Y., Richter, H. G., Blanco, C. E., Gottschalk, R., . . . Hansell, J. A. (2012). Developmental programming of cardiovascular dysfunction by prenatal hypoxia and oxidative stress. *PLoS one*, 7(2), e31017.
- Gomez-Arango, L. F., Barrett, H. L., McIntyre, H. D., Callaway, L. K., Morrison, M., & Nitert, M. D. (2016). Connections between the gut microbiome and metabolic hormones in early pregnancy in overweight and obese women. *Diabetes*, 65(8), 2214-2223.
- Guzman, C., Cabrera, R., Cardenas, M., Larrea, F., Nathanielsz, P., & Zambrano, E. (2006). Protein restriction during fetal and neonatal development in the rat alters reproductive function and accelerates reproductive ageing in female progeny. *The Journal of physiology*, 572(1), 97-108.
- Halfon, N., & Lu, M. C. (2010). Gestational weight gain and birthweight. *The lancet*, 376(9745), 937-938.
- Halliwell, B. (2006). Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant physiology*, 141(2), 312-322.

- Hawkes, J. S., Bryan, D.-L., Makrides, M., Neumann, M. A., & Gibson, R. A. (2002). A randomized trial of supplementation with docosahexaenoic acid–rich tuna oil and its effects on the human milk cytokines interleukin 1 $\beta$ , interleukin 6, and tumor necrosis factor  $\alpha$ . *The American journal of clinical nutrition*, 75(4), 754-760.
- Hedderson, M. M., Gunderson, E. P., & Ferrara, A. (2010). Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology*, 115(3), 597.
- Helland, I. B., Smith, L., Blomén, B., Saarem, K., Saugstad, O. D., & Drevon, C. A. (2008). Effect of supplementing pregnant and lactating mothers with n-3 very-long-chain fatty acids on children's IQ and body mass index at 7 years of age. *Pediatrics*, 122(2), e472-e479.
- Hellmuth, C., Lindsay, K. L., Uhl, O., Buss, C., Wadhwa, P. D., Koletzko, B., & Entringer, S. (2019). Maternal Metabolomic Profile and Fetal Programming of Offspring Adiposity: Identification of Potentially Protective Lipid Metabolites. *Molecular nutrition & food research*, 63(1), 1700889.
- Ibáñez, C. A., Vázquez-Martínez, M., León-Contreras, J. C., Reyes-Castro, L. A., Rodríguez-González, G. L., Bautista, C. J., . . . Zambrano, E. (2018). Different statistical approaches to characterization of adipocyte size in offspring of obese rats: effects of maternal or offspring exercise intervention. *Frontiers in Physiology*, 9, 1571.
- Jaddoe, V. W., & Witteman, J. C. (2006). Hypotheses on the fetal origins of adult diseases: contributions of epidemiological studies. *European journal of epidemiology*, 21(2), 91-102.
- Jumpertz, R., Le, D. S., Turnbaugh, P. J., Trinidad, C., Bogardus, C., Gordon, J. I., & Krakoff, J. (2011). Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 94(1), 58-65.
- Koren, O., Goodrich, J. K., Cullender, T. C., Spor, A., Laitinen, K., Bäckhed, H. K., Knight, R. (2012). Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*, 150(3), 470-480.
- Kumar, S., & Kelly, A. S. (2017). *Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment*. Paper presented at the Mayo Clinic Proceedings.
- Kwon, E. J., & Kim, Y. J. (2017). What is fetal programming? a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstetrics & gynecology science*, 60(6), 506-519.

- Lee, H.-Y., Park, J.-H., Seok, S.-H., Baek, M.-W., Kim, D.-J., Lee, K.-E., . . . Park, J.-H. (2006). Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1761(7), 736-744.
- Liu, Y., Li, H., Sha, Q., Hai, R., Wang, Y., Song, Y., & Gao, F. (2018). Effects of maternal undernutrition on the growth, development and antioxidant status of ovine placentome subtypes during late pregnancy. *Theriogenology*, 110, 96-102.
- Lomas-Soria, C., Reyes-Castro, L. A., Rodríguez-González, G. L., Ibáñez, C. A., Bautista, C. J., Cox, L. A., . . . Zambrano, E. (2018). Maternal obesity has sex-dependent effects on insulin, glucose and lipid metabolism and the liver transcriptome in young adult rat offspring. *The Journal of physiology*, 596(19), 4611-4628.
- Luoto, R., Laitinen, K., Nermes, M., & Isolauri, E. (2010). Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *British journal of nutrition*, 103(12), 1792-1799.
- Matsuzaki, T., & Chin, J. (2000). Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunology and cell biology*, 78(1), 67-73.
- Mohan, R., Baumann, D., & Alejandro, E. U. (2018). Fetal undernutrition, placental insufficiency, and pancreatic  $\beta$ -cell development programming in utero. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 315(5), R867-R878.
- Morimoto, S., Calzada, L., Sosa, T., Reyes-Castro, L., Rodríguez-González, G., Morales, A., . . . Zambrano, E. (2012). Emergence of ageing-related changes in insulin secretion by pancreatic islets of male rat offspring of mothers fed a low-protein diet. *British journal of nutrition*, 107(11), 1562-1565.
- Pacheco, A. R., Barile, D., Underwood, M. A., & Mills, D. A. (2015). The impact of the milk glycomiome on the neonate gut microbiota. *Annu. Rev. Anim. Biosci.*, 3(1), 419-445.
- Padmavathi, I. J., Kishore, Y. D., Venu, L., Ganeshan, M., Harishankar, N., Giridharan, N., & Raghunath, M. (2009). Prenatal and perinatal zinc restriction: effects on body composition, glucose tolerance and insulin response in rat offspring. *Experimental physiology*, 94(6), 761-769.



- Paulsen, M. E., Rosario, F. J., Wesolowski, S. R., Powell, T. L., & Jansson, T. (2018). Normalizing adiponectin levels in obese pregnant mice prevents adverse metabolic outcomes in offspring. *The FASEB Journal*, *33*(2), 2899-2909.
- Polyzos, N. P., Mauri, D., Tsappi, M., Tzioras, S., Kamposioras, K., Cortinovia, I., & Casazza, G. (2007). Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. *Obstetrical & gynecological survey*, *62*(3), 202-206.
- Raipuria, M., Bahari, H., & Morris, M. J. (2015). Effects of maternal diet and exercise during pregnancy on glucose metabolism in skeletal muscle and fat of weanling rats. *PLoS one*, *10*(4), e0120980.
- Rautava, S., Luoto, R., Salminen, S., & Isolauri, E. (2012). Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, *9*(10), 565.
- Rayner, D., Dalglish, G. D., Duncan, J. S., Hardie, L. J., Hoggard, N., & Trayhurn, P. (1997). Postnatal development of the ob gene system: elevated leptin levels in suckling fa/fa rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *273*(1), R446-R450.
- Reyes-Castro, L., Rodriguez, J., Rodriguez-Gonzalez, G., Wimmer, R., McDonald, T., Larrea, F., . . . Zambrano, E. (2011). Pre-and/or postnatal protein restriction in rats impairs learning and motivation in male offspring. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *29*(2), 177-182.
- Reyes-Castro, L., Padilla-Gómez, E., Parga-Martínez, N., Castro-Rodríguez, D., Quirarte, G., Díaz-Cintra, S., . . . Zambrano, E. (2018). Hippocampal mechanisms in impaired spatial learning and memory in male offspring of rats fed a low-protein isocaloric diet in pregnancy and/or lactation. *Hippocampus*, *28*(1), 18-30.
- Rich-Edwards, J. W., Stampfer, M. J., Manson, J. E., Rosner, B., Hankinson, S. E., Colditz, G. A., . . . Willet, W. C. (1997). Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *Bmj*, *315*(7105), 396-400.
- Roberts, V. H., Pound, L. D., Thorn, S. R., Gillingham, M. B., Thornburg, K. L., Friedman, J. E., . . . Grove, K. L. (2014). Beneficial and cautionary outcomes of resveratrol supplementation in pregnant nonhuman primates. *The FASEB Journal*, *28*(6), 2466-2477.

- Rodríguez-González, G., Vega, C., Boeck, L., Vázquez, M., Bautista, C., Reyes-Castro, L., . . . Zambrano, E. (2015). Maternal obesity and overnutrition increase oxidative stress in male rat offspring reproductive system and decrease fertility. *International Journal of Obesity*, 39(4), 549.
- Rodríguez-González, G. L., Castro-Rodríguez, D. C., & Zambrano, E. (2018). Pregnancy and Lactation: A Window of Opportunity to Improve Individual Health *Investigations of Early Nutrition Effects on Long-Term Health* (pp. 115-144): Springer.
- Rodríguez-González, G. L., Reyes-Castro, L. A., Vega, C. C., Boeck, L., Ibáñez, C., Nathanielsz, P. W., . . . Zambrano, E. (2014). Accelerated aging of reproductive capacity in male rat offspring of protein-restricted mothers is associated with increased testicular and sperm oxidative stress. *Age*, 36(6), 9721.
- Rodríguez-González, G. L., Reyes-Castro, L. A., Bautista, C. J., Beltrán, A. A., Ibáñez, C. A., Vega, C. C., . . . Nathanielsz, P. W. (2019). Maternal obesity accelerates rat offspring metabolic ageing in a sex-dependent manner. *The Journal of physiology*, 597(23), 5549-5563.
- Rodríguez, J., Rodríguez-González, G., Reyes-Castro, L., Ibanez, C., Ramirez, A., Chavira, R., . . . Zambrano, E. (2012). Maternal obesity in the rat programs male offspring exploratory, learning and motivation behavior: prevention by dietary intervention pre-gestation or in gestation. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 30(2), 75-81.
- Rooney, B. L., Schaubberger, C. W., & Mathiason, M. A. (2005). Impact of perinatal weight change on long-term obesity and obesity-related illnesses. *Obstetrics & Gynecology*, 106(6), 1349-1356.
- Sanz, Y., & De Palma, G. (2009). Gut microbiota and probiotics in modulation of epithelium and gut-associated lymphoid tissue function. *International reviews of immunology*, 28(6), 397-413.
- Schack-Nielsen, L., Michaelsen, K. F., Gamborg, M., Mortensen, E. L., & Sørensen, T. I. (2010). Gestational weight gain in relation to offspring body mass index and obesity from infancy through adulthood. *International Journal of Obesity*, 34(1), 67.
- Schnitzler, M., & Fisch, P. (2012). A role for microchimerism in obesity and evolution? *Medical hypotheses*, 78(4), 528-532.

- Shah, B. R., Retnakaran, R., & Booth, G. L. (2008). Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, *31*(8), 1668-1669.
- Siega-Riz, A. M., Viswanathan, M., Moos, M.-K., Deierlein, A., Mumford, S., Knaack, J., . . . Lohr, K. N. (2009). A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. *American journal of obstetrics and gynecology*, *201*(4), 339. e331-339. e314.
- Stanevičienė, I., Mongirdienė, A., & Bernatoniene, J. (2016). Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol. *Medicina*, *52*(3), 148-155.
- Vega, C. C., Reyes-Castro, L. A., Bautista, C. J., Larrea, F., Nathanielsz, P. W., & Zambrano, E. (2015). Exercise in obese female rats has beneficial effects on maternal and male and female offspring metabolism. *International Journal of Obesity*, *39*(4), 712.
- Vega, C. C., Reyes-Castro, L. A., Rodríguez-González, G. L., Bautista, C. J., Vázquez-Martínez, M., Larrea, F., Zambrano, E. (2016). Resveratrol partially prevents oxidative stress and metabolic dysfunction in pregnant rats fed a low protein diet and their offspring. *The Journal of physiology*, *594*(5), 1483-1499.
- Venema, K. (2012). Intestinal fermentation of lactose and prebiotic lactose derivatives, including human milk oligosaccharides. *International Dairy Journal*, *22*(2), 123-140.
- Willcox, J. K., Ash, S. L., & Catignani, G. L. (2004). Antioxidants and prevention of chronic disease. *Critical reviews in food science and nutrition*, *44*(4), 275-295.
- Zambrano, E., Bautista, C., Deas, M., Martínez-Samayoa, P., Gonzalez-Zamorano, M., Ledesma, H., . Nathanielsz, P. (2006). A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex and window of exposure specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat. *The Journal of physiology*, *571*(1), 221-230.
- Zambrano, E., Ibanez, C., Martínez-Samayoa, P. M., Lomas-Soria, C., Durand-Carbajal, M., & Rodríguez-Gonzalez, G. L. (2016). Maternal obesity: lifelong metabolic outcomes for offspring from poor developmental trajectories during the perinatal period. *Archives of medical research*, *47*(1), 1-12.
- Zambrano, E., Martínez-Samayoa, P., Bautista, C., Deas, M., Guillen, L., Rodríguez-Gonzalez, G., . . . Nathanielsz, P. (2005). Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring

- (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation. *The Journal of physiology*, 566(1), 225-236.
- Zambrano, E., Martínez-Samayoa, P., Rodríguez-Gonzalez, G., & Nathanielsz, P. (2010). RAPID REPORT: dietary intervention prior to pregnancy reverses metabolic programming in male offspring of obese rats. *The Journal of physiology*, 588(10), 1791-1799.
- Zambrano, E., & Nathanielsz, P. W. (2017). Relative contributions of maternal Western type high fat, high sugar diets and maternal obesity to altered metabolic function in pregnancy. *The Journal of physiology*, 595(14), 4573.
- Zambrano, E., Rodríguez-Gonzalez, G., Guzman, C., Garcia-Becerra, R., Boeck, L., Diaz, L., . . . Nathanielsz, P. (2005). A maternal low protein diet during pregnancy and lactation in the rat impairs male reproductive development. *The Journal of physiology*, 563(1), 275-284.
- Zou, T., Chen, D., Yang, Q., Wang, B., Zhu, M. J., Nathanielsz, P. W., & Du, M. (2017). Resveratrol supplementation of high fat diet fed pregnant mice promotes brown and beige adipocyte development and prevents obesity in male offspring. *The Journal of physiology*, 595(5), 1547-1562.

## Capítulo 13

# Dimorfismo sexual en la regulación del metabolismo en el desarrollo y la respuesta al síndrome metabólico

*Myrian Velasco • Rosa Isela Ortiz Huidobro • Marcia Hiriart*

Correo-e (e-mail): mvelasco@ifc.unam.mx, mhiriart@ifc.unam.mx

**Resumen:** El dimorfismo sexual es un rasgo común en todos los animales incluyendo los humanos, las diferencias comprenden parámetros fisiológicos, morfológicos y anatómicos. Se ha propuesto que son debidas a las hormonas gonadales. Sin embargo, ciertas diferencias entre machos y hembras ocurren antes de exponerse a dichas hormonas, indicando que el dimorfismo sexual se presenta desde etapas tempranas en el desarrollo posnatal. El dimorfismo sexual en la fisiología incluye cambios en la distribución y actividad metabólica del tejido adiposo, lo cual repercute en diferencias en el metabolismo entre machos y hembras. Los estudios sobre estas diferencias por sexo han aumentado; tratando de entender la susceptibilidad a ciertas patologías, como la obesidad y con ella la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico (SM). En nuestro laboratorio hemos observado que durante el desarrollo posnatal temprano, alrededor del destete, día 20 posnatal en la rata *Wistar*, se observa resistencia a la insulina (RI) fisiológica. Es decir, una respuesta reducida de los tejidos a esta hormona. Esta resistencia a la insulina fisiológica es transitoria, por el contrario la resistencia a la insulina del síndrome metabólico la denominamos patológica. En este trabajo revisamos el papel que juega el dimorfismo sexual en el metabolismo y como esto repercute en la predisposición a patologías como la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico.

**Palabras claves:** Resistencia a la insulina, señalización de insulina, dimorfismo sexual.

**Abstract:** Sexual dimorphism is a common feature in animals and humans. These differences are based on physiological, anatomic, and morphological parameters. It has been proposed that these differences are due to gonadal hormones. However, male and female differences take place before sexual hormones exposure. Thus, sexual dimorphism is present even at early stages in the postnatal development. Sexual dimorphism includes changes in the metabolic activity and distribution of white adipose tissue between males and females and produces differences in their metabolism. The number of studies related to physiological sexual dimorphism has increased, trying to understand the susceptibility to some pathologies like obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome (MS). In our laboratory, we have observed that during the early postnatal development around the weaning period, at 20 postnatal days, the Wistar rat shows physiological insulin resistance. Insulin resistance is a condition where insulin responses are reduced in its target tissues. This physiologic insulin resistance during the weaning period is transitory. In metabolic syndrome, there is pathologic insulin resistance. In this work, we reviewed the sexual dimorphism related to metabolism and its role in metabolic pathologies such as insulin resistance and metabolic syndrome.

**Keywords:** Insulin resistance, insulin signaling, sexual dimorphism.

## La secreción de insulina

La homeostasis de la glucosa es crucial para la vida de los mamíferos. Las células  $\beta$  pancreáticas son fundamentales en este proceso, estas células son las únicas en todo el organismo que secretan insulina (Hiriart, Velasco, Larque, & Diaz-Garcia, 2014).

Las células beta del páncreas actúan como sensores de glucosa que secretan insulina en respuesta a concentraciones elevadas de glucosa en sangre. La insulina es una hormona anabólica que regula el almacenamiento de nutrientes en hígado, músculo y tejido adiposo, y estimula la captura de glucosa en músculo y tejido adiposo (Hiriart *et al.*, 2014).

La secreción de insulina es estimulada por diferentes señales intracelulares derivadas del metabolismo de una gran variedad de nutrientes, entre ellos la glucosa es el secretagogo más potente (Velasco, Diaz-Garcia, Larque, & Hiriart, 2016).

La secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS por sus siglas en inglés), inicia cuando las concentraciones de glucosa en el plasma aumentan (arriba de 7 mM de glucosa). La glucosa entra a las células  $\beta$  pancreáticas por medio de proteínas especializadas, glucotransportadores GLUTs (GLUT1 y GLUT3 en humanos y GLUT2 en roedores) y posteriormente es fosforilada, a través de la enzima glucocinasa. La glucosa es metabolizada a través de la glucólisis y tiene como producto final piruvato, el cual entra a las mitocondrias y es metabolizado a través del ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa, teniendo como producto final la generación de ATP (Hiriart *et al.*, 2014).

El incremento en la relación ATP/ADP en la célula beta pancreáticas produce el cierre del canal de potasio sensible a ATP (KATP) y aunado a la actividad de canales catiónicos no selectivos tipo TRP se alcanza el potencial de activación de los canales dependientes de voltaje de sodio y calcio tipo T, cuya actividad despolariza aún más el potencial de membrana, hasta alcanzar el potencial al cual se activan los canales de calcio tipo L. La entrada de calcio promueve la exocitosis de los gránulos que contienen insulina (Hiriart & Aguilar-Bryan, 2008).

La secreción de insulina estimulada por glucosa es un proceso dinámico, que tiene un patrón bifásico con una primera fase rápida y transitoria, y la segunda fase que es lenta y sostenida, que dura tanto como dura el estímulo (Hiriart *et al.*, 2014).

## Principales acciones de la insulina

Las acciones metabólicas de la insulina juegan un papel central en el funcionamiento adecuado del organismo. Aun cuando hay receptores a la insulina en prácticamente todas las células del organismo, el hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético son los órganos donde se han descrito de forma más amplia las acciones de esta hormona. Su principal función

es mantener la homeostasis de la glucosa, a través del balance entre el almacenamiento y la movilización de reservas energéticas en los estados de alimentación y ayuno (Petersen & Shulman, 2018).

La insulina es una hormona anabólica, que regula la síntesis y el metabolismo de proteínas, lípidos y carbohidratos. En el músculo esquelético y el tejido adiposo regula la entrada de glucosa a través del glucotransportador GLUT4, mientras que en el hígado inhibe la producción de glucosa y favorece su oxidación y su almacenamiento como glucógeno. La insulina regula la expresión de genes, la división, la supervivencia y el crecimiento celular (Haeusler, McGraw, & Accili, 2018).

## Vías de señalización de la insulina

La insulina inicia sus funciones fisiológicas cuando se une al receptor de insulina (IR) en la membrana plasmática de sus células blanco. El IR es un receptor heterotetramérico formado por dos subunidades extracelulares  $\alpha$ , las cuales tienen sitios de unión para insulina, y dos subunidades transmembranales  $\beta$  con dominios de actividad cinasa de tirosina. El receptor de insulina se activa una vez que la insulina se une a las subunidades  $\alpha$  e inducen un cambio conformacional en las subunidades  $\beta$  que permite su transfosforilación y activación de su función cinasa de tirosina, lo que desencadena la transducción de la señalización de la insulina.

Los eventos de señalización río abajo del IR pueden ser divididos, a grandes rasgos, en señales mitogénicas y metabólicas (Figura 1). Las señales mitogénicas involucran la activación de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (la vía de las MAPK) y la respuesta metabólica de los tejidos a la insulina es regulada por la vía de señalización PI3K/Akt (Boucher, Kleinridders, & Kahn, 2014).

## Regulación de la señalización de la insulina

La insulina es un regulador negativo de su propia señalización. La activación del receptor por la unión de su ligando induce la internalización



y la degradación lisosomal del receptor de insulina o su reciclamiento de regreso a la membrana plasmática (Haeusler *et al.*, 2018).

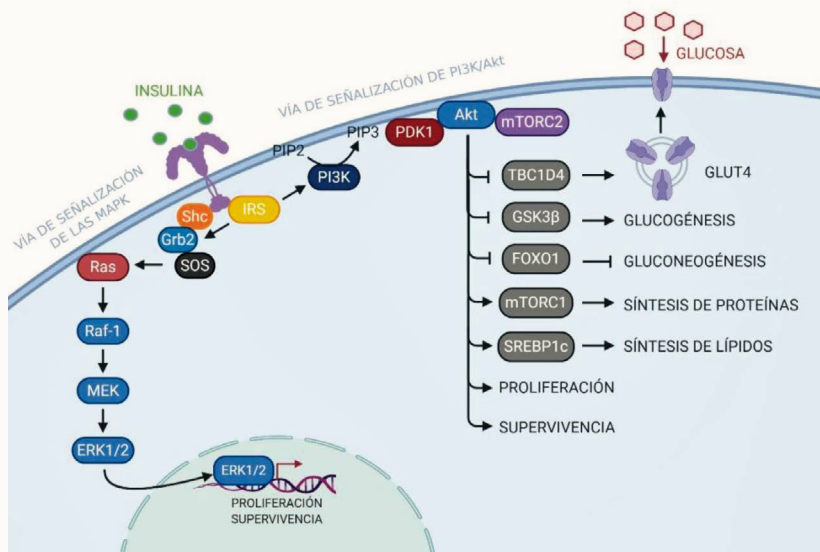
La señalización de la insulina se caracteriza por mecanismos de retroalimentación, positivos (Potenciación de la señalización de PI3K/Akt e inhibición de fosfatasas) y negativos (Estabilización y reclutamiento de proteínas GRB10 asociadas con la inhibición de IR y la activación de cinasas como S6K que fosforilan e inhiben proteínas IRS) (Petersen & Shulman, 2018).

En la vía de señalización de la insulina destacan proteínas que actúan como nodos de regulación, estas son la familia de proteínas IRS (1-6), la cinasa de lípidos PI3K y la cinasa Akt. IRS tiene más de 70 sitios de fosforilación de serina/treonina los cuales afectan su estabilidad y actividad, lo que permite mediar la inhibición de la señalización de la insulina (Manning & Toker, 2017).

La cinasa PI3K es un heterodimero formado por una subunidad regulatoria y una subunidad catalítica. Existen cinco isoformas de la subunidad regulatoria y tres isoformas de la subunidad catalítica de PI3K. La inhibición farmacológica de PI3K disminuye la estimulación de la insulina en el transporte de glucosa y varios modelos knockout de las subunidades de PI3K dejan claro que esta cinasa es un nodo de regulación esencial en la señalización de la insulina. Akt activado fosforila varios sustratos río abajo ramificando la señalización de la insulina y regulando las acciones distales de la insulina así como la integración de otras vías de señalización que convergen en este nodo regulador (Manning & Toker, 2017).

En cada reacción enzimática reversible de la cascada de señalización de la insulina intervienen múltiples cinasas y fosfatasas que inician o terminan la acción de sus sustratos. Además, cada proteína en la vía puede modificarse post traduccionalmente y adquirir diferentes efectos biológicos (Haeusler *et al.*, 2018).

Dentro de los mecanismos que regulan la señalización de la insulina destacan algunas proteínas debido a que son consideradas nodos de regulación. Estas proteínas son la proteína sustrato del receptor de insulina (IRS) de la cual se han identificado cuatro isoformas (1-4), la cinasa PI3K la cual está formada por una subunidad reguladora (cinco isoformas) y una subunidad catalítica (tres isoformas) y la cinasa Akt que también se considera una familia de proteínas, en este caso con 3 isoformas (1-3). Cada



**Figura 1. Activación de la señalización de la insulina.** La insulina se une a su receptor y activa su función cinasa de tirosina, lo cual induce la fosforilación de las proteínas sustrato del receptor de insulina (IRS) las cuales proveen sitios de unión a la cinasa de lípidos PI3K. Ésta sintetiza PI(3,4,5)P3 en la membrana plasmática. Este fosfolípido se une a cinasas como PDK1, la cual fosforila directamente a Akt en la Thr<sup>308</sup>, una segunda fosforilación de Akt en la Ser<sup>473</sup> es llevada a cabo por mTORC2. La activación de Akt favorece la fosforilación de varios sustratos en residuos de Ser/Thr. Estas proteínas efectoras ríe abajo median los efectos de la insulina sobre la producción y consumo de glucosa, así como la síntesis de glucógeno, proteínas y lípidos. El receptor de insulina también fosforila a la proteína adaptadora Shc y activa al igual que IRS a la proteína Grb2, estas dos proteínas en conjunto con SOS activan a la GTPasa Ras que transduce la señal hasta las cinasas MAP (Raf-1, MEK y ERK 1/2) y activan factores de transcripción y proteínas nucleares. De esta manera la insulina regula la proliferación y supervivencia celular (Boucher *et al.*, 2014; Haeusler *et al.*, 2018).

una de las isoformas de estas proteínas se expresa de forma diferencial dependiendo del tejido (Kajno, McGraw, & Gonzalez, 2015).

En estudios en humanos, ratones y cultivos celulares se han identificado cambios en la función de estas proteínas según la isoforma predominante (Kajno *et al.*, 2015). Estas proteínas cuentan con múltiples sitios de fosforilación principalmente en residuos de tirosina, serina y/o treonina que en combinación determinan su nivel de actividad. Esta forma de regulación resulta importante en proteínas donde convergen diferentes vías de

señalización y por lo cual son nodos que regulan una gran y variada cantidad de procesos celulares (Manning & Toker, 2017; Taniguchi, Emanuelli, & Kahn, 2006).

## Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es una respuesta metabólica reducida de los órganos a la señal de la insulina. Se manifiesta como un estado de hiperglucemia e hiperinsulinemia sistémica en el ayuno y el posprandio. Se ha observado un aumento en la producción y liberación de glucosa hepática, así como disminución de la síntesis de glucógeno en el músculo en modelos murinos, lo cual exacerba esta condición (García-Carrizo, Priego, Szostaczuk, Palou, & Pico, 2017).

En estudios en ratas con resistencia a la insulina se ha observado alteraciones en el metabolismo de lípidos en el tejido adiposo y el hígado, lo cual se refleja como un aumento en los niveles de ácidos grasos libres en la sangre, debido a la pérdida de la inhibición en la lipólisis en el tejido adiposo de estos animales (García-Carrizo *et al.*, 2017).

La desregulación de las acciones de la insulina en el tejido adiposo favorece el establecimiento de la resistencia a la insulina en otros tejidos. La liberación de ácidos grasos libres y citocinas del tejido adiposo blanco induce la acumulación de grasa ectópica en el músculo e hígado, lo cual está relacionado con el desarrollo de enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés), así como procesos de inflamación y defectos en la señalización de la insulina en otros tejidos (Petersen & Shulman, 2018; Shulman, 2014).

En contextos como el embarazo, la adolescencia o durante la hibernación de algunos mamíferos e incluso en procesos infecciosos se considera que la resistencia a la insulina es una respuesta adaptativa del organismo ante la demanda energética (Haeusler *et al.*, 2018; Odegaard & Chawla, 2013). Sin embargo, existe suficiente evidencia de que la resistencia a la insulina también es un factor de riesgo temprano y determinante en el establecimiento del síndrome metabólico, DM2 y algunos tipos de cáncer (Guo, 2014; Wilcox, 2005).

## Mecanismos de resistencia a la insulina

En los últimos años se ha profundizado en el estudio de los mecanismos moleculares asociados con la resistencia a la insulina tanto de manera fisiológica como patológica. En algunos casos la resistencia a la insulina se debe a defectos de la unión de la insulina a su receptor, en la disminución en el número de receptores en la membrana y la inhibición de su actividad cinasa de tirosina. También se ha observado el aumento en la fosforilación de residuos de serina/treonina de proteínas clave como el receptor y su sustrato, la disminución de la actividad de las cinasas PI3K y Akt así como defectos en la expresión y función del transportador GLUT4 (Samuel & Shulman, 2016).

Uno de los mecanismos que se ha descrito ampliamente en contextos patológicos, como obesidad, diabetes y cáncer, se basa en la sobre-expresión y sobre-activación de la cinasa S6K-1, blanco del complejo multiproteico mTORC1. Esta cinasa favorece la hiperfosforilación de IRS lo cual disminuye su señalización debido al bloqueo de sitios de fosforilación en tirosinas que disminuye su asociación con otras proteínas, su activación y aumenta su degradación proteosomal (Boucher *et al.*, 2014). Esto resulta en una regulación a la baja de la vía de señalización de la insulina. Por lo anterior, funciones metabólicas que dependen de la insulina, como la internalización de glucosa por el glucotransportador GLUT4 en tejido adiposo y músculo esquelético disminuyen (Choi & Kim, 2010). De manera consistente, se ha reportado que ratones KO de S6K1 están protegidos contra la obesidad inducida por la dieta y la edad y son más sensibles a la insulina (Bae *et al.*, 2012; Um *et al.*, 2004).

La interrupción en la transducción de la señalización de la insulina tiene evidentes repercusiones metabólicas, una de las más estudiadas es la falta de captación de glucosa en el tejido adiposo y el músculo. El consumo de glucosa estimulado por insulina, dado por la translocación de GLUT4 a la membrana en el miocito y en el adipocito, es probablemente la respuesta más temprana al aumento en los niveles de insulina plasmática, seguido por la inhibición de G6Pasa y PEPCK para la producción de glucosa hepática y la estimulación de la lipogénesis a través de SREBP1c, FAS y ACC.

Esta dinámica es profundamente alterada en condiciones de resistencia a la insulina (Petersen & Shulman, 2018).

Algunos estudios en diferentes modelos de resistencia a la insulina reúnen evidencia de que la resistencia a la insulina es selectiva del metabolismo de la glucosa en adipocitos. Explantes de grasa de ratones ob/ob y C57BL/6J alimentados con dieta alta en grasa y adipocitos 3T3-L1 resistentes a la insulina presentaron defectos en la captación de glucosa mientras que la síntesis de proteínas y la inhibición de la lipólisis permanecieron normales.

Profundizando en esta idea, Tan y colaboradores en 2015, observaron en este estudio que un solo sustrato de Akt, la proteína AS160, la cual regula la translocación de GLUT4 a la membrana, muestra consistente reducción en su nivel de fosforilación, mientras que otros sustratos como SREBP1c o TSC1/2 son fosforilados por Akt. Este tipo de estudios muestra que existe una modulación de las acciones de la insulina selectiva y aunque se presente resistencia a la insulina no todas las acciones que modula la insulina disminuyen de la misma forma (Tan *et al.*, 2015).

## Dimorfismo sexual

El dimorfismo sexual se refiere a todas las diferencias fisiológicas, anatómicas, y morfológicas entre hembras y machos, las cuales está presente en todos los animales (Deng & Jasper, 2016). Se ha propuesto que las hembras y machos difieren en características tan diversas como el tamaño del cuerpo, anatomía del cerebro, respuesta inmune y composición de microbiota (Deng & Jasper, 2016; Fish, 2008; Gur *et al.*, 1999).

El dimorfismo sexual se ha atribuido a la presencia de hormonas gonadales. Sin embargo, algunas diferencias entre hembras y machos comienzan desde etapas tempranas del desarrollo, previo a la exposición de dichas hormonas, indicando que algunas de estas diferencias pueden ser debidas al genotipo de un individuo y proporcionan evidencias de la contribución de los cromosomas X y Y (Dearden, Bouret, & Ozanne, 2018; Zore, Palafox, & Reue, 2018).

Diferencias en tamaño, crecimiento, composición y metabolismo del cuerpo son evidentes desde etapas tempranas del desarrollo, por ejemplo

el crecimiento del feto en machos es mucho más rápido que el de las hembras y comienza desde la etapa de pre-implantación (Mittwoch, 1993). El dimorfismo sexual en la composición del cuerpo humano comienza desde la vida fetal, sin embargo, se hace más evidente durante la pubertad. Al nacimiento, los machos tienen una talla de tan solo 1% mayor a la hembras, una masa de grasa similar a las hembras, y tienen más masa magra (Gustafsson & Lindenfors, 2004; Rodríguez *et al.*, 2005).

Las diferencias anteriores permanecen detectables durante la infancia, aunque, las mujeres sufren una transición más rápida a la pubertad en comparación con los hombres (Wells, 2007).

En la adultez, los hombres tienen una masa magra y masa mineral mayor que las mujeres, mientras su masa de grasa es menor en comparación con las mujeres, estas diferencias son atribuidas a la acción de hormonas esteroideas, las cuales conducen el dimorfismo durante la pubertad. Aunque, la magnitud de estas diferencias puede variar dependiendo de la población (Wells, 2007).

Sin embargo, a diferencia de muchas especies animales, los humanos también tienen importantes diferencias en la composición del cuerpo (Wells, 2007). Estudios genéticos a gran escala han revelado diferencias entre hembras y machos en la composición genética, así como la cantidad y distribución anatómica del tejido adiposo (Zore *et al.*, 2018).

Las diferencias en la distribución del tejido adiposo en humanos está bien documentado, en general, las mujeres tienen más alto contenido de grasa total en el cuerpo en comparación con los hombres, además, se propone que los hombres acumulan mayor cantidad de grasa visceral conduciendo a el clásico fenotipo androide o en forma de manzana, mientras que las mujeres típicamente tienen mayor acumulación de grasa en depósitos subcutáneos, principalmente en la región glúteo femoral y desarrollan el fenotipo genoide o en forma de pera (Karastergiou, Smith, Greenberg, & Fried, 2012; Karpe & Pinnick, 2015; Palmer & Clegg, 2015). Estas diferencias en la distribución del tejido adiposo están influenciadas por la dieta y las hormonas gonadales (Karastergiou & Fried, 2017).

El tejido adiposo es un órgano endocrino complejo y con una alta actividad metabólica, que realiza una gran variedad de funciones que incluyen protección mecánica, aislamiento térmico, además regula el

almacenamiento y liberación de energía (Cinti, 2001, 2005, 2018; Valencak, Osterrieder, & Schulz, 2017).

Las diferencias en la distribución del tejido adiposo entre machos y hembras, tiene efectos significativos en el fenotipo metabólico como la producción de adipocinas y ácido graso libre (FFA, por sus siglas en inglés), así como la sensibilidad a la insulina (Dearden *et al.*, 2018).

El metabolismo de lípidos y glucosa es diferente entre hombres y mujeres, en general las mujeres son más sensibles a la insulina y esto se explica en parte por las hormonas gonadales y distribución del tejido adiposo (Ter Horst *et al.*, 2015).

Además, se ha demostrado que las mujeres tienen más bajos niveles de glucosa en plasma durante el ayuno (FPG, por sus siglas en inglés) y más altos niveles de glucosa en plasma después de 2 horas en la prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT, por sus siglas en inglés), en comparación con los hombres, estas diferencias se correlacionan positivamente con el hecho de tener menor masa muscular que los hombres y eso repercute en una menor captura de glucosa (Sicree *et al.*, 2008). Se han descrito otras diferencias fisiológicas entre machos y hembras en la homeostasis de glucosa y metabolismo energético (Tabla 1) (Kautzky-Willer, Harreiter, & Pacini, 2016).

**Tabla 1.** Principales diferencias fisiológicas en el metabolismo y homeostasis de energía entre mujeres y hombres.

HOMBRES	MUJERES
↓ Actividad del eje hipotálamo hipófisis	↑ Actividad del eje hipotálamo hipófisis
↓ Sensibilidad a leptina central	↑ Sensibilidad a leptina central
↑ Ingesta de comida	↓ Ingesta de comida
↑ Gasto energético	↓ Gasto energético
↓ Masa subcutánea	↑ Masa subcutánea
↑ Masa visceral	↓ Masa visceral
↑ Hígado graso	↓ Hígado graso
↑ Masa muscular	↓ Masa muscular
↓ Adiponectina y leptina	↑ Adiponectina y leptina
↓ Sensibilidad de insulina periférica	↑ Sensibilidad de insulina periférica
↑ Oxidación de glucosa durante el ejercicio	↑ Oxidación de AGL durante el ejercicio
↑ Oxidación de AGL en reposo	↑ Almacenamiento de AGL en TG en reposo
↑ Glucosa en ayuno	↑ Glucosa a las 2 h en la OGTT

Las flechas azules indican mayor o menor niveles en hombres comparado con mujeres. Las flechas rojas indican mayor o menor nivel en mujeres con respecto a hombres. AGL, ácidos grasos libres; OGTT, prueba de tolerancia a la glucosa oral (Kautzky-Willer *et al.*, 2016).

Las diferencias en el metabolismo entre machos y hembras se correlacionan con las diferencias en la susceptibilidad a ciertas patologías como lo es la obesidad. En los últimos 20 años, la tasa de obesidad infantil y en adultos ha incrementado el doble, mientras que en adolescentes se ha triplicado (Ford, Maynard, & Li, 2014). Se ha propuesto que la obesidad es un factor de riesgo para enfermedades cardíacas, hipertensión arterial, resistencia a la insulina y síndrome metabólico (Palmer & Clegg, 2015; Smith & Kahn, 2016; Valencak *et al.*, 2017).

## **Dimorfismo sexual en la sensibilidad a la insulina**

Las mujeres son intrínsecamente diferentes a los hombres y esto incluye las acciones de la insulina y la susceptibilidad a desarrollar resistencia a la insulina. Hallazgos recientes sugieren que las hembras son más resistentes a la insulina que los machos. Es claro que la expresión de genes específicos ligados al sexo y la presencia de hormonas esteroides sexuales específicas varía entre hombres y mujeres, bajas concentraciones de estradiol en plasma y un índice alto de andrógenos libres están asociados con resistencia a la insulina (Mittendorfer, 2005).

Se ha sugerido que el efecto negativo de la testosterona sobre la sensibilidad a la insulina puede ser indirectamente, a través de la modulación de la liberación de adiponectina. Un estudio realizado en niños y adolescentes (Bottner *et al.*, 2004) encontró que la concentración de adiponectina en plasma disminuye en niños, pero no en niñas, conforme avanza la edad y se reportó una correlación lineal negativa entre la concentración de testosterona en plasma y adiponectina. De igual forma se han encontrado altos niveles de adiponectina en plasma en ratones castrados y al ser tratados con testosterona se reducen estos niveles (Nishizawa *et al.*, 2002).

Sin embargo también se ha llegado a entender que existen discrepancias sexuales a nivel molecular y celular, lo cual tiene influencia en la síntesis y liberación de compuestos de señalización y sus acciones (Mittendorfer, 2005).

En un estudio llevado a cabo por Stahlberg y colaboradores en 2004 se observó a través de un análisis de microarreglo la expresión de 3200 genes de los cuales 69 transcritos mostraron niveles de expresión más altos en



mujeres y 177 en hombres, los cuales están relacionados con la síntesis de proteínas que regulan la oxidación de glucosa y lípidos, esto puede sugerir que los machos tienen una mayor capacidad de utilización de sustratos que las hembras (Mittendorfer, 2005; Stahlberg *et al.*, 2004). Sin embargo, cabe destacar que el gen que codifica para la translocasa de ácidos grasos (FAT)/CD36 alcanzó un nivel de expresión 18 veces más alto en el tejido hepático de ratas hembra. La expresión específica del sexo de FAT/CD36 fue confirmada en muestras de humanos.

Otro grupo de investigadores ha encontrado diferencias en la expresión de SREBP1c y sus genes blanco en hígado de rata, la sintasa de los ácidos grasos (FAS) y glicerol-3-fosfato aciltransferasa mostrando una mayor expresión en el hígado de hembras comparado con su expresión en machos (Ameen *et al.*, 2004). La combinación de una relativamente baja utilización de sustratos en combinación con una alta capacidad de síntesis y captación de ácidos grasos en hembras puede determinar el mayor riesgo de desarrollar enfermedad de hígado graso en hembras que en machos, lo cual está asociado con resistencia a la insulina. El aumento en la expresión de SREBP1c en ratones diabéticos mejora la esteatosis hepática y la hipertrigliceridemia y mejora la sensibilidad a la insulina (Ueki, Kondo, Tseng, & Kahn, 2004).

Estudios recientes han identificado diferencias específicas del sexo a nivel de sustratos de la vía de mTORC1 en modelos murinos. La expresión del factor de traducción 4E-BP1 fue reducida en el músculo esquelético y el tejido adiposo de ratones macho, pero no en hembras, cuando son alimentadas con una dieta alta en grasa. Cuando se reestablece la expresión de 4E-BP1 en ratones macho, estos son protegidos contra la obesidad inducida por la dieta y la resistencia a la insulina (Tsai *et al.*, 2016).

## Resistencia a la insulina fisiológica

En nuestro laboratorio se han estudiado las características morfofuncionales de las células beta en distintas etapas del desarrollo y se ha demostrado que desde el nacimiento y hasta alrededor del día 20 posnatal (P20), las células beta secretan insulina en pequeñas cantidades en comparación con

las de los adultos. Además, esta secreción no es estimulada por el aumento en la concentración de glucosa extracelular, es decir las células beta tienen una inmadurez funcional; en cambio las células beta maduras adultas secretan insulina de manera robusta y responden a los cambios en la concentración extracelular de glucosa de manera bifásica (Aguayo-Mazzucato, Sanchez-Soto, Godínez-Puig, Gutiérrez-Ospina, & Hiriart, 2006).

Además, se ha observado que alrededor del día P20 previo al destete, las ratas desarrollan hiperglucemia e hiperinsulinemia comparadas con el día 6 posnatal, es decir cursan con un periodo de resistencia a la insulina fisiológica. Esta resistencia a la insulina está asociada con un incremento en la masa de las células beta y alfa, y una reorganización del islote pancreático (Aguayo-Mazzucato *et al.*, 2006), así como cambios en la vasculatura, la innervación de fibras simpáticas y la formación de la cápsula que rodea al islote, que llevan al establecimiento de la arquitectura de un islote maduro (Cabrera-Vasquez, Navarro-Tableros, Sanchez-Soto, Gutiérrez-Ospina, & Hiriart, 2009). De manera interesante al día P28 las células beta responden a cambios en la concentración de glucosa (Aguayo-Mazzucato *et al.*, 2006).

Con todo lo anterior y considerando el dimorfismo sexual en el metabolismo, en nuestro laboratorio nos interesó estudiar el dimorfismo sexual en la resistencia a la insulina fisiológica, para ellos se analizó nodos críticos en la vía de señalización de insulina como IRS1, AKT y S6K en machos y hembras. En ratas al P20 observamos una mayor concentración de glucosa e insulina basal, intolerancia a la glucosa y a la insulina; en ambos sexos. Así como una disminución en la captación de glucosa en el tejido adiposo. Aun cuando el fenómeno se observa en ambos sexos, el mecanismo molecular difiere entre ellos. Además, a esta edad hay una menor cantidad de receptor soluble de insulina (SIR) en el plasma que en el adulto (datos no publicados).

## **Resistencia a la insulina en el síndrome metabólico**

El síndrome metabólico (SM), también conocido como “síndrome de resistencia a la insulina” se define como un conjunto de signos principalmente metabólicos que aumentan el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (2 veces), diabetes mellitus tipo 2 (5 veces) y algunos tipos de

cáncer. Además, el síndrome metabólico se ha asociado con la aparición de padecimientos como la esteatosis hepática no alcohólica (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD por sus siglas en inglés) y el síndrome de ovario poliquístico (Aschner, 2010; Grundy, 2016; Hiriart *et al.*, 2014; Reaven, 1988).

Los signos que componen el síndrome metabólico varían de acuerdo a diferentes organizaciones, de acuerdo con la organización mundial de la salud (WHO, por sus siglas en inglés) incluyen a la obesidad central (perímetro abdominal mayor a 88 cm en mujeres y mayor a 90 cm en hombres); a la hipertensión arterial (mayor a 140 mm Hg), la dislipidemia (hipertrigliceridemia: mayor a 150 mg/dL, disminución en las lipoproteínas de alta densidad: menor a 40 mg/dL en mujeres y menor a 35 mg/dL en hombres); y la alteración en la glucosa de ayuno (entre 100 y 125 mg/dL) o la intolerancia a la glucosa (glucosa plasmática entre 140 y 199 mg/dL a las dos horas en una prueba de tolerancia a la glucosa oral) y a la resistencia a la insulina, el cual se ha propuesto como el signo más importante en el síndrome metabólico (Hiriart *et al.*, 2014; Samson & Garber, 2014).

Los criterios para la definición clínica del síndrome metabólico según la WHO establece el diagnóstico mediante la presencia de 2 signos además de la presencia de resistencia a la insulina o alteración en la glucosa de ayuno (Aschner, 2010; Grundy, 2016).

En cuanto a la etiología del síndrome metabólico, es ampliamente aceptado que factores ambientales y genéticos son los principales contribuyentes al desarrollo del síndrome metabólico (Joy, Lahiry, Pollex, & Hegele, 2008; Wang, Halban, & Rowe, 1988).

El síndrome metabólico afecta a una tercera parte de la población en los Estados Unidos y a una cuarta parte en Europa (Ervin, 2009; Meigs *et al.*, 2003). La prevalencia del síndrome metabólico varía alrededor del mundo y hay varios factores que pueden influenciar esta prevalencia como: la dieta y el estilo de vida, la educación, la edad y el sexo del individuo (Rochlani, Pothineni, & Mehta, 2015).

Se ha propuesto que existen diferencias en los signos que componen el SM entre mujeres y hombres (Figura 1). La hipertensión arterial es precursora de enfermedades cardiovasculares y es el signo más frecuente del SM en los hombres. Se ha demostrado que los hombres presentan un incremento en la presión arterial durante y después de la adolescencia en

comparación con los mujeres, en las cuales el 82% de las mujeres hipertensas fueron posmenopáusicas y esta hipertensión fue asociada a otros factores de riesgo cardiovascular (Ong, Tso, Lam, & Cheung, 2008).

**Figura 1.** Diferencias en los componentes del síndrome metabólico



Las flechas significan una mayor expresión con respecto a otro sexo. LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; LPL, lipoproteína lipasa (Rochlani *et al.*, 2015).

Las hormonas sexuales especialmente los estrógenos, juegan un papel en la regulación del sistema renina angiotensina y ejercen funciones neuromodulatorias sobre la actividad simpática (Hilliard, Mirabito, & Denton, 2013).

La resistencia a la insulina se puede cuantificar como la alteración en la curva de tolerancia a la glucosa (GTT) o alteración en la glucosa de ayuno (IFG). Estudios epidemiológicos han mostrado dimorfismo sexual en la prevalencia de la resistencia a la insulina (Harris, Eastman, Cowie, Flegal, & Eberhardt, 1997).

Estudios de prevalencia DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of diagnostic criteria in Europe), indican que la prevalencia de IFG es más alta en hombres que en hembras. En contraste, la prevalencia de GTT es más alta en mujeres, excepto las mujeres arriba de 60 años en América y en Europa arriba de 80 años de edad (Harris *et al.*, 1997).

La regulación metabólica varía ampliamente en hombres y mujeres, se basa en diferencias en la masa muscular, adiposidad y hormonas. Además hay dimorfismo sexual en la lipólisis, metabolismo de glucosa y acciones de la insulina, existen diferencias en la resistencia a la insulina (Varlamov, Bethea, & Roberts, 2014). Sin embargo se desconoce los efectos del dimorfismo sexual sobre el mecanismo de resistencia a la insulina.

Nosotros hemos estado interesados en estudiar el síndrome metabólico tratando de entender el mecanismo de resistencia a la insulina patológica y cómo las células beta se agotan, dejan de secretar insulina y cómo esto lleva a la diabetes mellitus tipo 2, para ello desarrollamos un modelo de síndrome metabólico en rata tanto en machos (Velasco *et al.*, 2012) como en hembras.

Los animales fueron alimentados con sacarosa al 20% en el agua de consumo. Después de 6 meses de tratamiento los animales desarrollan síndrome metabólico con obesidad central, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial y resistencia a la insulina, con hembras más intolerantes a la glucosa y machos con alteración en la glucosa de ayuno. Además observamos diferencias claras en el desarrollo de la resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

Hemos estudiado al igual que en la resistencia a la insulina fisiológica, los cambios en la vía de señalización de la insulina entre machos y hembras con síndrome metabólico, tratando de entender los mecanismos que conducen a las diferencias en la resistencia a la insulina observada entre machos y hembras. Hemos observado cambios en la vía de señalización de insulina en machos y hembras tratados con sacarosa, además, estos cambios dependen del tipo de depósito de tejido adiposo blanco que se use (Velasco *et al.*, 2020).

## Conclusiones

Muchas de las diferencias fisiológicas y morfológicas entre hembras y machos se pueden explicar por el efecto de las hormonas gonadales, sin embargo existen cambios que comienzan en etapas tempranas del desarrollo, algunas de ellos como medidas adaptativas para la reproducción y en algunos otros casos vienen dados por el cromosoma ligado al sexo.

Es claro que el dimorfismo sexual en la distribución del tejido adiposo y su actividad metabólica, así como las hormonas gonadales, repercute directamente sobre el perfil metabólico del individuo, y sobre la manera en que responde a retos como la sobrenutrición, donde el dimorfismo sexual puede predisponer a enfermedades como la obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

Finalmente, de acuerdo con resultados en nuestro laboratorio existen diferencias en la vía de señalización de insulina relacionadas con el mecanismo de resistencia a la insulina fisiológica observada durante el desarrollo y también en la resistencia a la insulina patológica en el síndrome metabólico.

## Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por CONACYT CB-253222, DGAPA-PAPIIT IN210817 y IN210118.

## Referencias

- Aguayo-Mazzucato, C., Sanchez-Soto, C., Godinez-Puig, V., Gutierrez-Ospina, G., & Hiriart, M. (2006). Restructuring of pancreatic islets and insulin secretion in a postnatal critical window. *PLoS One*, *1*, e35. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000035>
- Ameen, C., Linden, D., Larsson, B. M., Mode, A., Holmang, A., & Oscarsson, J. (2004). Effects of gender and GH secretory pattern on sterol regulatory element-binding protein-1c and its target genes in rat liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *287*(6), E1039-1048. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00059.2004>
- Aschner, P. (2010). Metabolic syndrome as a risk factor for diabetes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, *8*(3), 407-412. <https://doi.org/10.1586/erc.10.13>
- Bae, E. J., Xu, J., Oh, D. Y., Bandyopadhyay, G., Lagakos, W. S., Keshwani, M., & Olefsky, J. M. (2012). Liver-specific p70 S6 kinase depletion protects against hepatic steatosis and systemic insulin resistance. *J Biol Chem*, *287*(22), 18769-18780. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.365544>

- Bottner, A., Kratzsch, J., Muller, G., Kapellen, T. M., Bluher, S., Keller, E.,... Kiess, W. (2004). Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(8), 4053-4061. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0303>
- Boucher, J., Kleinridders, A., & Kahn, C. R. (2014). Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 6(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009191>
- Cabrera-Vasquez, S., Navarro-Tableros, V., Sanchez-Soto, C., Gutierrez-Ospina, G., & Hiriart, M. (2009). Remodelling sympathetic innervation in rat pancreatic islets ontogeny. *BMC Dev Biol*, 9, 34. <https://doi.org/10.1186/1471-213X-9-34>
- Cinti, S. (2001). The adipose organ: morphological perspectives of adipose tissues. *Proc Nutr Soc*, 60(3), 319-328.
- Cinti, S. (2005). The adipose organ. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 73(1), 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2005.04.010>
- Cinti, S. (2018). Adipose Organ Development and Remodeling. *Compr Physiol*, 8(4), 1357-1431. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170042>
- Choi, K., & Kim, Y. B. (2010). Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Korean J Intern Med*, 25(2), 119-129. <https://doi.org/10.3904/kjim.2010.25.2.119>
- Dearden, L., Bouret, S. G., & Ozanne, S. E. (2018). Sex and gender differences in developmental programming of metabolism. *Mol Metab*, 15, 8-19. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.04.007>
- Deng, H., & Jasper, H. (2016). Sexual Dimorphism: How Female Cells Win the Race. *Curr Biol*, 26(5), R212-215. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.01.062>
- Ervin, R. B. (2009). Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report* (13), 1-7.
- Fish, E. N. (2008). The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol*, 8(9), 737-744. <https://doi.org/10.1038/nri2394>
- Ford, E. S., Maynard, L. M., & Li, C. (2014). Trends in mean waist circumference and abdominal obesity among US adults, 1999-2012. *JAMA*, 312(11), 1151-1153. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.8362>

- García-Carrizo, F., Priego, T., Szostaczuk, N., Palou, A., & Pico, C. (2017). Sexual Dimorphism in the Age-Induced Insulin Resistance, Liver Steatosis, and Adipose Tissue Function in Rats. *Front Physiol*, 8, 445. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00445>
- Grundy, S. M. (2016). Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*, 26(4), 364-373. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.10.004>
- Guo, S. (2014). Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *J Endocrinol*, 220(2), T1-T23. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0327>
- Gur, R. C., Turetsky, B. I., Matsui, M., Yan, M., Bilker, W., Hughett, P., & Gur, R. E. (1999). Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. *J Neurosci*, 19(10), 4065-4072.
- Gustafsson, A., & Lindenfors, P. (2004). Human size evolution: no evolutionary allometric relationship between male and female stature. *J Hum Evol*, 47(4), 253-266. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2004.07.004>
- Haeusler, R. A., McGraw, T. E., & Accili, D. (2018). Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 19(1), 31-44. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.89>
- Harris, M. I., Eastman, R. C., Cowie, C. C., Flegal, K. M., & Eberhardt, M. S. (1997). Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care*, 20(12), 1859-1862.
- Hilliard, L. M., Mirabito, K. M., & Denton, K. M. (2013). Unmasking the potential of the angiotensin AT2 receptor as a therapeutic target in hypertension in men and women: what we know and what we still need to find out. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 40(8), 542-550. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12067>
- Hiriart, M., & Aguilar-Bryan, L. (2008). Channel regulation of glucose sensing in the pancreatic beta-cell. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 295(6), E1298-1306. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90493.2008>
- Hiriart, M., Velasco, M., Larque, C., & Diaz-García, C. M. (2014). Metabolic syndrome and ionic channels in pancreatic beta cells. *Vitam Horm*, 95, 87-114. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800174-5.00004-1>
- Joy, T., Lahiry, P., Pollex, R. L., & Hegele, R. A. (2008). Genetics of metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*, 8(2), 141-148.



- Kajno, E., McGraw, T. E., & Gonzalez, E. (2015). Development of a new model system to dissect isoform specific Akt signalling in adipocytes. *Biochem J*, 468(3), 425-434. <https://doi.org/10.1042/BJ20150191>
- Karastergiou, K., & Fried, S. K. (2017). Cellular Mechanisms Driving Sex Differences in Adipose Tissue Biology and Body Shape in Humans and Mouse Models. *Adv Exp Med Biol*, 1043, 29-51. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-70178-3\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-70178-3_3)
- Karastergiou, K., Smith, S. R., Greenberg, A. S., & Fried, S. K. (2012). Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ*, 3(1), 13. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-3-13>
- Karpe, F., & Pinnick, K. E. (2015). Biology of upper-body and lower-body adipose tissue-link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol*, 11(2), 90-100. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.185>
- Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., & Pacini, G. (2016). Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*, 37(3), 278-316. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1137>
- Manning, B. D., & Toker, A. (2017). AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. *Cell*, 169(3), 381-405. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.001>
- Meigs, J. B., Wilson, P. W., Nathan, D. M., D'Agostino, R. B., Sr., Williams, K., & Haffner, S. M. (2003). Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*, 52(8), 2160-2167.
- Mittendorfer, B. (2005). Insulin resistance: sex matters. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 8(4), 367-372.
- Mittwoch, U. (1993). Blastocysts prepare for the race to be male. *Hum Reprod*, 8(10), 1550-1555. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137889>
- Nishizawa, H., Shimomura, I., Kishida, K., Maeda, N., Kuriyama, H., Nagaretani, H.,... Matsuzawa, Y. (2002). Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*, 51(9), 2734-2741.
- Odegaard, J. I., & Chawla, A. (2013). Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*, 339(6116), 172-177. <https://doi.org/10.1126/science.1230721>
- Ong, K. L., Tso, A. W., Lam, K. S., & Cheung, B. M. (2008). Gender difference in blood pressure control and cardiovascular risk factors in Americans

- with diagnosed hypertension. *Hypertension*, 51(4), 1142-1148. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105205>
- Palmer, B. F., & Clegg, D. J. (2015). The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol*, 402, 113-119. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.11.029>
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*, 98(4), 2133-2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- Reaven, G. M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595-1607.
- Rochlani, Y., Pothineni, N. V., & Mehta, J. L. (2015). Metabolic Syndrome: Does it Differ Between Women and Men? *Cardiovasc Drugs Ther*, 29(4), 329-338. <https://doi.org/10.1007/s10557-015-6593-6>
- Rodriguez, G., Samper, M. P., Olivares, J. L., Ventura, P., Moreno, L. A., & Perez-Gonzalez, J. M. (2005). Skinfold measurements at birth: sex and anthropometric influence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 90(3), F273-275. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.060723>
- Samson, S. L., & Garber, A. J. (2014). Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 43(1), 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.009>
- Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2016). The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*, 126(1), 12-22. <https://doi.org/10.1172/JCI77812>
- Shulman, G. I. (2014). Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*, 371(23), 2237-2238. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1412427>
- Sicree, R. A., Zimmet, P. Z., Dunstan, D. W., Cameron, A. J., Welborn, T. A., & Shaw, J. E. (2008). Differences in height explain gender differences in the response to the oral glucose tolerance test- the AusDiab study. *Diabet Med*, 25(3), 296-302. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02362.x>
- Smith, U., & Kahn, B. B. (2016). Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. *J Intern Med*, 280(5), 465-475. <https://doi.org/10.1111/joim.12540>
- Stahlberg, N., Rico-Bautista, E., Fisher, R. M., Wu, X., Cheung, L., Flores-Morales, A.,... Tollet-Egnell, P. (2004). Female-predominant expression of fatty acid translocase/CD36 in rat and human liver. *Endocrinology*, 145(4), 1972-1979. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0874>

- Tan, S. X., Fisher-Wellman, K. H., Fazakerley, D. J., Ng, Y., Pant, H., Li, J.,... James, D. E. (2015). Selective insulin resistance in adipocytes. *J Biol Chem*, *290*(18), 11337-11348. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.623686>
- Taniguchi, C. M., Emanuelli, B., & Kahn, C. R. (2006). Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*, *7*(2), 85-96. <https://doi.org/10.1038/nrm1837>
- Ter Horst, K. W., Gilijamse, P. W., de Weijer, B. A., Kilicarslan, M., Ackermans, M. T., Nederveen, A. J.,... Serlie, M. J. (2015). Sexual Dimorphism in Hepatic, Adipose Tissue, and Peripheral Tissue Insulin Sensitivity in Obese Humans. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *6*, 182. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00182>
- Tsai, S. Y., Rodriguez, A. A., Dastidar, S. G., Del Greco, E., Carr, K. L., Sitzmann, J. M.,... Kennedy, B. K. (2016). Increased 4E-BP1 Expression Protects against Diet-Induced Obesity and Insulin Resistance in Male Mice. *Cell Rep*, *16*(7), 1903-1914. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.07.029>
- Ueki, K., Kondo, T., Tseng, Y. H., & Kahn, C. R. (2004). Central role of suppressors of cytokine signaling proteins in hepatic steatosis, insulin resistance, and the metabolic syndrome in the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *101*(28), 10422-10427. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402511101>
- Um, S. H., Frigerio, F., Watanabe, M., Picard, F., Joaquin, M., Sticker, M.,... Thomas, G. (2004). Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity. *Nature*, *431*(7005), 200-205. <https://doi.org/10.1038/nature02866>
- Valencak, T. G., Osterrieder, A., & Schulz, T. J. (2017). Sex matters: The effects of biological sex on adipose tissue biology and energy metabolism. *Redox Biol*, *12*, 806-813. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.04.012>
- Varlamov, O., Bethea, C. L., & Roberts, C. T., Jr. (2014). Sex-specific differences in lipid and glucose metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *5*, 241. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00241>
- Velasco, M., Diaz-Garcia, C. M., Larque, C., & Hiriart, M. (2016). Modulation of Ionic Channels and Insulin Secretion by Drugs and Hormones in Pancreatic Beta Cells. *Mol Pharmacol*, *90*(3), 341-357. <https://doi.org/10.1124/mol.116.103861>
- Velasco, M., Larque, C., Gutierrez-Reyes, G., Arredondo, R., Sanchez-Soto, C., & Hiriart, M. (2012). Metabolic syndrome induces changes in KATP-channels

- and calcium currents in pancreatic beta-cells. *Islets*, 4(4), 302-311. <https://doi.org/10.4161/isl.21374>
- Velasco, M., Ortiz-Huidobro, R. I., Larque, C., Sanchez-Zamora, Y. I., Romo-Yanez, J., & Hiriart, M. (2020). Sexual dimorphism in insulin resistance in a metabolic syndrome rat model. *Endocr Connect*, 9(9), 890-902. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0288>
- Wang, S. Y., Halban, P. A., & Rowe, J. W. (1988). Effects of aging on insulin synthesis and secretion. Differential effects on preproinsulin messenger RNA levels, proinsulin biosynthesis, and secretion of newly made and preformed insulin in the rat. *J Clin Invest*, 81(1), 176-184. <https://doi.org/10.1172/JCI113291>
- Wells, J. C. (2007). Sexual dimorphism of body composition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 21(3), 415-430. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.04.007>
- Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*, 26(2), 19-39.
- Zore, T., Palafox, M., & Reue, K. (2018). Sex differences in obesity, lipid metabolism, and inflammation-A role for the sex chromosomes? *Mol Metab*, 15, 35-44. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.04.003>

## Capítulo 14

# Efecto del sexo en la ganancia de masa corporal de modelos animales del destete a la juventud consumiendo sacarosa, glucosa y fructosa suministradas en el agua potable

*Samuel Mendoza-Pérez • Rolando Salvador García-Gómez • Guillermo Ordaz-Nava • María Isabel Gracia-Mora • Lucía Macías-Rosales • Héctor Morales-Rico • Gerardo Salas-Garrido • María del Carmen Durán-Domínguez-de-Bazúa*

Correo-e (e-mail): iamzamel@hotmail.com, rolandoga2000\_a@yahoo.com, mcduran@unam.mx

**Resumen:** Se evaluaron tres edulcorantes: glucosa 10%, fructosa 10%, sacarosa 10%, en agua potable, *ad libitum*, consumiendo la dieta Teklad-Global-18 *ad libitum*, con dos grupos control sin edulcorantes, uno ingiriendo la misma dieta Teklad y otro la dieta *AIN93M ad libitum* ( $N_{\text{total}}=80$  ratas de la estirpe Wistar HsdHan:WIST, 40 machos, 40 hembras,  $n=8$ ). Transcurridos 120 días después del destete se determinaron los porcentajes de ganancias de masa corporal, consumos de agua (mL) y alimento (g), calculando el consumo energético (kJ). La preferencia por el consumo de bebidas endulzadas de ratas macho y hembras fue: sacarosa>glucosa>fructosa con los grupos control consumiendo la menor cantidad de agua potable. El consumo de alimento de las ratas macho fue: 1,362.5–1,539.1 g para el grupo que bebió agua endulzada con sacarosa, 1,432.4–1,585.7 g para el de glucosa, 1,352.6–1,505.9 g para el de fructosa, los grupos control Teklad consumieron 2,330.4–2,483.4 g de alimento y *AIN93M* 2,024.8–2,177.7 g. El consumo de alimento de las ratas hembra fue: Grupo bebiendo agua con sacarosa 654.3–843.8 g, glucosa 1,019.6–1,196.9 g, fructosa 706.6–883.8 g, control Teklad 1,621.3–1,798.6 g y control *AIN93M* 1,485.1–1,674.7 g. Los grupos que bebieron agua con edulcorantes consumieron

menos alimento que los controles debido a la homeostasis. Considerando el aporte energético de bebida y alimento hubo diferencias significativas: Machos  $30,411 \pm 204$  kJ, hembras  $23,381 \pm 202$  kJ, dependiendo del género y del grupo. La ganancia en masa corporal para ratas macho fue: Fructosa, 329.1 g (555.6%); glucosa, 332.8 g (556.4%); sacarosa 320.5 g (554.1%); Teklad, 355.9 g (619%); *AIN93M*, 357.7 g (609.7%). Hubo diferencias significativas ( $P=0.047$ ) entre los grupos en estudio y los controles. Para las hembras, los grupos control Teklad ganaron 185.1 g (283.2%) y *AIN93M*, 192.5 g (281.9%), respectivamente, teniendo los mayores incrementos. Para fructosa fue 172.7 g (200.3%), glucosa 163.5 g (216.9%) y sacarosa 180.6 g (245.3%), con el grupo de la sacarosa con la mayor ganancia de masa corporal después de los controles pero muy debajo de ellos. Hubo diferencias significativas ( $P=0.0055$ ). Finalmente, respecto de los factores de género y edulcorantes, se tuvo un valor de  $P=0.0418$  indicando que fueron significativos: La ganancia de masa corporal depende del edulcorante y del género. La ganancia de masa corporal debida a la ingesta de los edulcorantes con el agua no fue igual para los machos y para las hembras, glucosa>fructosa>sacarosa para las ratas macho y sacarosa>glucosa>fructosa para las ratas hembra.

**Palabras clave:** Género, ganancia de masa corporal, modelos animales, destete a juventud, edulcorantes calóricos o nutritivos, glucosa, fructosa, sacarosa.

**Abstract:** Three sweeteners were evaluated: glucose 10%, fructose 10%, sucrose 10%, in drinking water, *ad libitum*, consuming the Teklad-Global-18 *ad libitum* diet, with two control groups without sweeteners, one ingesting the Teklad diet and the other the AIN93M diet *ad libitum* ( $N_{\text{total}}=80$  rats of the Wistar HsdHan:WIST lineage, 40 males, 40 females,  $n=8$ ). After 120 days after weaning, the percentages of body mass gains, water consumption (mL), and food ingestion (g) were determined, calculating energy consumption (kJ). The preference for the consumption of sweetened beverages of male and female rats was: sucrose>glucose>fructose with the control groups consuming the least amount of drinking water. The food consumption of the male rats was: 1,362.5–1,539.1 g for the group that drank water

sweetened with sucrose, 1,432.4–1,585.7 g for the glucose one, 1,352.6–1,505.9 g for the fructose one, the control groups consumed 2,330.4–2,483.4 g of food Teklad and AIN93M 2,024.8–2,177.7 g, respectively. The food consumption of the female rats was: Group drinking water with sucrose 654.3–843.8 g, glucose 1,019.6–1,196.9 g, fructose 706.6–883.8 g, control Teklad 1,621.3–1798.6 g, and control AIN93M 1,485.1–1674.7 g. The groups that drank water with sweeteners consumed less food than the controls due to homeostasis. Considering the energy intake of drink and food, there were significant differences: Males  $30,411 \pm 204$  kJ, females  $23,381 \pm 202$  kJ, depending on gender and group. The gain in body mass for male rats was: Fructose, 329.1 g (555.6%); glucose, 332.8 g (556.4%); sucrose, 320.5 g (554.1%); Teklad, 355.9 g (619%); AIN93M, 357.7 g (609.7%). There were significant differences ( $P=0.047$ ) between the study groups and the controls. For females, Teklad control groups gained 185.1 g (283.2%) and AIN93M, 192.5 g (281.9%), respectively, having the highest increases. For fructose it was 172.7 g (200.3%), glucose 163.5 g (216.9%), and sucrose 180.6 g (245.3%), with the sucrose group having the highest gain in body mass after the controls but far below them. There were significant differences ( $P=0.0055$ ). Finally, regarding the gender and sweetener factors, there was a value of  $P=0.0418$  indicating that they were significant: The gain in body mass depends on the sweetener and gender. The gain in body mass due to the ingestion of the sweeteners with water was not the same in males as in females, glucose>fructose>sucrose for male rats and sucrose>glucose>fructose for female rats.

**Keywords:** Gender, body mass gain, animal models, weaning to youth, caloric or nutritive sweeteners, glucose, fructose, sucrose.

**Abreviaciones:** *AIN93M*=American Institution of Nutrition Number 93M, dieta especial para investigaciones (30% menos proteína, 12%, 30% más carbohidratos, 60%, 30% menos grasa, 4.1% que la dieta basal), *DEM*=Desviación estándar de la media, *g*=gramos, *kJ*=kilojoules, *mL*=mililitros, *N*=número total de especímenes de estudio, *n*=número de especímenes por grupo, *P*=Nivel de significancia estadística, *Teklad-Global-18*=Dieta normal para ratas de la estirpe Wistar con 18% de proteína, 44% carbohidratos, 6.2% grasa (dieta basal)

## Introducción

A partir de los años sesenta, secundario a la industrialización acelerada por el ingreso de las mujeres al sector productivo al involucrarse los Estados Unidos en la Segunda Guerra Mundial, hubo un cambio en la dieta ya que se prefería adquirir alimentos procesados que prepararlos diariamente. Esto pronto comenzó a reflejarse en la ganancia en masa corporal, primero de los estadounidenses y después en las sociedades dependientes de su esfera de influencia con la transnacionalización de las empresas (Mendoza-Pérez *et al.*, 2017).

Dado el problema de obesidad que se estaba suscitando, fue fácil encontrar un culpable: el azúcar. Este edulcorante natural tenía como principal uso el de conservar los alimentos que, al igual que la sal, ahora también está siendo satanizada. Con ello, surgieron los llamados aditivos alimentarios (conservadores, colorantes, espesantes, saborizantes, etc.). Para evaluar sus efectos, especialmente la posible sinergia entre ellos será necesario ir estudiando sus efectos de uno a uno. Por ello, se han iniciado estudios para evaluar el efecto de un edulcorante que fue fabricado a partir de la década de los sesenta en los Estados Unidos a partir del almidón de maíz, un grano que ejerce una enorme influencia en las bolsas de valores, no solamente en los Estados Unidos sino en el mundo entero y, por ello, sus excedentes son empleados de muchas formas, siendo este caso de estudio el empleo de los almidones de maíz para fabricar las mieles fructosadas, eufemísticamente etiquetadas como AZÚCARES, para engañar a los consumidores (Durán-de-Bazúa, 2012, 2013, Durán-Domínguez-de-Bazúa, 2014, 2017).

Por otro lado, Hernández-Reyes *et al.* (2019), Lee *et al.* (2010) y Nuttall (2015) señalaron que las mujeres tienen un promedio mayor de grasa que sus contrapartes masculinas: “En sujetos con un índice de masa corporal o IMC, *BMI* en inglés, de 25kg/m, el porcentaje de grasa corporal en hombre varió de 14 a 35% y en mujeres entre 26 y 43%. Por tanto, el uso del criterio sugerido por los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU. (*U.S. National Institutes of Health, NIH*, en inglés), basado en el porcentaje de masa corporal para definir obesidad en sujetos con un IMC, *BMI* en inglés, de 25, un grupo que debería ser considerado como esencialmente normal, estaría asociado con una cantidad de grasa corporal que variaría



entre debajo de lo normal a obeso. También es de interés para la cohorte completa, establecida por el Estudio Nacional de Examen de Salud y Nutrición de los EE.UU. (US National Health and Nutrition Examination Study, NHANES, en inglés), que el IMC (*BMI*) se correlacionara mejor con la masa corporal sin grasa que con la masa de grasa, en hombres. Más recientemente los datos de NHANES indican también una correlación pobre entre el IMC (*BMI*) y el porcentaje de grasa corporal, especialmente en hombres” (Nuttal, 2015). Este autor señala también en sus conclusiones que “El sistema de clasificación actual de IMC (*BMI*) es engañoso con respecto de los efectos de la masa de grasa corporal sobre las tasas de mortalidad. El rol de la distribución de grasa en la predicción de morbilidades médicamente significativas así como para los riesgos de mortalidad no son capturados por el uso del IMC (*BMI*). Asimismo, numerosas comorbilidades, asuntos de formas de vida, género, grupo étnico, efectos de mortalidad por problemas médicos significativos por origen familiar, la duración de una persona en una categoría específica de IMC (*BMI*) y la acumulación esperada de grasa con el envejecimiento son factores que van a afectar significativamente la interpretación de los datos de IMC (*BMI*), particularmente con respecto de las tasas de morbilidad y mortalidad. Estos factores de confusión así como los de asociar la obesidad por familias, los factores genéticos en el desarrollo de la obesidad, la localización corporal en la cual se acumula la grasa, su rol en el desarrollo de la diabetes tipo 2 y la hipertensión, etc., se deben considerar antes de promulgar políticas públicas que estén diseñadas para su aplicación a la población en general, con base solamente en datos del IMC (*BMI*)” (Nuttal, 2015).

Dado el contexto anterior, en este estudio se evaluaron tres edulcorantes calóricos, glucosa, que es el energético por excelencia del organismo humano; sacarosa, que ha sido la fuente por siglos de glucosa para los seres humanos y fructosa, que es el edulcorante objeto de estudio en esta investigación considerando su efecto con respecto al género, ya que tradicionalmente los estudios con modelos animales se han realizado en ratas macho pero, en los humanos, parece ser que las mujeres están teniendo más problemas de salud asociados con la ganancia en masa corporal.

Para ello, se estudió el comportamiento del aumento de masa corporal de ratas hembra de la estirpe Wistar con la ingestión de estos tres tipos

de hidratos de carbono suministrados con el agua potable después de su destete sin modificaciones en su dieta basal. A sugerencia de colegas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” se incluyó un grupo al que no se le dio agua endulzada pero se le cambió la dieta basal por una que, en vez de 18% de proteína, 44% carbohidratos, 6.2% grasa (dieta basal), tenía 12% proteína, 60% carbohidratos, 4.1% grasa denominada dieta *AIN93M* (*American Institution of Nutrition Number 93M*), para evaluar las diferencias de una dieta pobre en proteínas y grasa y rica en hidratos de carbono con respecto de una normal.

## Metodología

Un experimento fue montado empleando como animales modelo a ratas de la estirpe Wistar HsdHan:WIST recién destetadas (Figura 1).

La N total fue de 80 animales, 40 machos y 40 hembras. Los tres edulcorantes calóricos, glucosa, sacarosa y fructosa, fueron administrados con el agua potable a una concentración constante de 10% en masa y presentados diariamente en botellas limpias *ad libitum*. Los animales modelo fueron divididos en grupos de 8 ratas y colocados en jaulas separadas. Todos los



**Figura 1.** Rata de la estirpe Wistar usada como modelo animal para esta experimentación

grupos en estudio consumieron la dieta Teklad Global 18 *ad libitum* pesando diariamente la cantidad de alimento dejada y la ingerida hasta la mañana siguiente. Para evaluar el efecto de la dieta se adicionaron dos grupos control sin edulcorantes en el agua, uno ingiriendo dieta Teklad Global 18 (18% de proteína, 44% carbohidratos, 6.2% grasa) y el otro la dieta AIN93M (American Institution of Nutrition Number 93M) (12% proteína, 60% carbohidratos, 4.1% grasa), con 30% menos proteína y 30% menos grasa pero 30% más hidratos de carbono, ambas dosificadas *ad libitum*. A lo largo de 120 días después del destete, se determinaron las ganancias de masa corporal y los consumos de agua y de alimento. Además, se determinó el consumo energético con estos dos grupos de datos calculando 13 kJ/g alimento para la dieta Teklad Global 18s, 15 kJ/g para la dieta AIN93M y 16.74 kJ/g edulcorante (Belitz *et al.*, 2009). Todos los datos fueron analizados estadísticamente empleando el programa Statgraphics Centurion XVI.I.

## Resultados y discusión

De los grupos bajo estudio, tanto los machos como las hembras, prefirieron en primer lugar y sin que existiera una diferencia significativa, a los edulcorantes sacarosa y glucosa y, en segundo término, las preferencias se tornaron hacia la fructosa. Cabe destacar que los grupos que consumieron una menor cantidad de bebida fueron los de los dos controles, que solamente ingirieron agua potable. Las Tablas 1 y 2 presentan los resultados de esta investigación. Los patrones de ganancia de masa corporal, consumo de alimento e ingesta de bebida a lo largo de los 120 días se muestran visualmente en las Figuras 2 a 5 y 6 a 9.

**Tabla 1.** Media de la ingesta de alimento (g) y de bebida (mL) acumulados en ratas macho y hembra de la estirpe Wistar desde el destete hasta 120 días

Grupos de ratas Wistar	Ingesta de alimento, g		Ingesta de bebida, mL (tipo de edulcorante adicionado)	
	Macho	Hembra	Macho	Hembra
Control AIN93M	2,024.8–2,177.7	1,485.1–1674.7	3,909.3–5,011.3	2,718.1–3,764.1
Control Teklad	2,330.4–2,483.4	1,621.3–1798.6	3,765.4–4,867.3	2,846.5–3,820.6
Fructosa	1,352.6–1,505.9	706.6–883.8	8,785.4–10,057.9	9,236.5–10,215.0
Glucosa	1,432.4–1,585.7	1,019.6–1,196.9	5,986.1–7,258.6	5,940.7–7,070.6
Sacarosa	1,362.5–1,539.1	654.3–843.8	8,456.3–9,558.3	9,515.9–10,645.8

De manera natural los mamíferos tratan de regular su ingesta energética. Por lo tanto, era de esperarse que aquellos grupos que ingerían edulcorantes calóricos redujesen su ingesta de alimento debido a que la bebida proporcionaba una cantidad considerable de energía, lo cual, efectivamente fue observado. Para el caso de los machos, los grupos que ingirieron las menores cantidades de alimento acumulado durante los 120 días fueron los grupos de sacarosa (1,362.5–1,539.1 g), glucosa (1,432.4–1,585.7 g) y fructosa (1,352.6–1,505.9 g). Estos tres grupos ingirieron menos alimento de forma significativa ( $P < 0.05$ ) con respecto de los dos grupos control.

En contraste, para los grupos control que ingirieron la dieta Teklad Global 18S se tuvo un consumo de 2,330.4–2,483.4 g, mientras que el grupo control que ingirió la dieta AIN93M (la cual tiene un 30% menos contenido de proteína y grasa y 30% más de carbohidratos) consumió 2,024.8–2,177.7 g. Para el caso de las ratas hembra los consumos de alimento fueron: sacarosa (654.3–843.8 g), glucosa (1,019.6–1,196.9 g), fructosa (706.6–883.8 g), control Teklad (1,621.3–1798.6 g) y control *AIN93M* (1,485.1–1674.7 g). Este comportamiento, de menor ingesta de alimento en los grupos que bebían edulcorantes calóricos, se apreció tanto en las ratas macho como en las ratas hembra a lo largo de los 120 días después del destete.

**Tabla 2.** Porcentaje de cambio de masa corporal (g) de ratas macho y hembra tras 120 días de consumo de edulcorantes calóricos e hipocalóricos

Grupos ratas Wistar	Masa inicial, g	Masa final, g	% de cambio de masa corporal	Masa inicial, g	Masa final, g	% de cambio de masa corporal
<b>Machos</b>				<b>Hembras</b>		
Control	49.5	<b>355.9</b>	<b>619.0</b>	48.3	<b>185.1</b>	<b>283.2</b>
<i>AIN93M</i>	50.4	<b>357.7</b>	<b>609.7</b>	50.4	<b>192.5</b>	<b>281.9</b>
Fructosa	50.2	329.1	555.6	57.5	172.7	200.3
Glucosa	50.7	332.8	556.4	51.6	163.5	216.9
Sacarosa	49.0	<b>320.5</b>	<b>554.1</b>	52.3	<b>180.6</b>	<b>245.3</b>

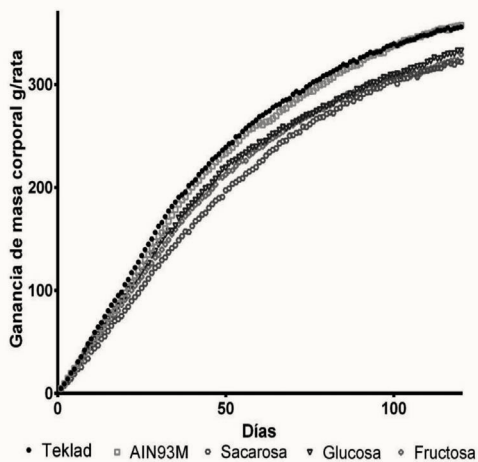


Figura 2. Ganancia de masa corporal (g/rata) de las ratas macho a lo largo de 120 días después del destete (Media±DEM, n=8)

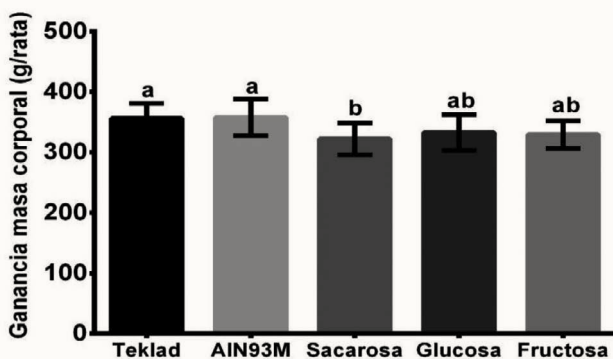


Figura 3. Ganancia final de masa (g) para las ratas macho a 120 días después del destete (Media±DEM, n=8). Las siguientes letras indican diferencias significativas a  $P < 0.05$ : a, b

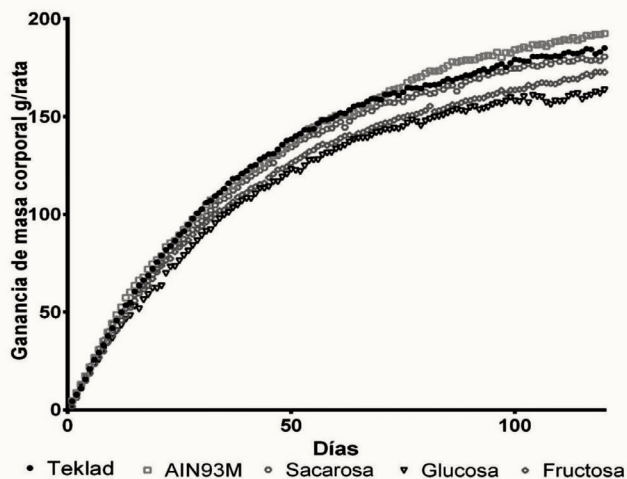


Figura 4. Ganancia de masa corporal (g/rata) de las ratas hembra a lo largo de 120 días después del destete (Media $\pm$ DEM, n=8)

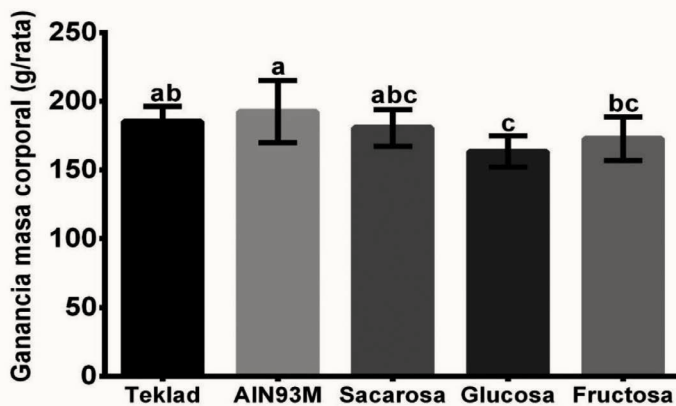


Figura 5. Ganancia final de masa (g) para las ratas hembra a 120 días después del destete (Media $\pm$ DEM, n=8). Las siguientes letras indica diferencias significativas a P<0.05: a, b, c

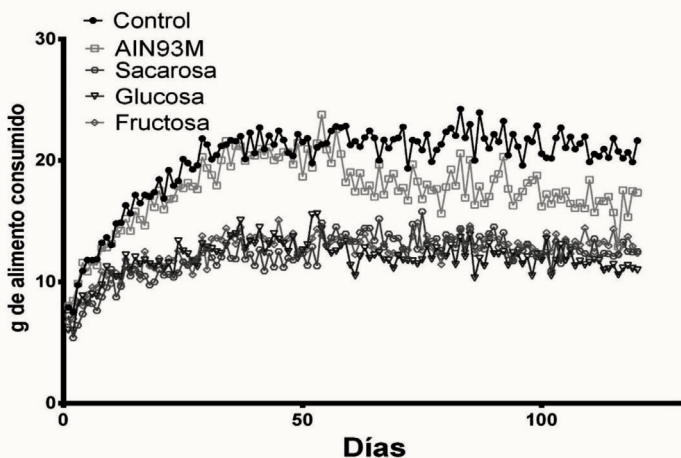


Figura 6. Alimento consumido (g) por ratas macho que ingerían diversos grupos de edulcorantes calóricos hasta el día 120 después del destete (Media $\pm$ DEM, n=8)

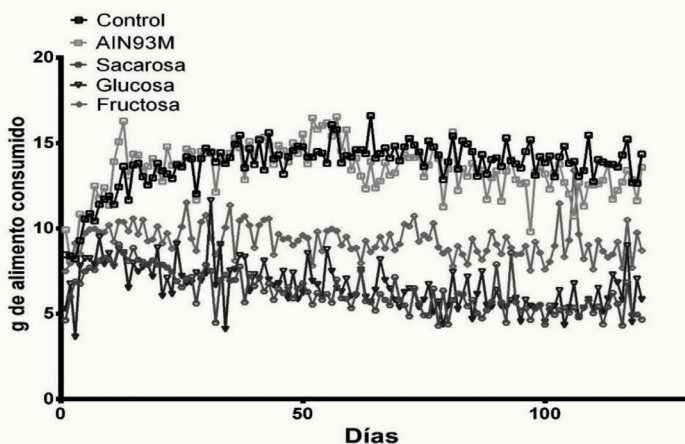
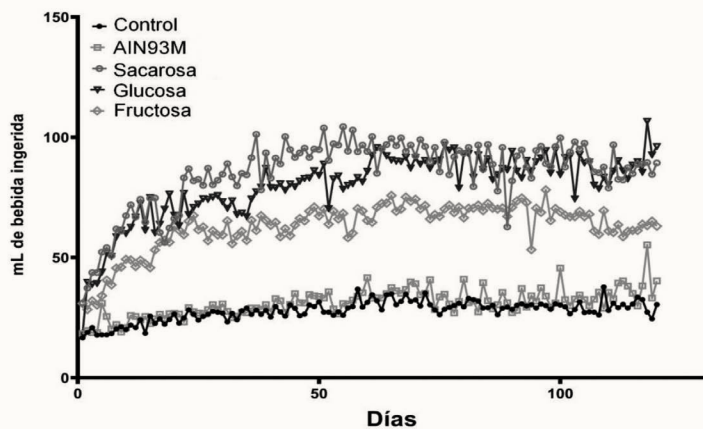
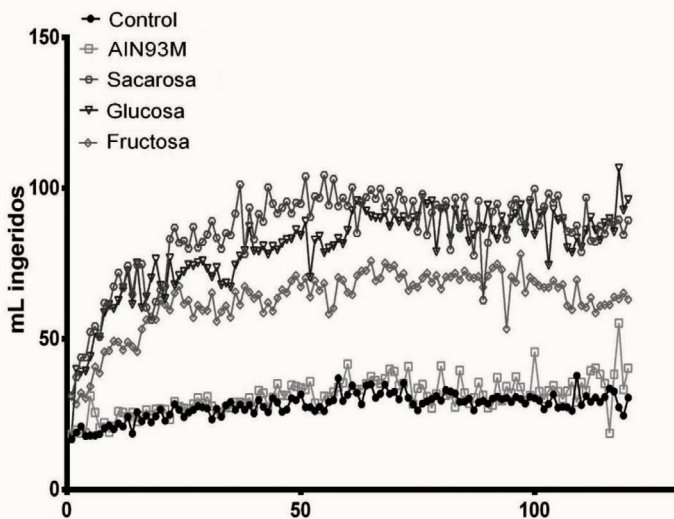


Figura 7. Alimento consumido (g) por ratas hembra que ingerían diversos grupos de edulcorantes calóricos hasta el día 120 después del destete (Media $\pm$ DEM, n=8)



**Figura 8.** Consumo de bebidas (mL) por ratas macho en un periodo de 120 días después del destete en función del edulcorante ingerido (Media $\pm$ DEM, n=8)



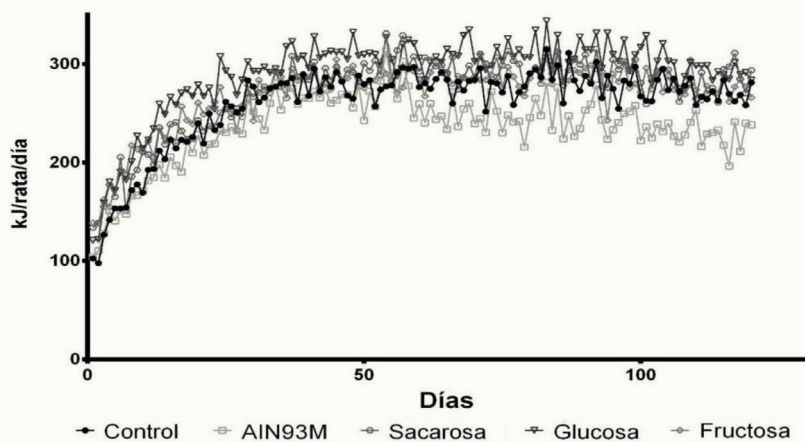
**Figura 9.** Consumo de bebidas (mL) por ratas hembra en un periodo de 120 días después del destete en función del edulcorante ingerido (Media $\pm$ DEM, n=8)



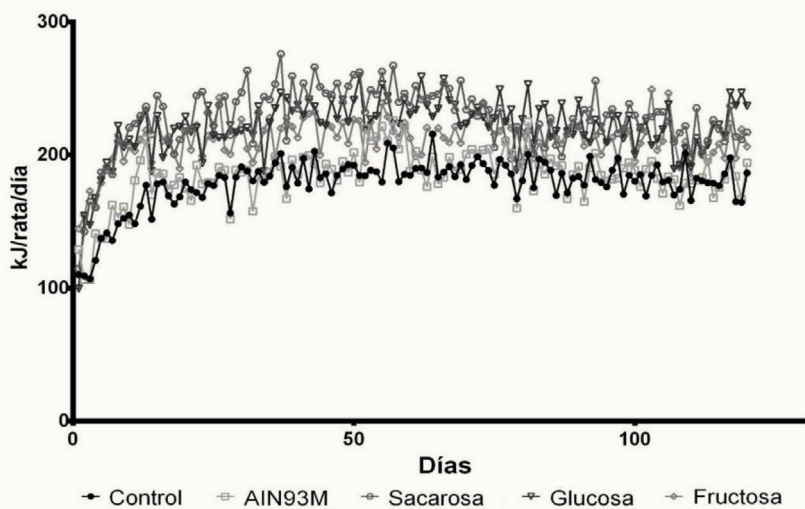
Considerando la suma de aporte energético de bebida y alimento, los machos recibieron energía de una manera diferente a las hembras (los machos ingirieron alimento y bebida en promedio que, de manera acumulada, representaba  $30,411 \pm 204$  kJ y las hembras  $23,381 \pm 202$  kJ). Es decir, la cantidad de energía suministrada por el alimento ingerido y por el agua potable endulzada dependió del género y del grupo de edulcorante al cual pertenecían (Figuras 10 a 12). Adicionalmente, hubo interacción entre los factores género y edulcorante, lo cual se aprecia en las Figuras 12A y 12B donde se observa que para las ratas hembra no hubo diferencia en la cantidad de energía ingerida entre los 3 grupos de edulcorantes calóricos. Por el contrario, para las ratas macho, el grupo que consumió glucosa presentó una mayor ingesta energética en comparación con los grupos de sacarosa y fructosa.

A lo largo de los 120 días de experimentación después del destete, la tendencia en la ganancia de masa fue que las ratas macho pertenecientes a los grupos de edulcorantes: fructosa, 329.1 g (555.6% ganancia); glucosa, 332.8 g (556.4% ganancia) y sacarosa 320.5 g (554.1% ganancia) presentaron los menores incrementos en masa corporal con respecto de los dos controles: Teklad, 355.9 g (619% ganancia) y AIN93M, 357.7 g (609.7% ganancia). Aunque los cambios en los incrementos de masa corporal son muy sutiles, el análisis de varianza indicó que hubo diferencias significativas ( $P=0.047$ ).

Estos resultados concuerdan con lo reportado en estudios previos, todos ellos para ratas macho (González, 2007; Guzmán, 2013; Martínez *et al.*, 2010; Reyes y Pérez, 2010), donde se indicó que al beber soluciones de sacarosa presentaban los menores incrementos de masa corporal a pesar de la mayor ingesta energética. De igual manera, Feijó *et al.* (2013) realizaron estudios donde emplearon ratas macho de la estirpe Wistar, estudiando el efecto sobre la ganancia de masa corporal entre los grupos que consumieron sacarina, sucralosa y aspartame (edulcorantes no nutritivos o hipocalóricos) en comparación con el grupo de la sacarosa (nutritivo o calórico), con ingestas isocalóricas.



**Figura 10.** Ingesta energética (kJ/rata/día) de ratas macho en un periodo de 120 días en función del edulcorante ingerido (Media $\pm$ DEM, n=8)



**Figura 11.** Ingesta energética (kJ/rata/día) de ratas hembra en un periodo de 120 días en función del edulcorante ingerido (Media $\pm$ DEM, n=8)

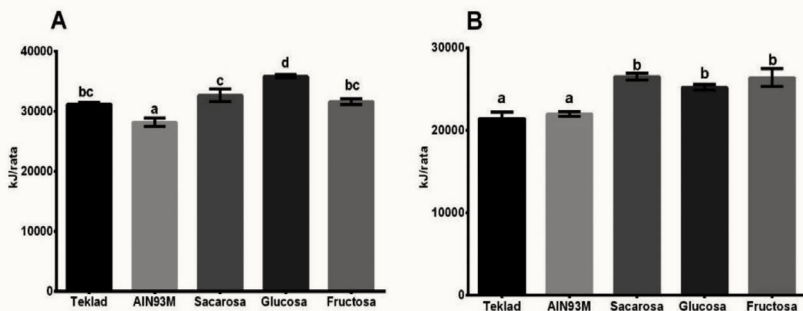


Figura 12. Ingesta energética acumulada (kJ/rata) por ratas en 120 días por tratamiento. A) Machos. B) Hembras. Cada barra representa el promedio de la bebida ingerida  $\pm$ DEM. Las siguientes letras indica diferencias significativas a  $P < 0.05$ : a, b, c, d

Estos autores encontraron que hubo un aumento significativo de masa corporal en las ratas Wistar que bebieron edulcorantes no nutritivos o hipocalóricos (aspartame, sucralosa y sacarina) en comparación con las que bebieron sacarosa. Foletto *et al.* (2016), reportaron resultados similares a los de Feijó *et al.* (2013): Foletto *et al.* (2016) suministraron sacarina en el agua potable a 16 ratas macho de la estirpe Wistar y compararon los resultados con los de un grupo que ingería sacarosa encontrándose que las ratas del grupo de sacarina presentaban ganancias de masa corporal mayores a las del grupo de sacarosa a pesar de no incrementar la ingesta calórica.

La tendencia de ganancia de masa corporal de las ratas hembra que ingirieron edulcorantes calóricos fue distinta a la observada en las ratas macho. Los grupos control, tanto la dieta Teklad, 185.1 g (283.2% ganancia), como el grupo de la dieta AIN93M, con menor contenido de proteína y mayor de carbohidratos, 192.5 g (281.9% ganancia), fueron los que presentaron los mayores incrementos. Para el grupo que ingirió fructosa, la masa final promedio fue de 172.7 g (200.3% ganancia), para el de glucosa fue de 163.5 g (216.9% ganancia) y para el de sacarosa fue de 180.6 g (245.3% ganancia). En este caso, las ratas hembra ganaron más masa corporal ingiriendo sacarosa que fructosa y glucosa en ese orden. Es claro que no existió una tendencia definida como lo sucedido con las ratas macho. El grupo de la glucosa fue el grupo que presentó la menor ganancia en masa corporal, no

así el de la sacarosa, que fue el tercer grupo con la menor ganancia de masa corporal después de los controles. El análisis de varianza indicó diferencias significativas obteniéndose un valor de  $P=0.0055$ .

Finalmente, con respecto a la interacción de ambos factores de género y edulcorantes, se tuvo un valor de  $P=0.0418$  indicando que la interacción fue significativa; es decir, el comportamiento de la ganancia de masa corporal es dependiente del edulcorante y del género, por lo que la ganancia de masa corporal debida a la ingesta de los edulcorantes no fue igual para los machos que para las hembras.

## Conclusiones

De acuerdo con lo planteado en esta investigación sobre corroborar el efecto de la fructosa en relación con la glucosa y el azúcar (sacarosa), sobre la ganancia de masa corporal puede concluirse lo siguiente:

El efecto del consumo de edulcorantes calóricos sobre la ganancia de masa corporal fue dependiente del género. Lo anterior se pudo corroborar al compararse los grupos que presentaron la menor ganancia de masa corporal. En los machos fue el grupo de sacarosa, en las hembras fue el grupo de glucosa. La ganancia de masa corporal debida a la ingesta de los edulcorantes con el agua no fue igual en los machos que en las hembras,  $\text{glucosa} > \text{fructosa} > \text{sacarosa}$  para las ratas macho y  $\text{sacarosa} > \text{glucosa} > \text{fructosa}$  para las ratas hembra.

En el caso de los machos, la ganancia de masa corporal no difirió significativamente entre los tres grupos: fructosa, glucosa y sacarosa.

La tendencia en las hembras fue opuesta, ya que las ganancias de masa corporal fueron similares entre los grupos de sacarosa y fructosa y estas dos fueron distintas al de glucosa.

Los patrones de ingesta de bebida y alimento igualmente dependieron del género observándose patrones distintos entre machos y hembras.

Finalmente, es posible concluir que el efecto sobre la ganancia de masa corporal debido al consumo de edulcorantes calóricos es dependiente del género del espécimen y, consecuentemente, es recomendable incluir ambos géneros en los desarrollos experimentales que evalúen impactos metabólicos.

## Comentario final y perspectivas

Como comentario final, dada la edad de los especímenes, queda claro que el problema de exceso de masa corporal y obesidad que, según las encuestas realizadas en seres humanos en México y que se basan en los índices de masa corporal, IMC, al igual que estos resultados hechos con un animal modelo son extrapolaciones y que, por tanto, no debieran dictar medidas de salud pública. Aquí, estas ratitas infantiles que llegaron a la juventud y que no tuvieron exceso de masa corporal con respecto a los grupos control con una dieta basal normal e incluso con una dieta 30% más pobre en proteínas y grasa y 30% más rica en hidratos de carbono.

Decir que los niños y niñas son gordos u obesos por consumir edulcorantes calóricos, de acuerdo con estos resultados, NO es pertinente. Lo mismo ocurre con este tipo de encuestas que son hechas no al azar sino con grupos supuestamente atribuibles a ciertos factores, incluido el IMC que no es igual para niños, adultos, personas mayores, hombres o mujeres (Nuttal, 2015). En una de ellas por ejemplo, designaron un grupo de encuestados con vulnerabilidad y dieron una preferencia en esas encuestas a familias que recibían apoyos gubernamentales sobre el resto de la población (Shama-Levy *et al.*, 2018).

Aún queda mucho por estudiar, como ver el efecto sinérgico de los aditivos alimentarios en alimentos y bebidas no alcohólicas. Sujeto de debate desde 2009 y que culminó en una norma oficial mexicana que propició su uso masivo muestra los resultados que ha dado usando a la población como sujeto modelo después de diez años y, por lo que se avizora, se volverán a salir con la suya los fabricantes de esos aditivos alimentarios (DOF, 2019).

## Aprobación oficial para experimentos con animales

Los procedimientos se realizaron siguiendo los lineamientos del Consejo Nacional de Investigaciones para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Guía del Consejo Nacional de Investigaciones de los Estados Unidos (2011), así como la legislación mexicana existente. El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional para el Cuidado y

Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL), de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (Facultad de Química, UNAM).

## Agradecimientos

Se reconoce el apoyo financiero otorgado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) para la compra de materiales, reactivos, equipos y especímenes a través del proyecto CONACYT 178656 y por una beca de posgrado para el primer autor.

## Referencias

### Artículos

- Basaranoglu, M., Basaranoglu, G., Sabuncu, T., Sentürk, H. 2013. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 19(8), 1166-1172. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i8.1166>
- Bocarsly, M. E., Powell, E. S., Avena, N. M., Hoebel, B. G. 2010. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: Increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 97(1), 101-106. <https://doi.org/10.1016/J.PBB.2010.02.012>
- Durán-de-Bazúa María del Carmen. 2013. Aditivos: Negocios a la moda. Parte 2. Edulcorantes y aditivos. *Revista ATAM*. 26(1):6-11. ISSN 2007-610X
- Durán-de-Bazúa María del Carmen. 2012. Aditivos: Negocios a la moda. Parte 1. Edulcorantes. *Revista ATAM*. 25(4):23-28. ISSN 2007-610X
- Durán-Domínguez-de-Bazúa María del Carmen. 2017. Aditivos: Negocios a la moda. Parte 4. *RD-ICUAP*, 3(2)1-31 (2017) ISSN: 2448-5829 (Online). <https://icup.buap.mx/sites/default/files/revista/2017/02/aditivos.pdf> [http://www.icup.buap.mx/docs/revista\\_ocho/articulos\\_largos/aditivos.pdf](http://www.icup.buap.mx/docs/revista_ocho/articulos_largos/aditivos.pdf)
- Durán-Domínguez-de-Bazúa María del Carmen. 2014. Aditivos: Negocios a la moda. Editorial. Mejoramiento de la Parte 2. Edulcorantes y aditivos publicada en la *Revista ATAM*, 26(1):6-11 (2013). Revista-e VirtualPro. No. 154, Noviembre 2014. Tercera entrega. ISSN 1900-6241. Cali, Colombia

- Feijó, F. de M., Ballard, C. R., Foletto, K. C., Batista, B. A. M., Neves, A. M., Ribeiro, M. F. M., Bertoluci, M. C. 2013. Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater weight gain in adult Wistar rats, at similar total caloric intake levels. *Appetite*, 60(1), 203-207.
- Foletto, K.C., Melo Batista, B. A., Neves, A. M., Feijó, F. de M., Ballard, C. R., Ribeiro, M. F. M., Bertoluci, M. C. 2016. Sweet taste of saccharin induces weight gain without increasing caloric intake, not related to insulin-resistance in Wistar rats. *Appetite*, 96, 604-610.
- Hernández-Reyes, A., Cámara-Martos, F., Molina-Luque, R., Romero-Saldaña, M., Molina-Recio, G., Moreno-Rojas, R. 2019. Changes in body composition with a hypocaloric diet combined with sedentary, moderate and high-intense physical activity: A randomized controlled trial. *BMC Women's Health*. 19:167.
- Lee, I.M., Djoussé, L., Sesso, H.D., Wang, L., Buring, J.E. 2010. Physical activity and weight gain prevention. *JAMA*. 303(12): 1173-1179. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.312>.
- Martínez, C., González, E., García, R. S., Salas, G., Constantino-Casas, F., Macías, L., Gracia, I., Tovar, C., Durán-de-Bazúa, C. 2010. Effects on body mass of laboratory rats after ingestion of drinking water with sucrose, fructose, aspartame, and sucralose additives. *The Open Obesity Journal*, 2, 116-124.
- Mendoza-Pérez Samuel, García-Gómez Rolando S., Durán-Domínguez-de-Bazúa María del Carmen. 2017. Glúcidos y edulcorantes artificiales como contaminantes en la dieta. Un estudio de caso para el programa de apoyo a proyectos para la innovación y mejoramiento de la enseñanza de la UNAM / *Glucids and artificial sweeteners as pollutants in the diet. A case of study for the program for support to projects for innovation and improvement of teaching at UNAM*. RD-ICUAP. 3(1)1-15. ISSN: 2448-5829 (Online)
- Mock, K., Lateef, S., Benedito, V. A., Tou, J. C. 2017. High-fructose corn syrup-55 consumption alters hepatic lipid metabolism and promotes triglyceride accumulation. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 39, 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.09.010>
- Nuttall, F.Q. 2015. Body Mass Index, Obesity, BMI, and Health. A Critical Review. *Nutrition Today*. 50(3):117-128. <https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000092>
- Ouyang, X., Cirillo, P., Sautin, Y., McCall, S., Bruchette, J. L., Diehl, A. M., Johnson, R., Abdelmalek, M. F. 2008. Fructose consumption as a risk factor for

- non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 48(6), 993-999. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.02.011>
- Pereira, M. A. 2014. Sugar-Sweetened and artificially-sweetened beverages in relation to obesity risk. *Advances in Nutrition*, 5, 797-808. <https://doi.org/10.3945/an.114.007062.evidence>.
- Sánchez-Lozada, L. G., Mu, W., Roncal, C., Sautin, Y. Y., Abdelmalek, M., Reungjui, S., Le, M., Nakagawa, T., Lan, H., Yu, X., Johnson, R. J. 2010. Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *European Journal of Nutrition*, 49(1), 1-9. <https://doi.org/10.1007/s00394-009-0042-x>
- Schaefer, E. J., Gleason, J. A., Dansinger, M. L. 2009. Dietary fructose and glucose differentially affect lipid and glucose homeostasis. *The Journal of Nutrition*, 139(6), 1257S-1262S. <https://doi.org/10.3945/jn.108.098186>
- Shamah-Levy, T., Campos-Nonato, I., Cuevas-Nasu, L., Hernández-Barrera, L., Morales-Ruán, M. C., Rivera-Dommarco, J., Barquera, S. 2019. Sobrepeso y obesidad en población mexicana en condición de vulnerabilidad. Resultados de la Ensanut 100k. *Salud Pública Mex.* 2019;61:852-865. <https://doi.org/10.21149/10585>
- Stanhope, K. L., Havel, P. J. 2008. Fructose consumption: Potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Current Opinion in Lipidology*, 19(1), 16-24. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3282f2b24a>
- Varman, S. T. 2011. Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 22(2), 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.10.003>

## Libros

- Belitz, H.D., Grosch, W., Schieberle, P. 2009. *Food Chemistry*. Springer Verlag. ISBN: 978-3-540-69933-0. Berlin-Heidelberg, Germany.

## Tesis

- González, E. 2007. Efecto biológico de la adición de fructosa, sacarosa, sucralosa o aspartame al agua de beber mediante su suministro a ratas de laboratorio. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México.



- Guzmán, M. B. 2013. Edulcorantes naturales y artificiales en un modelo animal en la ganancia de masa corporal a lo largo de 270 días. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Reyes, C. A., Pérez, J. M. 2010. Efecto de la ingestión crónica de edulcorantes naturales y artificiales en un modelo animal en la ganancia de masa corporal. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México.

### Páginas 'Web'

- DOF. 2019. PROYECTO de Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010, Especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasados- Información comercial y sanitaria, publicada el 5 de abril de 2010. Publicación en el Diario Oficial de la Federación, DOF: 11/10/2019. [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5575205&fecha=11/10/2019](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5575205&fecha=11/10/2019)
- ENSANUT. 2012. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Resultados Nacionales 2012. Gutiérrez, J.P., Rivera-Dommarco, J., Shamah-Levy, T., Villalpando-Hernández, S., Franco, A., Cuevas-Nasu, L., Romero-Martínez, M., Hernández-Ávila, M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México. ISBN 978-607-511-037-0. <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2012/doctos/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>

# Capítulo 15

## Diabetes mellitus tipo 2: Pie diabético

*Estrella Cervantes-García • Paz María Salazar-Schettino*

Correo-e (e-mail): [estrellacervantes@yahoo.com](mailto:estrellacervantes@yahoo.com)

**Resumen:** La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades con mayor impacto a nivel mundial no sólo por una elevada prevalencia,

sino por las complicaciones crónicas que produce y su elevada tasa de mortalidad. Una de las principales complicaciones más devastadoras de la DM2 es el pie diabético, es la causa de aproximadamente 30% de las amputaciones. En su patogenia intervienen tres factores importantes: la neuropatía periférica, la isquemia y la infección. Las infecciones suelen ser producidas por bacterias como *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA), patógeno central en todas las manifestaciones de la infección del pie diabético incluyendo la osteomielitis. A nivel mundial ha habido un incremento en las tasas de MRSA en los aislamientos en hospitales y clínicas de pie diabético. Los presentes estudios fueron los primeros hechos en México para investigar la prevalencia de las infecciones por MRSA en pacientes con pie diabético diagnosticados con DM2. Los pacientes estudiados del Hospital General de México fueron diagnosticados con DM2 y pie diabético con úlceras infectadas. Los resultados obtenidos fueron 47 aislamientos de *S. aureus* a los cuales se le realizaron pruebas con Oxacilina y Cefoxitina para conocer si son MRSA. Por otra parte, encontramos en cuatro pacientes colonias pequeñas diferentes a las típicas de *S. aureus* denominadas variantes de colonias pequeñas (*SCVs*). Este hallazgo de *SCVs* encontrado en pie diabético es el primero a nivel mundial. La importancia de estas cepas se debe a que son cepas intracelulares difíciles de erradicar que retrasan la curación de las úlceras y que no son detectadas en los laboratorios de bacteriología porque son 10 veces más pequeñas que las cepas silvestres, y en los laboratorios clínicos usualmente se toman como contaminantes o no son identificadas.

**Palabras clave:** pie diabético, infecciones, variantes de colonias pequeñas, *Staphylococcus aureus*.

**Abstract:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) constitutes a challenge for public health systems, and it is one of the principal causes of morbidity, mortality. Diabetic foot is one of the most frequent and devastating complications of patients with T2DM. Infected diabetic foot is the most common reason for hospitalization and complications in these patients. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) is one of the major pathogens causing chronic infections. The ability of *S. aureus* to acquire resistance to a diverse range of antimicrobial compounds results in limited treatment options, particularly in methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). A mechanism by which *S. aureus* develops reduced susceptibility to antimicrobials is through the formation of small colony variants (SCVs). Infections by SCVs of *S. aureus* are a problem due to difficulties in laboratory diagnosis and resistance to antimicrobial therapy. This study was to assess the prevalence of MRSA, and the SCVs, in the infected diabetic ulcers in patients with T2DM. A transversal descriptive study was performed on 47 diabetic patients and infected diabetic foot ulcers. The study was carried in a tertiary hospital of Mexico. The samples were cultured in blood agar, mannitol salt agar, and MacConkey agar, and incubated at 37°C in aerobic conditions. The results show that the ceftioxin instead of oxacillin has the advantage of being a better inducer of the methicillin resistance expression. We describe four cases of diabetic foot infections diagnosed with DMt2 caused by MRSA-SCVs. In all cases, the patients had not received any form of gentamicin therapy. Conclusions: The antibiotic therapy commonly used in diabetic patients with infected diabetic foot ulcers fails in the case of MRSA-SCVs because the intracellular location protects *S. aureus*-SCVs from the host's defenses and the antibiotics. The cases studied add to the spectrum of persistent and relapsing infections attributed to MRSA-SCVs and emphasizes that these variants may also play a relevant role in diabetic foot infections.

**Keywords:** diabetic foot, infection, small colony variants, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

**Abreviaciones:** diabetes mellitus tipo 2=DM2, Clinical Laboratory Standard Institute= CLSI 2011, oxacilina=OXA), y cefoxitina =CEX. *Staphylococcus aureus* meticilina sensible=MSSA, *Staphylococcus aureus* meticilina resistente= MRSA.

## Antecedentes

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades con mayor impacto a nivel mundial no sólo por una elevada prevalencia, sino por las complicaciones crónicas que produce y su elevada tasa de mortalidad. La DM es una de las enfermedades crónicas degenerativas que se presenta con mayor frecuencia a nivel mundial, al grado de ser considerada una pandemia con tendencia ascendente. Más que una enfermedad constituye un grupo de enfermedades en las que el común denominador es la hiperglucemia. (Boulton, 2005; Shaw, 2010; Wild, 2004).

La DM es el prototipo de enfermedad crónica degenerativa, en el que el número de pacientes tiende a crecer y a vivir mucho tiempo con el padecimiento, con lo que aumenta la incidencia y la prevalencia. El pie diabético representa uno de los problemas más devastadores de la DM2, debido a una hiperglicemia mantenida. Comúnmente se debe a un pobre control de la glucosa, y factores subyacentes como la neuropatía, enfermedad vascular periférica, infecciones o un pobre cuidado del pie, con una prevalencia del 25% en países subdesarrollados implicando en la mayor parte de los casos el riesgo de pérdida de la extremidad, representando un problema cuyas complicaciones requieren de mayor tiempo de hospitalización incrementándose los costos para el cuidado de estos pacientes. En la actualidad, la complicación de la DM se presenta en etapas más tempranas en nuestra población. (Boulton, 2005; Escobedo de la Peña, 2011).

Además, la DM es la causa más frecuente de polineuropatía, alrededor del 70% de las personas con DM, presentan alteraciones neuropáticas en los 10 años que le siguen al diagnóstico, por lo que este estudio hace énfasis en la implicación de MRSA con el fin de dar un tratamiento adecuado y evitar así futuras complicaciones que conducirían a una amputación, sepsis y muerte del paciente (Arana, 2003).

Los microorganismos frecuentemente encontrados en el pie diabético son los cocos Gram positivos sobre todo *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, y bacilos Gram negativos. (Cervantes, 2014; Cervantes, 2014).

El objetivo del presente trabajo fue conocer la prevalencia de *S. aureus* meticilina resistente (MRSA) asociada a infecciones del pie diabético en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

## Material y método

**Tipo de estudio:** se realizó un estudio transversal descriptivo.

**Población Diana:** pacientes diabéticos con herida o úlcera abierta y evidencia clínica de infección del pie diabético en la Clínica del Pie diabético y el Servicio de Urgencias del Hospital General de México.

## Recolección de datos

Se le proporcionó al paciente un cuestionario. El cual incluía preguntas como: características demográficas, sexo, escolaridad, procedencia, así como el conocimiento del paciente sobre medidas preventivas tipo y adherencia del tratamiento.

## Toma de muestra

La muestra se obtuvo de la zona de la base de la úlcera después del desbridamiento con un hisopo estéril y se colocó en medio de transporte de Stuart, para su procesamiento en el laboratorio de Bacteriología de la Facultad de Medicina, de la Universidad Nacional Autónoma de México.

## Cultivo

Las muestras clínicas obtenidas a través del hisopo se sembraron en tres medios de cultivo; en medio enriquecido hecho de agar base sangre (complementada con sangre de carnero al 5%), agar sal manitol y en medio de agar MacConkey, se incubaron a 37°C, durante 24 a 48 horas, en condiciones aeróbicas. A partir de las colonias aisladas y obtenidas de agar sangre, se les realizó la tinción de Gram, con el fin de determinar su afinidad tinctorial, morfología y agrupación bacteriana.

## Identificación bioquímica

Confirmado el desarrollo en los medios empleados, la identificación bacteriana se realizó a través de pruebas bioquímicas convencionales, observándose alrededor de las colonias típicas de *Staphylococcus aureus*, colonias pequeñas a las que se les realizaron cultivos en agar sangre y agar sal manitol y en agar MacConkey, en este último medio no hubo desarrollo. Se realizó tinción de Gram se observaron colonias pequeñas de tamaño variable, alargadas y agrupación en grupo. De acuerdo con las pruebas bioquímicas fueron catalasa positiva y la prueba de la coagulasa fue muy débil, no hemolíticas, no pigmentadas.

## Determinación de sensibilidad a antimicrobianos

La prueba de susceptibilidad antimicrobiana se llevó a cabo por el método de Kirby-Bauer de difusión en disco en el medio de agar Müller-Hinton. Los antimicrobianos utilizados fueron oxacilina 1 µg, y cefotaxima 30 µg, (Becton, Dickinson and Company) para las cepas identificadas como *S. aureus* y *S. aureus*- meticilina resistente (MRSA). La sensibilidad se detectó en base a los lineamientos de la Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI 2011) Además, a las variantes de colonias pequeñas SCVs-MRSA, se les hicieron pruebas con discos de gentamicina y hemina, incubándose durante

24-72h a 37°C, con el fin de determinar el auxotrofismo. Al mismo tiempo se les volvió a realizar pruebas de catalasa, coagulasa y oxidasa.

## Para los controles se usaron las cepas

Como control positivo: se utilizó una cepa de *S. aureus* meticilina resistente. (ATCC33592)

Para el control negativo: se utilizó la cepa de *S. aureus* meticilina sensible (ATCC2913)

## Resultados

Del total de la muestra, en 47 de ellas se identificó a *S. aureus*, correspondiendo 25 a pacientes del sexo femenino y 22 al sexo masculino. La determinación de resistencia a meticilina se comprobó con los discos de oxacilina (OXA), y cefoxitina (CEX), la resistencia a meticilina fueron positivas todos los aislamientos, además se analizó la resistencia a vancomicina (VA) dando como resultado que en cuatro pacientes se presentó resistencia a este antibiótico. De las muestras de estos pacientes se observó que alrededor del fenotipo silvestre se detectaron colonias pequeñas diferentes, por lo que se volvieron a cultivar observándose que había cepas típicas de *S. aureus* resistentes a meticilina y *SCVs* las cuales se identificaron por características fenotípicas como: crecimiento lento, tamaño pequeño diez veces menor que la cepa silvestre, con la tinción de Gram se observaron colonias pequeñas alargadas, sin pigmento, en el medio de agar sangre no hubo hemólisis, además de que eran meticilina resistente, lo cual se comprobó con las pruebas de oxacilina y cefoxitina. Las especies probadas fueron catalasa positiva oxidasa negativa y a las 72 horas se observó una reacción leve a la prueba de la coagulasa.

En las pruebas de gentamicina y hemina se vieron variantes de colonias pequeñas- MRSA que crecieron alrededor de estos discos comprobándose así la auxotrofia de estas cepas.

## Discusión

Se realizó un estudio transversal descriptivo llevado a cabo en el Hospital General de México, para determinar el perfil microbiológico de infecciones causadas por MRSA asociado con úlceras infectadas en pie diabético.

Los resultados obtenidos en este trabajo de los aislados en la Clínica del pie diabético y en el Servicio de Urgencias, en el Hospital General de México, indica que hay una prevalencia alarmante de MRSA en pacientes con úlceras infectadas en el pie diabético. Además, el uso de la cefoxitina en lugar de la oxacilina como antibiótico de elección tiene la ventaja de ser mejor inductor de la expresión de resistencia a meticilina y más sensible con las poblaciones MRSA de bajo nivel de resistencia clasificadas erróneamente como *Staphylococcus aureus* meticilina sensible (MSSA). En general, la multiresistencia antimicrobiana se debe a que los pacientes con DM2 con úlceras infectadas en pie diabético al inicio son tratados empíricamente con múltiples antibióticos. (Cervantes, 2015; Cervantes, 2017).

Esto conduce a una variabilidad en las poblaciones microbianas, lo cual no es un concepto nuevo en el campo de la microbiología, esto se ha descrito desde inicios del siglo 19, aunque su papel dentro de las poblaciones de *S. aureus-SCVs* aún no está bien esclarecido. Con el incremento en los reportes de las desviaciones dentro de las formas clásicas, las investigaciones en función de las variantes han revelado variaciones en los parámetros inmunológicos, fisiológicos y morfológicos, que podrían contribuir con su persistencia, virulencia y su sobrevivencia. (Von Eiff, 2006).

Nuestros resultados sugieren que *S. aureus-SCVs* podría ser seleccionado de la población parental con un fenotipo normal, como las muestras obtenidas de *S.aureus-SCVs* de pacientes con úlceras en pie diabético los cuales fueron tratados con múltiples antibióticos por tiempo prolongado, donde observamos el desarrollo de estas *SCVs*. Estos pacientes fueron primero tratados con cotrimoxazol y otros antibióticos combinados durante un mes, así como con vancomicina durante 7 días. (Chang, 2003; Howden, 2010) En estos pacientes las úlceras no se curaron, por lo que se les administraron otros antibióticos. Es importante señalar que de las cuatro muestras obtenidas de estos pacientes 2 hombres y dos mujeres infectados con *S. aureus-SCVs*, tratados con cotrimoxazol, y de acuerdo a



los estudios realizados se tienen datos de que el cotrimoxazol es uno de los antibióticos que inducen la formación de *SCVs* en *S. aureus*. (Kahl, 1998 Sadowska, 2002). Las *SCVs* pueden ser identificadas con gentamicina tanto in vitro como in vivo (von Eiff, 2006), esto también se ha observado en pacientes con osteomielitis después de ser tratados con este antibiótico. (von Eiff, 1997). Un resultado importante de nuestros resultados es que nuestros pacientes nunca recibieron terapias con gentamicina, ni tópica ni sistémica. Ya que como se sabe y de acuerdo a los estudios reportados por diferentes investigadores la gentamicina induce la formación de *SCVs* en *S. aureus* (von Eiff, 1998).

Pocos casos se han reportado en la literatura a cerca de infecciones por *SCVs-MRSA*. (Sadowska, 2002; Melter, 2010) En los casos que estudiamos en este trabajo podemos añadir que el espectro de persistencia y recurrencia de las infecciones asociadas a *MRSA-SCVs*, podemos destacar que estas *SCVs* podrían jugar un papel importante en las infecciones en el pie diabético en este tipo de pacientes. (Proctor, 2006) Además, se ha asociado a *S. aureus-SCVs* con infecciones recurrentes y persistentes por largo tiempo, conduciendo a una respuesta ineficaz al tratamiento antimicrobiano, como en el caso de los pacientes con fibrosis quística, infecciones pulmonares, abscesos, osteomielitis crónica y en nuestro pacientes con úlceras en pie diabético, quienes tienen una terapia antimicrobiana prolongada. Esto favorece que *S. aureus* desarrolle una forma para sobrevivir al estrés en que se encuentra desarrollando un fenotipo intracelular como las *SCVs*. Este fenotipo es difícil de erradicar en estos pacientes diabéticos con úlceras infectadas en el pie diabético, ya que los antibióticos que se utilizan comúnmente no penetran en estos sitios. La localización intracelular protege a *S. aureus-SCVs* de las defensas del hospedero, además de ayudar a resistir a los antibióticos. (Zimmerli, 2004).

## Conclusiones

Las infecciones del pie diabético son comunes, complejas y costosas. Además, del gran número de amputaciones, estas infecciones constituyen un

problema de salud pública, en la mayoría de los casos no se realiza un diagnóstico y un tratamiento eficaz.

Por lo que, es necesario tener un conocimiento detallado de los principales patógenos que infectan a los pacientes con úlceras infectadas, así como la susceptibilidad a los antimicrobianos, para facilitar el desarrollo efectivo de estrategias para combatir el problema que crece cada día en especial los MRSA. Los laboratorios clínicos deberían tener conocimiento acerca de este tipo de microorganismos en particular de *S. aureus-SCVs*, en muestras de pacientes que han llevado un tratamiento prolongado, especialmente si las infecciones son persistentes o recurrentes como en nuestros pacientes con úlceras infectadas en pie diabético por largo tiempo. Las cepas de *S. aureus-SCVs* por lo general no son identificadas en estos pacientes y se toman como contaminantes debido a que los análisis se realizan en sistemas automatizados usados ampliamente para la detección de *S.aureus*. Esto puede deberse a los periodos cortos de incubación por estos sistemas y por los bajos niveles que tienen de discriminación.

## Referencias

### Artículos

- Arana, V.J. (2003). Fisiopatología de las complicaciones vasculares del pie diabético. *Gac Med Mex*, 139, 255-262
- Boulton, A.J., Kirner, R.S., Vileikyte, L. (2004). Clinical practice: neurophatic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med*, 35, 48-55
- Boulton, A.J., Vileikyte, L., Ragsmarson-Tennval, G., Apelquist, J. (2005). The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*, 366, 1719-1724.
- Cervantes-García, E., García-Gonzalez, R., Salazar-Schettino, P.M. (2014). Características Generales de *Staphylococcus aureus*. *Rev Latin Patol Clin Med Lab*, 61,00-00
- Cervantes-García, E., y Salazar-Schettino P.M. (2017). Clinical and surgical characteristics of infected diabetic foot ulcers in a tertiary hospital of Mexico. *Diabetic Foot Ankle*,8(1), 1367210. <https://doi.org/10.1080/2000625X.2017.1367210>
- Cervantes-García, E., García-Gonzalez, R., Reyes-Torres, A., Resendiz-Albor, A., Salazar-Schettino, P.M. Staphylococcus aureus small colony variants in

- diabetic foot infections. *Diabet Foot Ankle*. 2015 Mar 17;6: 26431. <https://doi.org/10.3402/dfa.v6.26431>. eCollection 2015.
- Chang, S., Sievert, D.M., Hageman, J.C., Mathew, L., Boulton, A.J., Tenover, F.C. (2003). Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. *N Engl J Med*, 348, 1342-1347. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa025025>
- Escobedo de la Peña, J., Buitron-Granados, L.V., Ramirez Martinez, J.C., Chavira Mejía, R. (2011). Diabetes en México. Estudio CARMELA. *Cir Cir*, 79, 424-431
- Estrella Cervantes-García., Rafael, García-González., Paz. Maria, Salazar-Schettino. (2014). Importancia de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente intrahospitalario y adquirido en la comunidad. *Rev Latin Patol Clin Med Lab*, 61,196-204.
- Estrella, Cervantes-García., Rafael. García-Gonzalez., Paz. Maria, Salazar, Schettino. (2015). Infections of Diabetic Foot Ulcers With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Low Extrem Wounds*. 14(1):44-9. <https://doi.org/10.1177/1534734614564053>
- Howden, B.P., Davis, J.K., Johnson, P.D.R., Stinear, T.P., Grayson, M.L. (2010). Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection and clinical implications. *Clin Microbiol Rev*, 23, 99-139. <https://doi.org/10.1128/CMR.00042-09>
- Kahl, B., Herrmann, M., Everding, A.S., Koch, H.G., Becker, K., Harms, E. (1998). Persistent infection with small colony variant strains of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis*, 177,1023-9. <https://doi.org/10.1086/515238>
- Loss, G., Simoes, P, M., Valour, F, Cortès, F.M., Gonzafa, L., Bergot, M.(2019). *Staphylococcus aureus* Small Colony Variants (SCVs): News From a Chronic Prosthetic Joint Infection. *Front Cell Infect Microbiol*, 22,9:363. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00363>.
- Melter, O., Radojevic, B. (2010). Small colony variants of *Staphylococcus aureus*-review. *Folia Microbiol*,55(6),548-58. <https://doi.org/10.1007/s12223-010-0089-3>
- Proctor, R.A., von Eiff, C., Kahl, B.C., Becker, K., McNamara, P, Herrmann, M. (2006). Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat Rev Microbiol*, 4,295-305. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1384>

- Sadowska, B., Bonar, A., von, Eiff, C., Proctor, R.A., Chmiela, M., Rudnicka, W. (2002). Characteristics of *Staphylococcus aureus*, isolated from airways of cystic fibrosis patients, and their small colony variants. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 32,191–7. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2002.tb00553.x>
- Shaw, J.E., Sicree, R.A., Zimmet, P.Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2020 and 2030. *Diabet Res and Clin Prac*, 87, 4-14.
- von Eiff C, Arciola, CR., Montanaro L. Becker, K., Campoccia, D. (2006). Emerging Staphylococcus species as new pathogens in implant infections. *Int J Artif Organs*, 29(4),360-7.
- von Eiff C., Bettin, D., Proctor, R.A., Rolauuffs, B., Lindner, N., Winkelmann, W., Peters, G. (1997). Recovery of small colony variants of Staphylococcus aureus following gentamicin bead placement for osteomyelitis. *Clin Infect Dis*, 25(5),1250-1.
- von Eiff, C., Lindner, N., Proctor, R.A., Winkelmann, W., Peters, G., Lindner, N.(1998). [Development of gentamicin-resistant Small Colony Variants of S. aureus after implantation of gentamicin chains in osteomyelitis as a possible cause of recurrence]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 136(3),268-71.
- Wild, S., Rogelic, G, Green, A..Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030.(2004). *Diabetes Care*, 27,1047–8.
- Zimmerli, W., Trampuz, A., Ochsner, PE. (2004). Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*, 351(16),1645-54.

## Libros

- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; approved standard*. 10th ed. Wayne, PA: (CLSI); 2011, pp.M100-S117



## IV. EL SEXO Y EL GÉNERO EN LA SALUD MENTAL



# Capítulo 16

## Neuroprotección ante daño por excitotoxicidad en el cerebro parental

*Julio Reyes-Mendoza • Ilektra Anagnostou • César Solís • Teresa Morales*

Correo-e (e-mail) marter@unam.mx, tere5morales@gmail.com

**Resumen:** El cerebro de la hembra de los mamíferos tiene una increíble capacidad de recibir y procesar señales químicas y sensoriales para responder y adaptarse a las demandas de la reproducción. Para contender con estas demandas, la hembra debe adaptarse de manera rápida y precisa a la nueva demanda que le impone el cuidado y alimentación de sus crías.

Estudios experimentales en animales de laboratorio han mostrado que la maternidad lleva implícita una serie de adaptaciones en la fisiología materna, incluyendo importantes cambios en la morfología y la función cerebral. Dentro de estos cambios se ubica la resistencia a toxinas como el ácido kaínico, donde la prolactina tiene un primordial papel neuroprotector. Usando el modelo experimental de epilepsia del lóbulo temporal hemos demostrado que el hipocampo de roedores parentales es resistente al efecto deletéreo del ácido kaínico y que la hormona prolactina disminuye el daño celular del hipocampo y atenúa las manifestaciones conductuales de la actividad epiléptica causados por dicha neurotoxina.

El conocimiento de las respuestas adaptativas en el cerebro de las hembras, particularmente de la fisiología y patología de diferentes estados del ciclo reproductivo, contribuye con el entendimiento de la participación de las hormonas en procesos de neuroplasticidad cerebral y enfatiza la importancia de los estudios en salud femenina que frecuentemente es ignorada en la investigación. La presente revisión se enfoca en los estudios de nuestro laboratorio que han demostrado que la lactancia y la prolactina protegen al cerebro de la rata hembra contra daño por excitotoxicidad.



**Palabras clave:** Maternidad, prolactina, hipocampo, kainato, neuroprotección, lactancia

**Abstract:** The brain of the female has an incredible capacity to take in and process chemical and sensory signals to adapt and respond to the demands of reproduction. In this sense, the female, who previously had to care for herself only, must rapidly adapt to the new demands of caring and feeding her offspring.

Experimental studies in laboratory animals have shown different adaptations of female physiology implicit in motherhood, including changes in brain morphology and function. One such acquisition is the resistance of the mother's brain during lactation against excitotoxins such as kainic acid, in which prolactin has an important protective role. By using an experimental model of temporal-lobe epilepsy and the detection of cell death and gliosis, we have shown that the hippocampus of parental rodents is resistant to neurotoxins. Also, we have demonstrated that prolactin hormone diminishes hippocampal cell damage and behavioral seizure manifestations caused by the neurotoxin.

Knowledge of adaptive responses in the brain of females, particularly from physiology to pathology of the different reproductive stages, contributes to understand how hormones influence brain neuroplasticity as too often women's health is ignored in research. Here, we review studies showing that lactation and prolactin hormone protect the brain of the female rat against the damaging action of excitotoxicity.

**Keywords:** Motherhood, prolactin, hippocampus, kainic acid, neuroprotection, lactation

**Abreviaciones** ADN= Ácido desoxirribonucleico, Bax= proteína proapoptótica, Bcl2= proteína antiapoptótica, CA= Area del hipocampo, DG= giro dentado del hipocampo (Pssi), GFAP= Proteína ácida fibrilar glial (Pssi), KA= Ácido kaínico (Pssi), NeuN= Proteína de unión al hexaribonucleótido-3, Pssi= Por sus siglas en inglés, RNS= Sustancias reactivas a nitrógeno (Pssi), ROS= Sustancias reactivas a oxígeno (Pssi) , SNC= Sistema nervioso central, TUNEL= Marcado de final de corte de dUTP de Terminal deoxinucleotidil transferasa AMPA/kainato=Receptor de ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico/kainato WAG/Rij = Ratas Wistar albinas Glaxo/Rijswijk WAG/Rij.

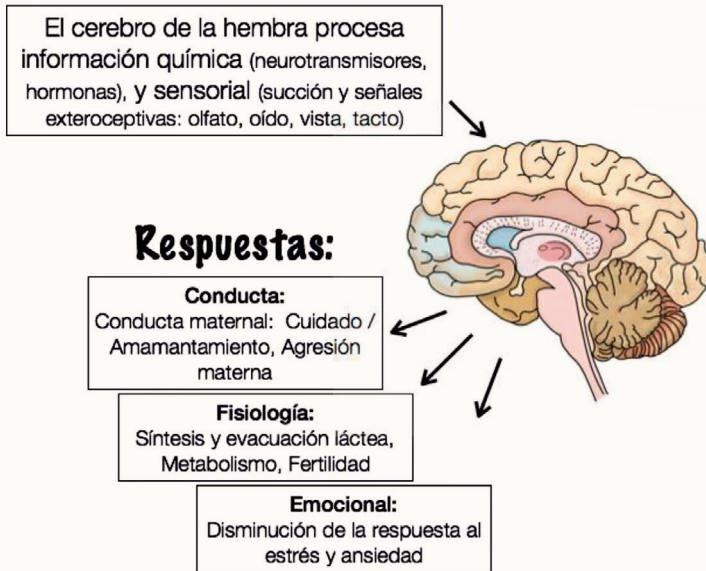
## Introducción

La lactancia es una función característica de los mamíferos que es crucial para la supervivencia de la progenie, ya que los recién nacidos dependen totalmente de la alimentación y cuidado proporcionado por la madre. En conjunto, la experiencia reproductiva que comprende la fecundación, el embarazo y la lactancia, impone una serie de cambios fundamentales en la fisiología materna entre los que se incluyen cambios al sistema nervioso central (SNC). Por ejemplo: en términos adaptativos, el cerebro de la hembra evoluciona para ser un sustrato en el que se evalúa de forma rápida y eficiente el estado interno de la madre, el medio ambiente externo, así como el estado y las necesidades de las crías, además de las exigencias de una conducta o respuesta rápida o lenta (Kinsley *et al.*, 2008). Por ello, se considera que la neuroplasticidad durante la maternidad es representativa de las capacidades del SNC femenino y resulta de importantes cambios hormonales y de otras sustancias neuroquímicas (Kinsley *et al.*, 2011). Entre los cambios hormonales, se presentan modificaciones en el balance de hormonas esteroides como estrógenos, progesterona y corticosterona, así como prolactina y oxitocina, entre otras (Neville *et al.*, 2002); y a su vez, estas hormonas tienen acciones sobre el SNC afectando su funcionamiento.

Durante el embarazo y la lactancia, el cerebro de la hembra pasa por una reorganización anatómica-funcional por lo que se le ha considerado como un modelo natural de plasticidad morfológica, neuroquímica y funcional del SNC (Figura 1). Este modelo ha sido empleado en diversos estudios que han mostrado que diferentes áreas cerebrales se modifican por la experiencia reproductiva.

Así, se ha determinado que existen cambios en la fisiología del sistema neuroendocrino-hipotalámico asociadas con la respuesta al estrés (Torner y Neumann, 2002), la regulación metabólica y la ingesta, y la conducta maternal (Bridges, 2008; Numan y Woodside, 2010). Una de las áreas cerebrales donde recientemente se han estudiado cambios asociados con la maternidad es el hipocampo, en el cual se ha reportado una disminución de la tasa de neurogénesis (Furuta y Bridges, 2010; Leuner *et al.*, 2007) y el aumento en la densidad de espinas dendríticas en el área CA1 del hipocampo de la rata (Kinsley *et al.*, 2006; Pawluski y Galea, 2006).

Paralelamente con esta reorganización morfológica del hipocampo, se ha observado la potenciación de las funciones cognitivas de aprendizaje espacial y memoria, así como una disminución de marcadores de envejecimiento neuronal en ratas madres lactantes (Gatewood *et al.*, 2005). Además, estudios recientes han reportado que algunos de estos cambios que ocurren al cerebro de la hembra, tienen consecuencias a corto y a largo plazo (Kinsley *et al.*, 2005; Woodside, 2006). En este contexto se ubican los reportes de nuestro grupo de investigación, en los cuales hemos documentado que el hipocampo de la rata madre lactante es más resistente al efecto deletéreo de una lesión cerebral, específicamente inducida por ácido kaínico (KA, por sus siglas en inglés) en comparación con el de ratas vírgenes (Cabrera *et al.*, 2009, 2013; Morales, 2011; Vanoye-Carlo *et al.*, 2008, 2009). Por todo lo anterior, el cerebro de hembras lactantes representa un modelo natural para el estudio de la neuroprotección y sus mecanismos relacionados.



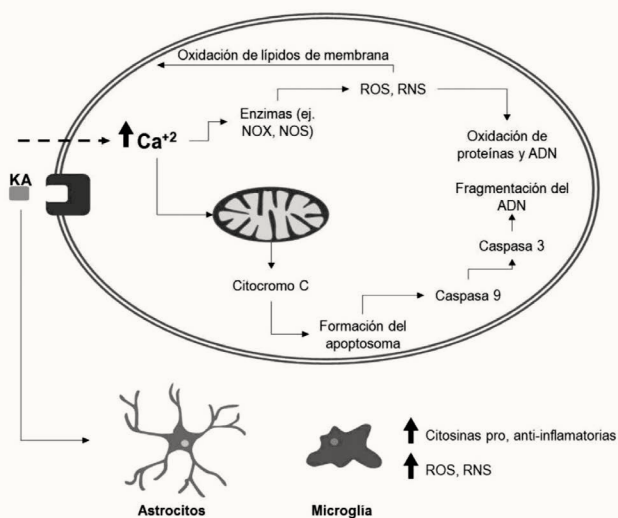
**Figura 1.** Durante la lactancia, el cerebro de la hembra recibe señales químicas como los neurotransmisores y las hormonas, así como señales externas (succión y señales exteroceptivas). El cerebro integra esta información y genera respuestas adaptativas en tres categorías: conducta, fisiología, y emociones. Por ello, el cerebro de la hembra es considerado un modelo natural de neuroplasticidad.

## Administración de ácido kaínico (KA) como un modelo de daño cerebral

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central, y participa en distintos fenómenos como plasticidad sináptica, procesos de aprendizaje y memoria, entre otros (Arundine y Tymianski, 2003; Lerma *et al.*, 1997). Sin embargo, las modificaciones en el balance de esta molécula pueden derivar en patologías del SNC, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la epilepsia, la esclerosis amiotrófica lateral, y la muerte celular observada tras un episodio de hipoxia-isquemia (Anborgh *et al.*, 2005; Hynd *et al.*, 2004).

Un agonista glutamatérgico que es ampliamente usado en investigación biomédica es el KA, el cual es empleado en modelos experimentales de

degeneración neuronal por daño excitotóxico así como de inducción de crisis epilépticas. Este agonista glutamatérgico es capaz de sobre-activar receptores tipo AMPA/kainato desencadenando una cascada de señalización relativamente compleja (Figura 2). Una vez que el KA interacciona con su receptor se genera una entrada masiva del ion calcio al interior de la célula, sobrepasando los mecanismos homeostáticos involucrados en el balance de dicho ion. Lo anterior trae como consecuencia la activación de diversas proteínas involucradas en la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS y RNS, respectivamente). Las ROS y RNS pueden dañar proteínas del citoesqueleto así como otras estructuras tales como la membrana celular al oxidar los lípidos incluidos en ella (Manev *et al.*, 2004; Ben-Ari y Cossart, 2000). La entrada masiva de calcio también trae como consecuencia la activación de otras enzimas, entre ellas fosfolipasas, endonucleasas y proteasas (Manev *et al.*, 2004). En suma, estas enzimas dañan estructuras celulares como el citoesqueleto, la membrana celular y mitocondrial y al ADN, llevando a las neuronas a apoptosis o necrosis.



**Figura 2.** Mecanismo de acción del ácido kaínico. Descripción en el texto. KA: ácido kaínico, ROS: sustancias reactivas de oxígeno, RNS: sustancias reactivas de nitrógeno.

## Resistencia a excitotoxinas durante la lactancia.

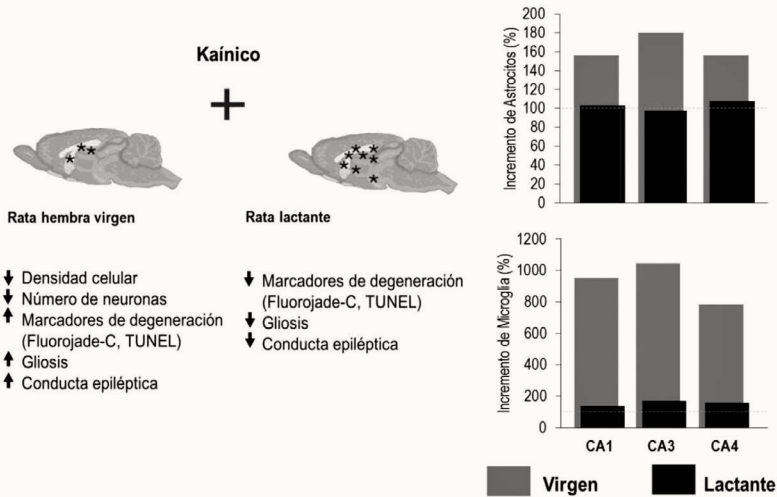
Los efectos deletéreos del KA en el sistema nervioso central han sido ampliamente estudiados tanto en diferentes modelos experimentales *in vivo* e *in vitro*, especialmente en el hipocampo, ya que esta estructura ha demostrado ser particularmente sensible al daño inducido por el KA debido a la abundante localización de receptores glutamatérgicos que presenta (Ben-Ari y Cossart, 2000; Choi, 1992; Frerking y Nicoll, 2000). Como consideración ética del manejo de animales en protocolos de daño del sistema nervioso central, se debe revisar frecuentemente a los animales en experimentación, proporcionar medidas que eviten o disminuyan su dolor y evitar el sufrimiento. Los protocolos experimentales deben estar sancionados por un Comité de Bioética de la institución donde se realicen los estudios.

Los aminoácidos excitadores y sus agonistas han sido utilizados como herramientas para el estudio de la actividad neuronal durante el embarazo y la lactancia en ratas (Abbud *et al.*, 1994). Por ejemplo, se ha demostrado que en ratas gestantes existe una disminución en la frecuencia de convulsiones espontáneas recurrentes debidas a lesiones del hipocampo por KA (Berzagli *et al.*, 1987). Por otro lado, se ha determinado que en esta etapa reproductiva se reduce la unión de glutamato y KA a sus receptores (Standley, 1999). Además, durante la lactancia existe un déficit en la inducción de c-fos en la corteza cerebral y el hipocampo ante una dosis aguda de N-methyl-D,L-aspartato (Abbud *et al.*, 1994). Por lo tanto, la disminución de la respuesta funcional de los receptores de glutamato durante el embarazo (Standley, 1999) y la lactancia, puede indicar una disminución en la excitabilidad de neuronas sensibles a señales glutamatérgicas. Estudios clínicos en mujeres han demostrado que cambios en el nivel circulante de hormonas ováricas durante el ciclo menstrual, el embarazo y la lactancia pueden alterar la frecuencia y severidad de las convulsiones sufridas en un evento epiléptico (Morrell, 1999).

Reportes de nuestro grupo han mostrado que la lactancia previene la muerte neuronal inducida por KA en el hipocampo (áreas CA1, CA3 y giro dentado), comparado con ratas vírgenes en fase de diestro del ciclo estral. En estas últimas existe una disminución en la densidad celular de aproximadamente 50%, mientras que en las ratas lactantes no se observa una

disminución significativa en el número de neuronas (10-20% de pérdida) (Vanoye-Carlo *et al.*, 2008). Estos estudios incluyeron diferentes métodos de análisis para evaluar la neurodegeneración como la inmunohistoquímica para: NeuN, caspasa-3 activa, Bcl2, detección de neurodegeneración por Fluoro-Jade C, y apoptosis por el método de TUNEL. Independientemente del método empleado, se determinó que durante la fase de diestro, el tratamiento con KA induce una pérdida neuronal significativa y una elevación en los indicadores de daño y de neurodegeneración en el hipocampo dorsal, a diferencia de las ratas lactantes donde no hubo evidencia significativa de degeneración celular (Figura 3). Asimismo, las observaciones conductuales de las crisis tónico-clónicas típicamente ocasionadas por la inyección de KA, mostraron que la progresión de éstas fue mayor en las ratas en diestro (fases 4 a 5) que en las ratas lactantes, las cuales solo llegaron a las fases iniciales de acuerdo con la escala de Zhang (Vanoye-Carlo *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 1997). Lo anterior sugiere que la lactancia es una situación fisiológica que permite a la madre resistir al efecto nocivo inducido por el KA en el hipocampo. Esta protección presente en la rata lactante puede observarse con la administración sistémica o intracerebral de KA, a corto (24 h) o largo (72 h) plazo, y persiste por al menos 48 h aún después del destete (Cabrera *et al.*, 2009, 2013; Morales, 2011; Vanoye-Carlo *et al.*, 2008).

Además, en el hipocampo de ratas lactantes se observa una atenuación de la respuesta neuroinflamatoria ante la lesión con KA, en comparación con ratas vírgenes. En el estudio donde analizamos la respuesta glial en el cerebro de ratas vírgenes y lactantes, encontramos que la inyección intracerebral del KA provocó una clara activación astrocítica y microglial (medidas por la detección inmunohistoquímica de la proteína glial fibrilar, GFAP y de la molécula adaptadora ionizante de unión al calcio 1, Iba-1, respectivamente), en el hipocampo de las ratas vírgenes, mientras que no se observó dicha activación en las ratas lactantes (Cabrera *et al.*, 2013) (Figura 3). Un hallazgo interesante fue el aumento del número de células positivas para GFAP en el giro dentado de las ratas lactantes en condiciones basales, lo cual sugiere una plasticidad morfológica del giro dentado durante esta fase reproductiva.



**Figura 3.** Durante la lactancia, el hipocampo de la madre es más resistente al daño celular inducido por el kainato, en comparación con la rata virgen. El cerebro de la rata virgen en fase de diestro es sensible a la excitotoxicidad del ácido kaínico como lo muestran varios marcadores de daño y respuesta inflamatoria, mientras que la lactancia protege el cerebro de la madre (rata lactante). En las gráficas se muestra la respuesta astrocítica y microglial (en porcentaje de aumento) inducida por el tratamiento con KA, en comparación con animales vírgenes o lactantes que recibieron solución salina (Cabrera *et al.*, 2013; Reyes-Mendoza *et al.*, 2016).

Por otra parte, la neuroprotección conferida por la lactancia se extiende a modificaciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Solís y Morales (2019) mostraron que trazadores como los dextranos se extravasaban ante una lesión con KA en el hipocampo y en la corteza cerebral de ratas vírgenes, mientras que en ratas lactantes solamente se detecta una ligera extravasación en la corteza cerebral pero no en el hipocampo. Esta modificación en la permeabilidad en el hipocampo fue independiente de la expresión de las proteínas de la barrera hematoencefálica ya que tanto en ratas lactantes como vírgenes se detectó una disminución de claudina-5 y ocludina inducida por la lesión, mientras que zona occludens-1 no se modificó. En dicho trabajo concluimos que la disminución del efecto deletéreo inducido por KA durante la lactancia se extiende al funcionamiento



de la unidad neurovascular que regula la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Solís y Morales, 2019).

Los mecanismos por los que el fenómeno de neuroprotección del cerebro de la madre se presenta durante la lactancia se desconocen, pero sin duda las hormonas ováricas y la prolactina tienen un papel importante en este proceso. Por ejemplo, se ha estudiado ampliamente al papel de los estrógenos y progesterona en la protección de las neuronas del hipocampo (Azcoitia *et al.*, 2002; Ciriza *et al.*, 2004; Hoffman *et al.*, 2003). Además, se sabe que el estradiol, la progesterona y sus metabolitos como la alopregnenolona, pueden modificar la excitabilidad neuronal en diversas regiones cerebrales como el cerebelo, la corteza cerebral y las células piramidales de CA1 en el hipocampo (Azcoitia *et al.*, 2002; Ciriza *et al.*, 2004). Por otro lado, estudios que han utilizado el modelo de la pilocarpina o de crisis audiogénicas, sobre la inducción de convulsiones en ratas han encontrado que hay un aumento en el nivel circulante de la prolactina post-ictus y han propuesto que la prolactina modula la actividad convulsiva durante la lactancia (Doretto *et al.*, 2003). Este hallazgo ha sido confirmado en ratas Wistar albinas Glaxo Rijswijk que son usadas como un modelo de epilepsia por ausencia y cuyos episodios de epilepsia no interfieren con la crianza (Kovacs *et al.*, 2017). Cuando estas ratas maternas fueron reunidas con sus crías para un período de amamantamiento, se observó el aumento de actividad epiléptica; y la misma estimulación dada por la succión elevó los niveles circulantes de prolactina. Al aplicarla por vía intracerebral, estos autores encontraron que la prolactina disminuyó la actividad epiléptica y propusieron que la prolactina puede proveer alguna protección ante el aumento de las crisis epilépticas generadas por la succión en este modelo (Kovacs *et al.*, 2017).

## Efecto protector de la prolactina ante daño por excitotoxicidad

La prolactina es una hormona hipofisaria que estimula la secreción de leche en la glándula mamaria. En el SNC está involucrada en diferentes procesos, los cuales incluyen acciones conductuales y neurales, tales como

la conducta maternal (Bole-Feysot *et al.*, 1998; Goffin *et al.*, 2002; Grattan y Kokay, 2008), así como acciones ansiolíticas y neuroprotectoras (Tejadilla *et al.*, 2010; Torner y Neumann, 2002; Torner *et al.*, 2009). La prolactina aumenta en el SNC en respuesta a la succión, además su expresión en neuronas hipotalámicas así como la presencia de su receptor (Barowska y Morrell, 1997) están aumentadas en animales gestantes y lactantes (Torner y Neumann, 2002).

Esta hormona es liberada a la circulación sistémica en respuesta a crisis epilépticas y tratamientos a largo plazo con prolactina modulan dichas crisis (Doreto *et al.*, 2003). También, se ha observado que la acción excitadora del N-Methyl-D-aspartato (NMDA) sobre la liberación de prolactina en ratas hembra y machos, se modifica en ratas lactantes cuyo nivel circulante de esta hormona es alto, sugiriendo una alteración de la respuesta inducida por agonistas del glutamato cuando los niveles de prolactina son altos (Nagy *et al.*, 2005; Pohl *et al.*, 1989). Estudios de nuestro grupo han mostrado que la administración crónica de prolactina, por vía sistémica o intracerebral, disminuye el daño excitotóxico inducido por el KA en el hipocampo de ratas hembra y reduce la progresión de crisis epilépticas causadas por la toxina (Morales *et al.*, 2014; Tejadilla *et al.*, 2010). El tratamiento con prolactina aplicada después de la lesión con KA contrarresta la pérdida neuronal y la respuesta astrocítica en el área CA1 del hipocampo y disminuye el déficit cognitivo, inducido por la lesión, como se demostró en la prueba de reconocimiento de objetos (Reyes-Mendoza y Morales, 2015).

En relación con posibles mecanismos de acción de esta hormona, se sabe que la prolactina tiene acciones esteroideogénicas en el ovario (Armstrong *et al.*, 1975), modifica la función adrenal, aumenta la liberación de corticosterona y progesterona inducida por el estrés, (Jaroenporn *et al.*, 2007), entre otras. Dada esta acción luteotrófica de la prolactina, un posible mecanismo de su efecto neuroprotector es por medio de la promoción de la síntesis de progesterona, de la cual se conocen ampliamente sus acciones protectoras en el SNC (Sayeed and Stein, 2009). Sin embargo, la acción protectora de la prolactina ha sido observada en el hipocampo de ratas hembra ovariectomizadas cuyo nivel circulante de progesterona es indetectable.

Existe evidencia de que la prolactina tiene acciones neuro-esteroideogénicas en el cerebro de la salamandra, al aumentar la síntesis de 7-hidroxipregnenolona (Haraguchi *et al.*, 2010), sugiriendo con ello que puede ejercer acciones protectoras por medio de la producción local de neuroesteroides capaces de modular la actividad excitatoria (Veiga *et al.*, 2004). Otros mecanismos posibles para explicar la acción neuroprotectora de la prolactina incluyen cambios en neurotransmisión glutamatérgica (Vergara *et al.*, 2016; Rivero-Segura *et al.*, 2017, 2019), efectos antiapoptóticos, y la regulación de la expresión de factores tróficos en parte relacionados con la respuesta inflamatoria (Anagnostou *et al.*, 2018).

Finalmente, se sabe que la prolactina tiene acciones protectoras en el hipocampo cuando el sujeto es sometido a estrés crónico promoviendo la neurogénesis en el hipocampo (Torner *et al.*, 2009) y la administración crónica intracerebral de prolactina bloquea la activación neuronal inducida por estrés y se ha sugerido que modula la entrada de estímulos al hipocampo (Donner *et al.*, 2007). También, esta hormona tiene acciones antiapoptóticas en otros modelos (Krishnan *et al.*, 2003) en parte aumentando la expresión de la proteína antiapoptótica Bcl2 y disminuyendo la proteína proapoptótica Bax.

Ante un daño en el hipotálamo de la rata, la prolactina aumenta localmente (DeVito *et al.*, 1995), y sus niveles circulantes aumentan durante la fase aguda de una lesión traumática (Chiolo *et al.*, 1988; Agha *et al.*, 2004). Se ha reportado que el receptor puede mediar su efecto protector en neuronas *in vitro* (Vergara *et al.*, 2016) y se ha propuesto que parte de esta acción protectora pueda estar mediada por las células de la glía (Anagnostou *et al.*, 2018). En el modelo de hipoxia/isquemia, la prolactina tiene acciones gliotróficas, indicando un importante papel de esta hormona en la recuperación del tejido lesionado por medio de la respuesta glial. Modersheim *et al.* (2007), reportaron un aumento de los niveles de prolactina y su receptor en la penumbra de la lesión por hipoxia en la corteza cerebral. La expresión del receptor de prolactina fue colocalizada con GFAP y el tratamiento con la prolactina promovió la viabilidad astrocítica pero no evitó la pérdida neuronal. Además, estos autores encontraron inmunoreactividad a prolactina en microglía reactiva localizada en la región dañada por la hipoxia/isquemia

y propusieron que la prolactina puede actuar como un agente inmunomodulador de las células gliales (Modersheim *et al.*, 2007).

A partir de resultados nuestros y de otros grupos de investigación, se podría concluir que la prolactina puede tener un papel importante en la acción neuroprotectora de la lactancia en el cerebro de ratas hembra. Además, dada la participación de la prolactina como agente neuroprotector o reparador ante lesiones cerebrales, alteraciones hormonales de hiperprolactinemia patológica idiopática o causada por tratamientos con fármacos antagonistas del receptor de dopamina o lo opuesto, tratamientos con agonista dopaminérgicos que anulan la secreción de prolactina, son condiciones que pueden hacer al SNC más vulnerable ante el exceso o falta de esta hormona.

## **Resistencia a excitotoxinas en el hipocampo del macho**

En general, los estudios de neuroprotección por hormonas de la reproducción se ha realizado en individuos del sexo femenino. Sin embargo, para el potencial uso terapéutico de la prolactina, se requiere determinar si los efectos protectores de la prolactina son universales y conocer sus efectos en el SNC de sujetos del sexo masculino, donde al parecer podría tener una acción similar que en hembras, por lo menos en cuanto a la protección de neurogénesis (Törner *et al.*, 2009), la proliferación celular y aspectos de la conducta parental (Mak y Weiss, 2010).

La paternidad se presenta solamente en algunas especies de Mamíferos, sin embargo, representa un ambiente complejo derivado de la exposición del macho a diversas señales externas de la madre y las crías. Se ha reportado que la exposición a un ambiente enriquecido afecta substancialmente la función cerebral aumentando la resistencia ante lesiones hipocampales (Young *et al.*, 1999). Datos de nuestro grupo han mostrado que el macho alojado en la misma jaula que una hembra y sus crías muestran un menor grado de lesión hipocampal por KA que machos vírgenes (Anagnostou *et al.*, 2019). Es importante señalar la importancia de la especie usada en los experimentos ya que este efecto fue observado en ratones

de la cepa CD-1, pero no en ratones de la cepa C57BL/6J. Con respecto al efecto protector del tratamiento con prolactina en individuos de sexo masculino, la lesión por KA tuvo un efecto deletéreo menor en machos tratados previamente con prolactina (Anagnostou *et al.*, 2020) similar a lo observado anteriormente en ratas vírgenes.

## Conclusión

Cuando se habla de los beneficios de la lactancia se piensa en las ventajas que esta función tiene para la alimentación y protección de la progenie de los mamíferos. Sin embargo, además de ser una función primordial, puede considerarse una fase donde ocurren importantes procesos de plasticidad neuronal en el cerebro de la madre, cuyas consecuencias se observan a corto y a largo plazo. En general, las adaptaciones del cerebro femenino durante la reproducción son al mismo tiempo sutiles y dramáticas, aparentemente por una razón: reducir el costo/beneficio requerido para una reproducción exitosa (Kinsley *et al.*, 2011). El cerebro de la madre es un ejemplo de cambio y adaptabilidad en favor de una reproducción exitosa, que la preparan para las múltiples tareas de la maternidad y la supervivencia.

De esta manera, los cambios particulares de plasticidad neuronal observados durante la maternidad, incluyendo la lactancia, no sólo promueven el desarrollo del comportamiento maternal y adaptaciones neuroendocrinas, sino que también inducen cambios celulares que pueden verse reflejados en las capacidades cognitivas. El hecho de que durante la lactancia se disminuye el daño excitotóxico en el hipocampo de la madre y que esta protección permanece unos días después del destete, indica que la remodelación cerebral durante este periodo es muy importante, sobre todo porque algunos de estos cambios morfológicos y funcionales persisten en el tiempo. Además, este fenómeno de protección dado por la experiencia reproductiva se puede extender al padre.

Por otro lado, se propone que la prolactina tiene un importante papel en la neuroprotección durante la lactancia, ya que la exposición crónica a esta hormona disminuye el daño por inducido por KA en el hipocampo de la rata. También, el tratamiento con prolactina a roedores vírgenes de sexo femenino

o masculino ha mostrado ser eficaz disminuyendo las consecuencias deletéreas de la lesión por excitotoxicidad. Estos estudios sobre las consecuencias de la maternidad y paternidad, así como de los efectos de la prolactina en individuos de sexo femenino o masculino ante una lesión cerebral, destacan la importancia de estudios en salud con perspectiva de género.

En síntesis, el complejo proceso de remodelación cerebral dado por la experiencia reproductiva y en particular durante la lactancia, no solo protege al cerebro de la hembra contra la excitotoxicidad, sino que, le permiten mejorar sus estrategias de supervivencia propia y de sus crías, facilitando las habilidades y conductas que finalmente posibilitan la supervivencia de la especie y que han favorecido el éxito evolutivo de los mamíferos (McClellan *et al.*, 2008).

## Agradecimientos

Los resultados de nuestro grupo descritos en esta revisión fueron apoyados con fondos del UNAM-DGAPA-PAPIIT IN202315, IN204718, y CONACyT 128090 y A1S8948. JRM, IA y CS cursaron el Doctorado en Ciencias Biomédicas de la UNAM con beca del CONACyT. Agradecemos a la Dra. Dorothy Pless por la revisión del resumen en inglés y a la Lic. Guadalupe Calderón por el diseño gráfico de las figuras.

## Referencias

- Abbud R, Hoffman GE, Smith MS. (1994). Lactation-induced deficits in NMDA receptor-mediated cortical and hippocampal activation: changes in NMDA receptor gene expression and brainstem activation. *Brain Res Mol Brain Res*, 25(3-4):323-332.
- Agha A, Rogers B, Mylotte D, Taleb F, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. (2004). Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol*, 60:584-591. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02023.x>
- Anagnostou I, Reyes-Mendoza J, Morales T. (2018). Glial cells as mediators of protective actions of prolactin (PRL) in the CNS. *Gen Comp Endocrinol*, 265:106-110. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2018.01.024>.

- Anagnostou I, Morales T. (2019). Fatherhood diminishes hippocampal damaging action of excitotoxic lesioning in mice. *Journal of Neuroendocrinology* 31(10):1-12. <https://doi.org/10.1111/jne.12783>.
- Anagnostou I, Muñoz-Mayorga D, Morales T. (2020). Prolactin neuroprotective action against excitotoxic insult in the hippocampus of male mice. *Peptides*, 135:170425. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170425>.
- Anborgh PH, Godin C, Pampillo M, Dhami GK, Dale LB, Cregan SP, Truant R, Ferguson SS. (2005). Inhibition of metabotropic glutamate receptor signaling by the huntingtin-binding protein optineurin. *J Biol Chem*, 280(41):34840-34848. <https://doi.org/10.1074/jbc.M504508200>
- Armstrong DT, Kraemer MA, Hixon JE. (1975). Metabolism of progesterone by rat ovarian tissue: influence of pregnant mare serum gonadotropin and prolactin. *Biol Reprod*, 12:599-608.
- Arundine M, Tymianski M. (2003). Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity. *Cell Calcium*, 34(4-5):325-337.
- Azcoitia I, Santos-Galindo M, Arevalo MA, Garcia-Segura LM. (2010). Role of astroglia in the neuroplastic and neuroprotective actions of estradiol. *Eur J Neurosci*, 32:1995-2002. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07516.x>
- Bakowska JC, Morrell JI. (1997). Atlas of the neurons that express mRNA for the long form of the prolactin receptor in the forebrain of the female rat. *J Comp Neurol*, 386:161-177.
- Ben-Ari Y, Cossart R. (2000). Kainate, a double agent that generates seizures: two decades of progress. *Trends Neurosci*, 23(11):580-587.
- Berzaghi Mda P, Amado D, Cavalheiro EA. (1987). Pregnancy decreases the frequency of spontaneous recurrent seizures in rats with kainic acid lesions of the hippocampus. *Epilepsy Res*, 1(2):142-144.
- Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. (1998). Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev*, 19:225-268. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0334>
- Bridges RS, Ronsheim PM. (1990). Prolactin (PRL) regulation of maternal behavior in rats: bromocriptine treatment delays and PRL promotes the rapid onset of behavior. *Endocrinology*, 126:837-848. <https://doi.org/10.1210/endo-126-2-837>
- Bridges RS (Ed). (2008). *Neurobiology of the Parental Brain*. Elsevier, New York.

- Cabrera V, Cantú D, Ramos E, Vanoye-Carlo A, Cerbón M, Morales T. (2009). Lactation is a natural model of hippocampus neuroprotection against excitotoxicity. *Neurosci Lett*, 461(2):136-139. doi:10.1016/j.neulet.2009.06.017
- Cabrera V, Ramos E, González-Arenas A, Cerbón M, Camacho-Arroyo I, Morales T. (2013). Lactation reduces glial activation induced by excitotoxicity in the rat hippocampus. *Journal of Neuroendocrinology* 25:519-527. doi:10.1111/jne.12028.
- Ciriza I, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. (2004). Reduced progesterone metabolites protect rat hippocampal neurones from kainic acid excitotoxicity in vivo. *J Neuroendocrinol.* 16(1):58-63
- Chiolero R, Lemarchand T, Schutz Y, de Tribolet N, Felber JP, Freeman J, Jéquier E. (1988). Plasma pituitary hormone levels in severe trauma with or without head injury. *J Trauma*, 28:1368-1374.
- Choi, D.W. (1992). Excitotoxic cell death. *J Neurobiol*, 23(9):1261-1276
- DeVito WJ, Stone S, Shamgochian M. (1995). Prolactin induced expression of glial fibrillary acidic protein and tumor necrosis factor-alpha at a wound site in the rat brain. *Mol Cell Endocrinol*, 108:125-130.
- Donner N, Bredewold R, Maloumy R, Neumann ID. (2007). Chronic intracerebral prolactin attenuates neuronal stress circuitries in virgin rats. *Eur J Neurosci*, 25:1804-1814. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05416.x>
- Doretto MC, Oliveira-e-Silva M, Ferreira-Alves DL, Pires SG, Garcia-Cairasco N, Reis AM. (2003). Effect of lactation on the expression of audiogenic seizures: association with plasma prolactin profiles. *Epilepsy Res*, 54:109-121.
- Frerking M, Nicoll RA. (2000). Synaptic kainate receptors. *Curr Opin Neurobiol*, 10(3):342-351.
- Furuta M, Bridges RS. (2005). Gestation-induced cell proliferation in the rat brain. *Brain Res Dev Brain Res*, 156(1):61-66. <https://doi.org/10.1016/j.devbrainres.2005.01.008>
- Gatewood JD, Morgan MD, Eaton M, McNamara IM, Stevens LF, Macbeth AH, Meyer EA, Lomas LM, Kozub FJ, Lambert KG, Kinsley CH. (2005). Motherhood mitigates aging-related decrements in learning and memory and positively affects brain aging in the rat. *Brain Res Bull*, 66(2):91-98. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.03.016>



- Goffin V, Binart N, Touraine P, Kelly PA. (2002). Prolactin: the new biology of an old hormone. *Annual Rev Physiol*, 64:47-67. <https://doi.org/10.1146/annu-rev.physiol.64.081501.131049>
- Grattan DR, Kokay IC. Prolactin: A pleiotropic neuroendocrine hormone. *J Neuroendocrinol* 2008; 20:752-763. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01736.x>
- Haraguchi S, Koyama T, Hasunuma I, Vaudry H, Tsutsui K. (2010). Prolactin increases the synthesis of 7 $\alpha$ -hydroxypregnenolone, a key factor for induction of locomotor activity, in breeding male Newts. *Endocrinology*, 151(5): 2211-2222. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1229>
- Hoffman GE, Moore N, Fiskum G, Murphy AZ. (2003). Ovarian steroid modulation of seizure severity and hippocampal cell death after kainic acid treatment. *Exp Neurol.*, 182(1):124-134.
- Hynd MR, Scott HL, Dodd PR. (2004). Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*, 45(5):583-595. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2004.03.007>
- Jaroenporn S, Nagaoka K, Kasahara C, Ohta R, Watanabe G, Taya K. (2007). Physiological roles of prolactin in the adrenocortical response to acute restraint stress. *Endocr J*, 54:703-711.
- Kinsley CH, Trainer R, Stafisso-Sandoz G, Quadros P, Marcus LK, Hearon C, Meyer EA, Hester N, Morgan M, Kozub FJ, Lambert KG. (2006). Motherhood and the hormones of pregnancy modify concentrations of hippocampal neuronal dendritic spines. *Horm Behav*. 49(2):131-142. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2005.05.017>
- Kinsley CH, Bardi M, Karelina K, Rima B, Christon L, Friedenber J, Griffin G. (2008). Motherhood induces and maintains behavioral and neural plasticity across the lifespan in the rat. *Arch Sex Behav*, 37:43-56. <https://doi.org/10.1007/s10508-007-9277-x>
- Kinsley CH, Amory-Meyer E. (2011). Why the maternal brain? *J Neuroendocrinol*. 23(11):974-983. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02194.x>
- Kovács Z, Lakatos RK, Barna J, Dobolyi Á. (2017). Absence epileptic activity in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rat mothers. *Brain Res*. 1657:368-376. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.01.005>

- Krishnan N, Thellin O, Buckley DJ, Horseman ND, Buckley AR. (2003). Prolactin suppresses glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis in vivo. *Endocrinology*, 144:2102-2110. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0053>
- Lerma J, Morales M, Vicente MA, Herreras O. (1997). Glutamate receptors of the kainate type and synaptic transmission. *Trends Neurosci*, 20(1):9-12.
- Leuner B, Mirescu C, Noiman L, Gould E. (2007). Maternal experience inhibits the production of immature neurons in the hippocampus during the postpartum period through elevations in adrenal steroids. *Hippocampus*. 17(6):434-442. <https://doi.org/10.1002/hipo.20278>
- Mak GK, Weiss S. (2010). Paternal recognition of adult offspring mediated by newly generated CNS neurons. *Nat Neurosci*. 13(6):753-758. <https://doi.org/10.1038/nn.2550>.
- Manev H, Favaron M, Guidotti A, Costa E.(1989). Delayed increase of Ca<sup>2+</sup> influx elicited by glutamate: role in neuronal death. *Mol Pharmacol*, 36(1):106-112.
- McClellan HL, Miller SJ, Hartmann PE. (2008). Evolution of lactation: nutrition v. protection with special reference to five mammalian species. *Nutr Res Rev*, 21:97-116. <https://doi.org/10.1017/S0954422408100749>
- Modersheim TA, Gorba T, Pathipati P, Kokay IC, Grattan DR, Williams CE, Scheepens A. (2007). Prolactin is involved in glial responses following a focal injury to the juvenile rat brain. *Neuroscience*, 145:963-973. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.12.053>
- Morales T. (2011). Recent findings on neuroprotection against excitotoxicity in the hippocampus of female rats. *J Neuroendocrinol*. 2011; 23(11):994-1001. doi:10.1111/j.1365-2826.2011.02141.x.
- Morales T, Lorensen M, Walker AM, Ramos E. (2014). Both prolactin (PRL) and a molecular mimic of phosphorylated PRL, S179D-PRL, protect the hippocampus of female rats against excitotoxicity. *Neuroscience* 258: 211-217. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.11.015.
- Morrell MJ. (1999). Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology*. 53(4 Suppl 1):S42-48.
- Nagy GM, Bodnár I, Bánky Z, Halász B. (2005). Control of prolactin secretion by excitatory amino acids. *Endocrine* 2005; 28:303-308. <https://doi.org/10.1385/ENDO:28:3:303>
- Neville MC, McFadden TB, Forsyth I. (2002). Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 7(1):49-66.

- Numan M, Woodside B. (2010). Maternity: neural mechanisms, motivational processes, and physiological adaptations. *Behav Neurosci.* 124(6):715-741. <https://doi.org/10.1037/a0021548>
- Pawluski JL, Galea LA. (2006). Hippocampal morphology is differentially affected by reproductive experience in the mother. *J Neurobiol*, 66(1):71-81. <https://doi.org/10.1002/neu.20194>
- Pohl CR, Lee LR, Smith MS. (1989). Qualitative changes in luteinizing hormone and prolactin responses to N-methyl-aspartic acid during lactation in the rat. *Endocrinology* 124: 1905-1911. <https://doi.org/10.1210/endo-124-4-1905>
- Reyes-Mendoza J, Morales T. (2016). Post-treatment with prolactin protects hippocampal CA1 neurons of the ovariectomized female rat against kainic acid-induced neurodegeneration. *Neuroscience*, 328:58-68. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.04.030>.
- Rivero-Segura NA, Flores-Soto E, García de la Cadena S, Coronado-Mares I, Gomez-Verjan JC, Ferreira DG, Cabrera-Reyes EA, Lopes LV, Massieu L, Cerbón M. (2017). Prolactin-induced neuroprotection against glutamate excitotoxicity is mediated by the reduction of [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> overload and NF-κB activation. *PLoS One*, 12(5):e0176910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176910>.
- Rivero-Segura NA, Coronado-Mares MI, Rincón-Heredia R, Pérez-Torres I, Montiel T, Pavón N, Cabrera-Reyes EA, Massieu L, Cerbón M. (2019). Prolactin prevents mitochondrial dysfunction induced by glutamate excitotoxicity in hippocampal neurons. *Neurosci Lett.*; 701:58-64. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.02.027>.
- Sayeed I, Stein DG. (2009). Progesterone as a neuroprotective factor in traumatic and ischemic brain injury. *Prog Brain Res.*, 175: 219-237. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(09\)17515-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17515-5)
- Solís CD, Morales T. (2019). Lactation diminishes lesion-induced permeability of tracers into the brain. *Brain Res Bull.* 144:92-100. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.11.020>.
- Standley CA. (1999). N-methyl-D-aspartate receptor binding is altered and seizure potential reduced in pregnant rats. *Brain Res*, 844(1-2):10-9.
- Tejadilla D, Cerbon M, Morales T (2010). Prolactin reduces the damaging effects of excitotoxicity in the dorsal hippocampus of the female rat independently

- of ovarian hormones. *Neuroscience*, 169(3):1178-1185. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.074>
- Torner L, Neumann ID. (2002). The brain prolactin system: involvement in stress response adaptations in lactation. *Stress* 5:249-257. <https://doi.org/10.1080/1025389021000048638>
- Torner L, Karg S, Blume A, Kandasamy M, Kuhn HG, Winkler J, Aigner L, Neumann ID. (2009). Prolactin prevents chronic stress-induced decrease of adult hippocampal neurogenesis and promotes neuronal fate. *J Neurosci*, 29:1826-1833. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3178-08.2009>
- Vanoye-Carlo A, Morales T, Ramos E, Mendoza-Rodriguez A, Cerbón M. (2008). Neuroprotective effects of lactation against kainic acid treatment in the dorsal hippocampus of the rat. *Horm Behav*, 53(1):112-123. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2007.09.004>
- Vanoye-Carlo A, Mendoza-Rodriguez CA, Morales T, Langley E, Cerbón M. (2009). Estrogen receptors increased expression during hippocampal neuroprotection in lactating rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 116(1-2):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.02.015>
- Veiga S, Garcia-Segura LM, Azcoitia I. (2004). The neuroprotective properties of sex steroids and neurosteroids. *Rev Neurol*, 39: 1043.
- Vergara-Castañeda E, Grattan DR, Pasantes-Morales H, Pérez-Domínguez M, Cabrera-Reyes EA, Morales T, Cerbón M. (2016). Prolactin mediates neuroprotection against excitotoxicity in primary cell cultures of hippocampal neurons via its receptor. *Brain Res.*, 1636:193-199. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.02.011>.
- Woodside B. (2006). Morphological plasticity in the maternal brain: comment on Kinsley *et al.*; motherhood and the hormones of pregnancy modify concentrations of hippocampal neuronal dendritic spines. *Horm Behav*, 49(2):129-130. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2005.09.001>
- Young D, Lawlor PA, Leone P, Dragunow M, During MJ. (1999). Environmental enrichment inhibits spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective. *Nat Med.*, 5(4):448-453. <https://doi.org/10.1038/7449>
- Zhang X, Gelowitz DL, Lai CT, Boulton AA, Yu PH. (1997). Gradation of kainic acid-induced rat limbic seizures and expression of hippocampal heat shock protein-70. *Eur J Neurosci.*, 9(4):760-769.

## Capítulo 17

# Estrategias de intervención, antes y durante la enfermedad del Alzheimer en un modelo murino (3xTg-AD)

*Sofía Yolanda Díaz Miranda (Hom: Sofía Díaz Cintra) • Erika María Orta Salazar • Ana Laura Pinedo Vargas • Isaac Vargas Rodríguez • Israel Poblano Páez • Zyanya Gloria Mena Casas • Jesús Mancilla Pérez • Azucena Ruth Aguilar Vázquez • Paola Cristina Bello Medina*

Correo-e (e-mail): yoldi@unam.mx

**Resumen:** Los mecanismos específicos que originan la Enfermedad de Alzheimer (EA), no se conocen dado la complejidad de su etiología. Se postulan múltiples mecanismos fisiopatológicos para explicar el deterioro cognitivo asociado a esta enfermedad, como la toxicidad del péptido beta-amiloide ( $\beta$ A), la hiperfosforilación de la proteína tau, la disfunción colinérgica, la disfunción sináptica, la inflamación secundaria, etc. Además, la EA presenta alteraciones en el comportamiento y deterioro de la capacidad para realizar actividades cotidianas y la incapacidad de consolidar nuevas memorias contextuales (codificadas en el circuito del hipocampo) además de la pérdida en la discriminación olfativa. Hemos estudiado en un modelo de ratón transgénico (3xTg-AD) que posee tres transgenes humanos para la proteína precursora amiloidea y Tau ( $APP_{Swey}$  y  $tau_{p3001}$ ) sobre un mutante *knock-in* para presenilina 1 ( $PS1_{M146V}$ ) y que forma placas de  $\beta$ A; los aspectos conductuales (memoria de tipo espacial y olfativa), relacionados a los cambios anatómicos (neuronales y moleculares) en las estructuras cerebrales que regulan el aprendizaje y la memoria. El 3xTg-AD, además de su viabilidad, permite hacer intervenciones antes y durante el desarrollo de la patología como el uso de quelantes (tetrapéptido), antioxidantes (dieta) y ejercicio. Utilizamos compuestos capaces de quelar iones metálicos para modular la agregación del péptido  $\beta$ A, lo que puede ofrecer una aproximación terapéutica. También la intervención con antioxidantes potentes a largo plazo (antes de la EA) el ejercicio y fármacos como Amylovis-1 (durante la EA), que detienen la formación de las placas  $\beta$ A en la corteza y en el hipocampo (áreas que regulan la memoria) y por

lo tanto el curso de la enfermedad. Estas estrategias pueden prevenir y/o detener los signos patognomónicos asociados a la pérdida de la memoria. Además, hemos encontrado que la disfunción neuronal, glial y las vías que regulan la inflamación en el cerebro tienen un papel importante en las etapas intermedias, lo que permitiría el empleo de intervenciones adecuadas que prevengan las perturbaciones mnémicas observadas en la enfermedad.

**Palabras clave:** Alzheimer, hipocampo, memoria, 3xTg-AD

**Abstract:** The exact mechanisms that cause Alzheimer's disease (AD) are not known due to their complex etiology. Multiple pathophysiological mechanisms were published to explain the result associated with this disease, such as the toxicity of beta-amyloid peptide ( $\beta$ A), hyperphosphorylation of tau protein, cholinergic dysfunction, cognitive damage, synaptic dysfunction, secondary inflammation, etc. In addition, AD presents alterations in behavior, impairment of ability to perform daily activities, and the inability to consolidate new contextual memories (coding and storage in the hippocampus), furthermore loss in olfactory discrimination. We have studied in a transgenic mouse model (3xTg-AD) that expresses the three human proteins (PS1M<sub>146</sub> APP<sub>Swey</sub> tau<sub>p3001</sub>), which forms  $\beta$ A plaques; the behavioral aspects related to the anatomical changes (neuronal and molecular) in the cerebral structures (that regulate the learning of the memory). The 3xTg-AD, in addition to its viability, allows monitoring before and during the development of the pathology such as the use of chelators (tetrapeptide), antioxidants (diet), exercise and treatments such as Amylovis-1 that could retard  $\beta$ A peptide accumulation in cortex and hippocampus, which can offer a therapeutic approach. Also, the intervention with potent antioxidants in the long term (before AD) and exercise (during AD), which stops the formation of  $\beta$ A plaques in the cortex and hippocampus (areas that regulate memory) and by so the course of the disease. These strategies used to prevent and / or stop pathognomonic signs, associated with memory loss, finding neuronal dysfunction, glial and the pathways that regulate inflammation in the brain, have an important role in the intermediate stages, which would allow to prevent mimic disturbances observed in the disease.

**Keywords:** Alzheimer, Hippocampus, Memory, 3xTg-AD

**Abreviaturas:** EA= Enfermedad tipo Alzheimer,  $\beta$ A= Péptido beta-amiloide, 3xTg-AD= Ratón triple transgénico para la enfermedad de Alzheimer, APP= Proteína precursora de amiloide, ApoE3= Apolipoproteína 3, ApoE4= Apolipoproteína 4, cDNA= ADN copia, Arc= Proteína asociada al citoesqueleto regulada por actividad, CA= Cuerno de Ammón, MBI= Microbiota intestinal, SNC= Sistema nervioso central, GI= Tracto gastrointestinal, LPS= Lipopolisacáridos, ABF= Alimentos biofuncionales.

## Introducción

### Alzheimer, la causa principal de demencia en el mundo

La enfermedad de Alzheimer (EA), es el tipo de demencia más común caracterizada por el deterioro de las funciones cognitivas en el ser humano (INNN, 2010; OMS, 2015). Esta patología se describió en el año 1907 por el psiquiatra y neuropatólogo alemán Aloysius (Alois) Alzheimer, en el caso de Auguste Deter, una mujer de 51 años, quien ingresó en 1901 al hospital de enfermedades mentales de Fankfurt, presentando deficiencias en la memoria, en el lenguaje, además de desorientación, comportamiento impredecible y deterioro psicosocial. Después de haber manifestado un delirio celotípico, ella había sufrido una rápida y progresiva pérdida de la memoria, con un cuadro de alucinaciones, desorientación en tiempo y espacio, a la vez que trastornos de lenguaje y paranoia. Deter fue atendida por el Dr. Alois durante 5 años, y quien en el análisis *post mortem*, del cerebro de la paciente encontró placas seniles, ovillos neurofibrilares y cambios arterioescleróticos. El diagnóstico patológico de la EA todavía se basa en los mismos métodos de investigación utilizados en 1906. Esto es notable en comparación con el desarrollo de métodos de investigación para otras enfermedades valorando la calidad del descubrimiento de esta enfermedad y publicado el trabajo del Dr. Alzheimer, como *Una enfermedad grave de la corteza cerebral*. Posteriormente en 1910, en el manual de Psiquiatría el Dr.

Emil Kraepelin (fundador de la Psiquiatría Científica moderna), la denominó Enfermedad de Alzheimer (Alzheimer, 1907; Maurer *et al.*, 1997). Un año después en 1911, Alzheimer reportaba efectos similares en 13 casos más. Desde entonces a la fecha, esta enfermedad ha adquirido gran importancia a nivel mundial, ya que su prevalencia es proporcional a la expectativa de vida del paciente (Brookmeyer *et al.*, 2002; Zanetti *et al.*, 2009).

Según estimaciones realizadas por las Organización Mundial de la Salud (OMS) y la organización Alzheimer's Disease International, en el mundo existen alrededor de 46.8 - 47.5 millones de personas con demencia, entre las cuales del 60 al 80% presenta la EA (Alzheimer's Association, 2015; OMS, 2015; Prince *et al.*, 2015) y cuya esperanza de vida varía entre 3 y 10 años (Xie *et al.*, 2008; Zanetti *et al.*, 2009). Las proyecciones a futuro prevén que para el año 2030 habrá 74.7 millones de personas con demencia y para el año 2050 habrán 131.5 millones individuos con demencia, de los cuales 60 millones tendrán la EA, afectando de manera severa no sólo al paciente sino a sus familiares (Prince *et al.*, 2015).

La etiopatología de la EA, es múltiple, siendo solo del 1-5% de tipo hereditaria por transmisión autosómica dominante de alteraciones en el cromosoma 1 (presenilina 2), 14 (presenilina 1) o 21 (Proteína Precursora de amiloide, APP) y aparición en la edad de 65 años. El 95% de los casos es compleja y esporádica, cuya etiología es multifactorial que implica varios factores de riesgo, entre éstos la predisposición genética, autosómica a la APP y del alelo épsilon 4 ( $\epsilon 4$ ) y por la edad que a partir de los 65 años el riesgo se duplica cada 5 años. Otros factores de tipo ambiental provocan su desarrollo, también se ha observado que los traumatismos craneoencefálicos también se relacionan con la aparición de esta patología. Por lo tanto, son factores coadyuvantes los individuos portadores del alelo épsilon 4 ( $\epsilon 4$ ) de la Apolipoproteína E (APOE en el cromosoma 19), la edad y las mutaciones en la proteína precursora de la presenilina o mutaciones de tipo tardío en el alelo ApoE4. En el ser humano, existen 3 isoformas de la ApoE (ApoE2, ApoE3 y ApoE4). En el cerebro, ApoE ayuda a la eliminación de las placas  $\beta$ -amiloides, pero la isoforma ApoE4, interfiere con este mecanismo. Alteraciones en este gen se consideran un importante factor de riesgo en el desarrollo de los casos esporádicos de la EA. En personas



seniles la ApoE 4 está presente en un 10-15% en la población, por lo que aumenta el riesgo de desarrollar la EA (Liu *et al.*, 2013).

Recientemente, los factores epidemiológicos de riesgo vascular son los que se están sumando para la aparición y desarrollo de la EA, entre estos se identifica a la diabetes, la hipertensión, las dislipidemias, las dietas altas en grasa y el tabaquismo. Otros factores son la intoxicación crónica leve por metales como el cobre, el hierro y el zinc. Se ha reportado que todos estos factores son controlables, a través de una dieta balanceada, la higiene en el sueño y el ejercicio, que se integran junto con la llamada “*reserva cognitiva*”. Los individuos con mayor capacidad cognitiva natural o adquirida (cociente intelectual, cultural, académico, integración a actividades intelectuales y de esparcimiento, etc.), la presentan más tarde. Así en dos personas que presenten la misma cantidad de lesiones histopatológicas (como las reportadas por Alzheimer en el cerebro de Augusta), una puede ser más demenciada que la otra. Por lo que se supone que la reserva cognitiva se basa en que el cerebro compensa de alguna manera la histopatología. Pero sin duda la edad juega un papel importante ya que la prevalencia del Alzheimer es de 0.02% entre las edades de 30 a 59 años y de 10.8% entre los 80 y 89 años.

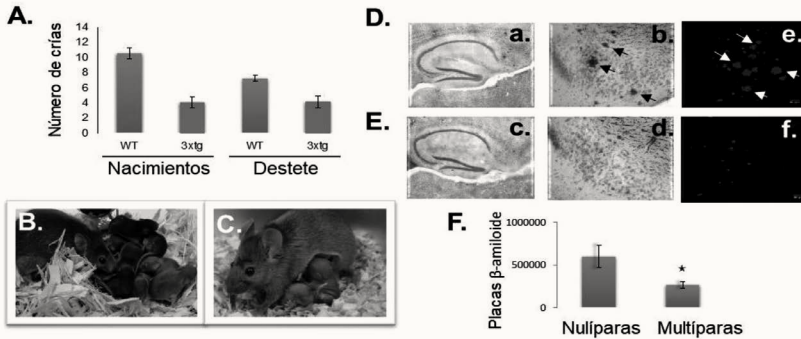
En la EA hay una pérdida de la memoria acelerada e incrementada con respecto al envejecimiento normal. En etapa temprana, aparece con una tendencia al olvido, pérdida de la noción del tiempo, una desubicación espacial, incluso en lugares conocidos. Como se mencionó, afecta al 10% de las personas mayores de 65 años y al 59% a las personas mayores de 85 años. Hoy por hoy la EA es predominante en el género femenino dado que en general la mujer vive más años con relación al hombre, además de la carencia de estrógenos en la mujer posmenopáusica (Association, A. S. 2015). Además de la edad y el género, otros factores epigenéticos como los alimentos energéticos y con contenido alto en grasa, los metales como el aluminio, el cobre, el plomo e infecciones virales provocan la EA de tipo esporádico (de la Vega & Zambrano, 2013).

## Modelo de ratón tipo Alzheimer (3xTg-AD)

Aunque son los factores de riesgo de tipo esporádico (o epigenéticos) como el estrés, la dieta alta en grasa, las dioxinas, metales contaminantes, infecciones virales etc., los que participan en mayor proporción para la aparición de la enfermedad en el humano, el uso de modelos animales ha resultado de gran trascendencia para el conocimiento de los procesos cognitivos y conductuales alterados en la EA. Por una parte, han permitido su evaluación para posibles tratamientos al igual que para el estudio de los procesos moleculares y/o celulares que ayudan a la comprensión de la enfermedad (King, 2018).

Los ratones transgénicos suponen una enorme ventaja por su fácil manejo experimental. Además, por ingeniería genética, uno o más de sus genes pueden ser inactivados (knock-out, KO) o bien por la introducción de un cDNA en un locus particular del cromosoma activados (knock-in) y en donde se le ha sustituido una secuencia génica por otra diferente o modificada junto con una secuencia promotora de la expresión. Esta estrategia permitió la creación en el 2003 por Oddo y colaboradores del modelo triple transgénico para la EA (3xTg-AD) que presenta mutaciones en los genes que codifican para las proteínas humanas PS1<sup>M146V</sup>, APP<sup>Swe</sup> y tau<sub>P301L</sub>, y genera la apolipoproteína (ApoE), las placas beta amiloides ( $\beta$ A) y la hiperfosforilación de la proteína tau. Además, se ha definido el desencadenante molecular del declive cognitivo en este modelo, que mimetiza varios marcadores críticos de la EA (Billings *et al.*, 2007).

Hemos estudiado en el ratón 3xTg-AD aspectos conductuales (memoria de tipo espacial y olfativa), relaciones con los cambios anatómicos neuronales en las estructuras cerebrales que regulan el aprendizaje y la memoria (Morín *et al.*, 2017). En un trabajo realizado en nuestro laboratorio, se realizaron mediciones en cortes coronales de ratones hembra 3xTg sin experiencia (nulíparas) y con experiencia (múltiparas) materna con el fin de observar la acumulación de los precursores de las placas  $\beta$ -amiloides (en especial los oligómeros), en el subiculum. Los resultados muestran que la experiencia materna es capaz de retrasar la aparición y/o acumulación de las placas  $\beta$ -amiloides (Figura 1).



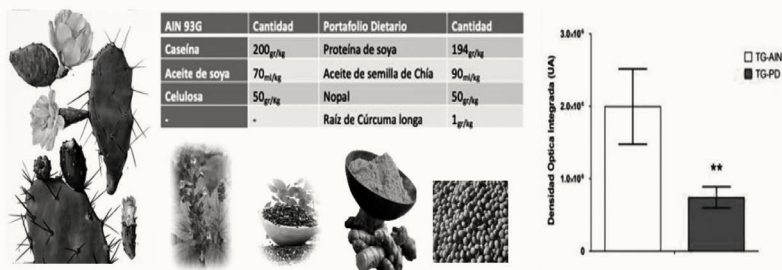
**Figura 1.** En A se muestra el promedio ( $\pm$  error estándar) del número de crías registradas en los nacimientos y el número de crías sobrevivientes después del destete (10 hembras no transgénicas o “wild type” (WT) y en 10 hembras 3xTg-AD). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre WT y 3xTg-AD en el nacimiento. No hubo diferencias en el grupo 3xTg-AD al destete. En B se muestra una fotografía representativa de una madre WT y en C se muestra una madre 3xTg-AD con el número de crías al nacimiento. En D (a) se muestra un corte del hipocampo dorsal, en b y e un acercamiento en donde se pueden apreciar las placas  $\beta$ -amiloides (señaladas con las flechas negras) en el subículo de una hembra 3xTg-AD nulípara y en E (c, d, f) una hembra 3xTg-AD múltipara. En F se muestra que las hembras 3xTg-AD tienen un mayor número de placas  $\beta$ -amiloides que las madres múltiparas. Nota: No se muestran imágenes de los cerebros de los ratones hembra no transgénicos debido a que no presentan placas del péptido  $\beta$ -amiloide.

En este modelo, hemos encontrado alteraciones en la percepción de olores sexuales y de olores volátiles (Coronas *et al.*, 2014) en ratones 3xTg-AD, así como en las conductas innatas reguladas por el hipocampo (anidación y acaparamiento) y cambios en las neuronas de la corteza motora (Orta-Salazar *et al.*, 2013; 2017). Al mismo tiempo, los estudios de los cambios histológicos se han realizado en áreas reguladoras de la memoria (corteza e hipocampo) en donde se inicia la patología del 3xTg-AD. Por lo que hemos propuesto que durante las primeras etapas de la EA, la disfunción sináptica (sinaptopatía) ocurre en el hipocampo y en otras redes neuronales corticales, debido a que la expresión de las proteínas del citoesqueleto se altera, efecto que se puede medir con un marcador (gen *Arc*) de la actividad neuronal y de cambios plásticos que además es esencial para la formación de la memoria. Con esta herramienta, hemos reportado una disminución en el número de células *Arc* positivas en los campos CA1 y CA3 del hipocampo en ratones 3xTg-AD. Además, detectamos que las neuronas CA3 con

$\beta$ -amiloide eran mucho más propensas a expresar la proteína Arc bajo condiciones basales. Propusimos que en ratones 3xTg-AD, la expresión de  $\beta$ -amiloide intraneuronal en CA3 podría disminuir la activación neuronal y la subsiguiente expresión de la proteína Arc, que podría afectar otros procesos de estabilización de la memoria (Morín *et al.*, 2015).

Además, en la etapa intermedia de la EA, encontramos daño en la corteza motora primaria, asociadas al deficiente desempeño motor (Orta *et al.*, 2017). Proporcionamos evidencia de deterioro cognitivo en dos tareas dependientes del hipocampo: el laberinto en T, un paradigma de atención y cambio de tareas; y acaparamiento de alimentos, una actividad típica de la vida cotidiana. Las alteraciones en ambas tareas se asociaron con la inmunorreactividad de los astrocitos junto con las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares. Estos son signos neuropatológicos de EA que encontramos en el hipocampo de ratones transgénicos (3xTg-AD) de 11 meses de edad, eventos que se relacionan con el avance de las características clínicas de la patología (Orta *et al.*, 2019 en prensa).

Por otra parte, hemos elaborado diseños de intervenciones que se administran antes y durante el desarrollo de la patología en el modelo de la EA en los ratones 3xTg-AD. Algunas de estas intervenciones son el uso de alimentos bioactivos (dieta a base de *nopal seco*, *proteína de soya*, *aceite de chía* y *cúrcuma*, Figura 2), dado el efecto neuroprotector que puede estar mediado, en parte, por la modulación de la microbiota intestinal (MBI) y la liberación de sustancias neurotóxicas que alteran la función cerebral (Morín *et*



**Figura 2.** Cantidad de los diferentes elementos que componen el portafolio dietario a base de nopal seco, proteína de soya, aceite de chía y cúrcuma, con la que se alimentaron ratonas madres 3xTg-AD desde la gestación y a las crías durante 7 meses, en donde se encontró menor densidad de las placas  $\beta$ -amiloides.

*al.*, 2017; Syeda *et al.*, 2018). Recientemente hemos utilizado un tratamiento farmacológico durante el desarrollo de la patología en el modelo 3xTg-AD, que ha sido capaz de inhibir el depósito de placas en el cerebro asociado a un mejor desempeño en las tareas de memoria (Marrero *et al.* 2020).

Por otra parte, se propuso que las bacterias debían estar asociadas etiológicamente a la esquizofrenia y otras enfermedades psiquiátricas. De hecho, la teoría de que los microbios pueden causar trastornos psiquiátricos tiene una larga historia, inicialmente propuesta a finales del siglo XIX y a principios del siglo XX el Premio Nobel Elie Metchnikoff del Instituto Pasteur en París se refirió a las bacterias del ácido láctico que podían desempeñar un papel clave en la programación del proceso de envejecimiento. Siguiendo con esta idea, otros investigadores, del Bethlem Royal Hospital, realizaron pruebas con las bacterias lácticas para mejorar los síntomas de la depresión. Desde entonces ya se especulaba que las bacterias no infectaban directamente al cerebro, pero que podrían residir en el intestino y por un proceso de autointoxicación al secretar toxinas, afectar al cerebro. Ahora sabemos que el sistema nervioso central (SNC) y el tracto gastrointestinal (GI) se encuentran en comunicación constante y bidireccional a través de diversas vías neurales, como el nervio vago, el sistema circulatorio e inmunológico y el endocrinológico, esta entidad funcional ha sido conceptualizada como el eje intestino-cerebro.

La composición de la MBI y sus metabolitos son muy sensibles a los efectos de diversos factores como: las infecciones, la dieta y los tratamientos con antibióticos de amplio espectro, lo cual puede modificar la MBI y contribuir a las enfermedades relacionadas con el tracto gastrointestinal (GI), factores capaces de modificar la expresión de algunos genes de riesgo o que forme parte del mecanismo que alteran las funciones cognitivas, como el autismo. Con estos antecedentes, en los últimos años ha habido un interés creciente en el estudio potencial de la MBI para modular la conducta implicada en varios trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos (Hill, Bhattacharjee, Pogue, & Lukiw, 2014) debido a que ésta modula la salud y la enfermedad de un huésped mediante la producción de varias sustancias, incluyendo los ácidos grasos de cadena corta (propionato, butirato y acetato) (Raoult, 2008) producidos en el intestino, los cuales atraviesan la barrera hematoencefálica y llegan al hipotálamo, regulando

los niveles de GABA, glutamina y aumentan los niveles de anorexígenos (Frost *et al.*, 2014) o de lipopolisacáridos (LPS), entre otros (Main & Minter, 2017). Por lo que la dieta puede modificar la composición y diversidad de la MBI, y se ha sugerido que la ingesta de una dieta saludable podría reducir el riesgo de desarrollar la EA (Sampson & Mazmanian, 2015).

Asociado a este conocimiento, se han estudiado los efectos neuro protectores de los alimentos biofuncionales (ABF), que pueden estar mediados, en parte, por la modulación de la MBI y la liberación de sustancias neurotóxicas que alteran la función cerebral. Así, de manera experimental se ha administrado en la dieta de ratas obesas, alimentos bioactivos (soya y/o caseína), que aumentan la expresión de genes lipogénicos y proinflamatorios en el riñón (Tovar-Palacio *et al.*, 2011). Además, los ratones alimentados con la dieta alta en ginesteína (fitoestrógeno) también modifican la MBI porque se asocia con menores niveles circulantes de lipopolisacáridos (LPS) y reduce la expresión de citoquinas proinflamatorias en el hígado en comparación con ratones alimentados con una dieta alta en grasa. La reducción de LPS por el consumo de genisteína es capaz de regular la MBI, reduciendo la endotoxemia metabólica y disminuyendo la respuesta neuro inflamatoria a pesar del consumo de una dieta alta en grasa y mejora la función cognitiva (López *et al.*, 2018). Además, el consumo de nopal (*Opuntia*), un vegetal rico en fibra dietética, vitamina C y polifenoles puede reducir las consecuencias metabólicas de la obesidad al modificar la MBI y prevenir la endotoxemia metabólica en ratas alimentadas con una dieta alta en grasas y sacarosa (Sánchez Tapia *et al.*, 2017). Este efecto de *Opuntia* junto con otros ABF se ha asociado con la composición de MBI y recientemente nuestro grupo de investigación ha reportado en el 3xTg-AD, que estos ABF usados a largo plazo en la dieta puede impactar los marcadores patológicos centrales de la EA por la modulación del MBI. Así, en ratones hembra transgénicas 3xTg-AD (TG) que recibieron una combinación de nopal seco, soya, aceite de chía y cúrcuma durante 7 meses, se analizó el contenido de MBI y se encontró que las bacterias eran más abundantes en los ratones 3xTg-AD en comparación con los ratones no transgénicos, y que la ingesta de la dieta a base de ABF fue capaz de restaurar la composición del MBI (Syeda *et al.*, 2018).

## Conclusión y perspectivas

Los modelos animales experimentales suponen una herramienta decisiva para el conocimiento de las enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer y permiten el diseño de nuevas estrategias terapéuticas que se pueden aplicar en las fases presintomáticas y sintomáticas de la EA.

Este modelo (3xTg-AD), nos ha permitido bajo esta óptica experimental, conocer los mecanismos celulares asociados al deterioro conductual, como analogía de la pérdida de la memoria principalmente en las hembras cuya patología ocurre más temprano.

Confirmando por lo tanto que el sexo es un factor de riesgo por el hipostrogenismo. Además, nos ha permitido establecer etapas críticas del desarrollo de la patología en donde los tratamientos puedan ser aplicados en las hembras sintomáticas, de tal manera que permita por una parte detener el desarrollo de la patología y por otra atenuar los síntomas. Así el uso del nuevo fármaco Amilovys-1 que se está desarrollando es una alternativa posible en la etapa avanzada de la enfermedad.

## Agradecimientos

A las Dras. C. Pérez Cruz (CINVESTAV) y N. Torres Torres (Instituto Nacional de Nutrición), por los insumos y sugerencias recibidos y por el apoyo técnico de las Dras. D. Gasca-Martínez y A. Castillo León, y a la Ing. N. Hernández Ríos así como a las Unidades de apoyo del INB: Microscopía y Proteogenómica. El estudio fue apoyado por los proyectos DGAPA-UNAM (IN-203616, IN204519) y por el CONACYT (CB-255399).

## Referencias

### Artículo de revista electrónica

- Billings, L. M., Green, K. N., McGaugh, J. L., & LaFerla, F. M. (2007) Learning Decreases A $\beta$  56 and Tau Pathology and Ameliorates Behavioral Decline in 3xTg-AD Mice. *J Neurosci*, 27(4), 751-761. <http://doi.org/10.1523/Jneurosci.48-06-2007>
- Brookmeyer, R., Corrada, M. M., Curriero, F. C., y Kawas, C. (2002) Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 59(11), 1764-1767.
- Coronas-Sámamo, G., Portillo, W., Paredes, R., Medina Aguirre, I.G., Beltrán-Campos, V., Díaz-Cintra S. (2014) Deficits in odor-guided behaviors in the transgenic 3xTg-AD female mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res*, 2014;1572:18-25. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.05.013>.
- Frost, G., Sleeth, M. L., Sahuri-Arisoylu, M., Lizarbe, B., Cerdan, S., Brody, L., ... Bell, J. D. (2014). The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nature Communications*, 5(1), 1-11. <http://doi.org/10.1038/ncomms4611>
- Hill, J. M., Bhattacharjee, S., Pogue, A. I., & Lukiw, W. J. (2014). The gastrointestinal tract microbiome and potential link to Alzheimer's disease. *Frontiers in Neurology*, 5(43), 1-4. <http://doi.org/10.3389/fneur.2014.00043>.
- Main, B. S., & Minter, M. R. (2017). Microbial immuno-communication in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 1-8. <http://doi.org/10.3389/fnins.2017.00151>
- King A. (2018) The search for better animal models of Alzheimer's disease. *Nature* 559, S13-S15. doi 10.1038/d41586-018-05722-9.
- Liu, C.C., Kanekiyo, T., Xu, H., Bu, G. (2013) Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanism and therapy. *Nat Rev Neurol*. 9(2):106-18. <http://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>.
- Maurer, K., Volk, S., Gerbaldo, H. (1997). Auguste D and Alzheimer's disease. *The Lancet*, 349(9064), 1546-1549. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)10203-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)10203-8).
- Marrero-Rivera, S., Bencomo, Martinez, A., Orta, Salazar, E., Sablón-Carrazana, M., ... Rodríguez-Tanty, Chry., Díaz-Cintra, S. A new naphthalene derivative with anti-amyloidogenic activity as potential therapeutic agent for Alzheimer's disease. *Bio & Med Chem*. 28(20), 2020,115700. <http://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115700>.
- Morin, J.P., Cerón-Solano, G., Velázquez-Campos, G., Pacheco-López, G., Bermúdez-Rattoni, F., Díaz-Cintra, S. (2015). Spatial memory impairment is associated



- with intra-neural amyloid- $\beta$  immunoreactivity and dysfunctional arc expression in the hippocampal CA3 region of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 51(1): 69-79. <http://doi.org/10.3233 / JAD-150975>.
- Morin, J.P., Rodríguez-Durán, L.F., Guzmán-Ramos, K., Perez-Cruz, C., Ferreira, G., Díaz-Cintra, S., Pacheco-López, G. (2017). Palatable hyper-caloric foods impact on neuronal plasticity. *Front Behav Neurosci*, 11, art. 19. <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00019>.
- Orta-Salazar, E., Feria-Velasco, A.I., Díaz-Cintra, S. (2017). Primary motor cortex alterations in Alzheimer disease: A study in the 3xTg-AD model. *Neurología*. Article in Press. <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.02.016>.
- Orta-Salazar, E., Feria-Velasco, A.I., Medina-Aguirre, G.I., Díaz Cintra, S. (2013) Morphological analysis of the hippocampal region associated with an innate behaviour task in the transgenic mouse model (3xTg-AD) for Alzheimer disease. *Neurología*. 28(8)497-502. <http://doi.org/10.1007/s10534-0129575-1>.
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Gemma-Claire, A., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer Dis Int*, 84. <http://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2004.00293.x>
- Raoult, D. (2008). Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(8), 631-634. <http://doi.org/10.1007/s10096-008-0490-x>
- Sampson, T. R., & Mazmanian, S. K. (2015). Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host and Microbe*, 17(5), 565-576. <http://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.011>
- Syeda, T, Sanchez-Tapia, M, Pinedo, L, Granados, O, Cuervo-Zanatta, D, Rojas-Santiago, Díaz-Cintra, S, Torres-Torres, N, Perez-Cruz, C. (2018). Bioactive food can abate metabolic and synaptic alterations by modulating the 1 brain-gut axis in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Alzheimer Dis* 66(4):1657-1682.
- Xie, J, Brayne, C., Matthews, F. E., Medical Research Council Cognitive, F, Ageing Study, C. (2008). Survival times in people with dementia: analysis from population based cohort study with 14 year follow-up. *BMJ*, 336(7638), 258-262. <http://doi.org/10.1136/bmj.39433.616678.25>.
- Zanetti, O., Solerte, S. B., Cantoni, F. (2009). Life expectancy in Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr*, 49 Suppl 1, 237-243. <http://doi.org/1016/j.archer.2009.09.035>.

## Artículo de revista electrónica (sin DOI)

- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde [About a peculiar disease of the cerebral cortex]. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtlich Medizin*, 64, 146-148.
- Oddo, S., Caccamo, A., Shepherd, J. D., Murphy, M. P., Golde, T. E., Kaye, R., LaFerla, F. M. (2003). Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. *Neuron*, 39(3), 409-421.

## Página web

- Association, A. S. (2015) Alzheimer's disease Facts and Figures. <http://www.alz.org/facts/overview.asp>.
- De la Vega, R. y Zambrano, A. Alzheimer (2013). Circunvolución del Hipocampo. <https://www.hipocampo.org/alzheimer.asp>.
- INNN. (2010). Enfermedad de Alzheimer. Recuperado de <http://www.innn.salud.gob.mx/interior/atencionapacientes/padecimientos/alzheimer.htm>
- OMS. (2015). Dementia. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es>

## Capítulo 18

# Diferencias de género en síntomas depresivos y ansiosos en la enfermedad renal crónica terminal

*Martín Calderón-Juárez • Elibud Salazar-Robles • Abel Lerma • Héctor Pérez-Grovas • Hortensia González-Gómez • Reyna Guadalupe Torres • Lilián E. Bosques Brugada • Claudia Lerma*

Correo-e (e-mail): martin.cal.j@outlook.com, dr.claudialerma@gmail.com

**Resumen:** La depresión y la ansiedad son trastornos frecuentes en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) que tienden a afectar más a las mujeres. Se desconoce si hay diferencias en las sub-escalas cognitiva y somática de ambas enfermedades. El objetivo fue evaluar las diferencias de género en las sub-escalas cognitiva y somática-afectiva de depresión, ansiedad e impacto de la terapia de sustitución renal en la calidad de vida asociada a la salud (CVRS) en pacientes con ERCT. En 255 pacientes adultos con ERCT que recibían tratamiento de sustitución renal se evaluaron variables sociodemográficas, clínicas, síntomas depresivos y ansiosos (inventarios de depresión y ansiedad de Beck), distorsión cognitiva (inventario de distorsión cognitiva para ERCT). Los inventarios de depresión y ansiedad se evaluaron en escalas totales, y sub-escalas cognitiva y somático-afectiva. En 87 pacientes con ERCT se evaluó la percepción de la calidad de vida respecto a la terapia de sustitución renal mediante un cuestionario. No hubo diferencias en comorbilidades y variables socio-demográficas, excepto que más mujeres en ese momento no tenían un empleo formal, ni recibían remuneración económica. Las mujeres tenían más síntomas de depresión total con predominio de síntomas somáticos y ansiedad en ambas escalas. El único tipo de distorsión cognitiva distinto en las mujeres fue un mayor catastrofismo. Las mujeres perciben un mayor impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la terapia de sustitución renal que los hombres. Concluimos que estas diferencias en el tipo de síntomas de depresión, ansiedad y en pensamientos distorsionados deberían considerarse para buscar mayor satisfacción en la terapia de sustitución renal, que incluya el manejo psicológico.

**Palabras clave:** Ansiedad, depresión, hemodiálisis, factores socio-económicos, diferencias de género.

**Abstract:** Depression and anxiety are frequent disorders in patients with end-stage chronic kidney disease (CKD) that are more common in women. It is unknown if there are differences in the cognitive and somatic sub-scales of both diseases. The objective was to evaluate the gender differences in the cognitive and somatic-affective sub-scales of depression, anxiety and impact of renal replacement therapy on the quality of life associated with health (HRQoL) in patients with end-stage renal disease (ESRD). In 255 adult patients with ESRD receiving renal replacement therapy, socio-demographic and clinical variables, depressive and anxious symptoms (Beck depression and anxiety inventories), cognitive distortion (inventory of cognitive distortion for ESRD) were evaluated. The inventories of depression and anxiety were evaluated in total scales, and cognitive and somatic-affective sub-scales. In 87 patients with ESRD, the perception of quality of life regarding renal replacement therapy was assessed by means of a questionnaire. There were no differences in co-morbidities and socio-demographic variables, except that more women at that time did not have a formal job, nor received financial compensation. Women had more symptoms of total depression with predominance of somatic symptoms and anxiety in both scales. The only type of cognitive distortion different in women was a greater catastrophism. Women perceive a greater negative impact on quality of life related to renal replacement therapy than men. We conclude that these differences in the type of symptoms of depression, anxiety and distorted thoughts should be considered to seek greater satisfaction in renal replacement therapy, including psychological management.

**Keywords:** Anxiety, depression, hemodialysis, socioeconomic factors, gender differences.

<p><b>Abreviaciones:</b> CVRS = Calidad de vida relacionada con la salud, ERC = Enfermedad renal crónica, ERCT = Enfermedad renal crónica terminal</p>
--

## Introducción

Los riñones son un par de órganos que se encuentran detrás del peritoneo, a cada lado de la columna vertebral. Tienen tres funciones esenciales: a) filtran la sangre de productos del metabolismo y toxinas para secretarlos en la orina; b) regulan el volumen de líquido corporal, el equilibrio electrolítico y ácido-base; y c) tiene funciones metabólicas necesarias para el equilibrio de calcio, la regulación de la presión arterial y la formación de glóbulos rojos (eritropoyesis) (Giebisch *et al.*, 2017).

La enfermedad renal crónica (ERC) se define por las alteraciones en la estructura o función de los riñones por más de tres meses, ésta se clasifica de acuerdo a la tasa de filtración glomerular y albuminuria (presencia de albúmina en la orina), sin importar la causa (Andrassy, 2013). La función renal se mide a través de la tasa de filtración glomerular, la cual es interpretada como el volumen líquido filtrado por las nefronas por unidad de tiempo (Levey *et al.*, 2015). El punto de corte para definir ERC de acuerdo a la tasa de filtración glomerular, es cuando ésta es menor que 60 ml/min por cada 1.73m<sup>2</sup> de superficie corporal (Andrassy, 2013). Los estadios de gravedad son clasificados en orden creciente de severidad G1, G2, G3a, G3b, G4 y G5; cada uno de estos tiene desenlaces diferentes y opciones de tratamiento distintas (Andrassy, 2013).

Muchas personas no presentan síntomas o son inespecíficos (letargo, pérdida de apetito, prurito, entre otros). Usualmente el diagnóstico se hace en pruebas de tamizaje o cuando los síntomas son muy severos. Las complicaciones incluyen anemia, pérdida mineral ósea y muerte prematura causada por enfermedades cardiovasculares, principalmente (Webster *et al.* 2017). En un estudio realizado en los años 2008 y 2009 en la Ciudad de México y comunidades rurales en Jalisco, se estima que la prevalencia de ERC en adultos con hipertensión, diabetes o historia familiar de ERC, oscila entre 22% y 33%. El 70% de los participantes del estudio eran mujeres, 71% de los participantes desconocía el diagnóstico a pesar de haber consultado a un médico en el último año (Obrador *et al.*, 2010).

El estadio más avanzado (G5) se conoce como enfermedad renal crónica terminal (ERCT), se alcanza cuando la función renal es incapaz de satisfacer los requerimientos del cuerpo. Estos pacientes requieren terapia de

reemplazo y trasplante renal. La terapia de sustitución renal tiene el objetivo de reemplazar la función renal mediante la diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal (Queeley y Campbell, 2018).

El principal objetivo de la hemodiálisis es restaurar el ambiente extracelular e intracelular característico de los riñones sanos, esto incluye remover la urea y otros solutos disueltos en la sangre y restituir otros como bicarbonato (Himmelfarb y Ikizler, 2010). La dosis de diálisis es calculada de acuerdo a la cantidad de urea que es removida, ésta es calculada con base en el siguiente cociente:  $Kt/V_{urea}$ , donde K es el aclaramiento de urea del dializador, t es la duración de la diálisis y V el volumen de distribución de urea del paciente (Himmelfarb e Ikizler, 2010). Para llevar a cabo este proceso, se debe establecer un acceso al sistema vascular del paciente para conectarlo a una máquina dializante, este acceso vascular puede ser mediante una fístula arteriovenosa, injerto arteriovenoso o catéter. Las sesiones de hemodiálisis se llevan a cabo varias veces a la semana y duran entre 3 a 5 horas.

El trastorno depresivo mayor, comúnmente conocido como *depresión*, es la psicopatología más frecuente en personas con ERCT y se atribuye a factores psicosociales y biológicos que caracterizan a la diálisis (Cukor *et al.*, 2007). En población general, la prevalencia mundial de depresión es de aproximadamente 6% (Cukor, Cohen, Peterson, y Kimmel, 2007). Se caracteriza por humor deprimido y anhedonia (incapacidad para disfrutar y pérdida de interés en la mayoría de las actividades), además de sentimientos de minusvalía o culpa, ideaciones suicidas, fatiga o pérdida de energía, hipersomnia o insomnio, pérdida o incremento del apetito, pérdida de la concentración y agitación o retardo psicomotor (Malhi y Mann, 2018). La depresión es casi dos veces más frecuente en mujeres que en hombres (Kuehner, 2017), la mayor incidencia ocurre entre los 20 y 30 años. En pacientes con ERCT se estima que la prevalencia de depresión es de 22.8% (Palmer *et al.*, 2013).

Algunos de los factores de riesgo que se han identificado para desarrollar depresión durante la ERCT son género femenino, menor edad, mayor tiempo en diálisis y comorbilidades como diabetes, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular. La etiología de la depresión en ERCT no está bien establecida y puede ser similar que en la población general (Shirazian *et al.*, 2017).

Los trastornos de ansiedad tienen una prevalencia del 12 a 52% en los pacientes con ERCT. Está caracterizada por un estado emocional en el cual el individuo experimenta miedo intenso que dura al menos 6 meses. En comparación con la depresión, estos trastornos no han sido estudiados a profundidad en estos pacientes (Goh y Griva, 2018).

Las mujeres tienen ciertos factores de riesgo para desarrollar ERCT, como el embarazo y preeclampsia. Además, las enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide son mucho más comunes en mujeres, estas enfermedades son causas importantes de ERCT (Piccoli *et al.*, 2018). Un problema en particular que enfrentan las mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica en México es la falta de seguro social, y las mujeres que tienen seguro médico es que la cobertura relacionada con el embarazo dura sólo 42 días después del parto (García-García y Chávez-Iñiguez, 2018).

La proporción de mujeres con enfermedad renal crónica que no requieren terapia sustitutiva renal es mayor que en hombres, se cree que se debe a una expectativa de vida mayor y a un sobre-diagnóstico cuando se estima la TFG. Por otro lado, las mujeres progresan más lento a ERCT, se cree que es debido al efecto protector que los estrógenos tienen sobre el riñón. También se sabe que las mujeres mayores deciden con mayor frecuencia optar por el tratamiento conservador. Las mujeres tienen un acceso reducido al trasplante de donador cadavérico respecto a los hombres, aunque las causas no son claras, posiblemente se debe a razones socioeconómicas o sesgo de selección del sistema de salud (Carrero *et al.*, 2018).

La ERC en las mujeres suele ir acompañada de trastornos menstruales y de fertilidad como consecuencia de trastornos endocrinos mediados por los riñones. Las perturbaciones en el ciclo menstrual se vuelven cada vez más comunes a medida que la ERC progresa, la amenorrea y la infertilidad son la norma una vez que se alcanza la etapa de ERCT (Ahmed y Ramesh, 2016).

Dado que la prevalencia de ansiedad es mayor en mujeres y el género es un factor de riesgo para desarrollar depresión durante la ERCT, es importante caracterizar las subescalas cognitivas y somático-afectivas; pues se sabe que en comparación con los síntomas somático-afectivos, los síntomas cognitivos impactan sustancialmente la calidad de vida en ERCT y la adherencia al tratamiento (García-Llana *et al.*, 2016).

Recientemente se ha reconocido que la calidad de vida y satisfacción de los pacientes con el cuidado de la salud son ventanas de oportunidad que deben ser entendidos para abordarlos apropiadamente. Entre los factores que influyen la calidad de vida de los pacientes se encuentra la percepción de su enfermedad y el tratamiento (Clarke *et al.*, 2016). Hay factores sociales, biológicos y psicológicos que hacen a las mujeres más susceptibles a su percepción sobre la enfermedad (Hamilton y Lobel, 2015).

El objetivo del estudio fue evaluar las diferencias de género en pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) con síntomas de depresión y ansiedad en las subescalas cognitiva y somática-afectiva, así como los pensamientos distorsionados. De forma secundaria, se evaluó el impacto de la terapia de sustitución renal en la calidad de vida asociada a la salud (CVRS) en pacientes con ERCT.

## **Métodos**

En este trabajo se incluyen resultados de dos estudios realizados con pacientes con ERCT. El primer estudio se enfocó en comparar por género los síntomas depresivos y ansiosos y los pensamientos distorsionados. En el segundo estudio se comparó por género la percepción de los pacientes respecto al impacto de la hemodiálisis en diversos aspectos de su vida.

## **Depresión, ansiedad y pensamientos distorsionados**

El primer estudio incluyó a 255 pacientes adultos con ERCT de 4 centros de salud urbanos localizados en la Ciudad de México, Bahía de Banderas (Nayarit), Puerto Vallarta (Jalisco) y Mazatlán (Sinaloa), que recibían tratamiento con hemodiálisis (n=197) o diálisis peritoneal (n=58). Evaluamos variables sociodemográficas (edad, sexo, trabaja, remuneración económica, máximo grado de estudios, vive solo o en pareja, tiene dependientes, tiene hijos) y variables clínicas (comorbilidades, hemoglobina, nitrógeno de urea, creatinina, albúmina, glucosa, ácido úrico, fósforo, potasio, calcio).



Para evaluar síntomas depresivos y ansiosos se utilizaron los inventarios de depresión y ansiedad de Beck) y para evaluar distorsión cognitiva se utilizó el inventario de distorsión cognitiva para ERCT. El inventario de depresión de Beck (BDI) y el inventario de ansiedad de Beck (BAI) son instrumentos de evaluación comúnmente utilizados en población con enfermedad renal. Ambos cuestionarios tienen 21 reactivos con escalas tipo Likert para evaluar síntomas cognitivos y somáticos de depresión o síntomas de ansiedad, respectivamente. Ambos se utilizan ampliamente en población general y población clínica. La confiabilidad estimada (alfa de Cronbach) de la versión mexicana del BAI es de 0.83 para población general (Robles *et al.*, 2001) y 0.92 para la población con ERCT mexicana (Lerma *et al.*, 2017). La confiabilidad del BDI para población mexicana fue de 0.87 para población general (Jurado *et al.*, 1998) y 0.92 para población mexicana con ERCT (Lerma *et al.*, 2017).

Los inventarios de depresión y ansiedad se evaluaron en escalas totales, y en las subescalas cognitiva y somático-afectiva. Los síntomas de depresión de la subescala cognitiva son: pesimismo, fracaso, sentimientos de culpa, sentimientos de castigo, disconformidad con uno mismo, autocrítica, pensamientos o deseos suicidas, llanto y desvalorización. Los síntomas de depresión de la subescala somático-afectiva son: tristeza, pérdida de placer, agitación, pérdida de interés, indecisión, pérdida de energía, cambios en los hábitos de sueño, irritabilidad, cambios en el apetito, dificultad de concentración, cansancio o fatiga y pérdida de interés en el sexo. Los síntomas de ansiedad de la subescala cognitiva son: incapacidad de relajarse, miedo a que suceda lo peor, terrores, nerviosismo, miedo a perder el control, miedo a morir y sobresaltos. Los síntomas ansiedad de la subescala somática-afectiva son: hormigueo, sensación de calor, temblor de piernas, aturdimiento, palpitaciones, sensación de inestabilidad, sensación de ahogo, temblor de manos, temblor generalizado o estremecimiento, dificultad para respirar, molestias digestivas o abdominales, palidez, rubor facial y sudoración (no debida al calor).

El inventario de distorsión cognitiva para ERCT evalúa los pensamientos automáticos negativos o pensamientos distorsionados a través de 30 reactivos con escala tipo Likert en cinco factores: catastrofismo (10 reactivos), pensamiento dicotómico (8 reactivos), perfeccionismo intrínseco

(5 reactivos), perfeccionismo extrínseco (2 reactivos) y auto-etiquetización negativa (5 reactivos), con valores de confiabilidad medidos mediante alfa de Cronbach que van de 0.76 a 0.88.

Este cuestionario fue diseñado para pacientes con ERCT usando el método de redes semánticas naturales para identificar un conjunto de respuestas (palabras definidoras) con mayor peso semántico para cada frase estímulo (Lerma *et al.*, 2012). La escala fue validada con la muestra de 255 pacientes con ERCT de este estudio, con una confiabilidad estimada de 0.93, y todas las subescalas mostraron correlaciones positivas con los síntomas depresivos y ansiosos (Lerma *et al.*, 2012).

## **Impacto de la hemodiálisis**

El segundo estudio incluyó a 87 pacientes, con edad, mediana (percentil 25 - percentil 75) = 56 años (41 - 64), mujeres = 32 (39%), tiempo en HD = 27 meses (22 - 48), diabetes = 50 (61%) de 3 centros de salud urbanos en Bahía de Banderas (Nayarit), Puerto Vallarta (Jalisco) y Mazatlán (Sinaloa). Evaluamos la puntuación de satisfacción de la hemodiálisis y otras variables (edad, sexo, diabetes, tiempo con tratamiento de hemodiálisis).

Se usó el cuestionario de satisfacción de la terapia de sustitución renal desarrollado por Juergensen *et al.*, (2006) para evaluar la satisfacción de los pacientes tratados con hemodiálisis, con particular atención en el impacto positivo y negativo de la terapia en la vida de los pacientes. El cuestionario tiene 3 secciones. En la primera sección se recaban los datos demográficos de los pacientes. En la segunda, se registra la satisfacción global respecto a la terapia de sustitución renal y su impacto general en la vida de los pacientes. La tercera parte explora el impacto que tiene la diálisis en 15 dominios de la vida del paciente: salud global, nivel de estrés, vida familiar, vida social, independencia, estado financiero, estado de ánimo, religión/espiritualidad, vida sexual, vigor, recreación, habilidad física, planeación de vida, apetito e imagen corporal. Las preguntas utilizan una escala de 1 a 10, donde 10 es el grado máximo de satisfacción o menor grado de afectación, y 1 el menor grado de satisfacción o mayor grado de afectación.

## Análisis estadístico

La mayoría de las variables continuas no tuvieron una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov). La mediana fue comparada con la prueba U de Mann-Whitney. La correlación con la edad fue determinada mediante el método de Spearman. Las variables nominales fueron comparadas con la prueba de Chi cuadrada. Los análisis se llevaron a cabo con SPSS versión 15.0. Se consideró el valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## Resultados

Los resultados de la evaluación de síntomas de depresión, ansiedad y pensamientos distorsionados se muestran en la Tabla 1. Hubo menor proporción de mujeres con empleo y con remuneración económica comparado con los hombres. No hubo diferencias en las demás variables clínicas y sociodemográficas. En cuanto al puntaje en el inventario de depresión de Beck, las mujeres tuvieron un mayor puntaje de síntomas de depresión (puntuación total y escala somática). Las mujeres tuvieron una mayor puntuación en los síntomas de ansiedad total y en ambas subescalas. Respecto a los pensamientos distorsionados, en las mujeres hubo mayor puntuación de catastrofismo.

Los resultados del cuestionario de impacto de la hemodiálisis se muestran en la Tabla 2, y la Tabla 3 correlación de los ítems del cuestionario con la edad. En este estudio, las mujeres percibieron un mayor impacto negativo de la hemodiálisis sobre su calidad de vida en general. Además, una mejor satisfacción en la calidad de vida en las mujeres está asociada a una mayor edad. Los hombres perciben un menor impacto negativo en la vida sexual.

A su vez, el impacto negativo en la vida sexual de las mujeres está relacionado con mayor edad. Asimismo, las mujeres perciben un mayor impacto en el nivel de estrés, vida social, independencia, estado financiero, vigor e imagen corporal sin relación con la edad. En los hombres, la edad se relaciona con una peor percepción en el impacto negativo sobre la

actividad física y una mayor satisfacción de la salud en general. En toda la población, la edad está relacionada a la satisfacción de la hemodiálisis en relación al apetito y la vida familiar.

**Tabla 1.** Comparación por género de las principales variables del estudio 1.

Variables	Mujeres	Hombres	p
	(N = 118)	(N=137)	
<b>Edad (años)</b>	49 (34 – 63)	48 (31 – 62)	0.980
<b>Tratamiento sustitutivo</b>			0.442
<b>Hemodiálisis</b>	89 (75%)	108 (79%)	
<b>Díalisis peritoneal</b>	29 (25%)	29 (21%)	
<b>Empleo</b>	25 (21%)	49 (36%)	0.011
<b>Remuneración económica</b>	34 (29%)	81 (59%)	< 0.001
<b>Depresión total (puntos)</b>	13 (7 – 25)	9 (6 – 18)	0.019
<b>Somático-afectiva</b>	10 (5 – 17)	7 (4 – 12)	0.007
<b>Cognitiva</b>	4 (1 – 7)	3 (1 – 6)	0.258
<b>Ansiedad total (puntos)</b>	12 (6 – 19)	7 (4 – 16)	0.001
<b>Somático-afectiva</b>	9 (4 – 15)	5 (3 – 11)	0.002
<b>Cognitiva</b>	3 (1 – 6)	2 (0 – 4)	0.004
<b><i>Pensamientos distorsionados</i></b>			
<b>Puntuación total</b>	66 (50 – 84)	58 (49 – 76)	0.088
<b>Catastrofismo (puntos)</b>	25 (17 – 35)	21 (16 – 30)	0.025
<b>Pensamiento dicotómico (puntos)</b>	17 (13 – 21)	17 (13 – 21)	0.505
<b>Auto-etiquetización negativa (puntos)</b>	6 (11 – 14)	8 (10 – 13)	0.561
<b>Perfeccionismo (puntos)</b>	9 (11 – 15)	8 (11 – 15)	0.314

Los datos se reportan como mediana (percentil 25 – percentil 75) o como valor absoluto (porcentaje).

**Tabla 2.** Impacto de la hemodiálisis en la vida de 82 pacientes.

	Mujeres (N = 35)	Hombres (N = 47)	p
<b>Edad (años)</b>	56 (39 - 66)	56 (46 - 64)	0.46
<b>Tiempo en HD (meses)</b>	25 (24 - 48)	28 (21 - 48)	0.85
<b>Diabetes mellitus</b>	21 (60%)	29 (62%)	0.87
<i>Impacto de la HD (puntos)</i>			
<b>Calidad de vida</b>	8 (5 - 10)	10 (7 - 10)	0.03
<b>Nivel de estrés</b>	5 (3 - 5)	5 (5 - 10)	< 0.01
<b>Salud global</b>	9 (6 - 10)	10 (8 - 10)	0.06
<b>Vida familiar</b>	5 (4 - 9)	8 (5 - 8)	0.03
<b>Vida social</b>	5 (3 - 5)	5 (5 - 8)	< 0.01
<b>Independencia</b>	4 (2 - 8)	5 (4 - 9)	0.03
<b>Estado financiero</b>	2 (1 - 4)	4 (1 - 6)	0.01
<b>Humor</b>	5 (4 - 9)	8 (5 - 10)	0.12
<b>Vida sexual</b>	5 (1 - 5)	5 (5 - 8)	0.62
<b>Vigor</b>	6 (3 - 8)	8 (5 - 10)	0.01
<b>Recreación</b>	5 (4 - 7)	5 (4 - 8)	0.01
<b>Habilidad física</b>	2 (1 - 4)	5 (2 - 5)	0.39
<b>Planeación de vida</b>	4 (1 - 5)	5 (2 - 6)	0.10
<b>Apetito</b>	8 (5 - 10)	10 (5 - 10)	0.17
<b>Imagen corporal</b>	4 (2 - 8)	5 (4 - 9)	0.03

**Tabla 3.** Correlación de Spearman de las variables del estudio con la edad.

Variables del estudio	Femenino		Masculino	
	Rho	p	Rho	p
<b>Tiempo en HD (meses)</b>	0.05	0.78	0.09	0.53
<b>Satisfacción HD</b>	0.08	0.63	0.12	0.41
<i>Impacto de la HD</i>				
<b>Vida en general</b>	0.50	<0.01	0.19	0.21
<b>Nivel de estrés</b>	-0.17	0.32	0.05	0.73
<b>Salud en general</b>	-0.11	0.51	0.38	0.01
<b>Vida familiar</b>	0.21	0.23	0.28	0.06
<b>Vida social</b>	-0.28	0.11	-0.03	0.83
<b>Independencia</b>	-0.13	0.47	-0.16	0.30
<b>Situación financiera</b>	0.12	0.49	0.01	0.97
<b>Estado de ánimo</b>	0.08	0.63	0.08	0.57
<b>Religión y espiritualidad</b>	0.05	0.76	-0.07	0.63
<b>Vida sexual</b>	-0.39	0.02	-0.16	0.27
<b>Nivel de energía</b>	0.26	0.13	0.05	0.76
<b>Pasatiempos</b>	0.03	0.86	-0.18	0.23
<b>Ejercicio</b>	0.01	0.97	-0.46	< 0.01
<b>Planes de vida</b>	0.21	0.24	-0.07	0.63
<b>Apetito</b>	0.29	0.10	0.25	0.09
<b>Imagen corporal</b>	0.29	0.09	-0.06	0.71

## Discusión

La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como una enfermedad de larga duración y generalmente de progresión lenta (OMS | Enfermedades crónicas, 2017). La enfermedad crónica está caracterizada por la dependencia que genera entre el individuo y los servicios de salud. En este sentido, la ERCT es un modelo de las enfermedades crónicas (Hamilton y Lobel, 2015).

Es una enfermedad que tiene un curso prolongado que genera una dependencia ininterrumpida de los servicios de salud. Si un paciente es sometido a hemodiálisis, típicamente debe asistir tres veces por semana a su sesión, de forma que el paciente está obligado a orbitar a su hospital y acoplar sus actividades a las demandas de la terapia de sustitución renal.

Las enfermedades crónicas están determinadas por aspectos demográficos (como la edad, género y etnicidad), fisiológicos, psicológicos (por ejemplo, la personalidad y los hábitos personales), sociales o ambientales (e.g. sistema de salud, redes de apoyo, ocupación y nivel socioeconómico) (Cukor *et al.*, 2007). Como lo muestra nuestro estudio, la ERCT no afecta solamente los aspectos biológicos de los enfermos, sino que potencialmente puede dislocar ciertos aspectos de sus vidas, cómo su satisfacción social, familiar, sexual e inclusive su percepción corporal.

Existen varios factores asociados al género que ponen en desventaja a las mujeres en cuanto al diagnóstico, tratamiento y progresión de la enfermedad. La ERCT es más prevalente en las mujeres en la mayoría de los países, los métodos utilizados para calcular la tasa de filtración glomerular estimada tienden a subestimar (en general, las mujeres tienen menor masa muscular, ingesta proteica y tamaño de los riñones que los hombres), se someten en mayor proporción a tratamientos conservadores, reciben menos trasplantes y tienen menos acceso a los servicios de salud (Carrero *et al.*, 2018).

Se sabe que las mujeres inician la terapia de sustitución renal en estadios más avanzados que los hombres, esto se asocia a la edad, desempleo y la falta de acceso a los servicios de salud y seguridad social (Longenecker *et al.*, 2000), pero las causas no son claras. En un estudio realizado en México, en varios estados del centro y sur del país, el 87.6 % de los pacientes con

terapia de remplazo renal no tenía acceso a ningún programa de seguridad social y de ellos 50.6% eran mujeres (Valdez-Ortiz *et al.*, 2018). El estudio KEEP realizado en pacientes con enfermedad renal en los Estados Unidos, mostró que la falta de seguridad social es un factor de riesgo independiente para que los pacientes lleguen a una etapa terminal más rápido o tengan una muerte temprana (Jurkovitz *et al.*, 2013). En nuestro estudio, la hemodiálisis tiene un mayor impacto negativo en la percepción del estado financiero e independencia de las mujeres.

Las relaciones sociales asimétricas caracterizadas por la discriminación, exclusión y explotación tienen consecuencias económicas y sociales. La segregación laboral, es decir, los roles sociales que limitan el tipo de empleo que ocupan las mujeres (caracterizados por salarios menores y una baja posición laboral), las pone en una desventaja respecto a los hombres y posiblemente sea la razón por la cual hay una inequidad tan marcada en el ingreso económico de las pacientes con ERCT (Cooper, 2002). Consistentemente, en nuestro estudio, las pacientes en hemodiálisis perciben un mayor impacto negativo en su estado financiero y menor satisfacción en su calidad de vida (misma que disminuye a mayor edad).

La depresión es más frecuente en las enfermedades crónicas que en la población general y es una causa más de años de vida ajustados por discapacidad (Voinov *et al.*, 2013). La depresión por sí misma es capaz de desarticular muchos aspectos de la vida, como mantener un empleo estable y las relaciones interpersonales (Hammen, 2003; Kessler *et al.*, 2001). Actualmente se sabe, que el efecto negativo que tiene la depresión en las enfermedades crónicas no se debe únicamente a aspectos conductuales, sino a mecanismos biológicos como desórdenes del sueño (dados por hiperactividad autonómica), inflamación crónica, tendencia a la trombogénesis y desórdenes endocrinológicos (Voinov *et al.*, 2013). Los pacientes con enfermedades crónicas están sometidos a una mayor carga alostática, cuyo origen es psicosocial y biológico. En las últimas décadas la comprensión de la ERCT y su tratamiento han mejorado remarcablemente, sin embargo, las investigaciones se han enfocado en los factores médicos. No se conoce con precisión la percepción de los pacientes sobre su enfermedad ni su influencia social.

Las mujeres con trastorno depresivo mayor sin otras comorbilidades manifiestan más síntomas somáticos que los hombres (Delisle *et al.*, 2012). La causa de esta disparidad entre géneros es desconocida, sin embargo hay algunas hipótesis. Hay factores “artefacto” que tienen poca capacidad para explicar la diferencia de síntomas entre hombres y mujeres. Se dice que las mujeres son diagnosticadas con mayor frecuencia porque buscan más ayuda profesional que los hombres, pero esta brecha es observada aún en población abierta.

Existen factores relacionados a roles de género, factores sociales y biológicos que causan en las mujeres una tendencia para desarrollar depresión (Parker y Brotchie, 2010). Entre los roles de género se encuentran las funciones que desempeñan las mujeres en el matrimonio. Por ejemplo, estar casado es un factor protector contra el desorden depresivo y de pánico pero no lo es para las mujeres (Scott *et al.*, 2010). En cuanto a los factores biológicos, las mujeres tienen patrones biológicos que posiblemente las hagan más susceptibles a estos desórdenes, como cambios hormonales en la pubertad, mayores niveles de marcadores inflamatorios y serotoninérgicos (Labaka *et al.*, 2018).

Los síntomas depresivos tienen una gran importancia clínica, porque particularmente los síntomas afectivos en pacientes en hemodiálisis están relacionados con una mayor mortalidad a 3 años (Cheng, *et al.*, 2018). Paralelamente, los síntomas de ansiedad que son comunes en los pacientes con enfermedad renal crónica, tienden a incrementar el riesgo de desenlaces clínicos adversos (muerte, iniciación más temprana de la terapia de sustitución renal y hospitalizaciones) (Loosman *et al.*, 2015). El tratamiento de estos pacientes podría mejorar los desenlaces clínicos.

El cambio en las variables psicológicas (depresión, ansiedad y estrés) mejoran la calidad de vida relacionada con la salud y la adherencia terapéutica en pacientes con ERCT (García-Llana *et al.*, 2014). Nosotros observamos que hay más síntomas de ansiedad en las mujeres y que el pensamiento distorsionado predominante en ellas es el de *catastrofismo*, lo cual es un aspecto que afecta importantemente la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en las pacientes en hemodiálisis (Lerma *et al.*, 2017).

En nuestro estudio las mujeres tuvieron más síntomas depresivos en general, pero la escala que más predominó fue la somática, contrario a otros



estudios (Delisle *et al.*, 2012). Algunos síntomas somáticos pueden confundirse con manifestaciones propias de la enfermedad renal crónica. La uremia, potencialmente puede causar disfunción cognitiva, anorexia, insomnio, fatiga, disminución de la libido e irritabilidad. A pesar de que no existe un consenso sobre el mejor método de tamizaje para depresión en la enfermedad renal crónica, el inventario de Beck es ampliamente utilizado con un punto de corte más alto que en la población general (Cukor *et al.*, 2006).

La ERCT afecta notablemente diferentes aspectos de la vida en ambos géneros, por ejemplo, en nuestro estudio los hombres se ven afectados por la hemodiálisis en el dominio de la vida sexual (efecto acentuado aún más por la edad); en las mujeres se ve más afectado el dominio de la imagen corporal que en los hombres. Sin embargo, aún no son esclarecidas las causas de estos fenómenos.

En nuestro estudio, la mayoría de los dominios de impacto en la calidad de vida relacionada con la terapia de sustitución renal está más afectada en las mujeres que en los hombres. Esto sugiere que las mujeres son más susceptibles a los efectos lesivos sobre los aspectos psicológicos de la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Es interesante que haya dominios que pierden su impacto a mayor edad, la vida sexual en las mujeres y la habilidad física en los hombres.

## Conclusiones y perspectivas

Las mujeres son más afectadas psicológicamente por la terapia de sustitución renal, en cuanto a los pensamientos distorsionados, depresión, ansiedad y percepción de la calidad de vida relacionada a la terapia de sustitución renal. Al considerar por separado las subescalas de síntomas de ansiedad y depresión, las mujeres tuvieron mayores puntuaciones de ansiedad en ambas escalas y de depresión en la escala somático-afectiva.

Las mujeres en esta muestra de pacientes mexicanos perciben significativamente un mayor impacto negativo de la terapia de sustitución renal en la mayoría de los aspectos de su vida. La edad está relacionada a pocos aspectos, vida sexual y habilidad física, pero difiere en ambos géneros.

La falta de seguridad social, empleo formal y otro ingreso económico son factores modificables que deben ser atendidos para promover la igualdad y equidad de género en las pacientes con ERCT. Esto podría beneficiar también en la disminución de sus síntomas depresivos y ansiosos, y mejorar la calidad de vida de las pacientes.

Dado que los pensamientos distorsionados están implicados en las enfermedades crónicas, identificarlos puede ser un instrumento para entender los factores que predicen el comportamiento y actitudes que tendrán las pacientes en terapia de sustitución renal. Modificarlos mediante intervenciones, como la terapia cognitiva-conductual, podría influenciar positivamente el comportamiento durante la terapia, su adherencia al tratamiento, los desenlaces clínicos y la satisfacción de los servicios de salud.

## Agradecimientos

Investigación realizada con apoyo del Programa UNAM-DGAPA-PAPIIT IN216318.

## Referencias Artículos

- Ahmed, S. B., y Ramesh, S. (2016). Sex hormones in women with kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *31*(11), 1787-1795. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw084>
- Andrassy, K. M. (2013). Comments on “KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease”. *Kidney International*, *84*(3), 622-3. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.243>
- Carrero, J. J., Hecking, M., Chesnaye, N. C., y Jager, K. J. (2018). Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, *14*(3), 151. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.181>
- Cheng, H.-T., Ho, M.-C., y Hung, K.-Y. (2018). Affective and cognitive rather than somatic symptoms of depression predict 3-year mortality in patients on chronic

- hemodialysis. *Scientific Reports*, 8(1), 5868. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24267-5>
- Clarke, A. L., Yates, T., Smith, A. C., y Chilcot, J. (2016). Patient's perceptions of chronic kidney disease and their association with psychosocial and clinical outcomes: a narrative review. *Clinical Kidney Journal*, 9(3), 494-502. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw014>
- Cooper, H. (2002). Investigating socio-economic explanations for gender and ethnic inequalities in health. *Social Science & Medicine*, 54(5), 693-706. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(01\)00118-6](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(01)00118-6)
- Cukor, D., Peterson, R. A., Cohen, S. D., y Kimmel, P. L. (2006). Depression in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Nature Clinical Practice Nephrology*, 2(12), 678-687. <https://doi.org/10.1038/ncpneph0359>
- Cukor, D., Cohen, S. D., Peterson, R. A., y Kimmel, P. L. (2007). Psychosocial Aspects of Chronic Disease: ESRD as a Paradigmatic Illness. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(12), 3042-3055. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007030345>
- Delisle, V. C., Beck, A. T., Dobson, K. S., Dozois, D. J. A., y Thombs, B. D. (2012). Revisiting gender differences in somatic symptoms of depression: much ado about nothing? *PLoS One*, 7(2), e32490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032490>
- García-García, G., y Chavez-Iñiguez, J. S. (2018). The Tragedy of Having ESRD in Mexico. *Kidney International Reports*, 3(5), 1027-1029. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.07.018>
- García-Llana, H., Remor, E., del Peso, G., y Selgas, R. (2014). The role of depression, anxiety, stress and adherence to treatment in dialysis patients' health-related quality of life: a systematic review of the literature. *Nefrología (English Edition)*, 34(5), 637-657. <https://doi.org/10.3265/nefrologia.pre2014.jun.11959>
- Goh, Z. S., y Griva, K. (2018). Anxiety and depression in patients with end-stage renal disease: impact and management challenges - a narrative review. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 11, 93-102. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S126615>
- Hamilton, J. G., y Lobel, M. (2015). Psychosocial Factors Associated with Risk Perceptions for Chronic Diseases in Younger and Middle-Aged Women. *Women & Health*, 55(8), 921-42. <https://doi.org/10.1080/03630242.2015.1061094>

- Hammen, C. (2003). Interpersonal stress and depression in women. *Journal of Affective Disorders*, 74(1), 49-57. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00430-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00430-5)
- Himmelfarb, J., e Ikizler, T. A. (2010). Hemodialysis. *New England Journal of Medicine*, 363(19), 1833-1845. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0902710>
- Juergensen, E., Wuerth, D., Finkelstein, S. H., Juergensen, P. H., Bekui, A., y Finkelstein, F. O. (2006). Hemodialysis and peritoneal dialysis: patients' assessment of their satisfaction with therapy and the impact of the therapy on their lives. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 1(6), 1191-6. <https://doi.org/10.2215/CJN.01220406>
- Jurado, S., Villegas M., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V., y Varela, R. (1998). The standarization of the Beck Depression Inventory for Mexico City inhabitants. *Salud Mental*, 21, 26-31.
- Jurkovitz, C. T., Li, S., Norris, K. C., Saab, G., Bomback, A. S., Whaley-Connell, A. T., McCullough P. A., y KEEP Investigators. (2013). Association Between Lack of Health Insurance and Risk of Death and ESRD: Results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *American Journal of Kidney Diseases*, 61(4), S24-S32. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.12.015>
- Kessler, R. C., Soukup, J., Davis, R. B., Foster, D. F., Wilkey, S. A., Van Rompay, M. I., y Eisenberg, D. M. (2001). The Use of Complementary and Alternative Therapies to Treat Anxiety and Depression in the United States. *American Journal of Psychiatry*, 158(2), 289-294. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.2.289>
- Kuehner, C. (2017). Why is depression more common among women than among men? *The Lancet. Psychiatry*, 4(2), 146-158. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
- Labaka, A., Goñi-Balentiaga, O., Lebeña, A., y Pérez-Tejada, J. (2018). Biological Sex Differences in Depression: A Systematic Review. *Biological Research For Nursing*, 20(4), 383-392. <https://doi.org/10.1177/1099800418776082>
- Lerma, A., Salazar, E., Perez-Grovas, H., Bermudez, L., Gutiérrez, D., Reyes-Lagunes, I., Bochicchio T., Robles-García R., y Lerma, C. (2012). Desarrollo y validación de un instrumento para la evaluación de distorsiones cognitivas en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. *Salud Mental*, 35:189-194. Recuperado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v35n3/v35n3a2.pdf>
- Lerma, A., Perez-Grovas, H., Bermudez, L., Peralta-Pedrero, M. L., Robles-García, R., y Lerma, C. (2017). Brief cognitive behavioural intervention for depression and anxiety symptoms improves quality of life in chronic haemodialysis

- patients. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 90(1), 105-123. <https://doi.org/10.1111/papt.12098>
- Levey, A. S., Becker, C., y Inker, L. A. (2015). Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Detection and Staging of Acute and Chronic Kidney Disease in Adults. *JAMA*, 313(8), <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0602>
- Longenecker, J. C., Coresh, J., Klag, M. J., Levey, A. S., Martin, A. A., Fink, N. E., y Powe, N. R. (2000). Validation of comorbid conditions on the end-stage renal disease medical evidence report: the CHOICE study. Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 11(3), 520-9. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10703676>
- Loosman, W. L., Rottier, M. A., Honig, A., y Siegert, C. E. H. (2015). Association of depressive and anxiety symptoms with adverse events in Dutch chronic kidney disease patients: a prospective cohort study. *BMC Nephrology*, 16, 155. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0149-7>
- Malhi, G. S., y Mann, J. J. (2018). Depression. *Lancet (London, England)*, 392(10161), 2299-2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Obrador, G. T., García-García, G., Villa, A. R., Rubilar, X., Olvera, N., Ferreira, E., Vigen M., Gutierrez-Padilla J. A., Plascencia-Alonso M., Mendoza-Garcia M., Plascencia-Pérez, S. y (2010). Prevalence of chronic kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) México and comparison with KEEP US. *Kidney International*, 77(116), S2-S8. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.540>
- Palmer, S., Vecchio, M., Craig, J. C., Tonelli, M., Johnson, D. W., Nicolucci, A., Pellegrini F., Saglimbene V., Logroscino G., Fischbane S., y Strippoli, G. F. (2013). Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney International*, 84(1), 179-191. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.77>
- Parker, G., y Brotchie, H. (2010). Gender differences in depression. *International Review of Psychiatry*, 22(5), 429-436. <https://doi.org/10.3109/09540261.2010.492391>
- Perales Montilla, C. M., Duschek, S., y Reyes del Paso, G. A. (2016). Health-related quality of life in chronic kidney disease: Predictive relevance of mood and somatic symptoms. *Nefrología (English Edition)*, 36(3), 275-282. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.06.003>

- Piccoli, G. B., Al Rukhaimi, M., Liu, Z.-H., Zakharova, E., y Levin, A. (2018). What we know and do not know about women and kidney diseases; Questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51(7). <https://doi.org/10.1590/1414-431x20177315>
- Queeley, G. L., y Campbell, E. S. (2018). Comparing Treatment Modalities for End-Stage Renal Disease: A Meta-Analysis. *American Health & Drug Benefits*, 11(3), 118-127. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29910844>
- Robles, R., Varela, R., Jurado, S., y Páez, F. (2001). Versión mexicana del inventario de ansiedad de Beck: propiedades psicométricas. *Revista Mexicana de Psicología*, 18(2), 211-218.
- Scott, K. M., Wells, J. E., Angermeyer, M., Brugha, T. S., Bromet, E., Demyttenaere, K., y Kessler, R. C. (2010). Gender and the relationship between marital status and first onset of mood, anxiety and substance use disorders. *Psychological Medicine*, 40(9), 1495-505. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991942>
- Shirazian, S., Grant, C. D., Aina, O., Mattana, J., Khorassani, F., y Ricardo, A. C. (2017). Depression in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease: Similarities and Differences in Diagnosis, Epidemiology, and Management. *Kidney International Reports*, 2(1), 94-107. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.09.005>
- Valdez-Ortiz, R., Navarro-Reynoso, F., Olvera-Soto, M. G., Martín-Alemañy, G., Rodríguez-Matías, A., Hernández-Arciniega, C. R., Cortes-Perez M., Chavez-Lopez E., Garcia-Villalobos G., Hinojosa-Heredia H., Camacho-Aguirre A. Y., Valdez-Ortiz A., Cantu-Quintillana., Gomez-Guerrero I., Reding A., Perez-Navarro M., Obrador G., y Correa-Rotter, R. (2018). Mortality in Patients With Chronic Renal Disease Without Health Insurance in Mexico: Opportunities for a National Renal Health Policy. *Kidney International Reports*, 3(5), 1171-1182. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.06.004>
- Voinov, B., Richie, W. D., y Bailey, R. K. (2013). Depression and Chronic Diseases: It Is Time for a Synergistic Mental Health and Primary Care Approach. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 15(2). <https://doi.org/10.4088/PCC.12R01468>
- Webster, A. C., Nagler, E. V, Morton, R. L., y Masson, P. (2017). Chronic Kidney Disease. *Lancet (London, England)*, 389(10075), 1238-1252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)

## Libros

Giebisch G., Windhager E., y Aronson P (2017). Organization of the urinary system. En Boron, W. F., y Boulpaep, E. L. (Eds), *Medical physiology* (pp 722-738). Philadelphia: Elsevier.

## Página web

OMS | Enfermedades crónicas. (6 de mayo de 2017). *WHO*. Recuperado de [https://www.who.int/topics/chronic\\_diseases/es/](https://www.who.int/topics/chronic_diseases/es/)

V. EL SEXO Y EL GÉNERO  
EN OTRAS ALTERACIONES  
CRÓNICO-DEGENERATIVAS





# Capítulo 19

## Género y Cardiopatía Isquémica

*Haiko Nellen Hummel • José Halabe Cherem*

Correo-e (e-mail): haiko\_nellen@yahoo.com.mx

**Resumen:** Durante las últimas dos décadas aprendimos que existen diferencias relacionadas con el sexo en cuanto a la fisiopatología de la enfermedad coronaria, presentación de síntomas, eficacia de las pruebas diagnósticas, respuesta de las intervenciones farmacológicas y desenlaces clínicos de la cardiopatía isquémica. Las mujeres continúan experimentando dificultad en recibir un diagnóstico certero de enfermedad cardíaca isquémica y un tratamiento oportuno. Esta visión limitada impide una atención óptima para las pacientes femeninas y contribuye al dispendio de recursos al solicitar de manera repetida pruebas diagnósticas y procedimientos invasivos inapropiados. El tópico de la enfermedad isquémica en la mujer se sigue considerando como un asunto exclusivo del sexo femenino ignorando la evidencia acumulada que demuestra que esta cardiopatía tiene un patrón diferente tanto en la presentación aguda como en la crónica que conlleva a errores en el diagnóstico y a un tratamiento inadecuado. Después de 40 años de angioplastia con el desarrollo de stents avanzados y terapia anti-trombótica es momento de evolucionar y reconsiderar a nuestra población de pacientes. Todas estas consideraciones deberán de tomarse en cuenta para un abordaje más racional de la enfermedad coronaria en la mujer, además de un cambio cultural en la comunidad médica para quienes este tema no ha sido una prioridad en el pasado. También se subestima la importancia de los factores de riesgo específicos en la mujer que presenta un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria prematura.

**Palabras Clave:** cardiopatía isquémica, mujer

**Abstract:** During the last two decades we learned that there are gender-related differences in the pathophysiology of coronary disease, presentation of symptoms, efficacy of diagnostic tests, response of pharmacological interventions and clinical outcomes of ischemic heart disease. Women continue to experience difficulty in receiving an accurate diagnosis of ischemic heart disease and timely treatment. This limited vision prevents optimal care for female patients and contributes to the waste of resources by repeatedly requesting diagnostic tests and inappropriate invasive procedures. The topic of ischemic disease in women is still considered as an exclusive issue for women, ignoring the accumulated evidence that shows that this cardiopathy has a different pattern in both acute and chronic presentation that leads to errors in the diagnosis and an inadequate treatment. After 40 years of angioplasty with the development of advanced stents and anti-thrombotic therapy it is time to evolve and reconsider our patient population. All these considerations should be taken into account for a more rational approach to coronary disease in women, as well as a cultural change in the medical community for whom this issue has not been a priority in the past. It also underestimates the importance of specific risk factors in women who are at increased risk of developing premature coronary heart disease.

**Keywords:** women, ischemic heart disease

**Abreviaciones:** Framingham Risk Score=FRS, Reynolds Risk Score= RRS, American Heart Association= AHA, European Systematic Coronary Risk Evaluation= SCORE.

## Introducción, resultados y discusión

### Epidemiología de la enfermedad cardiaca isquémica en la mujer

La epidemiología de la cardiopatía isquémica es multifactorial e incluye la contribución de factores de riesgo tales como la edad, raza, genómica, etnicidad, cultura, grupo social, estilo de vida e influencias ambientales que pueden llegar a impactar negativamente el proceso de enfermedad.

Estos factores pueden actuar de manera individual o combinada para influencia de la enfermedad cardiaca isquémica. La enfermedad cardiaca, que inicialmente se pensaba ocurría predominantemente en hombres, es la principal causa de muerte en mujeres en los Estados Unidos Americanos. En 2013 fallecieron 289,758 mujeres, es decir, aproximadamente 1 de cada 4 muertes de mujeres, según el informe de estadísticas vitales nacionales (Xu J, *et al.*, 2016).

A pesar del aumento en la conciencia sobre el alto riesgo de enfermedad cardiaca, se demostró que sólo el 56% de las mujeres reconocen que la enfermedad cardiaca es su principal causa de muerte (Mosca L, *et al.*, 2013). El inicio de la cardiopatía isquémica en la mujer es típicamente 10 años más tarde que en el hombre, siendo más prevalente después de la menopausia (Vittinghoff E, *et al.*, 2003).

### Factores de riesgo y estratificación del riesgo

Entre los participantes del ensayo PROMISE, las mujeres tenían una mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales para la enfermedad cardiaca isquémica tales como edad avanzada, obesidad (índice de masa corporal  $>25 \text{ kg/m}^2$ ), hipertensión, dislipidemia, enfermedad arterial periférica y cerebrovascular, estilo de vida sedentario y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura. La prevalencia de diabetes y síndrome metabólico fue similar en ambos sexos, mientras que el tabaquismo fue mayor en los hombres que en las mujeres (Hemal K, *et al.*, 2016). La diabetes mellitus tipo 2 confiere un riesgo mayor de enfermedad cardiaca isquémica en mujeres que en hombres (Barrett-Connor EL, *et al.*, 1991).

Los factores de riesgo no tradicionales en mujeres para enfermedad isquémica cardiaca incluyen a la diabetes gestacional, síndrome de resistencia a la insulina/síndrome de ovarios poliquísticos, hipertensión inducida por embarazo, preeclampsia, eclampsia, menopausia y enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, psoriasis) (Isiadinso I, *et al.*, 2016)

La artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico se asocian con un aumento significativo en el riesgo de cardiopatía isquémica (Salmon JE, *et al.*, 2008). En el estudio Framingham Offspring, las mujeres con lupus entre 34 y 44 años de edad tenían 50 veces más la posibilidad de presentar un infarto agudo de miocardio que mujeres sin lupus (Menzi S, *et al.*, 1997, Sharma K, *et al.*, 2013).

Actualmente con los avances en la terapia oncológica, las sobrevivientes de cáncer de mama tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiaca isquémica comparadas con mujeres sin cáncer de mama (Bradshaw PT, *et al.* Epidemiology 2016). El stress mental tiene una implicación pronóstica adversa en la enfermedad cardiovascular y cada vez más se ha reconocido como un factor de riesgo modificable no tradicional particularmente en la mujer (Samad Z, *et al.*, 2014). Las mujeres con angina estable se pueden estratificar en riesgo bajo, intermedio o alto dependiendo de su edad y los factores de riesgo.

Las mujeres sin factores de riesgo cardiovascular mayor a la edad de >50 años se consideran de bajo de riesgo, >60 años se consideran de riesgo intermedio y aquellas de >70 años se consideran de alto riesgo. Sin embargo la adición de factores de riesgo como diabetes no controlada, enfermedad arterial periférica, enfermedad renal crónica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, discapacidad funcional o capacidad de ejercicio <5 equivalentes metabólicos (METS) puede reclasificar a las pacientes de bajo riesgo en riesgo intermedio o alto (Mieres JH, *et al.*, 2014).

En general, las tasas de mortalidad aumentan con el número creciente de factores de riesgo tradicionales, desde el 1.5% para los pacientes de bajo riesgo hasta el 9% para los pacientes de alto riesgo con 2 o más factores de riesgo (Daviglius ML, *et al.*, 2004).

El impacto de los factores de riesgo es mucho más adverso en las mujeres y por lo tanto las coloca en un mayor riesgo de enfermedad cardiaca isquémica en comparación con los hombres. Por ejemplo, el riesgo de infarto de miocardio es mucho mayor en las mujeres que fuman y son diabéticas en comparación con los hombres (Willett WC, *et al.*, 1987, Hu FB, *et al.*, 2001, Barrett–Connor E, *et al.*, 1983). La diabetes también proporciona mayor información pronóstica en las mujeres comparado con cualquiera de los otros factores de riesgo clásicos y es el único factor de riesgo predictivo de lesiones coronarias angiográficas en mujeres que presentan dolor torácico (Juutilainen A, *et al.*, 2004).

La hipertensión se relaciona de manera diferente con la enfermedad cardiaca isquémica según el estado menopáusico: predice con mayor riesgo en mujeres premenopáusicas que en mujeres postmenopáusicas (Gierach GL, *et al.*, 2006). A pesar de que la tasa de mortalidad anual de cardiopatía isquémica disminuyó 39.2% entre 2000 y 2010 (Go As, *et al.*, 2014), persisten diferencias y las mujeres tienen un desenlace notablemente peor que los hombres después de la presentación inicial.

Evidencia acumulada en estudios de cohorte promocionados por el National Heart, Lung and Blood Institute (1986 – 2007), muestran importantes diferencias entre hombres y mujeres: Un año después de un infarto agudo de miocardio, 19% de los hombres y 26% de las mujeres de > 45 años de edad fallecerán. Dentro de los primeros 5 años después de un infarto, 38% de los hombres y 47% de las mujeres morirán.

Las tasas de mortalidad hospitalaria en mujeres con angina estable y síndrome coronario agudo también son mayores si se comparan con los hombres (Shehab A, *et al.*, 2013, Shaw LJ, *et al.*, 2008). Además, las mujeres presentan más complicaciones después de presentar un infarto de miocardio tales como mayor riesgo de sangrado posterior a intervenciones coronarias percutáneas (2.4% vs 1.2% en los hombres). (Lichtman JH, *et al.*, 2014). Entre los 45 a 64 años de edad, 15% de los hombres y 22% de las mujeres presentan un infarto recurrente o evento cardiovascular fatal dentro de los siguientes 5 años. Es más, el 8% de los hombres y 18% de las mujeres desarrollarán insuficiencia cardiaca dentro de los próximos 5 años posteriores al primer infarto.

Conforme envejecen los hombres y las mujeres, la posibilidad de un infarto subsecuente e insuficiencia cardiaca se igualan (Go AS, *et al.*, 2014). Las diferencias de género también existen en cuanto a los síntomas del síndrome coronario agudo. Una mayor proporción de mujeres comparada con hombres presentan síndrome coronario agudo sin enfermedad coronaria obstructiva (Gehrie ER, *et al.*, 2009), sin embargo, más mujeres que hombres tienen un desenlace adverso.

Las mujeres con enfermedad cardiaca isquémica no obstructiva y angina estable tienen más eventos adversos que los hombres con cardiopatía isquémica no obstructiva (Cociente de riesgo ajustado 2.43, 95% CI 1.08–5.49) (Sedlak TL, *et al.*, 2013). La evidencia en la cohorte WISE demuestra que los desenlaces adversos continúan ocurriendo a largo plazo con muerte cardiovascular o infarto de miocardio a los 10 años en 6.7%, 12.8% y 25.9% de mujeres sin cardiopatía, con cardiopatía isquémica no obstructiva y con cardiopatía isquémica obstructiva ( $P < 0,0001$ ), respectivamente. (Sharaf B, *et al.*, 2013).

## Fisiopatología

La fisiopatología de la cardiopatía isquémica en mujeres es única y va más allá de la estenosis anatómica de la arteria coronaria epicárdica. En el estudio de Evaluación del Síndrome de Isquemia en Mujeres (WISE), casi el 60% de las mujeres con dolor torácico que se sometieron a una angiografía coronaria no tenían una lesión crítica (definida como una estenosis luminal  $>50\%$  en una arteria coronaria) (Merz CNB, *et al.*, 1999)

Shaw *et al* (Shaw LJ, *et al.*, 2009) postula que la disfunción microvascular y endotelial coronaria desempeña un papel más importante en las mujeres que en los hombres. Las alteraciones hormonales combinado con factores de riesgo proaterogénicos dan como resultado una mayor prevalencia de disfunción microvascular coronaria en mujeres. A pesar de tener mayor prevalencia de angina, las mujeres tienden a tener menor prevalencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva y peor pronóstico comparado con los hombres (Merz CNB, *et al.*, 2011).

Cualquier factor además de la placa de ateroma subyacente que disminuye aún más el flujo luminal debido a reactividad coronaria anormal (vasoespasmo coronario, disfunción endotelial/microvascular, vías adrenérgicas del sistema nervioso central autónomo o inflamación) (Shaw LJ, *et al.*, 2009, von Mering GO, *et al.*, 2014, Wong TY, *et al.*, 2002), podría ser perjudicial a la perfusión miocárdica. Se ha demostrado que la mujer tiene aterosclerosis coronaria no obstructiva más difusa y una frecuencia mayor (dos veces más probable) de erosión de la placa coronaria y embolización distal en comparación con los hombres (Burke AP, *et al.*, 2002, Virmani R, *et al.*, 2006).

La enfermedad cardíaca isquémica ocurre de 3 a 4 veces más frecuente en mujeres embarazadas que en mujeres no embarazadas de la misma edad. La incidencia de síndrome coronario agudo en el embarazo es de 1 en 10,000 pero aumenta a 3 por 10,000 partos en mujeres de 40 años o más. (James AH, *et al.*, 2006). La aterosclerosis coronaria es la etiología primaria del síndrome coronario agudo en el período antes del parto, y la disección espontánea de la arteria es la etiología dominante en el periodo posparto (Twee MS, *et al.*, 2012).

Por todo lo descrito anteriormente, cuando se evalúa a una mujer con síntomas de angina y enfermedad coronaria epicárdica no obstructiva, se deberán considerar mecanismos alternativos para la isquemia, como la disfunción endotelial y la angina microvascular.

## Presentación clínica

Las mujeres suelen presentar con mayor frecuencia síntomas de angina que los hombres, pero tienen menos probabilidades de tener cardiopatía isquémica obstructiva (Kennedy JW, *et al.*, 1982, Diamond GA, *et al.*, 1983, Douglas PS, *et al.*, 2015). Las mujeres tienen una mayor prevalencia de enfermedad coronaria no obstructiva comparada con los hombres cuando son evaluadas por signos y síntomas de isquemia miocárdica (Bailey Merz CN, *et al.*, 2008, Shaw LJ, *et al.*, 2006).

A pesar de tener una mayor prevalencia de enfermedad coronaria no obstructiva, las mujeres no sólo continúan teniendo síntomas mientras



se encuentran en tratamiento antiisquémico, sino que también tienen un riesgo anual de 2.5% de eventos cardíacos adversos mayores tales como ocurrencia de muerte (por cualquier causa), infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal u hospitalización por insuficiencia cardíaca que es tres veces más alta que la cohorte de referencia asintomática de casos emparejados (Douglas PS, *et al.*, 2015, Gulati M, *et al.*, 2009).

Todas estas diferencias tienen influencia en el escrutinio y diagnóstico de la enfermedad cardíaca en la mujer y por consiguiente tienen importantes implicaciones en el pronóstico y tratamiento.

## Estratificación del riesgo y pruebas diagnósticas en la mujer. Ventajas y escollos

### Evaluación del riesgo cardiovascular en mujeres asintomáticas

La estratificación apropiada del riesgo cardiovascular en mujeres asintomáticas permite identificar pacientes con riesgo intermedio y alto que podrían beneficiarse con la agresiva modificación de los factores de riesgo. Los modelos convencionales como el Framingham Risk Score (FRS) tienen limitaciones porque minimizan el riesgo en pacientes femeninas, en las que la enfermedad cardiovascular subclínica es más prevalente (Mosca L, *et al.*, 2011).

El Reynolds Risk Score (RRS), es una herramienta validada a partir de una población más grande con una cohorte significativa de mujeres lo que mejoró la predicción del riesgo en ellas. Su aplicación resultó en la reclasificación del 40% - 50% de mujeres que inicialmente habían sido catalogadas como riesgo intermedio de acuerdo al FRS (Ridker PM, *et al.*, 2007), lo que tiene importantes implicaciones para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

Otros sistemas de estimación del riesgo más comunes en la práctica clínica son del American College of Cardiology/American Heart Association (AHA) 2013, Atherosclerotic Cardiovascular Disease Pooled Cohort Risk Equations (Goff DC, *et al.*, 2014) y el European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), que se desarrolló con base en una

inmensa población europea (Conroy RM, *et al.*, 2003). Sin embargo, ninguna de estas herramientas anteriores incorpora factores de riesgo específicos para mujeres en la evaluación de riesgo cardiovascular.

La proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs PCR) es un biomarcador de inflamación asociada con un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria, infarto agudo de miocardio, infarto cerebral y muerte cardiovascular en mujeres (Pai JK, *et al.*, 2004). El uso adicional de la hs PCR en modelos de predicción de riesgo mejora la clasificación del riesgo cardiovascular en mujeres, sobre todo en aquellas con riesgo intermedio. (Cook NR, *et al.*, 2006). Sin embargo, la AHA no recomienda el escrutinio rutinario con esta proteína por la falta de evidencia que demuestre un mejor desenlace clínico con la reducción de la hs PCR. (Mosca L, *et al.*, 2011). Se puede utilizar como un agregado a los demás factores de riesgo tradicionales y es un componente del RRS validado (Ridker PM, *et al.*, 2007).

Las guías de la AHA 2011 para la prevención de la enfermedad cardiovascular en la mujer actualizaron su sistema de categorización de riesgo tomando en cuenta factores de riesgo únicos en la mujer (Mosca L, *et al.*, 2011).

El sistema de categorización consiste en tres niveles: “riesgo elevado”, “en riesgo” y “salud cardiovascular ideal” incorporando factores de riesgo específicos de la mujer que no fueron considerados en otros sistemas de calificación o guías tales como antecedentes de complicaciones vasculares del embarazo, enfermedades autoinmunes, obesidad central y capacidad de ejercicio funcional. (Mosca L, *et al.*, 2011). Se hace hincapié en el logro y mantenimiento de metas específicas para alcanzar la categoría de “salud cardiovascular ideal”. Por consecuencia mujeres que no hubieran sido candidatas para una terapia cardiovascular agresiva porque se encontraban en una categoría de riesgo inferior podrán identificarse oportunamente e iniciar intervenciones preventivas.

## Pruebas diagnósticas cardíacas en mujeres asintomáticas

En la mayoría de los casos las pruebas funcionales cardíacas no son apropiadas para el escrutinio de la mujer asintomática. La cuantificación de

calcio en arterias coronarias utilizando la tomografía computarizada es una técnica no invasiva con baja radiación que podría apoyar a la estratificación del riesgo en la mujer (Budoff MJ, *et al.*, 2010). La presencia de calcio en arterias coronarias es patognomónica de aterosclerosis coronaria e independientemente se asocia con más eventos cardiacos mayores y muerte (Budoff MJ, *et al.*, 2010). De acuerdo con Valenti *et al.*, los individuos con un score de calcio en arterias coronarias de 0 están “protegidos” y tienen una mortalidad anual <1% durante los próximos 15 años (Valenti V, *et al.*, 2015).

El valor pronóstico del calcio en arterias coronarias es independiente del sexo a pesar de que los hombres tienen una cuantificación de calcio mayor para cada arteria así como un mayor promedio total de calcio que la mujer. Las mujeres tienen menor probabilidad de presentar enfermedad de varios vasos comparado con los hombres (Lakoski SG, *et al.*, 2007). La cuantificación de calcio en las arterias coronarias se recomienda de acuerdo a las guías para estratificar pacientes asintomáticas con riesgo intermedio o pacientes con bajo riesgo pero con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica (Taylor AJ, *et al.*, 2010).

La AHA también lo recomienda como apoyo en la toma de decisión en cuanto al tratamiento de la dislipidemia en pacientes en quienes existe incertidumbre (Stone NJ, *et al.*, 2014). La medición de calcio en arterias coronarias es una indicación clase II B para valorar el riesgo de desarrollar aterosclerosis si después de un método cuantitativo todavía existe una duda (Goff DC, *et al.*, 2014). A pesar de que la cuantificación de calcio en arterias coronarias ayuda a estratificar el riesgo, no hay evidencia que demuestre que la reclasificación afectaría el desenlace y tampoco existen recomendaciones específicas de acuerdo con el sexo para el escrutinio de calcio en arterias coronarias.

## Pruebas diagnósticas cardiacas en mujeres sintomáticas

El seleccionar la prueba diagnóstica apropiada en la mujer sintomática inicia con la evaluación del riesgo que difiere de la valoración global del riesgo en mujeres asintomáticas, en quienes se enfatiza la estimación del

riesgo de por vida de padecer enfermedad cardíaca isquémica para definir el tratamiento preventivo. El uso de estas escalas no es adecuado en mujeres sintomáticas (Mieres JH, *et al.*, 2014). Desafortunadamente, no existen evaluaciones del riesgo específicas de género en la práctica diaria que integren parámetros clínicos que modifiquen el riesgo.

De acuerdo a la estratificación del riesgo, sólo las mujeres sintomáticas con riesgo intermedio o alto son candidatas para la realización de pruebas no invasivas, mientras que las mujeres con bajo riesgo no se les deberían indicar pruebas cardíacas a menos que tuvieran una situación especial (factores de riesgo mayor, antecedentes familiares, criterio clínico).

La mayoría de las guías existentes no necesariamente ayudan a decidir cuál es el mejor estudio para cada paciente y en ocasiones presentan abordajes contradictorios. A las mujeres se les continúa considerando como “población especial” en las guías a pesar de que conforman más de la mitad de la población, tienen una mayor carga de morbilidad por cardiopatía isquémica y son las que tienen menor probabilidad de recibir un tratamiento basado en evidencia para un gran número de condiciones cardíacas (Gulan M, *et al.*, 2017).

En Norteamérica la prueba de esfuerzo es la de primera elección de acuerdo con la AHA (Mieres JH, *et al.*, 2014), mientras que en Europa la angiogramía coronaria es la prueba inicial. Es difícil encontrar un algoritmo definitivo, pero es muy probable que cada comunidad tenga que adaptarse a la experiencia local y la disponibilidad de recursos. Las guías actuales generalmente no toman en cuenta la estratificación del riesgo y la utilización de recursos considerando el género. Es imperativo que las modalidades diagnósticas y las herramientas para la estratificación del riesgo sigan evolucionando con un enfoque en los aspectos únicos de la cardiopatía isquémica de la mujer.

## Tratamiento

Actualmente las mujeres con enfermedad isquémica cardíaca continúan sin recibir la terapia recomendada por las guías para prevenir y tratar esta cardiopatía. En mujeres se realizan menos estrategias de escrutinio para el

colesterol, reciben menos terapias hipolipemiantes; durante el infarto se usan menos heparinas, beta- bloqueadores y aspirina; menos terapia antiagregante en la prevención secundaria; menos referencia a la rehabilitación cardiaca, menos desfibriladores implantables y menor número de trasplantes cardiacos comparados con hombres con la mismas indicaciones reconocidas (Chandra NC, *et al.*, 1998, Scott LB, *et al.*, 2004, O’Heara JG, *et al.*, 2004).

La aplicación de estrategias terapéuticas con los cuatro medicamentos basados en evidencia utilizados en el síndrome coronario agudo (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/bloqueadores de la angiotensina–renina (ARB), beta bloqueadores, aspirina y estatinas) independientemente de la angiografía coronaria ha salvado vidas de mujeres (Novack V, *et al.*, 2008).

El cambio en el estilo de vida y los medicamentos antianginosos seguramente benefician a las mujeres con cardiopatía isquémica, pero faltan ensayos de desenlace clínico para guiar el tratamiento. Específicamente los beta bloqueadores son efectivos para mejorar el dolor tipo anginoso (Lanza GA, *et al.*, 1999). La terapia con bloqueadores beta a largo plazo reduce la carga isquémica y mejora la supervivencia en pacientes con disfunción ventricular izquierda o antecedentes de infarto (Gan SC, *et al.*, 2000). Las estatinas y los IECAs mejoran la disfunción endotelial (Pizzi C, *et al.*, 2004) y pueden ser benéficos en pacientes con cardiopatía isquémica no obstructiva (Kayikcioglu M, *et al.*, 2003, Chen JW, *et al.*, 2002).

El beneficio de las estatinas sobre la microcirculación coronaria se ha demostrado en ensayos clínicos (Manfrini O, *et al.*, 2004). La combinación de estatinas con IECAs pueden potenciar estos efectos (Pizzi C, *et al.*, 2004). Los comprobados beneficios del ejercicio en esta población sugieren que los mecanismos que modulan la respuesta adrenérgica también juegan un papel importante (Eriksson BE, *et al.*, 2000).

La terapia de reemplazo hormonal no se recomienda para reducir el riesgo cardiovascular o mejorar los resultados clínicos en las mujeres (Smith SC, *et al.*, 2011, Marjoribanks J, *et al.*, 2017).

## Conclusiones

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en las mujeres. A pesar de presentar cardiopatía isquémica no obstructiva, las mujeres tienen una mayor carga de isquemia y más morbilidad y mortalidad que los hombres.

El reconocimiento, diagnóstico y manejo de la enfermedad isquémica en las mujeres es subóptimo, lo que contribuye al mal pronóstico en su desenlace. A pesar de la sólida evidencia con respecto a los resultados adversos observados en mujeres con enfermedad cardíaca isquémica, todavía hay una brecha de conocimiento en diagnósticos y terapias cardiovasculares específicas del sexo.

## Referencias

- Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, *et al.* (2008). Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 47(3 Suppl). S21-9.
- Barrett-Connor E, Wingard DL. (1983). Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. *Am J Epidemiol.* 118(4). 489-96.
- Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. (1991). Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in woman than in man? The Rancho Bernardo Study. *JAMA.* 265(5). 627-31.
- Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AT, Gammon MD. (2016). Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors. *Epidemiology.* 27(1). 6-13.
- Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, *et al.* (2010). Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality. *JACC Cardiovasc Imaging.* 3. 1229-36.
- Burke AP, Farb A, Malcolm G, Virmania R. (2001) Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis. *Am Heart J.* 141(2). 558-62

- Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Virmani R. (2002) Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 105(3). 297-303.
- Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Virmani R. (2003). Gender differences in coronary plaque morphology in sudden coronary death. *Circulation*. 108(17) 165-166.
- Chandra NC, Ziegelstein RC, Rogers WJ, *et al.* (1998). Observations of the treatment of woman in the United States with myocardial infarction: a report from the National Registry of Myocardial Infarction-I. *Arch Intern Med*. 158. 981-8.
- Chen JW, Hsu NW, Wu TC, Lin SJ, Chang MS. (2002). Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *Am J Cardiol*. 90. 974-82.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, *et al.* (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 24. 987-1003
- Cook NR, Buring JE, Ridker PM. (2006). The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med*. 145. 21-9.
- Daviglus ML, Stamier J, Pirezada A, *et al.* (2004). Favorable cardiovascular risk profile in young women and long-term risk of cardiovascular and all-cause mortality. *JAMA*. 292(13). 1588-92.
- Diamond GA, Staniloff HM, Forrester JS, Pollock BH, Swan H. (1983). Computer-assisted diagnosis in the noninvasive evaluation of patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1(2). 444-55.
- Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, *et al.* (2015). Outcomes of anatomical vs functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 372(14). 1291-1300.
- Eriksson BE, Tyni-Lenné R, Svedenhog J, *et al.* (2000). Physical training in syndrome X: physical training counteracts deconditioning and pain in Syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 36. 1391-3.
- Gan SC, Beaver SK, Houck PM, *et al.* (2000). Treatment of acute myocardial infarction and 30 day mortality among women and men. *N Engl J Med*. 343(1). 8-15.
- Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH *et al.* (2009). Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the

- Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA guidelines (CRU-SADE) quality improvement initiative. *Am Heart J.* 158(4). 688-94.
- Gierach GL, Johnson BD, Merz CNB, *et al.* (2006). Hypertension menopause, and coronary artery disease risk in the Women's Ischemic Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol.* 47(3s1). S50-S58.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, *et al.* (2014). Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 129(3). e28-e292.
- Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, *et al.* (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report from the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 129 (25 Suppl 2). S 49-73.
- Gulati M, Cooper-Deltoff RM, McClure C, *et al.* (2009). Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St. James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med.* 169(9). 843-50.
- Gulati M. (2017). Improving the cardiovascular health of woman in the nation: moving beyond the bikini boundaries. *Circulation.* 135. 495-8.
- Hemal K, Pagidipati NJ, Coles A, *et al.* (2016). Sex differences in demographics, risk factors, presentation, and noninvasive testing in stable on patients with suspected coronary artery disease: Insights from the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 9(4). 337-346.
- Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, *et al.* (2001). The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 year of follow-up. *Arch Intern Med.* 161(14). 1717-23.
- Isiadinsol I, Shaw LJ. (2016). Diagnosis and risk stratification of women with stable ischemic heart disease. *J Nucl Cardiol.* 23(5). 986-90.
- James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancario LR, *et al.* (2006). Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation.* 113(12). 1564-71.
- Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. (2004). Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care.* 27(12). 2898-2904.



- Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, *et al.* (2003). Benefits of statin treatment in cardiac syndrome X. *Eur Heart J.* 24. 1999-2005.
- Kennedy JW, Killip T, Fisher LD, Alderman EL, *et al.* (1982). The clinical spectrum of coronary artery disease and its surgical and medical management, 1974-1979. The Coronary Artery Surgery Study. *Circulation.* 66(5). 11116-11123.
- Lakoski SG, Greenland P, Wong ND, *et al.* (2007). Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as “low risk” based on Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med.* 167. 2437-42.
- Lanza GA, Colonna G, Pasari V, Maseri A. (1999). Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on angina symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol.* 84. 854-6.
- Lichtman JH, Wang Y, Jones SB, *et al.* (2014). Age and sex differences in in-hospital complication rates and mortality after percutaneous coronary intervention procedures: evidence from the NCDR. *Am Heart J.* 167(3). 376-83.
- Manfrini O, Pizzi C, Morgagni G, Fontana F, *et al.* (2004). Effects of pravastatin on myocardial perfusion after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 93. 1391-3.
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, *et al.* (1997). Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 145(5). 408-15.
- Marjoribanks J, Parquinar C, Roberts H, *et al.* (2017). Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 1. CD 004143.
- Merz CNB, (2011). Women and ischemic heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 4(1).
- Merz CNB, Kelsey SF, Pepine CJ, *et al.* (1999). The Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. *J Am Coll Cardiol.* 33(6). 1453-61.
- Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N, *et al.* (2014). Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation.* 130(4). 350-79.

- Mosca L, Benjamin EJ, Berrak K, *et al.* (2011). Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 123. 1243-62.
- Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenberger H, Towfighi A, Albert M. (2013). American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on High Blood Pressure. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in woman: results of a 2012 American Heart Association National Survey. *Circulation*. 127(11) 1254-63.
- Novack V, Cutlip DE, Jotkowitz A, Lieberman N, Porath A. (2008). Reduction in sex-based mortality difference with implementation of new cardiology guidelines. *Am J Med*.121. 597-603.
- O'Meara JG, Kardias SL, Arman JJ, *et al.* (2004). Ethnic and sex differences in the prevalence, treatment, and control of dyslipidemia among hypertensive adults in the GENOA study. *Arch Intern Med*. 164. 1313-18.
- Pai JK, Pischon T, Ma J, *et al.* (2004) Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*. 351. 2599-610.
- Pizzi C, Manfredi C, Fontana F, Bugiardini R. (2004). Angiotensin converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation*.109. 53-8.
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. (2007). Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 297. 611-9.
- Salmon JE, Roman MJ. (2008). Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 121(10). 53- 58.
- Samad Z, Boyle S, Ersboll M, *et al.* (2014). Sex differences in platelet reactivity and cardiovascular and psychological response to mental stress in patients with stable ischemic heart disease: Insights from the REMIT Study. *J Am Coll Cardiol*. 64(16). 1669-78.
- Scott LB, Allen JK. (2004). Providers perception of factors affecting women's referral to outpatient cardiac rehabilitation programs: an exploratory study. *J Cardiopulm Rehabil*. 24. 387-91.

- Sedlak TL, Lee M, Izadnegahder M, Merz CN *et al.* (2013). Sex differences in clinical outcomes in patients with stable angina and no obstructive coronary artery disease. *Am Heart J.* 166(1). 38-44.
- Sharaf B, Wood T, Shaw L, Johnson BD, *et al.* (2013). Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemic and no obstructive coronary artery disease: findings from the National Heart, Lung and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) angiographic core laboratory. *Am Heart J.* 166(1). 134-41.
- Sharma K, Gulati M. (2013). Coronary artery disease in women: a 2013 update. *Glob Heart.* 8(2). 105-112.
- Shaw LG, Bugiardini R, Merz CNB. (2009). Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol.* 54(17).1561-75.
- Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, *et al.* Wise Investigators. (2006) Insights from the NHLBI- Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol.* 47(3 Suppl). S4-S20.
- Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, Brindis RG, Klein LW, *et al.* (2008). Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registri. *Circulation.* 117(14). 787-801.
- Shehab A, Al-Dabbagh B, AlHabib KF, *et al.* (2013). Gender disparities in the presentation, management and outcomes of acute coronary syndrome patients: data from the second Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE-2) *PLoS One.* 8(2). e55508.
- Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RD, *et al.* (2011). AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol.* 58(23). 2432-46.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AM, *et al.* (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American

- Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 129. (25 suppl 2). S1-45.
- Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, *et al.* (2010). ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 56. 1864-94.
- Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, *et al.* (2012) Clinical features, management and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*. 126(15) 579-88
- Valenti V, O'Hartaigh B, Heo R, *et al.* (2015). A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: a prospective follow-up of 9715 individuals. *JACC Cardiovasc Imaging*. 8. 900-9.
- Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. (2006). Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 47(8s1). C13-C18.
- Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD, *et al.* (2003). Risk factors and secondary prevention in woman with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*.138 (2). 81-89.
- von Mering GO, Arant CV, Wessel TR *et al.* (2004). Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the NHLBI-sponsored Women's Ischemic Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 109(6) 722-25.
- Willett WC, Green A, Stampfer MJ, *et al.* (1987). Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*. 317(21). 1303-9.
- Wong TY, Klein R, Sharrett AR *et al.* (2002). Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA*. 287(9). 1153-9.
- Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Bastian BA. (2016). Deaths: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep*. 64(2).1-119.

# Capítulo 20

## Aminoestrógenos con actividad antitrombótica

*Aurora de la Peña Díaz • Mirthala Flores García • Georgina Gonzáles Zárate  
• Luisa Guadalupe Pineda Bahena*

Correo-e (e-mail): aurorad@unam.mx

**Resumen:** La trombosis arterial y/o venosa es un efecto adverso frecuente con el empleo de anticonceptivos orales. Aun cuando los estrógenos naturales modifican favorablemente el perfil de colesterol incrementando las lipoproteínas de alta densidad y disminuyendo las de baja densidad, favorecen la vasodilatación y disminuyen la expresión de moléculas de adhesión, con su empleo se estima un riesgo relativo de 1.2 IC<sub>95</sub> (1.0-1.5) y 3.5 IC<sub>95</sub> (2.9-4.3) para trombosis arterial y venosa respectivamente.

La trombosis se presenta principalmente durante el primer año de su empleo y se asocia a la presencia de trombofilia. Como una medida para disminuir la trombosis con el empleo de estrógenos, estudiamos una serie de compuestos cuyas características estructurales se distinguen por diferentes substituyentes en la posición 17 beta de un anillo esteroidal.

Los compuestos se diseñaron, sintetizaron y caracterizaron por el Dr. Juan Manuel Fernández González en el Instituto de Química de la UNAM. Se identificó el efecto anticoagulante, antiagregante plaquetario y la producción de óxido nítrico, resaltando el efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario de los aminoestrógenos sintéticos. En particular, Prolame que induce la síntesis de óxido nítrico tanto en las plaquetas como en las células endoteliales, favorece una vasodilatación sostenida que evita la trombosis.

**Palabras clave:** Aminoestrógenos. Prolame. Trombosis.

**Summary:** Arterial or venous thrombosis could be an adverse effect with the use of oral contraceptives (OC). Even when natural estrogens favorably modify the cholesterol profile, increases vasodilation and decrease the expression of adhesion molecules, the use of OC induce a relative risk of 1.2 IC<sub>95</sub> (1.0- 1.5) and 3.5 IC<sub>95</sub> (2.9-4.3) for arterial and

venous thrombosis respectively. It occurs mainly during the first year of its use and is associated with the presence of thrombophilia.

As a measure to reduce thrombosis with the use of estrogens, we studied a series of compounds whose structural characteristics are distinguished by different substituents in the 17 beta position of a steroidal ring.

The compounds were designed, synthesized and characterized by Dr. Juan Manuel Fernández González at the Chemistry Institute of the UNAM. The anticoagulant effect, platelet antiaggregant and nitric oxide production were identified, highlighting the platelet antiaggregating and vasodilator effect. Particularly, Prolame, which induces the synthesis of nitric oxide in both platelets and endothelial cells, promotes sustained vasodilation that prevents thrombosis.

**Abreviaciones:** TEV=Tromboembolia venosa, AO= Anticonceptivos orales, FVL=Factor V Leiden, NO= Óxido nítrico, PC= Proteína C, AT= Antitrombina, RMN= Resonancia magnética nuclear, IR= Infrarrojo, EM=Espectrometría de masas, KBr= Bromuro de potasio, IL-1= Interleucina-1, TNF-a =Factor de necrosis tumoral alfa, SC= Vía subcutánea, IP= Vía intraperitoneal, L-NAME= L-nitro-arginina metil ester.

## Introducción, resultados y discusión

En términos generales, se considera que las mujeres, antes de los 50 años, tienen un mayor riesgo de padecer trombosis venosa en comparación con los hombres (Naess *et al.*, 2007). La tromboembolia venosa (TEV) es la complicación vascular más frecuente con el uso de los anticonceptivos orales (AO) y se estima de 1 a 5 casos por cada 10,000 mujeres-año durante la edad reproductiva. (Heinemann LA *et al.*, 2007).

Sin embargo, también se considera que su uso es pertinente y necesario a pesar de esta circunstancia si se compara con el alto riesgo trombótico que representa en el embarazo y puerperio temprano, en el que se

estiman de 20 a 30 y de 40 a 65 por 10,000 mujeres-año, respectivamente. (Heit JA *et al.*, 2005).

Desde el inicio de su empleo, hace 50 años, con la intención de disminuir los efectos adversos y mantener la eficacia, se han hecho numerosos cambios en su composición, dosificación, vías de administración y esquema de tratamiento. (van Hylckama Vlieg A *et al.*, 2009).

En particular no todos los cambios fueron favorables para disminuir los eventos trombóticos, específicamente cuando se emplearon progestágenos de tercera generación en su formulación (Blickstein *et al.*, 2006).

Actualmente, puede considerarse que la reducción de la concentración de compuestos esteroidales ha disminuido los efectos adversos en general, pero el riesgo de TEV, no ha desaparecido por completo (De Bastos M *et al.*, 2014).

No existe riesgo de TEV con las hormonas sexuales endógenas considerando a hombres y mujeres en general (Holmegard *et al.*, 2013), sin embargo cuando el estudio se centra únicamente en mujeres menores de 45 años, se pone de manifiesto que el incremento en hormonas esteroidales endógenas favorecen los eventos trombóticos venosos, el estudio muestra evidencia suficiente para modificar la percepción de que los esteroides endógenos son inocuos, aún cuando favorezcan algunas funciones endoteliales y el perfil lipídico, manifiestan un efecto final de incremento del riesgo trombótico y señala como biomarcadores predictivos al estradiol y la globulina fijadora de hormonas sexuales (Scheres LJJ *et al.*, 2019).

Es en este sentido, el interés de encontrar compuestos con efecto estrogénico y que simultáneamente disminuyan la trombosis es de gran importancia.

## Anticonceptivos orales y hemostasia

Los mecanismos fisiopatológicos por lo que los estrógenos provocan un desbalance en la hemostasia son múltiples, en el endotelio, el tono vascular, el flujo sanguíneo, las plaquetas, la coagulación, la fibrinólisis y los mecanismos de la regulación antitrombótica. La edad o el sobrepeso participan, incrementando los riesgos.

Favorecen la fragilidad capilar por sus acciones sobre el endotelio vascular, es probable que las hemorragias cerebrales que se han observado

con su empleo se deban a este mecanismo, (Bloemenkamp KWM *et al.*, 1998). Los estrógenos disminuyen el tono vascular y favorecen la estasis, retardando el flujo sanguíneo y facilitando la trombosis, (Bellert FK, 1985).

Los anticonceptivos orales incrementan la concentración plasmática de los factores de la coagulación: fibrinógeno, factor XII, protrombina, factor VII y el factor IX, estos cambios se traducen en una eficiente formación de trombina, (Kluft C *et al.*, 1997).

En relación con los mecanismos que participan en la regulación antitrombótica destaca la frecuencia con la que se presentan eventos tromboticos en personas con resistencia a la proteína C activada congénita o adquirida, los portadores heterocigotos del Factor V Leiden (FVL) muestran un riesgo relativo de TEV de 35 y los homocigotos de 100, (Vandenbroucke JP *et al.*, 1994).

Existen guías e indicaciones precisas de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) por sus siglas en inglés, para el empleo de anticonceptivos orales en caso, de ser necesarios, en mujeres portadoras de trombofilia congénita o adquirida, (Baglin T *et al.*, 2012).

También se ha descrito que la deficiencia de tipo II de la antitrombina, concentración de la AT determinada en el laboratorio por métodos antigénicos es normal, pero su actividad, determinada por métodos funcionales se puede encontrar disminuida en mujeres que toman anticonceptivos orales. La deficiencia aparece un mes después de haber iniciado el tratamiento y desaparece un mes después de haberlo suspendido y es mayor en las presentaciones que contienen de 75 a 150µg de mestranol o etinilestradiol que las que contienen 50µg. Los progestágenos no disminuyen la actividad de la antitrombina, a excepción del lynestrenol que genera numerosos metabolitos con actividad estrogénica, (Pabinger I *et al.*, 1994).

Durante el empleo de AO se ha descrito una disminución de la concentración total de proteína S y un aumento significativo de la concentración plasmática de la proteína C, (Olivieri O *et al.*, 1995).

Entre los portadores que tienen la mutación de la Protrombina 20210A, se incrementa 16 veces el riesgo de trombosis comparados con los portadores que no consumen AO, (Poort SR *et al.*, 1996).



## Aminoestrógenos

Los 17 $\beta$ -aminoestrógenos son un grupo de estrógenos esteroides sintéticos derivados del estradiol que tienen una sustitución de amina en lugar del grupo hidroxilo en la posición C17 $\beta$ . Son compuestos estrogénicos, que, a diferencia del estradiol, muestran una actividad anticoagulante sostenida mediada, al menos parcialmente por mecanismos no genómicos. Por lo que representan una alternativa estrogénica sin un riesgo de tromboembolismo venoso.

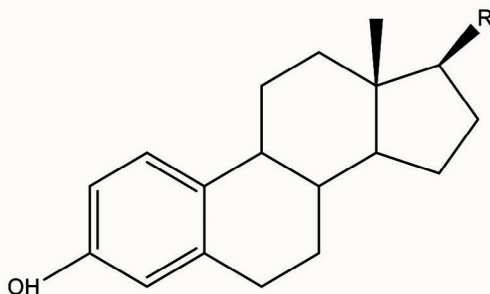
La Figura 1, muestra la estructura base y de los principales sustituyentes que se han estudiado. En el año de 1983, el Dr. Juan Manuel Fernández González, inició un capítulo que aún no concluye, que ha interesado a diferentes grupos de investigación en México. En la búsqueda de compuestos con actividad anticancerígena sintetizó diamino estrógenos para formar complejos con platino y paladio. En esa época el cis-platino había demostrado su utilidad en el tratamiento de cáncer de próstata y la presencia de un estrógeno permitiría tener un doble efecto benéfico, incidiendo en dos mecanismos en el cáncer andrógeno dependiente, (Fernández G JM *et al.*, 1983).

Sin embargo, los complejos de platino y paladio mostraron características fisicoquímicas poco favorables para realizar pruebas biológicas, como baja solubilidad. El siguiente paso fue emplear únicamente los ligantes diamino, sin embargo, mostraron efectos adversos en sistema nervioso central, (Rubio Poo C *et al.*, 1983). Es en este momento que se propone el cambio de un grupo amino por un alcohol terminal del grupo sustituyente en la posición 17 Beta.

Existen diferentes sustituyentes que han introducido:

1. Cambios en la longitud de la cadena del amino-alcohol en posición 17 Beta:

	R
A. Etolame	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
B. Prolame	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH
C. Buolame	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH
D. Pentolame	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -OH
E. Hexolame	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -OH



**Figura 1** Estructura general de los amino estrógenos.

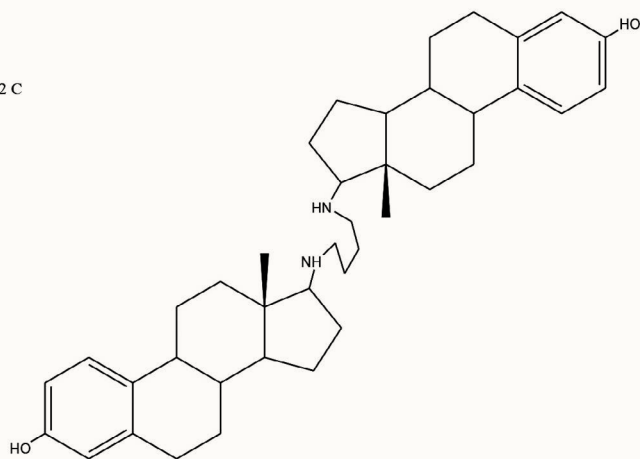
2. Diferentes grupos funcionales

A. Proacame, ácido carboxílico	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH
B. Taurame. Ácido sulfónico	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>3</sub> H
C. Tirame. Tiramina	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>

3. Compuestos diméricos

A. Bisebudia

**Biscudia**  
P.M. 596  
p.f. 260-262 C



**Figura 2.** Estructura general de un aminoestrógeno dimérico. (Flores M *et al.*, 2008)

#### 4. Compuestos isoméricos

##### A. R- y S- Fenetame Metil-fenetil-amina

(Flores M *et al.*, 2013)

Este amplio grupo de compuestos nos permitieron distinguir que los amino-alcoholes tuvieron una mayor actividad anticoagulante, (Mandoki *et al.*, 1991), (Perusquía *et al.*, 1992), (de la Peña *et al.*, 1994), (Marin *et al.*, 1996), (de la Peña *et al.*, 2009), (Flores García *et al.*, 2012). Si se modificaba el grupo terminal, como en el caso de Proacame se perdía la actividad completamente, (Rubio-Poo *et al.*, 1990). De esta selección de compuestos, el que más actividad ha mostrado, en los modelos experimentales empleados ha sido Prolame, N- (3-hidroxi-1,3,5 (10) -estratrien-17 ~ B-il) -3-hidroxi-propilamina, cuya síntesis se describe brevemente (Fernández *et al.*, 1985), como el resultado de una reacción de condensación entre estrona y 3-amino-1-propanol, seguido por una reducción con borohidruro de sodio. Se caracterizó mostrando: el espectro de masas  $M + = 329 m / e$  y  $114 m / e$  (pico base). El espectro de H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) muestra señales a 0.65 (s, C-18), 1.15-2.25 (m), 2.62 (t, C-19), 3.15 (s, OH), 3.42 (t, C) -21), 6.45 (d, C-4 y C-2),

7.0 (d, C-1). El espectro de IR (olea de KBr) muestra bandas a 3422 cm<sup>-1</sup> (OH), 3272 cm<sup>-1</sup> (NH). Análisis elemental para C<sub>21</sub>H<sub>3</sub> ~ O<sub>2</sub>N.

## **Aminoestrógenos y mecanismo de acción**

Se han hecho pruebas de cernimiento farmacológico de todos los compuestos descritos, siendo las que se orientan a demostrar su actividad anticoagulante (Rubio Poo *et al.*; 1985), estrogénico (de la Peña *et al.*, 1991) y antiagregante plaquetario (de la Peña *et al.*, 1993) las más exhaustivas. Prolame despertó gran interés desde el momento de su síntesis y sobre todo cuando se comprobó la capacidad que tenía para generar óxido nítrico (NO), tanto en células endoteliales como en plaquetas, a través de mecanismos de acción tanto genómicos en las células endoteliales, como no genómicos en las plaquetas, (González *et al.*, 2010).

## **Estrógenos y óxido nítrico**

La interleucina-1 (IL-1) o el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) activan a las células endoteliales y favorecen que se expresen las moléculas de adhesión. El endotelio, antes de manifestar lesiones aterosclerosas evidentes tiene alteraciones funcionales, disminuye la producción de óxido nítrico (NO). El NO produce relajación y dilatación vascular, disminuye la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y en los neutrófilos, inhibe la agregación plaquetaria. El NO se sintetiza en el interior de las células a partir de L-arginina por la enzima NO-sintetasa, participan varios cofactores entre ellos tetrahidrobiopterina, en ausencia de este cofactor, la NO-sintetasa produce en lugar de NO compuestos reactivos de oxígeno incluyendo peroxinitrito. Los estrógenos incrementan la producción de óxido nítrico y modulan la expresión de las moléculas de adhesión en los leucocitos y la migración de las células vasculares lisas, (Cid *et al.*, 2002).

Consideramos que nuestro grupo de investigación contribuyó esclareciendo el mecanismo de acción antitrombótico de Prolame (González *et*

al., 2010), por lo que detallaremos con mayor precisión los experimentos realizados para identificar la producción de NO, empleamos la citometría de flujo tanto en células endoteliales cultivadas como en plaquetas. Los metabolitos de NO, los determinamos por el método de Griess modificado, la formación de NO *in vivo* con espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica, y en la expresión de ARNm de la sintasa endotelial de NO (eNOS) utilizamos la técnica RT-PCR, como se describe en la publicación (González *et al.*, 2010). También estudiamos el impacto de las células endoteliales (CE) tratadas con Prolame en la agregación plaquetaria inducida por ADP, así como la capacidad de prevenir trombos oclusivos en un modelo de trombosis de ratones *in vivo*.

Los ensayos *in vivo* se hicieron empleando 30 ratones macho, cepa CD1, 30 – 40 g de peso, durante todas las fases experimentales, se mantuvieron en las instalaciones del Bioterio de la Facultad de Medicina, de la UNAM, alimento y agua *ad libitum*, con ciclos de luz-obscuridad de 12 h, y temperatura controlada entre 21°-24°C. El protocolo de los experimentos fue aprobado por la Comisión de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM y siguió todos los puntos que se encuentran descritos en la Ley de Protección Animal para el Distrito Federal, publicado en el *Diario Oficial de la Federación* el 26 de febrero de 2002.

Se administró el aminoestrógeno (2mg/100g de peso) y/o L-NAME (por sus siglas en inglés de L-nitro-arginine methyl ester), un inhibidor de la sintasa de óxido nítrico tipo endotelial, a ratones macho cepa CD1 durante 7 y 15 días por vía SC. La muestra de sangre se obtuvo bajo anestesia con pentobarbital (50 mg/Kg) IP. La técnica que evalúa el estrés oxidativo, identifica la capacidad del plasma para reducir iones férricos, los resultados se extrapolan en una curva patrón. El óxido nítrico se determinó en sangre por la técnica de espectroscopia de resonancia electrónica paramagnética (EPR).

Nuestros resultados mostraron que: (a) Prolame induce la producción de NO en EC, plaquetas y en un modelo de ratón *in vivo*. (b) El incremento de NO por efecto de Prolame solo puede atribuirse parcialmente a los receptores nucleares de estrógeno (RE), ya que el óxido nítrico sintasa endotelial (e-NOS) se induce parcialmente, 37%, por las células endoteliales. (c) Disminuye la agregación plaquetaria inducida por ADP 10  $\mu$ M en 60%,

después de incubar las plaquetas con células endoteliales pretratadas con Prolame (d). Prolame reduce la formación de trombos en un modelo de trombosis in vivo.

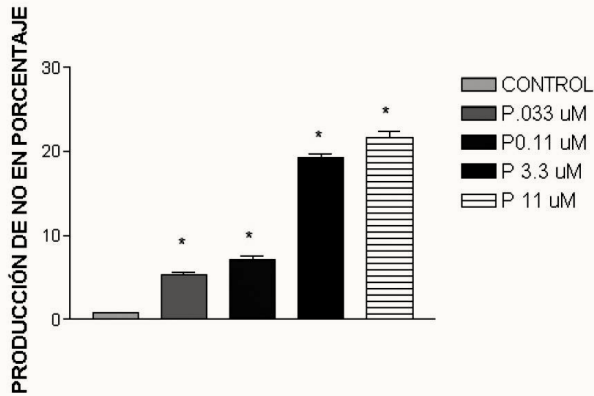


Figura 3. Los aminoestrógenos incrementan el porcentaje de células que producen óxido nítrico de una manera dosis-dependiente. Imagen tomada de (González *et al.*, 2010).

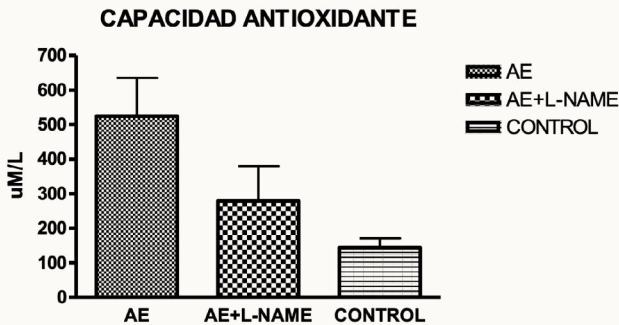


Figura 4. Efecto del aminoestrógeno sobre la capacidad antioxidante. Promedio  $\pm$  ES. Se analizaron los datos con las pruebas estadísticas de ANOVA y Dunnet. \* Valores de  $P < 0.05$  se consideraron significativos comparados con el control. Imagen tomada de (González *et al.*, 2010).

## Perspectivas

Este hecho despertó el interés sobre otras posibles acciones y se describe su efecto sobre el aprendizaje (Nissen I *et al.*, 2012) y su capacidad de evitar el daño por reperfusión (Hernández-Reséndiz S *et al.*, 2015), que causa el deterioro del endotelio vascular. Recientemente se demostró su efecto en la plasticidad del hipocampo y el beneficio farmacológico en algunos padecimientos en donde se comprometa la memoria a largo plazo. (Díaz A *et al.*, 2017).

Poniendo en relieve la importancia de Prolame como un protector del endotelio vascular, se ha protegido a través de una patente.

**PATENTE 289370.** Uso del N-(3-hidroxi-1,3,5(10)-estratrien-17B-il)-3-hidroxi-propilamina para la preparación de formulaciones farmacéuticas como protector del endotelio mediante su efecto simultáneo de vasodilatador e inhibidor de la formación de trombos.

**INVENTORES** Juan Manuel Fernández González, Aurora de la Peña Díaz, Enrique Pinzón Estrada, Luis Felipe Montaña, David Cruz Robles, Georgina González Zárate, Noé Alvarado Vásquez, Emma Rodríguez, Manuel Rubio Arroyo, Leonardo del Valle Mondragón, Fermín Alejandro Tenorio López, Genevieve Lucet, Estrella Zapata.

## Agradecimientos

Al Instituto de Química, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Patente: 289370 por el financiamiento a este proyecto. Uso del N-(3-hidroxi-1,3,5(10)-estratrien-17B-il)-3-hidroxi-propilamina para la preparación de formulaciones farmacéuticas como protector del endotelio mediante su efecto simultáneo de vasodilatador e inhibidor de la formación de trombos.

## Referencias

- Baglin T, Bauer K, Douketis J, Buller H, Srivastava A, Johnson G; SSC of the ISTH. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2012 Apr;10(4):698-702. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04662.x>.
- Bellert FK, Ebert C. Effects of oral contraceptives on blood coagulation: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1985; 40: 425-436.
- Blickstein I. Thrombophilia and women's health: an overview. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006;33:347-356.
- Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Koster T, Bertina RM, Vandenbroucke JP. Hemostatic effects of oral contraceptives in women who developed deep-vein thrombosis while use oral contraceptives. *Thromb Haemost* 1998; 80: 382-387.
- Cid MC, Schnaper HW and Kleinman HK. Estrogens and the Vascular Endothelium. *Ann N.Y. Acad Sci* 2002; 966: 143-157.
- de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD010813.
- de la Peña A, López y López L, Ibáñez R, Rubio-Póo C, Mandoki JJ. Comparative Effect of Prolame a Synthetic Amino-estrogen, with Estradiol and Estrone on the Contractility of Isolated Rat Myometrium. *P W Pharmacol Soc*. 1991; 34: 85-187.
- de la Peña A, Baños G, Izaguirre R, Mandoki J J. and Fernández-G JM. Comparative effect of synthetic amino-estrogens with estradiol on platelet aggregation. *Steroids* 1993; 58: 407-409.
- de la Peña A, Baños G, Izaguirre R, Tobon-Cervantes A, Fernández-G JM. Comparative Effect of three synthetic alkanol-amino-estrogens etolame, buolame and pentolame, on platelet aggregation. *Med Sci Res* 1994; 22: 119-120
- de la Peña A, Flores M, Valente-Acosta B, Quintanar-Trejo L, Hernández-Méndez C, Muñoz Martínez S, Gatica-Lavin F, Pinzon E. Platelet aggregation in whole blood, a new approach for understanding the antiplatelet effect of N-(3-hydroxy-1,3,5 (10)-estratrien-17b-yl) butylamine (buame). *Proc. West Pharmacol Soc*. 2009; 52:50-3. ISSN. 0083-8969.



- de la Peña A, Fernandez-G JM, Flores-García M, Marin-Ocampo R, Uribe-Lezama C, Pinzon E, Fortoul T, Torres I and Salgado V. Antiplatelet effect of Tyrame [N-(3-hydroxy-1:3:5(10)-estratrien-17b-yl)-4-hydroxy-phenethylamine]. *J Thromb Haemost* 2013; (Suppl 2):1096.
- Díaz A, Treviño S, Vázquez-Roque R, Venegas B, Espinosa B, Flores G, Fernández-G JM, Montaña LF, Guevara J. The aminoestrogen prolame increases recognition memory and hippocampal neuronal spine density in aged mice. *Synapse*. 2017 May 25. <https://doi.org/10.1002/syn.21987>.
- Fernández G JM, Rubio-Arroyo MF, Rubio-Poo C, De la Peña A. Palladium (II) and Platinum (II) dichloro complexes containing diamine-estrone derivatives. *Monatshefte für Chemie* 1983; 114: 535-540.
- Fernández-G JM, MF Rubio-Arroyo, M Soriano-García, RA Toscano, MC Pérez-César, C Rubio-Poo, JJ Mandoki, A de la Peña, C Lemini, N Mendoza-Patiño, F Cruz. Synthesis and Molecular Structure of Prolame, N(-3-hydroxy-1,3,5(10) estratrien-17B-yl)-3-hydroxypropylamine. An amino-estrogen with prolonged anticoagulant and brief estrogenic effects. *Steroids* 1985; 45: 151-57. ISSN. 0039-128X.
- Flores M, Gatica F, Fernández-G JM, de la Peña A. Los Bis-amino-estrógenos disminuyen la agregación plaquetaria y el flujo de ATP en las mitocondrias de las plaquetas. *Memorias del Congreso de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología*. Monterrey, Nuevo León 2008.
- Flores M, Fernandez JMG, Marin R, Uribe-Lezama EC, Herrero-Díaz F, Fourtoul van der TG, Pinzon E, Torres I, Salgado V and De la Peña-Díaz A. Anticoagulant effect of two new estrogens (R- and S-Fenetame). *J Throm Hemost* 2013; (Suppl.2): 715.
- Flores-García M, Fernández-G JM, León-Martínez M, Hernández-Ortega S, Pérez-Méndez O, Correa-Basurto J, Carreón-Torres E, Tolentino-López L, Ceballos-Reyes G, de la Peña-Díaz A\*. The structures and inhibitory effects of Buame [N-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-yl)-butylamine] and Diebud [N,N<sup>2</sup>-bis-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-yl)-1,4-butanediamine] on platelet aggregation. *Steroids* 2012; 77:512-20. FI 3.106 ISSN. 0039-128X.
- González G, Alvarado-Vasquez N, Fernández-G JM, Cruz-Robles D, del Valle L, Pinzón E, Torres I, Rodríguez E, Zapata E, Gómez-Vidales V, Montaña LF, de la Peña A. The antithrombotic effect of the aminoestrogen prolame(N-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17B-YL)-3-hydroxypropylamine) is linked to an

- increase in nitric oxide production by platelets and endothelial cells. *Atherosclerosis* 2010; 208: 62–68.
- Heinemann LA, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception* 2007, 75:328.
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, *et al.* Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30 year population based study. *Ann Intern Med* 2005, 143:697.
- Hernández-Reséndiz S, Palma-Flores C, De los Santos S, Román-Anguiano, Flores M, de la Peña A, Flores PL, Fernández-G JM, Coral-Vazquez RM, Zazueta C. Reduction of no-reflow and reperfusion injury with the synthetic 17 $\beta$ -aminoestrogen compound Prolame is associated with PI3K/Akt/eNOS signaling cascade. *Basic Res Cardiol* (2015) 110:1. DOI 10.1007/s00395-015-0464-y
- Holmegard HN, Nordestgaard BG, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J Thromb Haemost.* 2014;12(3):297-305. <https://doi.org/10.1111/jth.12484>.
- Kluft C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost* 1997; 78: 315-326.
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 692–9
- Nissen I, Estrada F, Nava-Kopp A, Irls C, de la Peña-Díaz A, Fernández G JM, Govezensky T, Zhang L. Prolame ameliorates anxiety and spatial learning and memory impairment induced by ovariectomy in rats. *Physiology & Behavior* 2012;106: 278-84. FI 2.891 ISSN. 9931-9384.
- Mandoki JJ, Rubio-Póo C, Lemini C, de la Peña A, Fernández-G JM, García-Mondrgón J, Zavala E, Silva G, Mendoza-Patiño N. The effects of five 17 $\beta$ -aminoestrogens, Endiame, Etolame, Buame, Proacame and Picae on blood clotting time. *Proc Western Pharmacol Soc* 1991; 34: 99-106.
- Olivieri O, Friso S, Manzato F, Guella A, Bernardi F, Lunghi B, Girelli D, Azzini M, Brocco G, Russo C. Resistence to activated protein C in healthy women taking oral contraceptives. *Br J Haematol* 1995; 91: 465-470.
- Perusquia M, de la Peña A, Fernández-G JM, Ibañez-Camacho R. and Kubli-Garfias C. Synthesis and uterotrophic activity of two novel aminoestrogens, buame and proacame. *Med. Sci. Res.* 1992; 20: 453-454.

- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-3703.
- Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No.: CD011054.
- Rubio-Poo C, Mandoki JJ, Jayme V, Mendoza Patiño N, Alvarado C, Silva G, Zavala E, Fernández-G JM and Rubio-Arroyo MF. *Proc West Pharmacol Soc* 1983; 26: 111.
- Rubio-Poo C, JJ Mandoki, N Mendoza-Patiño, C Lemini, A de la Peña, F Cruz, E Zavala, G Silva, J García-Mondragón, JM Fernández-G, M Soriano-García, RA Toscano. The anticoagulant effect of Prolame, N-(3-hydroxy-1,3,5(10)estratrien-17 $\beta$ -yl)-3-hydroxypropylamine, a novel amino-estrogen. *Steroids*, 1985; 45: 159-70. ISSN.
- C Rubio-Poo, C Lemini, J García-Mondragón, A de la Peña, V Jayme, N Mendoza-Patiño, E Zavala, G Silva, RT Blickenstaff, JM Fernández-G, JJ Mandoki. The anticoagulant effect of Hexolame, N-(3-hydroxy-1,3,5(10)estratrien-17 $\beta$ -yl)-6-hydroxyhexylamine, another amino-estrogen with prolonged anticoagulant effect. *Steroids* 1990; 55: 83-86.
- Scheres LJJ, van Hylckama Vlieg A, Ballieux BEPB, Fauser BCJM, Rosendaal FR, Middeldorp S, Cannegieter SC; CREW consortium. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in young women. *J Thromb Haemost.* 2019 May 4. <https://doi.org/10.1111/jth.14474>
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009; 339:b2921. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2921>.
- JP Vandenbroucke, T Koster, E Briët, PH Reitsma, RM Bertina, FR Rosendaal. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)90286-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90286-0).
- Y Marín, R Fernández-Mas, A Cuéllar, A De la Peña, JM Fernández-G, G Baños. Uterotrophic activity and effect on the contractility of the isolated rat myometrium of three synthetic alkanol-amino-estrogens. *Med Sci Res* 1996; 24: 247-249. ISSN. 0269-8951.

## Capítulo 21

# El yodo molecular como adyuvante antitumoral y cardioprotector en los tratamientos convencionales de cáncer mamario

*Carmen Aceves • Brenda Anguiano • Evangelina Delgado-González*

Correo-e (e-mail): caracev@unam.mx

**Resumen:** El yodo es un componente crucial para la síntesis de las hormonas tiroideas, y se han establecido políticas de salud pública para suministrar a las poblaciones deficientes la cantidad necesaria de este elemento para erradicar enfermedades como el bocio endémico y el cretinismo. Por otro lado, numerosos estudios indican que el yodo en su forma molecular ( $I_2$ ) puede mejorar las fisiopatologías de varios órganos que lo captan y puede actuar como antioxidante en todo el organismo si este elemento se ingiere en concentraciones milimolares. En la glándula mamaria suprime el desarrollo y el tamaño de las neoplasias malignas, y atenúa la inflamación y síntomas de la fibrosis-quística o mastalgia. Estos efectos concuerdan con datos epidemiológicos que muestran que el alto consumo de yodo en las comunidades asiáticas (25 veces más que en Occidente) se correlaciona con una baja incidencia de enfermedades benignas y cancerosas mamarias en la población japonesa. En estudios recientes, nuestro grupo ha mostrado que el suplemento oral de  $I_2$  junto con la terapia convencional, evita la instalación de quimio-resistencia, activa la respuesta inmune y disminuye la severidad de los efectos secundarios en modelos preclínicos (roedores y caninos) y clínicos de cáncer mamario. El hallazgo de que la combinación  $I_2$ /quimioterapia alarga considerablemente el periodo libre de enfermedad y la sobrevida de las pacientes, nos ha permitido postularlo como una terapia novedosa para el tratamiento de cánceres mamarios avanzados.

**Palabras clave:** Cáncer mamario, yodo molecular, quimiorresistencia

**Abstract:** Iodine is a crucial component for the synthesis of thyroid hormones, and public health policies have been established to supply

deficient populations with the necessary amount of this element to eradicate diseases such as endemic goiter and cretinism. On the other hand, numerous studies indicate that iodine in its molecular form ( $I_2$ ) can improve the physiopathology's of various organs that take it and can act as an antioxidant in the whole organism if this element is ingested in millimolar concentrations. In the mammary gland it suppresses the development and size of the malignant neoplasms and attenuates the inflammation and symptoms of fibrosis-cystic or mastalgia. These effects are consistent with epidemiological data showing that the high consumption of iodine in Asian communities (25 times more than in the West) correlates with a low incidence of benign and cancerous breast diseases in the Japanese population. In recent studies, our group has shown that oral  $I_2$  supplementation, together with conventional therapy, avoids the installation of chemoresistance, activates the immune response and reduces the severity of side effects in preclinical (rodent and canine) and clinical cancer models. The finding that the combination  $I_2$ /chemotherapy considerably lengthens the disease-free period and the survival of the patients, has allowed us to postulate it as a novel therapy for the treatment of advanced breast cancers.

**Keywords:** Breast cancer, molecular iodine, chemoresistance

**Abreviaciones:** 6-IL= 6-yodolactona, 6-IL= interleucina 6, AA= ácido araquidónico, AIF= factor inductor de apoptosis ATP= Trifosfato de adenosina, DMBA= 7, 12 dimetilbenz [a] antraceno DOX= Doxorubicina, Fe+2= ferrosa, Fe+3= hierro férrico, FEC= 5'Fluorouracilo, Epirrubicina, Ciclofosfamida FRAP= ferric reducing/antioxidant power, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>=peróxido de hidrógeno, HI= yoduro de hidrógeno, HIO= ácido hipoyodoso, I+= ion yodinio, I-= yoduro, I0= radical libre de yodo, I<sub>2</sub>= yodo molecular, ID50= concentración letal 50, IO-= hipoyodito, KI= yoduro de potasio, LPO= lactoperoxidasa, MCF-7= línea celular de cáncer mamario 7 MDR1= proteína de resistencia a drogas 1, MNU= metil-nitrosourea, NAC= N-acetilcisteína, NIS= transportador de sodio-yodo, PMM= potencial de membrana mitocondrial, PPARγ= receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo gamma, ROS= especies reactivas de oxígeno, T3= triyodotironina, T4= tiroxina, TPO= tiroperoxidasa, TPTZ= 2,4,6-tri(2-piridil)-s-triazina, uPA= uroquinasa activadora de plasminógeno

## Introducción, resultados y discusión

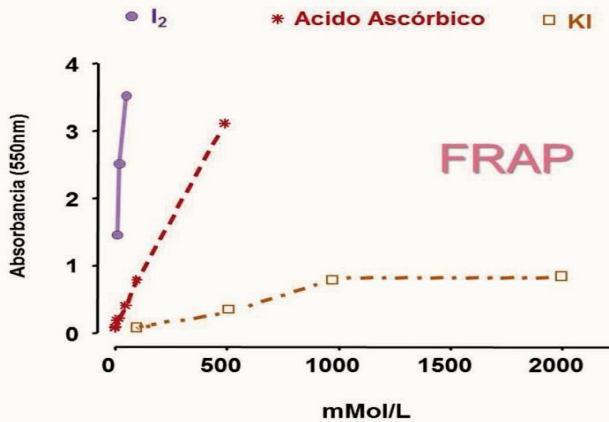
El yodo puede tener varias funciones, que van desde una acción antioxidante ancestral en todas las células concentradoras de yodo, hasta formar parte estructural de las moléculas portadoras de información involucradas en el desarrollo y la diferenciación de los vertebrados. En forma de yoduro (I<sup>-</sup>) actúa como un donante de electrones en presencia de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y peroxidasa; el átomo de yodo resultante es un radical libre que se pega fácilmente a los aminoácidos tirosina, histidina y ciertos lípidos específicos. De hecho, el yodo puede reaccionar con los dobles enlaces de algunos ácidos grasos poliinsaturados en las membranas celulares, lo cual le confiere su conocido efecto bactericida, o bien evitar la oxidación en cadena de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos ejerciendo efectos antioxidantes (Venturi, 2011). Además, se ha demostrado que la distribución de yodo en el organismo depende de la forma química en que es ingerido y que el yodo molecular (I<sub>2</sub>) no se reduce totalmente a yoduro cuando se absorbe del

tracto gastrointestinal (Thrall y Bull, 1990). En condiciones de deficiencia de yodo, el I<sup>-</sup> parece ser más eficiente en el restablecimiento de la función de la glándula tiroides a un estado normal, disminuyendo los procesos de bocio, mientras que I<sub>2</sub> es claramente más eficaz para disminuir la displasia y atipia mamaria secundarias a la deficiencia de yodo (Eskin *et al.*, 1995). En este artículo, revisamos los reportes relacionados con los efectos del I<sub>2</sub> en glándula mamaria normal y neoplásica, y mostramos datos que nos permiten proponer a la combinación I<sub>2</sub>/quimioterapia como una alternativa novedosa para el tratamiento de cánceres mamaros avanzados.

## Yodo en tejidos normales

Varios tejidos comparten con la glándula tiroides la capacidad de acumular activamente yoduro, incluidas las glándulas salivales, la mucosa gástrica, la glándula mamaria lactante, los plexos coroideos, el cuerpo ciliar del ojo, la glándula lagrimal, el timo, la piel, la placenta, el ovario, el útero, la próstata y el páncreas; además, pueden mantener o perder esta capacidad en condiciones patológicas. El sistema de transporte de yoduro en todos los tejidos implica la expresión del transportador de yoduro específico denominado transportador de sodio-yodo (NIS por sus siglas en inglés: NaI symporter) y, en algunos casos, también es internalizado por otro transportador conocido como pendrina (De la Vieja y Santiesteban, 2018). En reportes anteriores, nuestro grupo mostró que la tiroides, la glándula mamaria y la próstata pueden captar tanto yoduro como yodo molecular, donde el I<sup>-</sup> es internalizado por NIS (inhibido por KClO<sub>4</sub>), mientras que la captura de I<sub>2</sub> es independiente de este transportador (Aceves *et al.*, 2013). Eskin *et al.* (1995) mostró que una deficiencia de yodo altera la estructura y función de la glándula mamaria de ratas vírgenes, y que el I<sub>2</sub> es eficaz para disminuir la hiperplasia ductal y la fibrosis perilobular secundaria a esta deficiencia de yodo. De manera similar, el suplemento de I<sub>2</sub> en pacientes con enfermedad mamaria benigna (fibrosis mamaria) se acompaña de una reducción significativa en los procesos inflamatorios, además de causar una remisión de los síntomas de la enfermedad, que no se observa cuando se administra el yodo como yoduro o unido a proteínas (Ghent

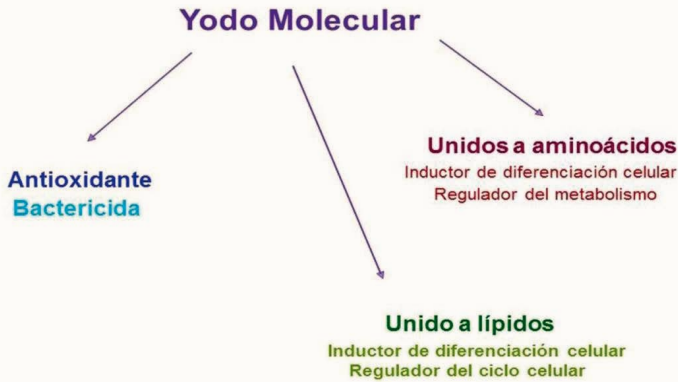
*et al.*, 1993; Kessler, 2005). En las poblaciones asiáticas, la baja incidencia de enfermedades benignas y malignas de la mama se ha asociado con la ingesta cotidiana de algas marinas, que contienen altas cantidades de yodo en varias formas químicas;  $I^-$ ,  $I_2$ , yodatos ( $IO_3^-$ ), y unido a proteínas (Teas *et al.*, 2004). El consumo promedio de yodo en la población japonesa es de 1,000-3,000  $\mu\text{g}/\text{día}$  en comparación con 200-250  $\mu\text{g}/\text{día}$  en países occidentales (Zava y Zava, 2011). La importancia del  $I_2$  como antioxidante se demuestra al comparar esta forma química con el yoduro de potasio (KI) en el ensayo de FRAP (por sus siglas en inglés: ferric reducing/antioxidant power), que evalúa la capacidad antioxidante de un compuesto en base a su potencial para aceptar electrones y reducir el hierro férrico ( $Fe^{+3}$ ) a la forma ferrosa ( $Fe^{+2}$ ). Se muestra como el  $I_2$  es 10 veces más activo que el ácido ascórbico (control positivo) y 200 veces más que el KI (Figura 1).



**Figura 1.** Capacidad antioxidante. El yodo en su forma molecular es un activo aceptor de electrones generando un poderoso efecto antioxidante. El ensayo de FRAP (ferric reducing/antioxidant power) analiza la capacidad de una muestra para reducir el hierro férrico ( $Fe^{+3}$ ) presente en un complejo con la 2,4,6-tri(2-piridil)-s-triazina (IPTZ) a la forma ferrosa ( $Fe^{+2}$ ). Se muestra que el yodo molecular es 10 veces más antioxidante que el ácido ascórbico (control positivo) y 200 veces más que el yodo en forma de yoduro de potasio (KI). (modificado de Alfaro *et al.*, 2013)



Esta capacidad se corrobora *in vivo* al encontrar tasas de lipoperoxidación significativamente menores en homogenados de glándulas mamarias provenientes de animales suplementados con  $I_2$ , pero no con KI (Alfaro *et al.*, 2013). La incapacidad del I<sup>-</sup> para disminuir la lipoperoxidación puede explicarse por la ausencia en las glándulas mamarias vírgenes de la enzima lactoperoxidasa (LPO), que normalmente está presente en esta glándula sólo durante el embarazo y la lactancia. LPO es un homólogo de la tiroperoxidasa (TPO); ambas enzimas son capaces de oxidar I<sup>-</sup> para unirse covalentemente a proteínas o lípidos. Todavía no se ha identificado la especie específica generada por la actividad de estas enzimas, pero existen varios candidatos, como  $I_2$ , ion yodinio (I<sup>+</sup>), radical libre de yodo (I<sup>0</sup>) e hipoyodito (IO<sup>-</sup>) (Davies *et al.*, 2008; Soriano *et al.*, 2011). Otra posible fuente de yodo oxidado es la desyodación de hormonas tiroideas. La glándula mamaria expresa enzimas desyodasas que convierten localmente la prohormona tiroxina (T4) en la hormona tiroidea activa, triyodotironina (T3) mediante la remoción de uno de sus átomos de yodo. Esta conversión da como resultado concentraciones intracelulares variables de yodo libre: niveles más altos durante la pubertad, el embarazo y la lactancia y niveles más bajos, pero relativamente constantes en condiciones vírgenes o posparto (Aceves y Anguiano, 2009). En resumen, como se describe en la figura 2, el yodo en su forma molecular puede actuar como un radical libre generando su conocida acción bactericida, uniéndose a los lípidos de la membrana bacteriana y alterando su permeabilidad, o como un activo antioxidante neutralizando las especies reactivas de oxígeno (ROS). A través de su unión a aminoácidos (hormonas tiroideas) o lípidos (6-yodolactona) adquiere actividad de mensajero interviniendo en la diferenciación, metabolismo y ciclo celular.

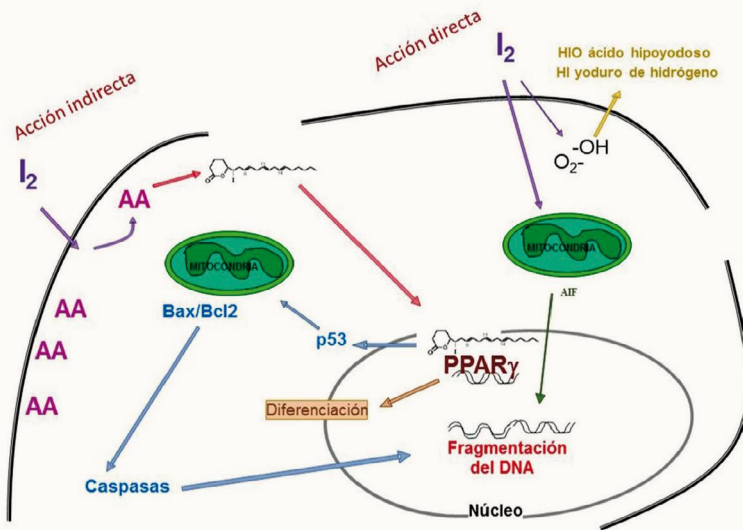


**Figura 2. Acciones del yodo molecular.** En forma directa actúa como antioxidante neutralizando las especies reactivas de oxígeno y como bactericida uniéndose a las membranas bacterianas. En forma indirecta uniéndose al aminoácido tirosina conformando las hormonas tiroideas; esenciales en la diferenciación celular y el metabolismo energético. Unido a lípidos conforma mensajeros que participan en la diferenciación celular y regulando el ciclo celular.

## Yodo en cáncer mamario

La primera descripción de que el  $I_2$  tenía un efecto antineoplásico en el cáncer mamario fue realizada por Kato *et al.* (1994) en el modelo de rata inducido por el carcinógeno 7,12 dimetilbenz [ $\alpha$ ] antraceno (DMBA). Este efecto supresor fue ejercido por la solución de Lugol (una mezcla de  $I^-$  y  $I_2$ ). Posteriormente, nuestro grupo analizó en este modelo, la participación específica de cada forma química de yodo. Mostramos que el  $KI$ ,  $I_2$ , o una combinación de ambos, pueden inducir efectos antineoplásicos sólo si la concentración (como suplemento en el agua de beber) se incrementa a 0.1%, y que el efecto protector de  $KI$  se pierde cuando la LPO, que está presente en estas células tumorales, es inhibido por el agente anti-tiroideo Metimazol (inhibidor de la TPO), corroborando que  $I^-$  de  $KI$  necesita ser oxidado para tener el efecto apoptótico (Soriano *et al.*, 2011). Estos resultados concuerdan con datos obtenidos en las células tiroideas o tirocitos donde el paso limitante para estos efectos es la conversión de  $I^-$  a una especie más reactiva como el  $I_2$  catalizada por la TPO. Vitale *et al.*

(2000) demostraron que un exceso de KI induce apoptosis en cultivos de tirocitos; pero si la actividad de TPO se bloquea con propiltiouracilo, se elimina el efecto apoptótico. Diversos estudios que analizan los mecanismos celulares inducidos por el I<sub>2</sub> proponen dos posibles hipótesis: 1) una acción directa que involucra las propiedades antioxidantes/oxidantes del I<sub>2</sub> y 2) un efecto indirecto a través de la formación de yodolípidos (Figura 3).



**Figura 3. Mecanismos de acción propuestos para el yodo molecular.** Las acciones directas involucran la capacidad oxidativa del yodo neutralizando a las especies reactivas de oxígeno o bien en su acción oxidativa mediante la disrupción del potencial membranal mitocondrial liberando al factor inductor de apoptosis (AIF) e induciendo la muerte celular. La acción indirecta involucra la formación de yodo lípidos como la 6-yodolactona (6-II), a partir de la yodación del ácido araquidónico (AA) y activando a los receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo gamma (PPAR<sub>γ</sub>), los cuales dependiendo del contexto celular inducirán la activación de apoptosis mediada por caspasas o la diferenciación celular impidiendo la invasión y la quimio resistencia.

En el caso de los efectos directos, se han obtenido dos conjuntos de datos que muestran que: a) en concentraciones bajas o moderadas, el I<sub>2</sub> reduce significativamente la oxidación de lípidos compitiendo con las ROS por

varios componentes celulares o directamente neutralizando radicales  $\cdot\text{HO}$ , mediante su acoplamiento y generando especies yodadas sin actividad oxidante v. gr ácido hipoyodoso (HIO), o yoduro de hidrogeno (HI) (Venturi, 2011), y b) en altas concentraciones que actúan como oxidante directo, donde el  $\text{I}_2$  disipa el potencial de membrana mitocondrial (PMM), induciendo la apoptosis mediada por mitocondria. El PMM se requiere para una variedad de funciones mitocondriales que incluyen la importación de proteínas, la producción de ATP y la regulación del transporte de metabolitos. El espacio intermembranal mitocondrial contiene varias proteínas que pueden inducir apoptosis que involucra caspasas (por ejemplo, citocromo C) o pueden ejecutar un programa de muerte apoptótica independiente de caspasa a través del factor inductor de apoptosis (AIF, apoptosis-induced factor). La liberación de estos factores requiere la reducción del PMM, y el agotamiento de tioles es un desencadenante poderoso. El tratamiento con  $\text{I}_2$  (10-40  $\mu\text{M}$ ) está acompañado por el agotamiento del contenido de tioles y la disipación del PMM en células en cultivo. La incubación celular con N-acetil-cisteína (NAC), un agente que contiene tioles, evitó el efecto apoptótico del  $\text{I}_2$  (Shrivastava *et al.*, 2006). Además, los estudios comparativos de mitocondrias aisladas de tejido mamario humano tumoral versus tejido extra-tumoral mostraron que el tratamiento con  $\text{I}_2$  aumentó la permeabilidad mitocondrial en el tejido tumoral y la redujo en el extra-tumoral, lo que sugiere una sensibilidad diferencial hacia el yodo en las dos condiciones celulares (Upadhyay *et al.*, 2002).

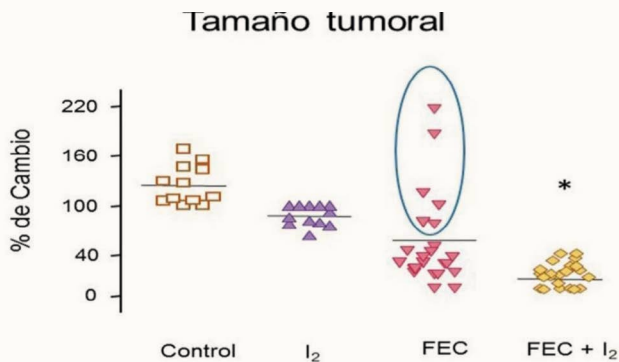
El efecto indirecto se postuló originalmente para el tejido tiroideo e involucra la formación de yodolípidos como el ácido 6-yodo-5-hidroxi-8,11,14-eicosatrienoico (también llamado 6-yodolactona; 6-IL) o alfa-yodohexadecanal derivados de la yodación del ácido araquidónico (AA) o del ácido eicosapentaenoico, respectivamente (Dugrillon *et al.*, 1994). En relación con la glándula mamaria, está descrito que tumores inducidos por metil-nitrosourea (MNU) contienen concentraciones de AA cuatro veces más altas que el tejido normal, y que posterior al tratamiento crónico (1 semana) con  $\text{I}_2$ , se detectan cantidades de 6-IL 15 veces más altas que en el tejido mamario normal, lo que sugiere un papel de la 6-IL en el efecto antiproliferativo de  $\text{I}_2$  (Aceves *et al.*, 2009). Estos hallazgos también se han corroborado en la línea celular tumoral humana MCF-7 donde, después

del tratamiento con  $I_2$ , se detectan lípidos similares a 6-IL (Arroyo *et al.*, 2006) o la adición de  $I_2$  o 6-IL desencadena la apoptosis (Nava-Villalba *et al.*, 2015). En este sentido, nuestro grupo describió, que la concentración letal 50 ( $ID_{50}$ ) de las células tumorales es 4 veces menor que la requerida para las células de origen normal, lo que sugiere que las células tumorales contienen componentes específicos, no presentes o disponibles en las células normales, que pueden ser yodados y luego ejercer un efecto anti-proliferativo (Aceves *et al.*, 2013). Es posible que altos niveles de AA, y los yodolípidos formados a partir de ellos, puedan explicar el efecto específico de  $I_2$  en las células tumorales.

## Yodo en coadyuvancia con terapias convencionales

El cáncer mamario es la malignidad femenina más común a nivel mundial y a pesar de su eficaz diagnóstico, la severidad de los efectos secundarios y la rápida instalación de resistencia a los tratamientos convencionales mantiene el interés en la búsqueda de innovaciones significativas en el manejo terapéutico. Nuestro grupo ha incursionado en el análisis del suplemento de  $I_2$  con fármacos ampliamente utilizados en cáncer mamario. En modelos preclínicos (tumores mamarios inducidos con MNU en ratas, en xenotransplantes de diversas células cancerosas en ratones inmunodeprimidos o en caninos con cáncer mamario espontáneo) mostraron que el suplemento oral y continuo de  $I_2$  sensibiliza a las células tumorales permitiendo una mejor respuesta antineoplásica, disminuyendo el tamaño tumoral y evitando la quimiorresistencia (Alfaro *et al.*, 2013, Bontempo *et al.*, 2017; Zambrano *et al.*, 2018). De hecho, en el modelo murino, permitió disminuir las dosis del anticancerígeno Doxorubicina (DOX) hasta 4 veces, manteniendo el efecto antineoplásico y ejerciendo efectos cardioprotectores, y en la salud en general. El análisis molecular de estos efectos mostró que la dosis menor de DOX (4 mg/kg de peso) genera un “escape” en el crecimiento del tumor acompañado de la expresión de genes relacionados con quimio resistencia como Bcl2 y Survivina en los grupos con DOX. Este escape se previno en los animales tratados con DOX +  $I_2$ , donde además de mantener el efecto antineoplásico, se presentó una

elevada expresión de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo gamma (PPAR $\gamma$ ). En el estudio en caninos, el suplemento de I<sub>2</sub> en conjunto con la terapia neoadyuvante de DOX, permitió disminuir significativamente la severidad de los efectos secundarios (vómito, diarrea, anorexia), mejorando la respuesta tumoral tanto en el crecimiento tumoral (disminución del tamaño en un 18%) como en la inhibición en la expresión de genes de resistencia/invasión como survivina, la proteína de resistencia a drogas 1 (MDR1) y la uroquinasa activadora de plasminógeno (uPA). El análisis de sobrevida a 10 meses mostró que el suplemento de I<sub>2</sub> permitió un incremento significativo en el tiempo libre de enfermedad (73%) y una supervivencia del 90% (Zambrano *et al.*, 2018).



**Figura 4.** Respuesta tumoral en cáncer mamario humano. Se muestra el porcentaje de cambio (tamaño tumoral) observado después de los tratamientos correspondientes, cada punto representa una muestra individual. Control (suplemento oral de agua coloreada: placebo), I<sub>2</sub> (suplemento oral de yodo molecular; 5 mg/día); FEC (5'Fluorouracilo, Epirrubicina, Ciclofosfamida; 4 ciclos/21 días) y FEC + I<sub>2</sub> (Ciclos de quimioterapia + suplemento de I<sub>2</sub>) antes de la mastectomía. Ovalo engloba las respuestas de quimiorresistencia (respuesta tumoral < 50%). \* Diferencias significativas con respecto al control ( $p < 0.05\%$ ) (Modificado de Moreno-Vega *et al.*, 2019)

En estudios clínicos en pacientes con cáncer mamario, nuestro grupo mostró que la coadministración de I<sub>2</sub> con quimioterapia FEC (5'Fluorouracilo, Epirrubicina, Ciclofosfamida), se acompañó de una mayor respuesta anti-neoplásica (disminución del tamaño tumoral de 25%) y de la ausencia de

procesos de quimiorresistencia, observada en el 30% de los pacientes tratados sólo con FEC (Figura 4). Este efecto correlacionó con la activación de vías de señalización inmune antitumoral Th1 y con la sobreexpresión de los receptores PPAR $\gamma$  en las muestras de tumores FEC + I<sub>2</sub>. Igualmente corroboramos que el suplemento de yodo ejerce efectos antioxidantes generales atenuando significativamente los efectos secundarios intestinales, cardíacos y de salud en general. Recientemente publicamos los datos de seguimiento a 5 años y mostramos que la mayoría de los pacientes se mantienen libres de enfermedad cuando recibieron el suplemento durante todo el protocolo versus las que lo recibieron sólo después de la mastectomía (92% vs 63%, respectivamente) (Moreno-Vega *et al.*, 2019). Estos datos nos han permitido registrar un protocolo internacional fase III para el análisis del suplemento de I<sub>2</sub>/FEC en pacientes con cáncer mamario avanzado y/o quimio resistente.

## Conclusión

El yodo es un micronutriente esencial para la vida y numerosos estudios indican que el yodo en su forma molecular (I<sub>2</sub>) puede mejorar las fisiopatologías de varios órganos que lo captan y puede actuar como antioxidante en todo el organismo si este elemento se ingiere en concentraciones milimolares. En la glándula mamaria cancerosa ejerce efectos diferenciadores disminuyendo la proliferación, evitando la quimiorresistencia y activando la respuesta inmune antitumoral. Los datos revisados nos permiten proponer a la combinación I<sub>2</sub>/quimioterapia como una alternativa novedosa para el tratamiento de cánceres mamaros avanzados que presentan el peor pronóstico en mujeres mayores de 50 años.

## Agradecimientos

Las autoras agradecen a Laura Inés García por la asistencia técnica. Este trabajo fue parcialmente apoyado por PAPIIT-UNAM (203919, 209717) y CONACYT (235961).

## Referencias

### Artículos

- Aceves, C. y Anguiano, B. (2009). Is iodine an antioxidant and antiproliferative agent for the mammary and prostate glands? In: *Comprehensive Handbook of Iodine*. V.R. Preedy, G.N. Burrow y R.R. Watson (Eds.), Nutritional, endocrine and pathological aspects (pp. 249-257). USA: Academic Press.
- Aceves, C., García-Solís, P., Arroyo-Helguera, O., Vega-Riveroll, L., Delgado, G. y Anguiano, B. (2009) Antineoplastic effect of iodine in mammary cancer. Participation of 6-iodolactone (6-IL) and peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR). *Molecular Cancer*, 8, 33-36. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-8-33>
- Aceves, C., Anguiano, B. y Delgado, G. (2013). The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. *Thyroid*, 23, 938-46. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0579>
- Alfaro, Y., Delgado, G., Cárabez, A., Anguiano, B. y Aceves, C. (2013). Iodine and doxorubicin, a good combination for mammary cancer treatment: antineoplastic adjuvancy, chemoresistance inhibition, and cardioprotection. *Molecular Cancer*. 24, 12-45. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-45>
- Arroyo-Helguera, O., Delgado, G., Anguiano, B., Aceves, C. (2006). Uptake and antiproliferative effect of molecular iodine in the MCF-7 breast cancer cell line. *Endocrine Related Cancer*, 13, 1147-1158. <https://doi.org/10.1677/erc.1.01250>
- Bontempo, A., Ugalde-Villanueva, B., Delgado-González, E., Rodríguez, Á.L. y Aceves, C. (2017). Molecular iodine impairs chemoresistance mechanisms, enhances doxorubicin retention and induces downregulation of the CD44+/CD24+ and E-cadherin+/vimentin+ subpopulations in MCF-7 cells resistant to low doses of doxorubicin. *Oncology Reports*, 38, 2867-2876. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5934>. Epub 2017 Sep 1
- Davies, M.J., Hawkins, C.L., Pattison, D.I. y Rees, M.D. (2008). Mammalian heme peroxidases: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxidants and Redox Signaling*, 10, 1199-1234. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1927>
- De la Vieja, A. y Santisteban, P. (2018). Role of iodide metabolism in physiology and cancer. *Endocrine Related Cancer*, 25, R225-R245. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0515>



- Dugrillon, A., Uedelhoven, W.M., Pisarev, M.A., Bechtner, G. y Gärtner, R. (1994). Identification of delta-iodolactone in iodide treated human goiter and its inhibitory effect on proliferation of human thyroid follicles. *Hormone and Metabolic Research*, 26, 465-469. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1001734>
- Eskin, B.A., Grotkowski, C.E., Connolly, C.P. y Ghent, W.R. (1995). Different tissue responses for iodine and iodide in rat thyroid and mammary glands. *Biological Trace Elements Research*, 49, 9-18. <https://doi.org/10.1007/BF02788999>
- Ghent, W.R., Eskin, B.A., Low, D.A. y Hill, L.P. (1993). Iodine replacement in fibrocystic disease of the breast. *Canadian Journal of Surgery*, 36, 453-460.
- Kato, N., Funahashi, H., Ando, K. y Takagi, H. (1994). Suppressive effect of iodine preparations on proliferation of DMBA-induced breast cancer in rat. *Journal of Japanese Society of Cancer Therapy*, 29, 582-588
- Kessler, J.H. (2004). The effect of supraphysiologic levels of iodine on patients with cyclic mastalgia. *Breast Journal*, 10, 328-336. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2004.21341>
- Moreno-Vega, A., Vega-Riveroll, L., Ayala, T., Peralta, G., Torres-Martel, J.M., Rojas, J., Mondragón, P., Domínguez, A., De Obaldía, R., Avecilla-Guerrero, C., Anguiano, C., Delgado-González, E., Zambrano-Estrada, X., Cuenca-Micó, O., De La Puente-Flores, O., Varela-Echavarría, A., Aceves, C. (2019). Adjuvant effect of molecular iodine in conventional chemotherapy for breast cancer. Randomized pilot study. *Nutrients*. 11, 1623-42. <https://doi.org/10.3390/nu11071623>
- Nava-Villalba, M., Nuñez-Anita, R.E., Bontempo, A. y Aceves, C. (2015). Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma is crucial for anti-tumoral effects of 6-iodolactone. *Molecular Cancer*. 17, 14:168. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0436-8>
- Shrivastava, A., Tiwari, M., Sinha, R.A., Kumar, A., Balapure, A.K., Bajpai, V.K., Sharma, R., Mitra, K., Tandon, A. y Godbole, M.M. (2006). Molecular iodine induces caspase-independent apoptosis in human breast carcinoma cells involving the mitochondria-mediated pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 281, 19762-71. <https://doi.org/10.1074/jbc.M600746200>
- Soriano, O., Delgado, G., Anguiano, B., Petrosyan, P., Molina-Servín, E.D., Gonsébat, M.E. y Aceves, C. (2011). Antineoplastic effect of iodine and iodide in DMBA- induced mammary tumors. Association between lactoperoxidase

- and estrogen- adduct production. *Endocrine Related Cancer*, 18, 529-539. <https://doi.org/10.1530/ERC-11-0065>
- Teas, J., Pino, S., Critchley, A. y Braverman, L.E. (2004) Variability of iodine content in common commercially available edible seaweeds. *Thyroid*, 14, 836-841. <https://doi.org/10.1089/thy.2004.14.836>
- Thrall, K.D. y Bull, R.J. (1990). Differences in the distribution of iodine and iodide in the Sprague-Dawley rat. *Fundamental and Applied Toxicology*, 15, 75-81.
- Upadhyay, G., Singh R., Ramesh Sharma, R., Anil K., Balapure, A.K. y Godbole, M.M. (2002). Differential action of iodine on mitochondria from human tumoral- and extra-tumoral tissue in inducing the release of apoptogenic proteins. *Mitochondrion*, 2, 199-210.
- Venturi, S. (2011). Evolutionary Significance of Iodine. *Current Chemical Biology*, 5, 155- 176.
- Vitale, M., Di Matola, T., D'Ascoli, F., Salzano, S., Bogazzi, F., Fenzi, G., Martino, E., y Rossi, G. (2000). Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53- independent mechanism involving oxidative stress. *Endocrinology* 141, 598-605. <https://doi.org/10.1210/endo.141.2.7291>
- Zambrano-Estrada, X., Landaverde-Quiroz, B., Dueñas-Bocanegra, A.A., De Paz-Campos, M.A., Hernández-Alberto, G., Solorio-Perusquia, B., Trejo-Mandujano, M., Pérez-Guerrero, L., Delgado-González, E., Anguiano, B. y Aceves, C. (2018). Molecular iodine/doxorubicin neoadjuvant treatment impair invasive capacity and attenuate side effect in canine mammary cancer. *BMC Veterinary Research*, 14, 87. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1411-6>
- Zava, T.T. y Zava, D.T. (2011). Assessment of Japanese iodine intake based on seaweed consumption in Japan: A literature-based analysis. *Thyroid Research*, 4, 14-21. <https://doi.org/10.1186/1756-6614-4-14>



VI. EL SEXO Y EL  
GÉNERO ANTE LOS  
RETOS INFECCIOSOS  
Y AMBIENTALES



## Capítulo 22

# La enfermedad de Chagas, un problema de salud para las mujeres gestantes que viven en zonas endémicas

*Enedina Jiménez Cardoso • Guillermina Campos Valdez • Adrián Cortés Campos • Rene de la Luz Sánchez • Leticia Eligio García • María del Pilar Crisóstomo Vázquez • María de Lourdes Caballero García • Luz Ofelia Franco Sandoval • Víctor A. Maravélez Acosta • Carlos Rivera Mendoza • Arturo Plascencia Hernández • María Hernández Ramírez • Joel Ruiz Habana • Edmundo Bonilla González • Pablo Damián Matzumura • Yves Carlier*

Correo-e (e-mail): enedina@unam.mx, jimenezce@yahoo.com.mx

**Resumen:** El primer caso de Chagas neonatal se informó en México en 1998, pero no se han realizado estudios desde entonces. Por lo tanto, en esta investigación llevamos a cabo un estudio para conocer las tasas de infección congénita de *Trypanosoma cruzi* mediante el examen de la seroprevalencia en 1 448 mujeres embarazadas de Oaxaca, Jalisco y la Ciudad de México. Realizamos pruebas ELISA para detectar antígenos recombinantes y totales en madres y examinamos la frecuencia de transmisión congénita de *T. cruzi* mediante PCR con sangre del cordón umbilical y pruebas de anticuerpos en niños cuando cumplieron 2 años de edad. Nuestros resultados mostraron que la prevalencia de infección en mujeres embarazadas fue de 7.32% (106/1448) en general y de 4.4% (35/794) en Oaxaca, de 12.02% (67/557) en Jalisco y de 4.12% (4/97) en la Ciudad de México. En Oaxaca, la infección por *T. cruzi* se detectó mediante PCR en 20% (7/35) de los bebés nacidos de madres serorreactivas y 11.9% (8/67) en Jalisco, pero no se identificaron infecciones en lactantes de la Ciudad de México; de éstos sólo en 11 se llevó a cabo un seguimiento serológico, en los que los padres no estuvieron de acuerdo en tomar sangre de sus hijos. Por lo tanto, la tasa de transmisión general materno-fetal fue de 4.08% (4/98) en Oaxaca y de 9.1% (3/33), en Jalisco de 1.5% (1/65) de niños con serología positiva y después de 2 años ellos recibieron tratamiento específico de Chagas. En conclusión, éstos son los primeros informes de las tasas de enfermedad de Chagas congénita en México. A su vez, la seroprevalencia fue mayor en las madres de Jalisco y podría relacionarse con que no se

realiza la fumigación periódica del vector transmisor realizado en ese estado; además, las altas tasas de transmisión materno-fetal encontradas en Oaxaca podrían estar relacionadas con las diferencias de patogenicidad del tripanosoma. Asimismo, no se observó asociación entre la tasa de transmisión congénita y los datos antropométricos ginecológicos.

**Palabras clave:** mujeres gestantes, zonas endémicas y Chagas.

**Abstract:** The first case of neonatal Chagas was reported in Mexico in 1998, but there have been no studies since then. Therefore, we investigated the rates of congenital infection of *Trypanosoma cruzi* by examining the seroprevalence among 1448 pregnant women in Oaxaca, Jalisco and Mexico City. We performed ELISAs to screen for recombinant and total antigens in mothers and examined the frequency of congenital *T. cruzi* transmission by PCR with cord blood and antibody testing in children when they reached two years old. Our results showed that the prevalence of infection in pregnant women was 7.32% (106/1448) overall, and 4.4% (35/794) in Oaxaca, 12.02% (67/557) in Jalisco and 4.12% (4/97) in the Mexico City. In Oaxaca, *T. cruzi* infection was detected by PCR in 20% (7/35) of infants born to seroreactive mothers and 11.9% (8/67) in Jalisco. No infections were identified in infants from Mexico City. From these only eleven serological follow up their children agree to take blood. Therefore, the maternal-fetal overall transmission rate was 4.08% (4/98) in Oaxaca and 9.1% (3/33) in Jalisco, 1.5% (1/65) children with positive serology were given specific Chagas treatment. In conclusion, these are the first reports of the rates of congenital Chagas disease in Mexico. The seroprevalence was higher in mothers from Jalisco and could be due because there is no periodic fumigation against the transmitting vector performed in that state. The high rates of maternal-fetal transmission found in Oaxaca could be related to the differences of pathogenicity of trypanosome. No association between both the rate of congenital transmission and the gynecologic anthropometric data was observed.

**Keywords:** *Trypanosoma cruzi*, Congenital Chagas disease, Maternal transmisión.

**Abreviaciones:** ADN = ácido desoxirribonucleico, ELISA = ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, NO = óxido nítrico, PCR = reacción en cadena de la polimerasa, SPSS = paquete estadístico para ciencias sociales, *T. cruzi* = *Trypanosoma cruzi*

## Introducción, resultados y discusión

Se ha reportado transmisión materno-fetal de *Trypanosoma cruzi* en varios países latinoamericanos, como Argentina (Zaidenberg, 1997; Altcheh y cols., 2005; Gürtler y cols., 2003), Bolivia (Azogue y cols., 1985; Torrico y cols., 2004; Bern y cols., 2009; Brutus y cols., 2007), Brasil (Nisida y cols., 1999; Rassi y cols., 2004; Thiermann y cols., 1985; Bittencourt y cols., 1985), Chile (Thiermann y cols., 1985; Schenone y cols., 1991; Apt y cols., 2010) y Paraguay (Russomando y cols., 2005), hasta tasas de hasta 12% de las madres infectadas (Carlier y Torrico, 2003; Carlier y Truyens, 2010). Sin embargo, dicha ruta de transmisión ha sido poco estudiada en México, donde sólo se ha notificado un caso de enfermedad de Chagas congénita (Guzmán y cols., 1998), mientras que la prevalencia de la infección por *T. cruzi* en mujeres embarazadas se ha estimado en 5% en Chiapas, 3.5% en Veracruz, 0.6% en Yucatán y 0.4% en Guanajuato (Olivera Mar y cols., 2006; Sosa-Estani y cols., 2008; Gamboa-León y cols., 2011). Los estudios realizados en 1989 por la Encuesta Nacional de Serología de México reportaron un promedio de 1.6% de seroprevalencia de *T. cruzi* en bancos de sangre (Velasco y cols., 1992), mientras que Cruz-Reyes (Cruz-Reyes y Pickering-López, 2006) mencionaron una seroprevalencia de 5.9% en 2006. A su vez, el Instituto Nacional de Estadísticas de México registró 2.6 millones de nacimientos en 2005 (Nacional de Geografía e Informática, 2000), considerando que 5.9% de las mujeres embarazadas podrían estar infectadas con *T. cruzi* y una tasa de transmisión materno-fetal de 5% (6136 bebés) podría estimarse con una infección congénita de este parásito cada año en México.

Esta ruta de transmisión podría contribuir significativamente a la infección de los 155 000 niños menores de 5 años que se consideran en riesgo de infección en México (Guzmán-Bracho, 2001).



En la mayoría de los estudios realizados en países de América del Sur, entre 60% y 90% de los casos de enfermedad de Chagas congénita son asintomáticos, lo cual dificulta que el diagnóstico de la infección se realice de manera oportuna y en peligro para la salud de los bebés (Carlier y Torrico, 2003; Carlier y Truyens, 2010); además, los síntomas de la enfermedad de Chagas congénita no son específicos ni diversos, incluidos los nacimientos rematados de bajo peso al nacer, el síndrome de trastorno respiratorio, anasarca, puntuaciones de Apgar inferiores a 7 (a un minuto), hepatoesplenomegalia, eningoencefalitis y miocarditis, que pueden causar la muerte infantil (Carlier y Torrico, 2003; Carlier y Truyens, 2010; Freilij y Altchek, 1995). Por otra parte, la detección de anticuerpos específicos contra *T. cruzi* en suero se usa actualmente para diagnosticar la infección por *T. cruzi* en mujeres embarazadas, mientras que las pruebas parasitológicas (que determinan la presencia de parásitos vivos en la sangre) se recomiendan para investigar infecciones en recién nacidos. La infección congénita también se puede confirmar mediante la detección de anticuerpos en bebés a partir de 8 meses después del nacimiento, es decir, luego de la desaparición de los anticuerpos maternos transferidos (Carlier y Truyens, 2010; Carlier y cols., 2012). Igualmente, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se puede usar para detectar la presencia de ADN parásito en la sangre del recién nacido (Svoboda y cols., 2011; Virreira y cols., 2003); sin embargo, la infección congénita debe confirmarse más tarde por la persistencia de PCR positiva, parasitológica o serológica o pruebas a los 8 meses de edad (Carlier y cols., 2012; Svoboda y cols., 2011).

El objetivo de este estudio fue investigar lo siguiente: *a*) la seroprevalencia de la infección por *T. cruzi* en mujeres embarazadas en distintas instituciones pertenecientes a los estados de Oaxaca, Jalisco y la Ciudad de México, *b*) buscar la presencia de ADN parásito en el cordón umbilical y de sangre del cordón umbilical de sus recién nacidos (PCR) y *c*) investigar anticuerpos específicos de *T. cruzi* en la sangre de estos bebés cuando tienen 2 años de edad, para identificar posibles casos de transmisión congénita.

## **Materiales y métodos**

### **Cohortes de pacientes, colecciones de muestras e historias obstétricas maternas**

Un total de 1 448 mujeres embarazadas y 1458 (10 gemelos) recién nacidos se inscribieron desde septiembre de 2006 hasta junio de 2008 en diferentes áreas de México: 794 parejas en el estado de Oaxaca (60 del Hospital General de Oaxaca, 545 del Hospital Regional de Pochutla y 189 del Hospital General Doctor Pedro Espinoza en Santiago Pinotepa Nacional); 558 pares en Jalisco (Hospital Civil Fray Antonio Alcalde en Guadalajara) y 97 pares en la Ciudad de México (Instituto Nacional de Perinatología). Todas las madres embarazadas accedieron voluntariamente a participar en el estudio, para lo cual firmaron un protocolo de ética aprobado por el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

La sangre materna (3 ml) se recolectó antes del parto cuando éste era normal y en el momento en que se realizó por cesárea. La sangre del cordón umbilical (3 ml) se recolectó en todos los bebés en el momento del parto para la investigación de la PCR.

Todas las mujeres embarazadas inscritas respondieron a un cuestionario, en el cual se les preguntó su edad, domicilio actual, lugar de nacimiento, transfusiones de sangre, número, resolución y edad gestacional de los embarazos anteriores. Después del nacimiento se realizó un examen clínico para cada bebé y se registraron los datos siguientes: fecha de nacimiento, sexo, edad gestacional (Capurro y cols., 1978), puntuaciones APGAR (puntuación de Apgar, 2001), peso al nacer, tamaño, circunferencia de la cabeza y anomalías en el hígado, el corazón y/o el tracto digestivo (en busca de pruebas clínicas y biológicas).

### **Investigaciones de anticuerpos específicos contra *T. cruzi* en madres**

Chagas Stat-Paks y ELISA se utilizaron para determinar la seroprevalencia de la infección por *T. cruzi* en las madres, la primera antes del parto y la segunda después de éste. Chagas StatPac (Chembio Diagnostic Systems,

Inc., Medford, NY) se realizó con 10µL de sangre entera materna y los resultados se analizaron después de 15 minutos, según las instrucciones del fabricante. El ELISA se efectuó como se describió previamente (Jiménez y cols., 2000), para lo cual se utilizó un extracto antigénico de una cepa mexicana previamente aislada de *T. cruzi*, suero materno diluido 1: 250 en PBS y un conjugado de IgG antihumana marcado con peroxidasa (diluido 1: 10000; BIOSOURCE, CA, Estados Unidos). Ambas pruebas se aplicaron a todas las mujeres embarazadas y se consideraron positivas. Cuando hubo discrepancias entre ambas pruebas se repitieron las pruebas serológicas. A su vez, los resultados serológicos positivos obtenidos en las madres al momento del parto con las dos pruebas mencionadas se confirmaron 19-43 meses después del parto, mediante un ELISA disponible comercialmente con un antígeno recombinante de *T. cruzi* (prueba de microELISA recombinante Accutrack Chagas, Lemos Laboratory SRL, Buenos Aires, Argentina) según las instrucciones del fabricante.

Los análisis de las muestras se realizaron por triplicado y los resultados se promediaron. Para ambas pruebas ELISA, las absorbancias de umbral se establecieron utilizando 25 muestras de suero de control obtenidas de personas sanas sin historial de visitas a áreas endémicas (media + 2 DE), mientras que las muestras de suero se consideraron positivas para absorbancias > 0.167 y 0.162 para el ELISA recombinante casero y la Accutrack Chagas, respectivamente.

## **Análisis por PCR de la sangre del cordón umbilical**

El ADN se extrajo de muestras de sangre del cordón umbilical (300µL) con fenol, cloroformo y etanol. El ADN de *T. cruzi* se amplificó, para lo cual se siguió el método de Virreira (Virreira y cols., 2003), empleando los cebadores Tcz1 (50-GA-GCT-CTT-GCC-CAC-ACG-GGT- GCT-30) y Tcz2 (50- CCT-CCA-AGC-AGC-GGA-TAG-TTC-AGG-30). El control positivo fue ADN extraído de tripomastigotes de *T. cruzi* (cepa mexicana) y los controles negativos fueron ADN extraído de mujeres embarazadas no infectadas y ADN extraído de cultivos derivados de *Ameba sp.*, todo lo cual se incluyó siempre.

## **Seguimiento serológico de recién nacidos con PCR positiva al nacer**

Las investigaciones de anticuerpos en bebés con madres serológicas positivas se confirmaron 19-43 meses después de nacer; para ello, se usaron los ELISAs caseros y el recombinante Accutrack Chagas mencionados para mujeres embarazadas.

Con el fin de evitar falsos positivos, el uso de ELISA sirvió para determinar la existencia de anticuerpos en sueros de madres embarazadas, se utilizaron controles positivos y negativos, así como se validaron los resultados mediante sensibilidad y precisión lineal específica; además, se determinó el valor de corte mediante los controles de empuje.

## **Análisis estadístico**

Los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS y los datos se evaluaron mediante la prueba estadística de chi de Pearson y las diferencias se consideraron significativas si  $P < 0.05$ .

## **Resultados**

### **Cohortes de pacientes, colecciones de muestras e historias obstétricas maternas**

Tanto las características ginecológicas y demográficas como la relación con la seropositividad de las madres en tres estados mexicanos se muestran en el cuadro 1, lo cual indica la distribución de edades y tiempos de residencia de las mujeres embarazadas inscritas en las áreas consideradas, así como sus historias obstétricas según su estado de infección por *T. cruzi*. Sin embargo, no se pudieron registrar diferencias estadísticamente significativas al comparar los datos de madres infectadas y no infectadas. En particular, las frecuencias de abortos, mortinatos, roturas prematuras de membranas y nacimientos prematuros fueron similares en ambos grupos de madres.

## Investigación de anticuerpos específicos contra *T. cruzi* en madres

Las seroprevalencias de la infección por *T. cruzi* en mujeres embarazadas se indican en el cuadro 2. Curiosamente, la prevalencia de la infección por *T. cruzi* en mujeres embarazadas que viven en Jalisco fue significativamente tres veces mayor que en Oaxaca (12.0 vs 4.4,  $p < 0.05$ ). La mayoría de los sujetos positivos en Jalisco vivían en el centro del estado (Tlaquepaque, Tonalá, El Salto, Zapopan y Jocotepec), donde la transmisión vectorial es menor, pero la sangre infectada es el modo de transmisión principal en estas zonas.

**Cuadro 1.** Características ginecológicas y demográficas y relación con la seropositividad de las madres en tres estados mexicanos

Parámetro	Subgrupos	Oaxaca		Jalisco		Ciudad de México	
		+	-	+	-	+	-
		N = 35	N = 759	N = 67	N = 490	N = 4	N = 93
Rango de edad (años)	13-20	14	260	24	152	1	10
	21-30	15	406	29	226	2	25
	31-40	6	88	11	106	1	42
	>40	0	5	3	6	0	7
Tiempo de residencia (años)	0-10	4	165	5	46	0	5
	11-20	17	278	26	171	1	23
	21-30	12	261	26	203	2	27
	31-40	2	53	9	67	1	36
	>40	0	2	1	3	0	2
Gravedad	1	17	314	20	154	2	40
	2	10	185	18	116	1	18
	3	2	116	12	89	1	17
	4	2	66	10	60	0	9
	>5	4	78	7	70	0	9
Historia del aborto	Si	4	72	9	79	1	29
	No	31	687	58	411	3	64
Historia de la cesárea	Si	11	249	32	192	1	24
	No	24	510	35	298	3	69
Historia de muerte perinatal.	Si	0	6	0	6	0	5
	No	35	753	67	484	4	88
Ruptura de membranas	Si	9	148	14	159	2	25
	No	26	611	53	331	2	68
Edad gestacional (semanas desde LMP)	<30	0	7	2	10	0	1
	30.1-40	28	612	52	418	3	79
	≥40.1	7	140	13	62	1	13
Productos sanguíneos recibidos	Si	0	17	3	14	0	0
	No	35	742	64	476	4	93

+, serología positiva; serología negativa; LMP, último periodo menstrual  $p > 0.05$ .

**Cuadro 2.** Prevalencia de la infección por *T. cruzi* entre las madres que dan a luz y la tasa de transmisión a los recién nacidos

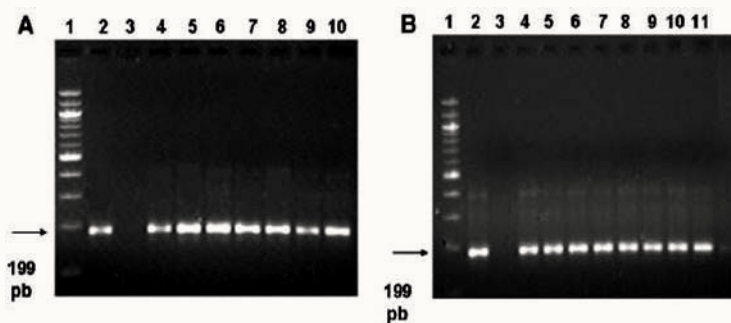
Región	Seroprevalencia entre madres n/N (%)	Acorde positivo PCR n/N (%) <sup>a</sup>
Oaxaca	35/794 (4.4) <sup>b</sup>	7/35 (20.0)
Jalisco	67/557 (12.02) <sup>b</sup>	8/67 (11.9)
Ciudad de México	4/97 (4.12)	0/4 (0)
Todas las regiones	106/1448 (7.32)	11/106 (14.15)

<sup>a</sup> El porcentaje de resultados positivos sirvió como un índice de transmisión materno-fetal determinado por la presencia de anticuerpos. <sup>b</sup>  $p \leq 0.05$ .

## Análisis por PCR de la sangre del cordón umbilical

Los resultados de la PCR de la sangre del cordón umbilical de las madres seropositivas para *T. cruzi* se presentan en la figura 1 y además de algunos ejemplos de tales resultados positivos. Se observó mayor frecuencia de PCR positiva en la sangre del cordón umbilical de Oaxaca que en Jalisco (20.0% frente a 11.9%,  $p < 0.05$ ), mientras que las muestras de sangre examinadas de México permanecieron todas negativas (véase el cuadro 2).

Las distribuciones geográficas de estos recién nacidos con PCR positivos en Oaxaca y Jalisco se presentan en las figuras 2a y 2b); a su vez, el cuadro 3, que contiene los datos antropométricos al nacer de los recién nacidos con PCR positiva, compara la proporción de sexos, las edades gestacionales, las puntuaciones APGAR, los pesos al nacer, los tamaños y las circunferencias de la cabeza de los recién nacidos que muestran PCR positiva y negativa. Todos esos datos estuvieron entre los rangos normales y similares tanto en positivo como PCR negativos en los grupos de recién nacidos, con excepción de las puntuaciones APGAR, que fueron  $> 7$  para todos los recién nacidos con PCR negativa, mientras que 7/15 (46.66%) de los recién nacidos estaban por debajo de 7 en el grupo con PCR positiva; sin embargo, no se detectaron anomalías en las funciones hepáticas, cardíacas o del tracto digestivo.



**Figura 1.** PCR de recién nacidos: línea 1: M.W., línea 2: control positivo, línea 3: PCR de control negativo del cordón umbilical de recién nacidos A de Oaxaca y B de Jalisco.

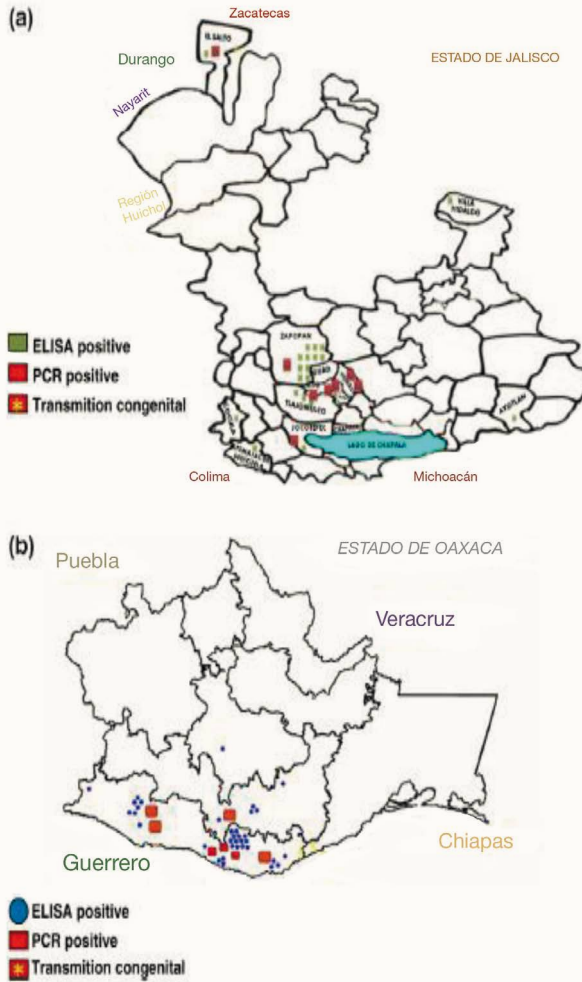


Figura 2. Distribución geográfica de los recién nacidos con PCR positivos en los estados de (a) Jalisco y (b) Oaxaca.



**Cuadro 3.** Datos antropomorfos al nacer de lactantes con resultados de PCR positivos en Oaxaca y Jalisco

Caso	Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa)	Sexo	Edad gestacional (sem) <sup>a</sup>	Evolución del embarazo	Puntajes APGAR		Peso (g)	Longitud (cm)	Circunferencia de la cabeza (cm)	PCR
					1min	5min				
<b>A. Oaxaca</b>										
185b	17/02/2008	Masculino	39	Vivo enfermo	6	8	3420	50	34	+
344	09/03/2008	Femenino	39	Vivo sano	9	9	3000	49	33	+
350	10/03/2008	Femenino	38	Vivo sano	8	9	2850	52	34.5	+
406	17/03/2008	Femenino	40.4	Vivo sano	5	9	2950	49	31.5	+
569	19/04/2008	Masculino	42	Vivo sano	8	9	3500	51	34.5	+
052	06/05/2008	Masculino	40	Vivo sano	8	9	3330	51	36	+
076	13/05/2008	Masculino	37	Vivo sano	8	9	2525	48	31	+
<b>B. Jalisco</b>										
190	06/03/2007	Femenino	36.4	Vivo sano	6	9	2500	49	33	+
191	07/03/2007	Masculino	38.4	Vivo sano	7	9	4140	58	37	+
238	15/03/2007	Masculino	40.3	Vivo Sano	9	9	3300	51	36	+
255	09/04/2007	Masculino	41.2	Vivo sano	9	10	3960	56	37	+
276 <sup>a</sup>	17/04/2007	Masculino	40.3	Vivo sano	8	9	3790	54	34	+
301	23/04/2007	Masculino	40.3	Vivo enfermo	6	7	3940	57	35	+
372 <sup>b</sup>	05/06/2007	Masculino	37.1	Vivo enfermo	7	7	2670	54	33	+
516 <sup>c</sup>	27/09/2007	Masculino	39.2	Vivo sano	7	10	3410	54	36.5	+

<sup>a</sup> Determinado por el método de Capurro e informado como semanas desde el último periodo menstrual.

<sup>b</sup> Enfermedad gastrointestinal enferma viva al nacer.

**Cuadro 4.** Seguimiento serológico para las madres en el estado de Oaxaca y Jalisco

Caso	Fecha de Nacimiento		≥2 años después del parto	
	Inmunocromatografía	Total Ag ELISA <sup>a</sup>	Inmunocromatografía	ELISA <sup>b</sup> recombinante
Serología de la madre de Oaxaca.				
185	Positivo	1.98	Positivo	0.290
344	Positivo	1.84	N.A.	N.A.
350	Positivo	1.18	Positivo	1.9
406	Positivo	0.802	Positivo	0.292
569	Positivo	1.95	Positivo	0.320
052	Positivo	1.786	N.A.	N.A.
076	Positivo	1.055	Positivo	0.293
Serología de la madre de Jalisco				
190	Positivo	1.167	Positivo	0.228
191	Positivo	1.251	Positivo	0.28
238	Positivo	1.507	N.A.	N.A.
255	Positivo	1.853	N.A.	N.A.
276	Positivo	1.422	Positivo	0.297
301	Positivo	0.953	Positivo	0.261
372	Positivo	1.778	N.A.	N.A.
516	Positivo	1.507	Positivo	0.265

<sup>a</sup> Punto de cohorte total de ELISA Ag:  $0.113 + 2(0.027) = 0.167$ .

<sup>b</sup> Punto de cohorte de ELISA recombinante:  $0.127 + (0.017) = 0.162$ .

## Seguimiento serológico de recién nacidos con PCR positiva al nacer y sus madres

El cuadro 4 muestra los cambios en los hallazgos serológicos desde el momento del parto hasta los 2 años de seguimiento para las madres en el estado de Oaxaca y Jalisco; los niños tenían 2 años (entre 24 y 36 meses de edad), se detectaron anticuerpos específicos contra *T. cruzi* en 3/33 (9.1%), 1/65 (1.5%) bebés de madres seropositivas en Oaxaca, Jalisco y la Ciudad de México, respectivamente, es decir, un promedio de 4/98 (4.08%) para estas tres áreas mexicanas (cuadros 5 y 6). Las madres de dos niños PCR positivos de Oaxaca y dos niños PCR positivos de Jalisco no aceptaron que se les extrajera la sangre a sus hijos; no obstante, los bebés mencionados (tres bebés de Oaxaca y uno de Jalisco) mostraron una PCR positiva al nacer (cordón umbilical) y una serología positiva a los 2 años de edad, lo cual sugiere que su infección con *T. cruzi* se había transmitido de manera congénita.

## Discusión

En este estudio se demostró la prevalencia de la transmisión materno-fetal por *T. cruzi* en México y se investigaron los factores de riesgo involucrados en la transmisión vertical. Para dicho estudio, se determinaron las tasas de infección en mujeres embarazadas en dos áreas endémicas de *T. cruzi*. Los resultados mostraron una tasa de infección general de 7.32%, pero indicaron que la seroprevalencia fue tres veces menor en Oaxaca que en Jalisco; estas diferencias pueden indicar que los factores de riesgo en los dos estados son diferentes. En Oaxaca el estudio se realizó en un área rural, mientras que en Jalisco el estudio fue en un área metropolitana suburbana. En una zona rural, la fumigación se efectúa para controlar el vector en la población, pero la fumigación no se hace con frecuencia en Jalisco, aunque el vector está presente. Otras explicaciones para la aparente mayor seroprevalencia en Jalisco que en Oaxaca podrían deberse al menor tamaño de la muestra que en Oaxaca; otra posibilidad es que en Jalisco, como área urbana, las madres positivas emigran de otras áreas y estados

circundantes con alta transmisión vectorial. Dichos resultados son similares a otros informes acerca de la seroprevalencia en mujeres embarazadas en los estados adyacentes de Chiapas y Veracruz, en los que se determinó que la seroprevalencia en 145 mujeres embarazadas fue de 4.1% (Olivera Mar y cols., 2006).

Tras el análisis de los resultados de la PCR se observó mayor número de recién nacidos en Oaxaca con ADN de *T. cruzi* en la sangre del cordón umbilical (20%) en comparación con los bebés en Jalisco (11.9%). Sin embargo, no es válido decir que hubo transmisión del parásito porque la positividad quizá se pueda explicar por fragmentos de ADN de *T. cruzi* como positivos por PCR para considerar que la transmisión debe tener en cuenta la definición establecida por otros autores (Carlier, Torrico y Truysens, 2010), donde el parásito ha superado con éxito la placenta y se atreve después de que los propios anticuerpos de un bebé se infectan y se manifiestan al menos ocho meses posteriores al nacimiento. Así, los resultados mostraron que el ADN es de un solo paso de los bebés, porque después de 2 años no revelaron anticuerpos cuatro de ellos, ELISA y ACCUTRAC, la serología estándar (después de la desaparición de los anticuerpos maternos transferidos) confirma Chagas neonatal. La combinación de PCR positiva al nacer y serología positiva a los 2 años aboga fuertemente por una posible transmisión materno-fetal de parásitos, lo cual confirma la aparición de la enfermedad de Chagas congénita en México (Guzmán y cols., 1998). Nuestros resultados de PCR mostraron que siete recién nacidos en Oaxaca dieron positivo por PCR para *T. cruzi*, pero las madres de dos niños no dieron su consentimiento para los análisis de sangre a los dos años de edad. Por lo tanto, sólo cinco niños fueron reevaluados en ese momento, de los cuales tres tenían anticuerpos contra *T. cruzi*. A su vez, en Jalisco ocho bebés dieron positivo a *T. cruzi* por PCR, pero en sólo seis las madres aceptaron que se les extrajera la sangre a los 2 años de edad. De los seis, sólo uno tenía anticuerpos contra *T. cruzi*, lo cual resultó en tasas de infección congénita de 1.5% en Jalisco y 9.1% (tres bebés) en Oaxaca en general.

**Cuadro 5.** Datos serológicos de los niños a 24 meses de seguimiento y relación con el desarrollo de la enfermedad de Chagas neonatal.

Caso	Serología a los 24 meses de edad		Enfermedad de Chagas neonatal
	Ag total ELISA <sup>a</sup>	ELISA <sup>b</sup> recombinante	
<b>A. Oaxaca</b>			
185	1.26	2.25	Positivo
344	N.A.	N.A.	N.A.
350	0.091	1.126	Negativo
406	0.056	0.09	Negativo
569	0.0909	0.293	Positivo
052	N.A.	N.A.	N.A.
076	0.697	0.245	Positivo
<b>B. Jalisco</b>			
190	0.058	0.103	Negativo
191	0.065	0.124	Negativo
238	0.074	0.133	Negativo
255	N.A.	N.A.	N.A.
276 <sup>c</sup>	0.060	0.070	Negativo
276 <sup>d</sup>	N.D.	N.D.	STAT-PAK positivo
301	0.06	0.168	Negativo
372	N.A.	N.A.	N.A.
516	0.828	0.266	Positivo

N.A. no aceptado; N.D. no determinado.

<sup>a</sup> Punto de cohorte total de ELISA Ag:  $0.113 + 2(0.027) = 0.167$ .

<sup>b</sup> Punto de cohorte de ELISA recombinante:  $0.127 + (0.017) = 0.162$ .

<sup>c</sup> La misma madre que en el caso 276.

<sup>d</sup> La misma madre que el caso 276, pero segundo hijo.

**Cuadro 6.** Porcentaje de transmisión en niños según la detección de anticuerpos a  $\geq 2$  años.

Región	Presencia de anticuerpos n/N (%)	
	Negativo	Positivo
Oaxaca	2/33 (6.08)	3/33 (9.09)
Jalisco	4/65 (6.15)	2/65 (3.07)
Ciudad de México	0/4 (0)	0/4 (0)

Una posible explicación es que la placenta no siempre permite el paso de la actividad inmune del parásito que le facilita atravesarla; por otra parte, la activación de TL4 durante la infección placentaria promueve la liberación de respuestas inmunitarias innatas en la sangre materna, incluidas las citoquinas proinflamatorias, las quimiocinas y los intermediarios de oxígeno y nitrógeno (Abrahams, 2008); además, el FcRn conocido, expresado por células trofoblásticas (Solana y cols., 2002) podría favorecer la fagocitosis de parásitos opsonizados con anticuerpos. En general, dicha respuesta inmune innata contra la parasitemia placentaria podría reducir la transmisión fetal y limitar o prevenir los parásitos del tallo fetal.

Estudios *in vitro* que demuestran la baja tasa de parásitos presentes en las vellosidades (Luján y cols., 2004), muerte de parásitos mediada por el óxido nítrico (NO) producido por la placenta (Triquell y cols., 2009) junto con factores inflamatorios de la placenta en la infección congénita, hacen posible que la inmunología materna desempeñe una función importante en la transmisión materno-fetal de *T. cruzi* (Carlier y Truyens, 2010; Hermann y cols., 2010; Fernández-Aguilar, 2005). En las conclusiones debe considerarse la transmisión materno-fetal como la administrada por la madre a través de la placenta, con una respuesta inmune infantil después de 8 a 24 meses. Al respecto cabe señalar lo siguiente: *a*) la reacción de PCR positiva se puede obtener mediante fragmentos de ADN del parásito o parásito de la muerte. Dicha observación se ha publicado y se debe a la destrucción del parásito para los anticuerpos específicos para *T. cruzi* y otros factores mencionados en el texto, *b*) los niños con PCR positiva no se pudieron infectar, por lo cual hubo siete PCR positivos. La transmisión fue documentada en cinco niños ya que dos de las madres no permitieron que les sacara sangre, a éstos sólo tres de los últimos hijos, tenían anticuerpos contra *T. cruzi* y *c*) de ocho niños con PCR positiva, dos de las madres no permitieron extraerles sangre y de los seis restantes sólo una fue positiva para anticuerpos.

El tratamiento se administró de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana 032SSA 2010. Por ende niños con un peso menor a 40 kg recibieron Nifurtimox (Lampit) de 10–15 mg/24h/ 60 días, con una dosis inicial de 50% durante 48 h; además, una posible explicación acerca de las diferencias

entre las frecuencias de transmisión congénita en Oaxaca y Jalisco es que Oaxaca constituye es un área rural con mayor transmisión de vectores de riesgo, debido a que las especies de triatomíneos se encuentran en los hábitats domésticos y peridomáticos (Ramsey y cols., 2000). La evaluación de los parámetros examinados en los niños mostró diferencias en la puntuación APGAR en recién nacidos con PCR positivas para *T. cruzi*, lo cual indica que estos bebés estaban menos desarrollados físicamente que los neonatos con PCR negativa para *T. cruzi*. Sin embargo, dicho parámetro no es indicativo de la enfermedad de Chagas congénita, lo cual sugiere que esta diferencia se debe al estado nutricional, metabólico, inmunológico o clínico de las madres, más que a la infección transplacentaria por *T. cruzi*.

Los síntomas de Chagas congénitos son muy diversos: desde niños con bajo peso y tamaño hasta nacimientos prematuros, síndrome de trastornos respiratorios, anasarca, puntuación APGAR < 7, hepatoesplenomegalia, meningoencefalitis y miocarditis, que son signos indicativos que pueden llevar a la muerte del niño (Carlier y Truyens, 2010; Torrico y cols., 2007). No obstante, todos los niños en este estudio fueron asintomáticos, independientemente de los resultados de la PCR. Sin embargo, la infección congénita debe confirmarse mediante serología a los 2 meses de edad.

Por primera vez, se ha determinado la seroprevalencia de *T. cruzi* en mujeres embarazadas en dos estados de la República Mexicana, así como las tasas y consecuencias de la transmisión materno-fetal. Actualmente se realizan más estudios para determinar los problemas de salud pública asociados con la transmisión vertical de *T. cruzi* en México.

## **Agradecimientos**

Organización Panamericana de la Salud, Acuerdo de servicios técnicos, Archivo reg. 1KM/RC/RGP/MEX-3309, asignación DCP NDR 124 PG 04-05 999 Obligación. USO 05/063047.

## Referencias bibliográficas

### Artículos

- A. Cruz Reyes, J.M. y Pickering López, “Chagas disease in Mexico: an analysis of geographical distribution during the past 76 years - a review”, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, vol. 101, 345–354, 2006.
- A. Rassi, V., Amato Neto, G.G., Rassi, V.S., Amato, A., Rassi Junior, A.O., Laquetti, S.G. y Rassi, “A retrospective search for maternal transmission of Chagas infection from patients in the chronic phase”, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, vol. 37, 485–489, 2004.
- Guzmán, B.C., La Huerta, S. y Velasco, C.O., “Chagas disease. First congenital case report”, *Arch. Med. Res.*, vol.29, 195–196, 1988.
- Guzmán Bracho, C., “Epidemiology of Chagas disease in México: an update”, *Trends Parasitol.*, vol. 17, 372–376, 2001.
- Velasco, C. , Valdespino, C.R. Tapia, B. Salvatierra, B.C. Guzmán, C. Magos, A. Llausas, G. Gutiérrez, J. Sepúlveda, “Seroepidemiology of chagas disease in Mexico”, *Sal. Pub. Mex.*, vol. 34, 186–196, 1992.
- Jiménez Cardoso, E.G. Campos Valdez, P., Castellanos, R.P. y Romero Morales, A.E., “PCR and specific antibodies to *Trypanosoma cruzi* in blood donors at the central blood bank from Centro Médico Nacional de Occidente (IMSS), Guadalajara, Jalisco, México”, *Bioquímica*, vol. 25, 99–104, 2000.
- Thiermann, E.P., Muñoz, M., Lorca, A.M., “Congenital toxoplasma gondii and *Trypanosoma cruzi* infections”, *Rev. Chil. Pediatr.*, vol. 56, 143–150, 1985.
- Torrico, C. Alonso Vega, E. Suárez, P. Rodríguez, M.C. Torrico, M. Dramaix, C. Truyens, Y. Carlier. “Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia”, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 70, 201–209, 2004.
- Torrico, C. Alonso Vega, C. Billot, C. Truyens, Y. Carlier, “Relaciones materno-fetales en la infección con *T. cruzi* y la implementación de un programa nacional de detección y tratamiento de Chagas congénito en Bolivia”, *Enf. Emerg.*, vol. 9, 9–16, 2007.
- Russomando, M. Almirón, N. Candia, L. Franco, Z. Sánchez, I. de Guillén, “Implementation and evaluation of a locally sustainable system of prenatal diagnosis to detect cases of congenital Chagas disease in endemic areas of Paraguay”, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, vol. 38, 49–54, 2005.

- H, Capurro, Konichezky, S, Fonseca, D, Caldeyro-Barcia, R., "A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant", *J. Pediatr*, vol. 93, 120–122, 1978.
- Schenone, M.C. Contreras, J.M. Borgoño, R. Maturana, P. Salinas, L. Sandoval, A. Rojas, P. Tello, F. Villarroel, "Overview of the epidemiology of Chagas disease in Chile", *Bol. Chil. Parasitol.*, vol. 46, 19–30, 1991.
- I V Nisida, V Amato Neto, L M Braz, M. I. Duarte, E. S. Umezawa. "A survey of congenital Chagas' disease, carried out at three health institutions in Sao Paulo City, Brazil", *Rev. Inst. Med.Trop. Sao Paulo*, vol. 41, 305–311, 1999.
- J, Altcheh., M, Biancardi., A, Lapeña., G, Ballering, H, Freilij, "Congenital Chagas disease: experience in the Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina", *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, vol. 38, 41–45, 2005
- J.M. Ramsey, R. Ordóñez, A. Cruz-Celis, A.L. Alvear, V. Chávez, R., López, J.R. Pintor, F. Gama, S. Carrillo. "Distribution of domestic triatominae and stratification of Chagas disease transmission in Oaxaca, Mexico", *Med. Vet. Entomol.*, vol. 14, 19–30, 2000.
- M. Virreira, F. Torrico, C. Truyens, C. Alonso Vega, M. Solano, Y. Carlier, M. Svoboda. "Comparison of polymerase chain reaction methods for reliable and easy detection of congenital *Trypanosoma cruzi* infection", *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 68, 574–582, 2003.
- M. Zaidenberg, "Congenital Chagas disease in the province of Salta, Argentina, from 1980 to", *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, vol. 32 (1999), 689–695, 1997.
- S. Fernández Aguilar, M.A. Lambot, F. Torrico, C. Alonso Vega, M. Córdoba, E. Suárez, E. J.C. Noel, Y. Carlier, "Placental lesions in human *Trypanosoma cruzi* infection", *Rev Soc Bras Med Trop*, vol. 38 (Supl. 2), 84–86. 2005.
- S. Sosa-Estani, M.R. Gamboa-León, J. del Cid-Lemus, F. Althabe, J. Alger, O. Almendares, M.L. Cafferata, J.P. Chippaux, E. Dumonteil, L. Gibbons, N. Padilla-Raygoza, D. Schneider, J.M. Belizán, P. Buckens, "Use of a rapid test on umbilical cord blood to screen for *Trypanosoma cruzi* infection in pregnant women in Argentina, Bolivia, Honduras and Mexico", *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 79, 755–759, 2008.
- Y, Carlier, F, Torrico. "Congenital infection with *Trypanosoma cruzi*: from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control", *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, vol. 36, 767–771, 2003



- Y. Carlier, F. Torrico, S. Sosa Estani, G. Russomando, A. Luquetti, H. Freilij, P. Albajar Vinas. “Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings, and pregnant women”, *Plos. Negl. Trop.*, vol. 5 | emisión 10 | e1250, octubre de 2011.

## Artículos de revista electrónica (con Doi)

- A. Olivera Mar, O.F. Guillén, V.S. Cruz, B.N. Hernández, G.E. Pérez, C.G. Córdoba, P.A. Reyes, V.M. Monteón, “Serological and Parasitological screening of *Trypanosoma cruzi* infection in mothers and newborns living in two Chagasic areas of México”, *Arch. Med. Res.*, vol. 37, 774–777. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.02.006>. 2006.
- A.L. Bittencourt, E. Mota, R. Filho Ribeiro, L.G. Fernandes, P.R. Almeida, I. Sherlock, J. Maguire, J. Piesman, C.W. Tood, “Incidence of congenital Chagas disease in Bahia, Brazil”, *J Trop Pediatr*, vol. 31, 242–248. <https://doi.org/10.1093/tropej/31.5.242>. 1985
- C. Bern, M. Verastegui, R.H. Gilman, C. Lafuente, G. Galdos Cárdenas, M. Calderón, J. Pacori, M. del Carmen Abastoflor, H. Aparicio, M.F. Brady, L. Ferrufino, N. Angulo, S. Marcus, C. Sterling, J.H. Maguire, “Congenital *Trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz, Bolivia”, *Clin. Infect. Dis.*, vol. 49, 1667–1674. <https://doi.org/10.1086/648070>. 2009.
- C.D. Luján, M.F. Triquell, A. Sembaj, C.E. Guerrero, R.E. Fretes, “*Trypanosoma cruzi*: productive infection is not allowed by chorionic villous explant from normal human placenta *in vitro*”, *Exp. Parasitol.*, vol. 108, 176–181. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2004.07.013>. 2004.
- E. Azogue, C. La Fuente, C. Darras, “Congenital Chagas’ disease in Bolivia: epidemiological aspects and pathological findings”, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 79, 176–180. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(85\)90328-1](https://doi.org/10.1016/0035-9203(85)90328-1). 1985.
- E. Hermann, A. Berthe, C. Truyens, C. Alonso Vega, R. Parrado, F. Torrico, Y. Carlier, V.M. Braud, “Killer cell immunoglobulin like receptor expression induction on neonatal CD8 (+) T cell *in vitro* and following congenital infection with *Trypanosoma cruzi*”, *Immunology*, vol. 129, 418–426. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03194.x> 2010.
- H. Freilij, J. Altchek, “Congenital Chagas disease: diagnostic and clinical aspects”, *Clin. Infect. Dis.*, vol. 21, 551–555. <https://doi.org/10.1093/clinids/21.3.551>, 1995.

- L. Brutus, D. Schneider, J. Postigo, W. Delgado, S. Mollinedo, J.P. Chippaux, “Evidence of congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in a vector-free area of Bolivia”, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 101, 1159–1160. <https://doi.org/10.1016/j.trslmh.2007.03.015>. 2007.
- M.E. Solana, A.M. Celentano, V. Tekiel, M. Jones, S.M. González Cappa, “*Trypanosoma cruzi*: effect of parasite subpopulation on murine pregnancy outcome”, *J. Parasitol.*, vol. 88, 102–106. [https://doi.org/10.1645/0022-3395\(2002\)088\[0102:T-CEOPS\] 2.0.CO;2](https://doi.org/10.1645/0022-3395(2002)088[0102:T-CEOPS] 2.0.CO;2). 2002.
- M.F. Triquell, C. Díaz Luján, H. Freilij, P. Paglini, R.E. Fretes, “Placental infection by two subpopulations of *Trypanosoma cruzi* conditioned by differential survival of the parasite in deleterious placental medium and not by tissue reproduction”, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 103, 1011–1018. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2009.03.004>. 2009.
- R. Gamboa León, C. Gonzalez Ramírez, N. Padilla Raygoza, S. Sosa Estani, A., Camal Kantun, P. Buekens, E. Dumonteil, “Do commercial serologic tests for *Trypanosoma cruzi* infection detect Mexican strains in women and newborns?”, *J. Parasitol.*, vol. 97, 338–343. <https://doi.org/10.1645/GE-2545.1>. 2011.
- R.E. Gürtler, E.L. Segura, J.E. Cohen, “Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* infection in Argentina”, *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 9, 29–32. <https://doi.org/10.3201/eid0901.020274>. 2003.
- V.M. Abrahams. “Pattern recognition at the maternal–fetal interface”, *Immunol. Invest.*, vol. 37, 427–447. <https://doi.org/10.1080/08820130802191599>. 2008.
- W. Apt, I. Zulantay, A. Solari, S. Ortiz, D. Oddo, G. Corral, C. Truyens, Y. Carlier, “Vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* in the province of Choapa, IV Region, Chile: preliminary report (2005–2008)”, *Biol. Res.*, vol. 43, 269–274. <https://doi.org/S0716-97602010000300002>. 2010.

## Capítulos de libros

- Apgar Score. “Still Valuable for Predicting Neonatal Survival”, *J. Watch Womens Health*, 2, 2001.
- M. Svoboda, M. Virreira, C. Truyens, F. Torrico, Y. Carlier, “Molecular Approches for Diagnosis of Chagas disease and Genotyping of *Trypanosoma cruzi*” en Persing, D.H. (ed.), *Molecular Microbiology: Diagnostic Principles and Practice*, ASM Press, Washington, D.C., EUA, 2011, pp. 713–725.

Y. Carlier, C. Truyens, “Maternal–fetal transmission of *Trypanosoma cruzi*” en American Trypanosomiasis, Chagas Disease: One Hundred Years of Research. Ed. New York, NY, EUA: Elsevier, 2010, pp. 539–581.

### **Página web**

Instituto Nacional de Geografía e Informática, Censo Nacional de Población y Vivienda, México, 2000. <http://www.ssa.gob.mx>.

## Capítulo 23

# Contaminación atmosférica y salud: las diferencias en la respuesta por sexo

*Teresa I. Fortoul • Nelly López-Valdez • Marcela Rojas-Lemus • Patricia Bizarro-Neves • Adriana González-Villalva • Brenda Casarrubias-Tabarez • Norma Rivera-Fernández*

Correo-e (e-mail): fortoul@unam.mx

**Resumen:** La contaminación atmosférica es un problema que requiere de atención ya que estudios recientes indican sus efectos en la salud y se hace notorio que la respuesta a los contaminantes difiere de acuerdo con el sexo del individuo. Los efectos en la reproducción son un constante en las noticias y un factor importante en estas alteraciones son las modificaciones hormonales. Es menos conocido que la respuesta pulmonar, la genotoxicidad y la respuesta a la infestación parasitaria difiere, si el problema se presenta en un hombre o una mujer. Las diferencias por sexo requieren de más estudios porque los tratamientos, ante las mismas agresiones, deberán ser diferentes, ya que además la respuesta a los tratamientos también variará de acuerdo con el sexo del individuo tratado.

**Palabras clave:** Diferencia por sexo, contaminación atmosférica, genotoxicidad, hormonas sexuales, enfermedades parasitarias, dimorfismo pulmonar, diferencias por género.

**Abstract:** Air pollution is a health problem that needs more attention. Recent studies indicate that the effects of the inhaled pollutants in the lungs are different depending on the sex or the gender of the affected individual. In the news, reports concerning reprotoxicity are constantly present, and a disruption of sex hormones should be considered a relevant factor in this response differences. It is less known that lung and genotoxic responses as well as the responses to a parasitic infestation are different if

the subject is a male or a female. These differences also vary depending on the dose and the administered treatment.

**Keywords:** Sex differences, Air pollution, genotoxicity, sex hormones, parasitic diseases, lung dimorphism, gender differences.

**Abreviaciones:** ADN= Ácido Desoxirribonucleico, CCL=Quimiocina de la familia CCL, COX-2 =Ciclooxigenasa tipo 2, CXL =Quimiocina de la familia CXL, dL= decilitro, E2=Estradiol, EPOC=Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, FSH=Hormona Fólculo Estimulante, IFN=γ - Interferón gamma, IL = Interleucina, LH=Hormona Luteinizante, mg= miligramo, mRNA=Ácido ribonucleico mensajero, PFAS= polifluoroalquilos, PM<sub>10</sub>=Partículas Suspendidas con diámetro aerodinámico de 10 micrómetros, PM<sub>2,5</sub>=Partículas Suspendidas con diámetro aerodinámico de 2.5 micrómetros, SO<sub>2</sub>=Dióxido de azufre, TNFα=Factor de necrosis tumoral alfa.

## Introducción

En alguna época el ser humano era solo uno y no había diferencias por sexo ya que en un solo cuerpo se fusionaban los dos sexos. Tenían una sola cabeza, cuatro brazos y cuatro piernas. Estos seres resultaron muy vigorosos e intentaron tomar el Monte Olimpo, lugar donde habitaban los dioses. Zeus decidió separarlos para minimizar su fuerza, pero no destruir al humano. Si lo hacía ¿quién los adoraría y alimentaría? Así que decidió separarlos y aunque no se aclara –por qué en esos tiempos no se conocían las otra diferencias-, los dejó separados, no sólo de cuerpo y alma sino también en la manera de responder a su entorno (Platón, 385 a.C.).

Por estas diferencias, los estudios deben considerar al sexo biológico como variante, ya que las respuestas no son las mismas ante eventos como la contaminación atmosférica. Aunque la exposición sea semejante la respuesta es diferente, tanto en los efectos como en la respuesta al tratamiento que se implemente. Varios ejemplos nos ayudan a dar evidencia de estas

diferencias. En el caso de la exposición al humo del tabaco los reportes indican que las mujeres tienden a desarrollar más daño epitelial e inicio más temprano de la EPOC y los hombres más enfisema (Hunninghake y Gold, 2009). En la exposición por vía inhalada a metales nuestros resultados indican que las hembras responden más rápido al daño y las concentraciones de los metales son más altas en las hembras (Fortoul *et al.*, 2005). En el caso de la inhalación de vanadio la respuesta a un cambio en el fenotipo de las células bronquiales no ciliadas fue más rápida en las hembras que en los machos (López-Valdez *et al.*, 2018). Por otro lado el daño genotóxico es mayor en los machos que en las hembras (Rojas-Lemus *et al.*, 2018), y en los hombres más que en las mujeres (Fortoul *et al.*, 2004). En un estudio de seguimiento en niños y niñas también se observó una disminución más evidente de la función respiratoria en las niñas que en los niños.

Por lo antes mencionado, es importante estudiar las diferencias por sexo ya que las respuestas difieren y las medidas de control deberán incluir esta variante en beneficio de la población afectada (Rojas-Martínez *et al.*, 2007).

## **Diferencias hormonales**

La contaminación en las grandes ciudades ha sido motivo de numerosos estudios sobre el riesgo de los efectos tóxicos de los contaminantes en la salud, incluida la función reproductiva, la cual está regulada por las hormonas sexuales. Estas hormonas regulan el ciclo menstrual en las mujeres y se ha demostrado que la exposición a contaminantes atmosféricos como PM<sub>10</sub> y SO<sub>2</sub>, acortan la fase lútea del ciclo menstrual (Merklinger-Gruchala *et al.*, 2017).

Muchos de los compuestos usados en las industrias, como son los hidrocarburos y el bisfenol A, tienen efectos deletéreos en los sistemas biológicos y pueden regular la síntesis de las hormonas sexuales. *In vitro*, diversos hidrocarburos inducen la producción de estrógenos y progesterona e inhiben la síntesis de testosterona en la línea celular de carcinoma adrenocortical humano H295R (Knag *et al.*, 2013). En esta misma línea

celular, el bisfenol A induce menor producción de androstenediona y testosterona, pero mayor producción de estrona y  $17\beta$  estradiol (E2) (Zhang *et al.*, 2011).

Existen investigaciones realizadas en animales de laboratorio que demuestran la diferencia de los efectos de los contaminantes atmosféricos sobre machos y hembras y su relación con la síntesis, secreción y función de las hormonas sexuales. El ozono es uno de los principales contaminantes que se encuentran en la atmósfera, y a los que la población en general está expuesta; se ha demostrado que en ratones hembra expuestos a ozono (2ppm por 3 horas), aumenta la expresión de genes inflamatorios, como CCL2, CXCL2, CCL20 e IL6, durante la fase estrogénica, y también hay más neutrófilos en el lavado bronquioalveolar de los mismos animales (Fuentes *et al.*, 2019). El uso de combustibles fósiles ha generado un problema grave de contaminación; en un estudio llevado a cabo en ratas macho expuestas a vapores de gasolina, se encontró que a mayor tiempo de exposición, disminuyen los niveles de testosterona y aumentan los niveles de FSH, LH y prolactina (Owagboriaye *et al.*, 2018). Las partículas suspendidas también tienen un efecto negativo sobre la función reproductiva; las PM2.5 disminuyen los niveles sanguíneos de FSH y testosterona, así como la expresión de RNAm del receptor de andrógenos en los ratones macho (Qiu *et al.*, 2018).

Las industrias son una fuente importante de emisión de sustancias tóxicas a la atmósfera y afectan tanto a trabajadores como a la población que vive cerca de las industrias. A nivel ocupacional se ha demostrado que los trabajadores expuestos a benceno presentan menor concentración de testosterona (Rosati *et al.*, 2017). Las industrias también generan contaminación por metales pesados como el plomo. Un estudio realizado en hombres ocupacionalmente expuestos, mostró que a mayores concentraciones de plomo en la sangre, mayores concentraciones de FSH y LH, pero las concentraciones de testosterona eran menores (Yang *et al.*, 2013).

Los ftalatos emitidos principalmente por las industrias de plásticos, revestimientos y cosméticos afectan no sólo a los trabajadores, sino también a los habitantes de las ciudades donde se localizan estas industrias. En un grupo de hombres policías asignados a un área contaminada por ftalatos de la ciudad de Chongqing, China, se evaluó la correlación entre

los niveles séricos de ftalatos y de hormonas relacionadas con la función reproductiva; en los hombres con mayores concentraciones de ftalatos, los niveles de E2 y progesterona fueron altos, mientras que LH y testosterona disminuyeron y no se encontraron cambios en FSH y prolactina (Lu *et al.*, 2019). Los polifluoroalquilos (PFASs) son ampliamente usados en la industria; en Taiwan se realizó un estudio en hombres y mujeres adolescentes (13 a 15 años de edad) sobre la relación entre los PFASs y las hormonas sexuales; los resultados indicaron que a mayor concentración de PFASs en el suero, disminuyen los niveles de testosterona sérica y aumentan las concentraciones de estradiol en los hombres, mientras que en las mujeres, la testosterona sérica disminuye y el estradiol sérico no se modifica (Zhou *et al.*, 2016). Los metales pesados afectan de forma negativa la salud de los niños, y se ha estudiado el efecto del plomo sobre las hormonas ligadas a la función reproductiva en los niños en la etapa de la pubertad (10-13 años de edad); en niños y niñas con una concentración  $\geq 10$  mg/dL de plomo en sangre se observaron menores concentraciones de FSH y LH, en este mismo grupo se obtuvieron menores concentraciones de testosterona en niños y no hubo cambios en los estrógenos en el caso de las niñas (Tomoum *et al.*, 2010).

## Respuesta a la genotoxicidad

El término *genotoxicidad* se refiere a la capacidad de un agente (físico, químico o biológico) para causar daño o alterar el material genético (ADN), incluye también a todos los componentes que se encuentran relacionados con el metabolismo de esta biomolécula, entre ellos las proteínas que participan en su reparación, su condensación, su descondensación, así como la maquinaria responsable de la distribución de los cromosomas durante la división celular como el huso acromático y las proteínas centroméricas. Los cambios o daños en el material genético pueden causar mutaciones o cáncer.

Los agentes genotóxicos son:

- a) Físicos: radiación ionizante, electromagnética o ultravioleta.



- b) Químicos: agentes alquilantes y oxidantes.
- c) Biológicos: virus o bacterias.

La generación de daño al ADN es un evento inicial importante en la carcinogénesis (Moller 2005) porque es más probable que las células con el ADN dañado desarrollen mutaciones después de la exposición a agentes genotóxicos (Olive *et al.*, 2001).

Hoy día, se utilizan diferentes pruebas con un alto grado de sensibilidad para evaluar diversos tipos de daño al ADN (Fatima *et al.*, 2001). Existe una considerable batería de técnicas para la detección de efectos genotóxicos (Moller 2005) tanto *in vitro* como *in vivo* en sistemas celulares procarióticos y eucarióticos (Fatima *et al.*, 2001) que se emplean para evaluar diferentes agentes, ya sea en condiciones experimentales, ambientales u ocupacionales (Moller 2005). Entre ellas están: la prueba de Ames, micronúcleos, aberraciones cromosómicas (Fatima *et al.*, 2001), aductos por cromatografía líquida de alta presión (HPLC), intercambio de cromátidas hermanas (Shahan *et al.*, 2001) y la electroforesis unicelular o ensayo cometa (Rojas *et al.*, 2000, Vrhovac y Zeljezic 2000).

Actualmente, existe evidencia de los efectos en la salud que ciertos contaminantes ejercen y que sus consecuencias se manifiestan de manera diferente en hombres y mujeres (hembras y machos en modelos experimentales). Estas respuestas distintas se deben a las diferencias en la cinética, en el mecanismo de acción o en la susceptibilidad. (Vahter *et al.*, 2007).

Para muchos agentes (químicos o contaminantes ambientales), la investigación sobre el riesgo a la salud está basada mayoritariamente en personal ocupacionalmente expuesto (POE) (con la excepción de aquellos estudios sobre los efectos reproductores) y los resultados se interpretan como si fueran representativos de la población general, incluidas mujeres, niños y ancianos (Vahter *et al.*, 2007). Aunado a esto, los estudios toxicológicos son casi exclusivamente realizados en modelos experimentales que sólo incluyen animales machos (Vahter *et al.*, 2002; Vahter *et al.*, 2007).

Sin embargo, es necesario prestar mucha atención a la investigación de interacciones potenciales entre el sexo y la exposición ambiental, para prevenir los posibles efectos sobre la salud y el entendimiento de los

mecanismos de acción, para identificar a los grupos susceptibles y determinar las medidas más efectivas para mitigar los efectos (Vahter *et al.*, 2007).

Una interrogante importante es saber si los hombres y las mujeres sanos presentan diferencias en la genotoxicidad; es decir, si el hecho de pertenecer a uno u otro sexo influye *per se* en el daño al ADN. Al respecto, Donmez-Altuntas y Bitgen en 2012 evaluaron la genotoxicidad y la citotoxicidad en la población general de Turquía a través de la técnica de micronúcleos por bloqueo de la citocinesis. Los parámetros fueron: frecuencia de micronúcleos, puentes nucleoplásmicos, protuberancias nucleares, muerte celular (apoptosis y necrosis) y el índice mitótico en leucocitos de sangre periférica de hombres y mujeres sanos con un rango de edad entre 21 y 60 años. Los resultados mostraron diferencias significativas en la frecuencia de micronúcleos (mayor en mujeres) y en el número de puentes nucleoplásmicos (mayor en hombres), mientras que en el resto de los parámetros no se encontraron diferencias significativas. En un trabajo previo del mismo grupo (Garaj-Vhrovac *et al.*, 2008) que se realizó en la población croata, los resultados fueron similares, especialmente la frecuencia de micronúcleos que fue mayor en las mujeres. En ambos estudios los autores concluyeron que en sujetos sanos el factor más importante que influía en el daño al ADN es la edad, no el sexo; los resultados mostraron que a mayor edad, mayor cantidad de daño genético en los leucocitos de los sujetos evaluados.

Por otro lado, en un estudio realizado en pobladores de la Ciudad de México, Fortoul y colaboradores (2004) describieron el daño genotóxico e histológico de células del epitelio nasal encontrado en una población de estudiantes de medicina (hombres y mujeres) expuestos a una atmósfera altamente oxidante. En este estudio, se reporta que el daño al ADN fue mayor en los hombres que en las mujeres (tanto en los expuestos como en los testigos). Asimismo, los porcentajes de metaplasia escamosa fueron mayores en los hombres. Los autores indican que los hombres, comparados con las mujeres, presentan mayor susceptibilidad de desarrollar daño al material genético.

En un modelo experimental en ratones (hembras y machos) expuestos a inhalación de vanadio (uno de los muchos contaminantes ambientales) en 2014, Rojas-Lemus y colaboradores evaluaron la frecuencia de

micronúcleos en reticulocitos y reportaron que los ratones macho presentaron aumento significativo en comparación con las hembras. En este trabajo, los machos presentaron una susceptibilidad mayor a la exposición del tóxico.

En conclusión, los estudios en humanos muestran que no hay diferencias en la susceptibilidad al daño genotóxico que sean intrínsecas al sexo biológico del individuo. Sin embargo, ante un estímulo negativo (como la inhalación de tóxicos o vivir en un ambiente contaminado) los varones (o los machos) se vuelven más propensos a manifestar daño al ADN. Esta respuesta diferencial, se observa en hembras en etapa reproductiva, por lo que es posible que las hormonas sexuales estén fuertemente implicadas en esta respuesta.

## Respuesta pulmonar a la exposición a contaminantes

Existen diferencias inherentes en la conformación anatómica pulmonar humana entre hombres y mujeres (machos y hembras en otras especies), que se manifiestan desde la etapa fetal y prevalecen durante toda la vida. Por ejemplo, los pulmones en las mujeres suelen ser mas pequeños y de menor peso que los de los varones, y en promedio poseen menor número de bronquiolos respiratorios y alveolos. En las mujeres el desarrollo de las vías aéreas conductoras se lleva a cabo de manera más temprana que el parénquima pulmonar, mientras que en los varones el desarrollo de las vías aéreas altas se retrasa ligeramente (Carey *et al.*, 2007).

Numerosas evidencias han demostrado que existen diferencias sustanciales en la respuesta de las distintas células pulmonares a las hormonas sexuales, sea desde el momento del desarrollo del órgano (en la etapa fetal y neonatal), o de manera posterior (Carey *et al.*, 2007). Diversos estudios epidemiológicos y en modelos animales confirman la relación de las hormonas sexuales con la estructura y fisiología pulmonar, ya sea en condiciones de salud o patológicas.

Un área de estudio de particular interés en la que también se ha encontrado diferencia en la respuesta pulmonar está relacionada con la exposición a distintos contaminantes. Diversos estudios epidemiológicos

han mostrado que la respuesta del pulmón a estas sustancias puede ser influida por el sexo de los individuos; por ejemplo, Ulmer y cols reportaron que los efectos negativos que se producen sobre la función pulmonar de niños expuestos a ozono son mayores en niños que en las niñas (Ulmer *et al.*, 1997). Otro estudio que muestra hallazgos parecidos es el de Lee y cols. quienes mostraron en un estudio epidemiológico en el que compararon el efecto de contaminantes aéreos como los óxidos de nitrógeno, el dióxido de azufre y las partículas suspendidas PM10 y PM2.5, que los niños expuestos presentaron mayores alteraciones en los parámetros de función pulmonar que las niñas (Lee *et al.*, 2011). Otros estudios de la misma clase han mostrado diferencias, pero dependiendo de cada contaminante, los efectos pueden ser mayores en los niños o las niñas. Estas diferencias se han atribuido al estado hormonal de los sujetos en estudio (Towsend *et al.*, 2012).

Por otra parte, estudios en modelos animales respaldan los hallazgos epidemiológicos sobre las diferencias en la respuesta. Se ha identificado, por ejemplo, que, durante la exposición a partículas suspendidas, los ratones macho y hembra presentan diferencias en la expresión de citocinas, lo que influye directamente en el tipo de respuesta inflamatoria pulmonar. Yoshizaki y colaboradores demostraron que la exposición a partículas en los machos induce la expresión de marcadores como IL-1B, COX-2 e IL-8R, característicos de la respuesta inflamatoria aguda. Por otro lado, la misma exposición produce en las hembras una respuesta inflamatoria crónica caracterizada por la liberación de IL-17, además de remodelación pulmonar (Yoshizaki *et al.*, 2017). También se han encontrado diferencias en la inducción de la respuesta inflamatoria asociada con la exposición a ozono; Cabello y cols. han demostrado que, durante la exposición a éste, el pulmón de ratones macho responde distinto que el de las hembras, propiciando en las últimas una respuesta inflamatoria que las hace más susceptibles a los daños provocados por este compuesto (Cabello *et al.*, 2015).

Otro contaminante común al que estamos expuestos de manera rutinaria es el humo de cigarro. En modelos de exposición crónica a humo de cigarro se ha visto que las alteraciones morfológicas de la estructura alveolar, además de las alteraciones funcionales producidas por la exposición se desarrollan más rápido en hembras que en machos (March *et al.*, 2006).

Las consecuencias de la exposición a metales también han demostrado ser distinta entre machos y hembras. En 2005, el grupo de Fortoul y colaboradores identificó la diferencia en la concentración de plomo en pulmones y en la respuesta bronquiolar de ratones expuestos a este metal por vía inhalada, en un análisis comparativo entre machos y hembras. En este estudio, las hembras tuvieron mayores concentraciones de plomo en los pulmones. Sin embargo, los machos mostraron daño celular mayor, en ellos se encontró mayor proporción de pérdida de células bronquiales no ciliadas, descamación y necrosis. Los autores explican que pueden existir diferencias en: la eliminación de partículas, respuesta al estrés oxidante, actividad de enzimas importantes en la desintoxicación (p.e. citocromo P450) y que todo lo anterior, podría estar influenciado por las hormonas sexuales. Las hormonas sexuales, estrógenos y testosterona, se ha sugerido, juegan un papel esencial en estas respuestas diferenciales (Fortoul *et al.*, 2005).

En conclusión el pulmón es un órgano cuya fisiología es influida fuertemente por las hormonas en todas las etapas de la vida. Este efecto se ha identificado tanto en estudios epidemiológicos como en modelos animales en los que se ve que la contaminación afecta de manera diferenciada al pulmón dependiendo del estado hormonal de los organismos.

## Diferencias por sexo en las infecciones parasitarias.

La prevalencia e intensidad de las infecciones causadas por parásitos (protozoarios, helmintos y artrópodos) en humanos, roedores, aves y reptiles, parecen ser mayores en hembras que en machos (Klein, 2004) (Tabla 1). Este dimorfismo sexual puede deberse principalmente a diferencias en el comportamiento y hábitos conductuales de los hospederos, así como a diferencias en su sistema inmune, endócrino y a diferencias genéticas (Klein, 2004). En cuanto al comportamiento, los machos están más expuestos que las hembras a la infección por ectoparásitos y endoparásitos, ya que tienen mayor predisposición a la agresión y a la exploración (Castro *et al.*, 2012, Klein, 2000). En cuanto al factor endócrino, las diferencias están basadas quizás en la cantidad de hormonas esteroides sexuales, como testosterona, estradiol, progesterona o incluso glucocorticoides, las cuales

pueden modificar la respuesta inmune del huésped hacia la infección. La síntesis de estas hormonas puede afectarse por acción directa del parásito (Klein, 2004).

**Tabla 1.** Diferencias en el sexo, la prevalencia y la intensidad de algunas infecciones parasitarias (modificado de Klein 2004)

Parásito	Especie	Diferencia por sexo
<i>Entamoeba histolytica</i>	Humano	F > M
<i>Leishmania braziliensis</i>	Humano	M > F
<i>Plasmodium falciparum</i>	Humano	M > F
<i>Plasmodium vivax</i>	Humano	M > F
<i>Toxoplasma gondii</i>	Ratón	F > M
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Ratón	M > F
<i>Necator americanus</i>	Humano	M > F
<i>Trichinella spiralis</i>	Rata	M > F
<i>Toxocara</i> spp.	Humano	M > F
<i>Schistosoma mansoni</i>	Humano	M > F
<i>Schistosoma mansoni</i>	Ratón	F > M
<i>Hymenolepis nana</i>	Rata	F > M
<i>Taenia solium</i>	Jabalí	F > M

**F** (femenino)      **M** (masculino)

> Mayor

Con respecto a la respuesta del sistema inmune mediado por células T, existen estudios que reportan una diferencia por sexo en la síntesis de algunas citocinas reguladoras (Remoue *et al.*, 2001) (Tabla 2). Estudios realizados en ratones, reportan que la diferencia entre sexo en la respuesta inmune postvacunación contra *Plasmodium chabaudi*, es mayor en hembras que en machos, ya que las elevadas concentraciones de testosterona reducen la eficacia de los inmunógenos contra este parásito (Wunderlich *et al.*, 1993).

**Tabla 2.** Diferencias por sexo en la producción de algunas citocinas en infecciones parasitarias (modificado de Klein 2004).

Parásito	Especie	Sexo masculino	Sexo femenino
<i>Leishmania major/mexicana</i>	Ratón	Aumento de TNF $\alpha$ Aumento de IL-5	Aumento de IFN $\gamma$
<i>Plasmodium chabaudi</i>	Ratón	IL-2 mRNA	IFN $\gamma$ mRNA
<i>Toxoplasma gondii</i>	Ratón	Aumento de TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-12	Aumento de IL-10
<i>Schistosoma mansoni</i>	Humano	Aumento de IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$	
<i>Taenia crassiceps</i>	Ratón	Aumento de IFN $\gamma$ , IL-4	Aumento de IL-10

En humanos existen pocos estudios al respecto del dimorfismo en infecciones parasitarias, sin embargo, parece que las mujeres son también más resistentes a las infecciones. La prevalencia y la intensidad de las infecciones por *Leishmania* spp., *Plasmodium* spp., *Entamoeba* sp., *Necator* spp., *Schistosoma* sp. es mayor en hombres que mujeres. A pesar de que los hombres son más propensos a una infección por *Schistosoma* sp., desarrollan una mayor respuesta inmune (Klein, 2004, Remoue *et al.* 2001, Mwatha *et al.*, 1998).

La diferencia por sexo también es evidente en las parasitosis como malaria, toxoplasmosis, cisticercosis, tripanosomiasis y leishmaniosis (Castro *et al.*, 2012, Vargas *et al.*, 2006), sin embargo, existen reportes en los que se observa que los machos son más resistentes que las hembras a algunos parásitos, por ejemplo, algunas cepas de la especie del ratón de laboratorio *Mus musculus*, son menos susceptibles a las infecciones por *Babesia microti*, *Toxoplasma gondii*, *Schistosoma mansoni* y *Taenia crassiceps* (Aguilar-Delfin *et al.*, 2001).

Varios estudios ilustran que los genes del hospedero juegan un papel crítico en la mediación de la susceptibilidad y la resistencia a los parásitos. La resistencia a *Plasmodium chabaudi* es poligenética y varios loci que predisponen a la infección se han identificado (*Char 1-4*) (Romano *et al.*, 2003, Fortin *et al.*, 2001).

Uno de los factores estudiados en el dimorfismo de la respuesta en las infecciones parasitarias, es el de los esteroides sexuales y sus interacciones con el sistema inmune del hospedero, sin embargo, la complejidad en la triada parasitaria (hospedero-parásito-medio ambiente), sugiere que más factores epidemiológicos y patofisiológicos deben de tomarse en cuenta para entender la diferencia por sexo en las infecciones parasitarias, lo que permitirá establecer mejores mediadas de tratamiento y profilaxis en los hospederos.

Podemos concluir que la respuesta biológica, que corresponde al sexo del individuo, es diferente, en la que juegan un papel relevante las hormonas sexuales. Es común encontrar en la literatura el empleo indistinto de sexo o género, lo que puede confundir al lector. El género corresponde a los atributos socialmente determinados, mientras que el sexo es una condición biológicamente determinada. Se considera que los estudios relacionados con este tema deben orientarse con una perspectiva que dé una visión más científica y analítica de estas diferencias.

## Agradecimientos

Nelly López Valdez y Brenda Casarrubias son estudiantes del Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM. Se reportan datos que son el resultado del apoyo otorgado por DGAPA-PAPIIT-IN200418.

## Referencias

### Artículos

- Aguilar-Delfín I., Homer M.J., Wettstein P.J., Persing D.H. (2001) Innate resistance to *Babesia* infection is influenced by genetic background and gender. *Infection and immunity* 69, 7955–7958. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.12.7955-7958.2001>
- Cabello N., Mishra V., Sinha U., DiAngelo S.L., Chronos Z.C., Ekpa N.A., Cooper T.K., Caruso C.R. and Silveyra, P. (2015). Sex differences in the expression of lung inflammatory mediators in response to ozone. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 309(10), L1150–L1163. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00018.2015>.



- Carey, M. A., Card, J. W., Voltz, J. W., Arbes, S. J., Jr, Germolec, D. R., Korach, K. S., & Zeldin, D. C. (2007). It's all about sex: gender, lung development and lung disease. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 18(8), 308–313. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2007.08.003>
- Castro N.k., Hernández B.R., Muñiz H.S., Camacho A.I., Morales M.J. (2012) Sex steroids, immune system, and parasitic infections: facts and hypotheses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1262, 16-26. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06632.x>
- Donmez-Altuntas H, Bitgen N. (2012). Evaluation of the genotoxicity and cytotoxicity in the general population in Turkey by use of the cytokinesis-block micronucleus cyto assay. *Mutation Research*. 748: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2012.05.013>.
- Environmental Science and Pollution Research International, 25, 4309-4319. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0786-4>
- Fatima SK, Prabhavathi A, Reddy PP. (2001). Analysis of chromosomal aberrations in men occupationally exposed to cement dust. *Mutation Research*. 490: 179-186. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(00\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(00)00165-0).
- Fortin A., Cardon L.R., Tam M., Skamene E., Stevenson M.M. & Gros P. (2001) Identification of a new malaria susceptibility locus (*Char4*) in recombinant congenic strains of mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98, 10793–10798. <https://doi.org/10.1073/pnas.191288998>
- Fortoul T.I. *et al.* (2004) Genotoxic differences by sex in nasal epithelium and blood leukocytes in subjects residing in a highly polluted area. *Environ Res*. 94:243-248. DOI:10.1016/S0013-9351(03)00093-8
- Fortoul T.I., Moncada-Hernández S., Saldivar-Osorio, Espejel-Maya G., Mussali-Galante P, Ávila-Casado M.C., Colín-Barenque L., Hernández-Serrato M.I., Ávila-Costa M.R. (2005). Sex differences in bronchiolar epithelium response after the inhalation of lead acetate (Pb). *Toxicology*. 207: 323–330. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.10.004>.
- Fortoul TI, Valverde M, López MC, Avila-Costa MR, Avila-Casado MC, Mussali-Galante P, Gonzalez-Villalva A, Rojas E, Ostrosky-Shejet P. (2004). Genotoxic differences by sex in nasal epithelium and blood leukocytes in subjects residing in a highly polluted area. *Environmental Research*. 94: 243-8. [https://doi.org/10.1016/S0013-9351\(03\)00093-8](https://doi.org/10.1016/S0013-9351(03)00093-8).

- Fuentes, N., Cabello, N., Nicoleau, M., Chroncos, Z. C., y Silveyra, P. (2019). Modulation of the lung inflammatory response to ozone by the estrous cycle. *Physiological Reports*, 7, e14026. <https://doi.org/10.14814/phy2.14026>
- Garaj-Vhrovac V, Durinec M, Kopjar N, Orescanin V. (2008). A survey on the cytogenetic status of the Croatian general population by use of the cytokinesis-block micronucleus assay. *Mutation Research*. 649 (1-2) : 91-100. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2007.08.008>
- Hunninghake GM and Gold DR. (2009). Sexual dimorphism; is it relevant to steroid resistance or asthma control? *J Allerg Clin Immunol*. 124: 688-689. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.029>
- Klein S.L. (2000) The effects of hormones on sex differences in infection: from genes to behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 24,627–638. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(00\)00027-0](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00027-0)
- Klein S.L. (2004) Hormonal and immunological mechanisms mediating sex differences in parasite infection. *Parasite Immunology*, 26, 247 – 264. <https://doi.org/10.1111/j.0141-9838.2004.00710.x>
- Knag, A. C., Verhaegen, S., Ropstad, E., Mayer, I., y Meier, S. (2013). Effects of polar oil related hydrocarbons on steroidogenesis in vitro in H295R cells. *Chemosphere*, 92, 106–115. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.02.046>
- Lee, Y. L., Wang, W.-H., Lu, C.-W., Lin, Y.-H., & Hwang, B.-F. (2011). Effects of ambient air pollution on pulmonary function among schoolchildren. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 214(5), 369–375. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.05.004>.
- Lu, L., Rong, H., Wu, C., Cui, B., Huang, Y., Tan, Y., Zhang, L., Peng, Y., Garcia, J. M., y Chen, J. A. (2019). Levels of phthalate acid esters and sex hormones and their possible sources in traffic-patrol policemen in Chongqing. *Environmental Science and Pollution Research International*. Feb 4. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04265-4>
- March T.H., Wilder J.A., Esparza D.C., Cossey P.Y., Blair L.F., Herrera L.K., McDonald J.D., Campen M.J., Mauderly J.L., Seagrave J. (2006). Modulators of cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in A/J mice. *Toxicol Sci*. 92: 545–559, 2006. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl016>.
- Merklinger-Gruchala. A., Jasienska, G., y Kapiszewska, M. (2017). Effect of air pollution on menstrual cycle length- A prognostic factor of women's

- reproductive health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14, E816. <https://doi.org/10.3390/ijerph14070816>
- Moller P. Genotoxicity of environmental agents assessed by the alkaline comet assay (2005). *Basic Clinical Pharmacology Toxicology*. 96:1-42.
- Mwatha J.K., Kimani G., Kamau T., *et al.* (1998) High levels of TNF, soluble TNF receptors, soluble ICAM-1, and IFN-gamma, but low levels of IL-5, are associated with hepatosplenic disease in human schistosomiasis mansoni. *Journal Immunology*, 160: 1992–1999. <http://www.jimmunol.org/content/160/4/1992.short>
- Olive PL, Durand RE, Banáth JP, Johnston PJ. (2001). Analysis of DNA Damage in Individual Cells. *Methods in Cell Biology*. 64: 235- 249. [https://doi.org/10.1016/S0091-679X\(01\)64016-0](https://doi.org/10.1016/S0091-679X(01)64016-0).
- Owagboriaye, F. O., Dedeke, G. A., Ashidi, J. S., Aladesida, A. A., y Olooto, W. E. (2018). Effect of gasoline fumes on reproductive function in male albino rats.
- Qiu, L., Chen, M., Wang, X., Qin, X., Chen, S., Qian, Y., Liu, Z., Cao, Q., y Ying, Z. (2018). Exposure to Concentrated Ambient PM2.5 Compromises Spermatogenesis in a Mouse Model: Role of Suppression of Hypothalamus-Pituitary-Gonads Axis. *Toxicological Sciences*, 162, 318-326. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx261>
- Remoue, F., To Van, D., Schacht, A. M., *et al.* (2001). Gender-dependent specific immune response during chronic human Schistosomiasis haematobia. *Clinical & Experimental Immunology*, 124, 62-68. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2001.01495.x>
- Rojas E, Valverde M, López MC, Naufal I, Sánchez I, Bizarro P *et al.* (2000). Evaluation of DNA in exfoliated tear Duct epithelial cells from individuals exposed to air pollution assessed by single cell gel electrophoresis assay. *Mutation Research*. 468: 11-17. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(00\)00035-8](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(00)00035-8)
- Rojas-Lemus M, Altamirano-Lozano MA, Fortoul-TI. (2014). Sex differences in blood genotoxic and cytotoxic effects as a consequence of vanadium inhalation: micronucleus assay evaluation. *Journal of Applied Toxicology*. 34: 258-264. <https://doi.org/10.1002/jat.2873>.
- Rojas-Martínez R *et al.* (2007). Lung function growth in children with long-term exposure to air pollutants in Mexico City. *Am J Respir Crit Care Med*. 176: 377-384. <https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1678OC>
- Romano M.C., Valdez R.A., Cartas A.L., Gomez Y Larralde C. (2003) Steroid hormone production by parasites: the case of *Taenia crassiceps* and *Taenia*

- soliumcysticerci*. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 85, 221–225. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(03\)00233-4](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00233-4)
- Rosati, M. V., Sancini, A., Tomei, F., Sacco, C., Traversini, V., De Vita, A., De Cesare, D. P., Giammichele, G., De Marco, F., Pagliara, F., Massoni, F., Ricci, L., Tomei, G., y Ricci, S. (2017). Correlation between benzene and testosterone in workers exposed to urban pollution. *La Clinica Terapeutica*, 168, e380-e387. <https://doi.org/10.7417/T.2017.2038>
- Shahan J, Kaufman Z, Gurvich R, Levi Z. (2001). Frequency of sister-chromatid exchange among greenhouse farmers to pesticides. *Mutation Research*. 491: 71-80. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(01\)00130-9](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(01)00130-9).
- Tomoum, H. Y., Mostafa, G. A., Ismail, N. A., y Ahmed, S. M. (2010). Lead exposure and its association with pubertal development in school-age Egyptian children: pilot study. *Pediatrics International*, 52, 89-93. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2009.02893.x>
- Townsend E., Miller V.M., Prakash Y. S. (2012). Sex Differences and Sex Steroids in Lung Health and Disease. *Endocrine Reviews*. 33 (1), 1–47. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0031>
- Ulmer, C., Kopp, M., Ihorst, G., Frischer, T., Forster, J. and Kuehr, J. (1997). Effects of ambient ozone exposures during the spring and summer of 1994 on pulmonary function of schoolchildren. *Pediatr. Pulmonol.*, 23: 344-353. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199705\)23:5<344::AID-PPUL6>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199705)23:5<344::AID-PPUL6>3.0.CO;2-K)
- Vahter M, Akesson A, Lidén C, Ceccatelli S, Berglund M. (2007). Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environmental Research*. 104: 85-95. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.08.003>.
- Vahter M, Berglund M, Akesson A, Lidén C. (2002). Metals and women's health. *Environmental Research Section*. 88: 145-155. <https://doi.org/10.1006/enrs.2002.4338>.
- Vargas VJ., Larralde C., Morales J.M. (2006) Gonadectomy and progesterone treatment induce protection in murine cysticercosis. *Parasite Immunology* 28, 667–674. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2006.00906.x>
- Vrhovac VG, Zeljezic D. (2000). Evaluation of DNA damage in workers occupationally exposed to pesticides using single-cell gel electrophoresis (SCGE) assay. Pesticide genotoxicity revealed by comet assay. *Mutation Research*. 343: 201-207. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(00\)00092-9](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(00)00092-9).

- Wunderlich F, Maurin W, Benten W.P. & Schmitt-Wrede H.P. (1993) Testosterone impairs efficacy of protective vaccination against *P. chabaudi* malaria. *Vaccine*, 11, 1097–1099. [https://doi.org/10.1016/0264-410X\(93\)90068-9](https://doi.org/10.1016/0264-410X(93)90068-9)
- Yang, Y., Lu, X. S., Li, D. L., y Yu, Y. J. (2013). Effects of environmental lead pollution on blood lead and sex hormone levels among occupationally exposed group in an E-waste dismantling area. *Biomedical and Environmental Sciences*, 26, 474-484. <https://doi.org/10.3967/0895-3988.2013.06.008>
- Yoshizaki, K., Brito, J. M., Silva, L. F., Lino-dos-Santos-Franco, A., Frias, D. P., e Silva, R. C. R., Macchione, M. (2017). The effects of particulate matter on inflammation of respiratory system: Differences between male and female. *Science of The Total Environment*. 586, 284–295. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.01.221>
- Zhang, X., Chang, H., Wiseman, S., He, Y., Higley, E., Jones, P., Wong, C. K., Al-Khedhairi, A., Giesy, J. P., y Hecker, M. (2011). Bisphenol A disrupts steroidogenesis in human H295R cells. *Toxicological Sciences*, 121, 320-327. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr061>
- Zhou, Y., Hu, L. W., Qian, Z. M., Chang, J. J., King, C., Paul, G., Lin, S., Chen, P. C., Lee, Y. L., y Dong, G. H. (2016). Association of perfluoroalkyl substances exposure with reproductive hormone levels in adolescents: By sex status. *Environment International*, 94, 189-195. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.05.018>

## Página Web

- Platón. El banquete o Simposio. (Consultado 28 de abril, 2019). [http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/Colecciones/ObrasClasicas/\\_docs/El\\_banquete-Platon.pdf](http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/Colecciones/ObrasClasicas/_docs/El_banquete-Platon.pdf)

## Resumen congreso

- López-Valdez N *et al.* Diferencias por sexo en la modificación del fenotipo de las CBNC asociada a la exposición a vanadio. Cartel presentado en el Primer Congreso Internacional Ciencia, Salud y Género. Fac. Med. UNAM. Septiembre 2018.
- Rojas-Lemus *et al.* Comparación por sexo y edad de los rompimientos de cadena sencilla de ADN producidos por la inhalación de vanadio. Modelo murino. Cartel presentado en el Primer Congreso Internacional Ciencia, Salud y Género. Fac. Med. UNAM. Septiembre 2018.

# Directorio de autores

## Capítulo 1

### **Elia Martha Pérez Armendariz**

Titular del Laboratorio de Sinapsis Eléctricas, Facultad de Medicina, UNAM  
emperezrmendariz@gmail.com

## Capítulo 2

### **Gabino Sánchez Rosales**

Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina, Facultad de Medicina, UNAM, Brasil # 33 CP 06000, Col Centro, Ciudad de México, México  
gabino\_sánchez@yahoo.com.mx

## Capítulo 3

### **María de los Ángeles Fernández**

Altuna  
Secretaría de Servicios Escolares, Facultad de Medicina, UNAM  
geli.fernandez@unam.mx

### **Diego Gutiérrez Rayón**

Unidad de Innovación y Desarrollo de Sistemas, Secretaría de Servicios Escolares, Facultad de Medicina, UNAM, México

### **Mariela Ramírez Reséndiz**

Unidad de Servicios Escolares de Pregrado, Secretaría de Servicios Escolares, Facultad de Medicina, UNAM, México

### **Ilse Jannett Villavicencio Ramos**

Reingeniería y Mejora de Procesos Sustantivos. Secretaría de Servicios Escolares, Facultad de Medicina, UNAM, México

### **Patricia Cruz - Méndez**

Reingeniería y Mejora de Procesos Sustantivos Secretaría de Servicios Escolares, Facultad de Medicina, UNAM, México

### **Salvador González Macías**

Integración, información y Análisis de Datos, Secretaría de Servicios Escolares, Facultad de Medicina, UNAM, México

### **Irene Durante Montiel**

Secretaría General, Facultad de Medicina, UNAM, 04510, CDMX, México  
durante@unam.mx

## Capítulo 4

### **Verónica Doré Castillo García**

Investigadora independiente, México  
dore.castillo@hotmail.com

## Capítulo 5

### **Leticia Cano Soriano**

Escuela Nacional de Trabajo Social de la  
UNAM, México  
canosor@unam.mx

### **Pedro Isnardo De la Cruz Lugardo**

Escuela Nacional de Trabajo Social de la  
UNAM, México  
pedroisnardo@gmail.com

## Capítulo 6

### **Erika Chavira Suárez**

Unidad de Vinculación Científica,  
Facultad de Medicina, UNAM,  
Instituto Nacional de Medicina  
Genómica, Periférico Sur 4809,  
Arenal Tepepan, Ciudad de México,  
14610, México  
erika@bq.unam.mx

### **Felipe Vadillo Ortega**

Unidad de Vinculación Científica,  
Facultad de Medicina, UNAM,  
Instituto Nacional de Medicina  
Genómica, Periférico Sur 4809,  
Arenal Tepepan, Ciudad de México,  
14610, México  
fvadillo@inmegen.gob.mx

## Capítulo 7

### **Ana M Franchi**

Centro de Estudios Farmacológicos y  
Botánicos (CEFYBO) (CONICET-UBA)  
Buenos Aires, Argentina  
anafranchi2000@gmail.com

### **Manuel L Wolfson**

Centro de Estudios Farmacológicos y  
Botánicos (CEFYBO) (CONICET-UBA)  
Buenos Aires, Argentina

### **Julieta A Schander**

Centro de Estudios Farmacológicos y  
Botánicos (CEFYBO) (CONICET-UBA)  
Buenos Aires, Argentina

### **Carolina Marvaldi**

Centro de Estudios Farmacológicos y  
Botánicos (CEFYBO) (CONICET-UBA)  
Buenos Aires, Argentina

### **Fernanda L de la Cruz Borthiry**

Centro de Estudios Farmacológicos y  
Botánicos (CEFYBO) (CONICET-UBA)  
Buenos Aires, Argentina

### **Maximiliano Cella**

Centro de Estudios Farmacológicos y  
Botánicos (CEFYBO) (CONICET-UBA)  
Buenos Aires, Argentina

**Julieta Aisemberg**

Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFYBO) (CONICET-UBA)  
Buenos Aires, Argentina

**Capítulo 8**

**Luciana Ramos-Lira**

Dirección de Investigaciones Epidemiológicas y Psicosociales, Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, 14370, Ciudad de México, México  
ramosl@imp.edu.mx

**Midiam Moreno López**

Dirección de Investigaciones Epidemiológicas y Psicosociales. Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, 14370, Ciudad de México, México

**María Teresa Saltijeral**

Dirección de Investigaciones Epidemiológicas y Psicosociales. Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, 14370, Ciudad de México, México

**Catalina González-Forteza**

Dirección de Investigaciones Epidemiológicas y Psicosociales. Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, 14370, Ciudad de México, México

**Karla Flores Celis**

Doctorado en Ciencias de la Salud en el Campo de Estudios en Salud Mental Pública. Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México, México

**Raffaella Schiavon**

Consultora en Salud Reproductiva, 01070, Ciudad de México, México

**María Elena Collado**

Líder de proyectos, IPAS, 03100 Ciudad de México, México

**Olivia Ortiz**

Consultora  
Acompañamiento Después de un Aborto Seguro (ADAS), 44920 Guadalajara, Jalisco

**Capítulo 9**

**Lourdes Enríquez Rosas**

Profesora e integrante de las comisiones de equidad de género de la Facultad de Filosofía y Letras y de la Facultad de Derecho  
lourdes\_enriquez@cieg.unam.mx

**Capítulo 10**

**Sandra Patricia Daza-Caicedo**

Departamento de Antropología, Universidad de los Andes, Bogotá-Colombia  
sp.daza10@uniandes.edu.co  
dazandra@gmail.com



## Capítulo 11

### **Alicia Huerta-Chagoya**

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología,  
03940, Ciudad de México, México.

Unidad de Biología Molecular y Medicina  
Genómica, Instituto Nacional de Ciencias  
Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”,  
Ciudad de México, México, 14080

ahuerta@conacyt.mx

### **Teresa Tusié-Luna**

Unidad de Biología Molecular y Medicina  
Genómica, Instituto Nacional de Ciencias  
Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”,  
Ciudad de México, México, 14080

Departamento de Medicina Genómica y  
Toxicología

### **Ana María Ibarra-Morales**

Unidad de Biología Molecular y Medicina  
Genómica, Instituto Nacional de Ciencias  
Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”,  
14080, Ciudad de México, México

### **Beatriz Itzel Camarillo-Sánchez**

Unidad de Biología Molecular y Medicina  
Genómica, Instituto Nacional de Ciencias  
Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”,  
14080, Ciudad de México, México

### **Luis Enrique Toxqui-Merchant**

Unidad de Biología Molecular y Medicina  
Genómica, Instituto Nacional de Ciencias

Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”,  
14080, Ciudad de México, México.

### **Karla Itzel García-Velasco**

Unidad de Biología Molecular y Medicina  
Genómica, Instituto Nacional de Ciencias  
Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”,  
Ciudad de México, México, 14080

### **Hortensia Moreno-Macías**

Departamento de Economía, Universidad  
Autónoma Metropolitana, Unidad  
Iztapalapa, 09340, Ciudad de México  
Instituto de Investigaciones Biomédicas,  
UNAM. 04510, Ciudad de México, México

## Capítulo 12

### **Diana Catalina Castro-Rodríguez**

CONACyT-Cátedras, Departamento de  
Biología de la Reproducción, Instituto  
Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
“Salvador Zubirán”, México  
castrodiana182@gmail.com

### **Elena Zambrano**

Departamento de Biología de la  
Reproducción, Instituto Nacional de  
Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador  
Zubirán”, Ciudad de México, México  
zamgon@yahoo.com.mx

## Capítulo 13

### **Myrian Velasco**

Neurociencia Cognitiva, Instituto de Fisiología Celular, UNAM, 04510, Ciudad de México  
mvelasco@ifc.unam.mx

### **Marcia Hiriart**

Neurociencia Cognitiva, Instituto de Fisiología Celular, UNAM, 04510, Ciudad de México  
mhiriart@ifc.unam.mx

### **Rosa Isela Ortiz Huidobro**

Neurociencia Cognitiva, Instituto de Fisiología Celular, UNAM, 04510, Ciudad de México

## Capítulo 14

### **María del Carmen Durán-Domínguez-de-Bazúa**

Facultad de Química, UNAM, Conjunto E, Edificio E-3, Alimentos y Química Ambiental, Laboratorios 301, 302, 303 y Unidad de Experimentación Animal (UNEXA), Circuito de la Investigación Científica s/n, Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México, México  
mcduran@unam.mx

### **Samuel Mendoza-Pérez**

Facultad de Química, UNAM, Conjunto E, Edificio E-3, Alimentos y Química Ambiental, Laboratorios 301, 302, 303 y UNEXA, Circuito de la Investigación Científica s/n, Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México, México  
iamzamu@hotmai.com

### **Rolando Salvador García-Gómez**

Facultad de Química, UNAM, Conjunto E, Edificio E-3 Alimentos y Química Ambiental, Laboratorios 301, 302, 303 y UNEXA, Circuito de la Investigación Científica s/n, Ciudad Universitaria, 04510 Ciudad de México, México  
rolandoga2000\_a@yahoo.com

### **Guillermo Ordaz-Nava**

Laboratorio de Fisiología Celular, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Tlalpan, Ciudad de México, México

### **María Isabel Gracia-Mora**

Facultad de Química, UNAM, Conjunto E, Edificio E-3 Alimentos y Química Ambiental, Laboratorios 301, 302, 303 y UNEXA, Circuito de la Investigación Científica s/n, Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México, México

**Lucía Macías-Rosales**

Facultad de Química, UNAM, Conjunto E, Edificio E-3 Alimentos y Química Ambiental, Laboratorios 301, 302, 303 y UNEXA, Circuito de la Investigación Científica s/n, Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México, México

**Héctor Morales-Rico**

Facultad de Química, UNAM, Conjunto E, Edificio E-3 Alimentos y Química Ambiental, Laboratorios 301, 302, 303 y UNEXA, Circuito de la Investigación Científica s/n, Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México, México

**Gerardo Salas-Garrido**

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM, Laboratorio de Patología, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México, México

## Capítulo 15

**Estrella Cervantes-García**

Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM, 04510, Ciudad de México  
estrellacervantes@yahoo.com

**Paz María Salazar-Schettino**

Departamento de Microbiología y Facultad de Medicina, UNAM, 04510, Ciudad de México  
pazmar@unam.mx

## Capítulo 16

**Teresa Morales**

Departamento de Neurobiología Celular y Molecular, Instituto de Neurobiología, UNAM. Boulevard Juriquilla 3001, 76230, Querétaro, México  
tere5morales@gmail.com,  
Web: www.inb.unam.mx

**Julio Reyes-Mendoza**

Departamento de Neurobiología Celular y Molecular, Instituto de Neurobiología, UNAM. Boulevard Juriquilla 3001, 76230, Querétaro, México

**Ilektra Anagnostou**

Departamento de Neurobiología Celular y Molecular, Instituto de Neurobiología, UNAM. Boulevard Juriquilla 3001, 76230, Querétaro, México

**Cesar Solís**

Departamento de Neurobiología Celular y Molecular, Instituto de Neurobiología, UNAM. Boulevard Juriquilla 3001, 76230, Querétaro, México

## Capítulo 17

### **Sofía Yolanda Díaz Miranda**

#### **Hom: Sofía Diaz Cintra**

Instituto de Neurobiología, Campus  
Juriquilla Querétaro, Departamento  
de Neurobiología del Desarrollo y  
Neurofisiología  
yoldi@unam.mx

### **Erika María Orta Salazar**

Instituto de Neurobiología, Campus  
Juriquilla Querétaro, Departamento  
de Neurobiología del Desarrollo y  
Neurofisiología

### **Ana Laura Pinedo Vargas**

Instituto de Neurobiología, Campus  
Juriquilla Querétaro, Departamento  
de Neurobiología del Desarrollo y  
Neurofisiología

### **Isaac Vargas Rodríguez**

Instituto de Neurobiología, Campus  
Juriquilla Querétaro, Departamento  
de Neurobiología del Desarrollo y  
Neurofisiología

### **Israel Poblano Páez**

Instituto de Neurobiología, Campus  
Juriquilla Querétaro, Departamento  
de Neurobiología del Desarrollo y  
Neurofisiología

### **Zyanya Gloria Mena Casas**

Instituto de Neurobiología, Campus  
Juriquilla Querétaro, Departamento  
de Neurobiología del Desarrollo y  
Neurofisiología

### **Jesús Mancilla Pérez**

Instituto de Neurobiología, Campus  
Juriquilla Querétaro, Departamento  
de Neurobiología del Desarrollo y  
Neurofisiología

### **Azucena Ruth Aguilar Vázquez**

Instituto de Neurobiología, Campus  
Juriquilla Querétaro, Departamento  
de Neurobiología del Desarrollo y  
Neurofisiología

### **Paola Cristina Bello Medina**

Instituto de Neurobiología, Campus  
Juriquilla Querétaro, Departamento  
de Neurobiología del Desarrollo y  
Neurofisiología

## Capítulo 18

### **Claudia Lerma**

Departamento de Instrumentación  
Electromecánica, Instituto Nacional  
de Cardiología Ignacio Chávez,  
Ciudad de México, México  
dr.claudialerma@gmail.com

**Martín Calderón-Juárez**

Plan de Estudios Combinados de  
Medicina, Facultad de Medicina, UNAM,  
Ciudad de México, México  
martin.cal.j@outlook.com

**Elihud Salazar-Robles**

Centro Universitario de la Costa,  
Universidad de Guadalajara, Puerto  
Vallarta, México

**Abel Lerma**

Instituto de Ciencias de la Salud,  
Universidad Autónoma del Estado de  
Hidalgo, Pachuca, México

**Héctor Pérez-Grovas**

Departamento de Nefrología, Instituto  
Nacional de Cardiología Ignacio Chávez,  
Ciudad de México, México

**Hortensia González-Gómez**

Facultad de Ciencias, Departamento  
de Física, UNAM, Ciudad de México, México

**Reyna Guadalupe Torres**

Centro Universitario de la Costa,  
Universidad de Guadalajara, Puerto  
Vallarta, México

**Lilián E Bosques Brugada**

Instituto de Ciencias de la Salud,  
Universidad Autónoma del Estado de  
Hidalgo, Pachuca, México

**Capítulo 19**

**Haiko Nellen Hummel**

División de Posgrado, Facultad de  
Medicina, UNAM  
haiko\_nellen@yahoo.com.mx

**José Halabe Cherem**

Titular de la División de Posgrado,  
Facultad de Medicina, UNAM

**Capítulo 20**

**Aurora de la Peña Díaz**

Departamento de Farmacología, Facultad de  
Medicina, UNAM, 04510, Ciudad de México  
Laboratorio de Trombosis y Fibrinólisis,  
Departamento de Biología Molecular,  
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio  
Chávez”, Juan Badiano 1, 14080, Ciudad  
de México, México  
aurorad@unam.mx

**Mirthala Flores García**

Laboratorio de Trombosis y Fibrinólisis.  
Departamento de Biología Molecular,  
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio  
Chávez”, Juan Badiano 1, 14080, Ciudad  
de México, México

**Georgina Gonzáles Zárate**

Laboratorio de Trombosis y Fibrinólisis.  
Departamento de Biología Molecular,  
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio

Chávez”, Juan Badiano 1, 14080, Ciudad de México, México

**Luisa Guadalupe Pineda Bahena**

The American British Cowdray Medical Center. Avenida Carlos Fernández Graef 154, Santa Fe, 05330, Ciudad de México, México

**Capítulo 21**

**Carmen Aceves**

Instituto de Neurobiología, UNAM, Juriquilla, Blvd. Juriquilla 3001, Querétaro, México  
caracev@unam.mx

**Brenda Anguiano**

Instituto de Neurobiología, UNAM- Juriquilla, Blvd. Juriquilla 3001, Querétaro, México

**Evangelina Delgado-González**

Instituto de Neurobiología, UNAM- Juriquilla, Blvd. Juriquilla 3001, Querétaro, México

**Capítulo 22**

**Enedina Jiménez-Cardoso**

Laboratorio de Investigación en Parasitología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Doctor Márquez #162, Col. Doctores, 06720, Ciudad de México  
enedina@unam.mx  
jimenezce@yahoo.com.mx

**Guillermina Campos-Valdéz**

Laboratorio de Investigación en Parasitología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Doctor Márquez #162, Col. Doctores, 06720, Ciudad de México

**Adrián Cortés-Campos**

Laboratorio de Investigación en Parasitología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Doctor Márquez #162, Col. Doctores, 06720, Ciudad de México

**Rene de la Luz Sánchez**

Laboratorio de Investigación en Parasitología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Doctor Márquez #162, Col. Doctores, 06720, Ciudad de México

**Leticia Eligio-García**

Laboratorio de Investigación en Parasitología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Doctor Márquez #162, Col. Doctores, 06720, Ciudad de México

**María del Pilar Crisóstomo-Vázquez**

Laboratorio de Investigación en Parasitología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Doctor Márquez #162, Col. Doctores, 06720, Ciudad de México

**María de Lourdes Caballero-García**

Laboratorio de Investigación en Parasitología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Doctor Márquez #162, Col. Doctores, 06720, Ciudad de México

**Luz Ofelia Franco-Sandoval**

Laboratorio de Investigación en  
Parasitología, Hospital Infantil de México  
Federico Gómez, Doctor Márquez #162,  
Col. Doctores, 06720, Ciudad de México

**Victor A. Maravelez-Acosta**

Laboratorio de Investigación en  
Parasitología, Hospital Infantil de México  
Federico Gómez, Doctor Márquez #162,  
Col. Doctores, 06720, Ciudad de México

**Carlos Rivera-Mendoza**

Hospital Civil de Guadalajara Fray  
Antonio Alcalde, México

**Arturo Plascencia-Hernández**

Hospital Civil de Guadalajara Fray  
Antonio Alcalde, México

**María Hernández-Ramírez**

Hospital Regional de Pochutla,  
Oaxaca, México

**Joel Ruiz-Habana**

Hospital General Doctor Pedro Espinoza  
Rueda, Pinotepa Nacional, Oaxaca, México

**Edmundo Bonilla-González**

Departamento de Ciencias de la Salud,  
Universidad Autónoma Metropolitana

Iztapalapa, Ciudad de México

Departamento de Biología de la  
Reproducción, Universidad Autónoma  
Metropolitana Iztapalapa, Ciudad de México

**Pablo Damián Matzumura**

Departamento de Ciencias de la Salud,  
Universidad Autónoma Metropolitana  
Iztapalapa, Ciudad de México  
Departamento de Biología de la  
Reproducción, Universidad Autónoma  
Metropolitana Iztapalapa, Ciudad de México

**Yves Carlier**

Laboratoire de Parasitologie, Faculté de  
Médecine, Université Libre de Bruxelles  
(ULB), CP616, Route de Lennik 808, 1070  
Bruxelles, Belgium

## **Capítulo 23**

**Teresa I Fortoul**

Departamento de Biología Celular y  
Tisular, Facultad de Medicina, UNAM,  
04510, Ciudad de México, México1  
fortoul@unam.mx

**Nelly López-Valdez**

Departamento de Biología Celular y  
Tisular, Facultad de Medicina, UNAM,  
04510, Ciudad de México, México

**Marcela Rojas-Lemus**

Departamento de Biología Celular y  
Tisular, Facultad de Medicina, UNAM,  
04510, Ciudad de México, México

**Patricia Bizarro-Neves**

Departamento de Biología Celular y  
Tisular, Facultad de Medicina, UNAM,  
04510, Ciudad de México, México

**Adriana González-Villalva**

Departamento de Biología Celular y  
Tisular, Facultad de Medicina, UNAM,  
04510, Ciudad de México, México

**Brenda Casarrubias-Tabarez**

Departamento de Biología Celular y  
Tisular, Facultad de Medicina, UNAM,  
04510, Ciudad de México, México

**Norma Rivera-Fernández**

Departamento de Microbiología y  
Parasitología, Facultad de Medicina,  
UNAM, 04510 Ciudad de México, México





GALERÍA GRÁFICA  
PRIMER CONGRESO  
INTERNACIONAL  
CIENCIA, SALUD Y  
GÉNERO, 2018





**1er CONGRESO INTERNACIONAL de CIENCIA, SALUD Y GÉNERO**

Auditorios: Dr. Raoul Fournier, Dr. Alberto Guevara Rojas, Dr. Octavio Rivero Serrano y Dr. Fernando Cigarraza Facultad de Medicina, UNAM 10 y 11 de septiembre 2018

[www.1congresocienciasaludygenero.com](http://www.1congresocienciasaludygenero.com)

**Convocar:**  
El Grupo Mujer y Ciencia, el Departamento de Fisiología, el Departamento de Biología Celular y Tisular, la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y el Foro Consultivo y Científico y Tecnológico

**Objetivo:**  
Difundir resultados de investigaciones que consideren la dimensión y/o la perspectiva de género desde la perspectiva de las diferentes áreas de las ciencias relacionadas a la salud y el bienestar integral.

**Conferencistas Magistrales:**

**Dra. Teresita Corona**  
Instituto Nacional de Neurología y Neurociencia  
Vicepresidenta y Presidenta electa de la Academia Nacional de Medicina de México

**Dr. José Narro Robles**  
Secretaría de Salud  
Secretaría de Salud (SS)

**Dra. Nancy Carrasco**  
Department of Cell and Molecular Physiology  
Yale School of Medicine,  
Yale University, EUA

**Dra. María Elena Medina-Mora**  
Directora, Instituto Nacional de Psiquiatría,  
Ramón de la Fuente Muñiz, SS  
Integrante del Colegio Nacional

**Dra. Rosalinda Guevara**  
Jefa de la División de Investigación  
Facultad de Medicina, UNAM

**Dra. Gloria Bortler**  
Directora de la Cátedra Regional UNLSCO  
Mujer y Ciencia en América Latina

**Ejes temáticos:**

- Perspectiva de género en:
  - Atención de la Salud
  - Educación
  - Epidemiología
  - Cobertura de salud
  - Embarazo:
    - Salud sexual y reproductiva
    - Desarrollo fetal y maternidad
    - Marcadores de
    - Diversidad sexual
    - Enfermedades metabólicas
    - Enfermedades crónicas degenerativas: genética y epigenética
    - Cáncer, Estrés
    - Ciencias de la cognición
    - Farmacología
    - Derecho y Salud
- Políticas en ciencia y salud con perspectiva de género
- Medios de comunicación y nuevas tecnologías
- Historia y estadística de representación de mujeres en la medicina y en las ciencias relacionadas a la salud
- Otros

Habrà lugar de registro para alumnos que se inscriban antes del 20 de julio  
Mayores informes escribir a: [1congresocienciasaludygenero@gmail.com](mailto:1congresocienciasaludygenero@gmail.com)



Fotografías: Sra. Blanca E. Bernal Ramírez  
1er Congreso Internacional Ciencia, Salud y Género. Facultad de Medicina, UNAM, 2018  
Panorámica: Sr. Julio Antonio Contreras Julián



Introducción: Dra. Elia Martha Pérez Armendariz  
<https://www.youtube.com/watch?v=8xxySbqvGBU>

## Inauguración



Izquierda a derecha: Dr. Cesar Domínguez, Dra. Elena Álvarez-Buylla, Dra. Irene Durante, Dr. William Lee, Dra. E. Martha Pérez-Armendariz, Dra. Mirella Feingold, Dr. José Franco, Dra. Margarita Cabrera

## Mesa: La perspectiva de género en la atención de la salud



Doctoras Irene Durante Montiel, Zulema Morsi Gutiérrez, Mónica González Contró, Ma. de los Ángeles Fernández Altuna  
[https://www.facebook.com/watch/live/?v=253306825524803&ref=watch\\_permalink](https://www.facebook.com/watch/live/?v=253306825524803&ref=watch_permalink)

## Clausura



Izquierda a derecha: doctoras Gabriela González Mariscal, Ma. Carmen Cortes, E. Martha Pérez-Armendariz, Maricela Ortega y Luz Ma. Moreno Tetlacuilo  
[https://www.facebook.com/watch/live/?v=239573733401365&ref=watch\\_permalink](https://www.facebook.com/watch/live/?v=239573733401365&ref=watch_permalink)

## Conferencias magistrales

Facultad de Medicina, UNAM, 10 y 11 septiembre, 2018



Dra. Nancy Carrasco. Yale School of Medicine, Universidad de Yale. EUA. Actualmente: Professor and Chair, Molecular Physiology and Biophysics Vanderbilt University, [nancy.carrasco@vanderbilt.edu](mailto:nancy.carrasco@vanderbilt.edu)  
<https://www.facebook.com/FCCyT/videos/1099666373522334/>



Dra. Ma. Elena Medina Mora-Icaza integrante del Colegio Nacional y ex directora del Instituto Nacional de Psiquiatría (centro) y las académicas Virginia Inclán (derecha) y Ma. Antonieta Pérez Armendariz (izquierda).  
<https://www.facebook.com/FCCyT/videos/2238643106355875/>



Ponencia del Dr. José Narro, Secretario de Salud, en turno, presentada por el Dr. Pablo Kuri



Dra. Rosalinda Guevara Guzmán Jefa de la División de Investigación (en turno) Facultad de Medicina UNAM



## Conferencistas



Sandra Dazda,  
Colombia



Ana Ma. Franchi,  
Argentina



Clorinda Arias



Xavier Soberón



Patricia Clark



Jesús Reza



Ma. Elena Trujillo



Gloria Ramírez



Martha Romano, Esther Orozco e Ingeborg Becker



Lourdes Enríquez  
y Martha E. Palacios



Carmen Durán



Aurora de la Peña, Alberto Lifshitz y Marcia Hiriart

## Conferencistas



Esther Orozco



Enedina Cardoso



Carolina Escobar



Martha Robles y Elba Leyva Huerta



Teresa I. Fortoul Vander Goes, Samuel Ponce de León y Mayra de la Torre



Carmen Cárdenas y Felipe Vadillo



Rosa Ma. Wong



## Conferencistas y otras actividades del congreso



Rosalinda Guevara y Gabriela González Mariscal



Julieta Castillo, Marco García y Marisela Ortega



Estrella Cervantes García



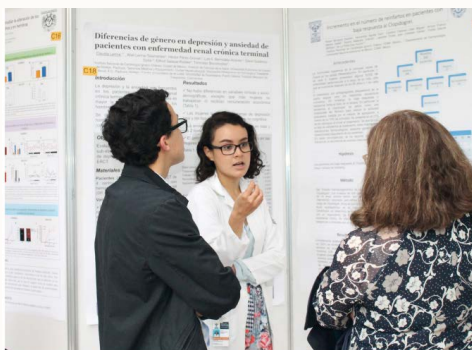
Julieta Castillo Cadena



Marco García Barenca y Hugo del Ángel Francisco



Enedina Cardoso, Mayra de la Torre, Martha Pérez Armendariz y Carmen Cortes



Dore Castillo



Al frente, Gabriela González Mariscal y Hortensia González González



Gabriela Jiménez, Yalbani Aranda y Lourdes Cruz



Martha Romero y Rosa Ma. Wong



Luciana Ramos



Gabriela González Mariscal Luz Ma. Navarro y Teresa Morales





Carmen Duran y Ulises Correa



Colegas participantes



Colegas participantes

## Taller “Políticas científicas con perspectiva de género en la enseñanza, clínica e investigación en salud”



11 de septiembre, 2018. Al frente de izquierda a derecha Carmen Aceves, Carmen Cortes, Nancy Carrasco, Gabriela del Valle



Mirella Feingold



Martha Romero y Julieta Castillo

## Taller “Políticas científicas con perspectiva de género en la enseñanza, clínica e investigación en salud”



Sofía Díaz (de pie)



Carmen Cravioto



11 de septiembre, 2018. Al frente, Gabriela González Mriscal y Sandra Dazda





Difusión en TVUNAM, Observatorio Cotidiano con Fernando Castañeda, Margarita Cabrera, Marco García Barenca, y E. Martha Pérez Armendariz, Congreso Internacional de Ciencia, Salud y Género 6 sep. 2018

<https://www.youtube.com/watch?v=0X-adyKt5BI>





Facultad de Medicina



GRUPO MUJER  
CIENCIA UNAM



Laboratorio de  
Sinapsis eléctricas  
Facultad de Medicina, UNAM



Laboratorio de  
Sinapsis eléctricas  
Facultad de Medicina, UNAM

