



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidenta

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Academia Nacional de Medicina de México

Acta de la Sesión 31 de julio del 2019

Presentación del trabajo de ingreso a la ANMM a cargo del Dr. Francisco Antonio Blanco Favela y comentado su trabajo por la Dra. Gabriela Borrayo Sánchez

Dr. Francisco Antonio Blanco Favela, “Papel de las células dendríticas SLAN en el infarto agudo del miocardio”.

El infarto agudo del miocardio, es una condición causada por la reducción del flujo sanguíneo en la arteria coronaria a causa de la aterosclerosis o la oclusión de una arteria por un émbolo o trombo, provocando un daño irreversible al tejido cardíaco.

Las enfermedades del corazón son la primera causa de muerte en México, dentro de esta se encuentra la enfermedad isquémica del corazón con el 12.7%, la tercera causa de muerte entre los 45 y los 64 años, después de diabetes mellitus con el 10.7%, mientras que en mayores de 65 años es la primera causa de muerte y representa el 17.2%.

Los síntomas son: dolor precordial “tipo isquémico” < 30 min., de duración, acompañado o no de disnea, diaforesis, náusea y/o vómito, los signos son: desnivel positivo del segmento ST igual o mayor de 1 mm en 2 o más derivaciones que vean la misma cara y del laboratorio, elevación de biomarcadores (troponinas) al menos un valor por encima del percentil 99% del límite superior de referencia.

La aterosclerosis, es una enfermedad que afecta a las arterias mayores y consiste en la formación de placas compuestas de colesterol, lípidos (LDL) y calcio, en virtud de que a medida que pasa el tiempo, las arterias se estrechan y disminuye el flujo sanguíneo, el debilitamiento de una placa ateromatosa puede provocar su desprendimiento, la cual es la causa común de un ataque cardíaco o accidente vascular cerebral.

El desarrollo de la placa ateromatosa comienza con pérdida de funciones homeostáticas del endotelio, se vuelve permeable y facilita entrar a células y partículas como la LDL, que en su interior se modifica generando la LDL oxidada, misma que se vuelve aterogénica y promueve el reclutamiento hacia monocitos, así como al interior de la placa, posteriormente se diferencian macrófagos y endocita a las partículas del LDL oxidada, para transformarse en células espumosas, posterior a ello mueren por necrosis apoptosis, lo cual genera un núcleo necrótico que se debilita por degradación de matriz extracelular, provocando la producción de un trombo responsable de generar un infarto al miocardio.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidenta

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Chereem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

La respuesta inmune en el infarto agudo del miocardio, está caracterizada por una intensa respuesta inflamatoria, misma que contribuye a la producción del daño, disfunción del tejido cardiaco y esta respuesta está involucrada a monocitos, macrófagos y células dendríticas.

Se ha explicado la presencia de células dendríticas en la placa de ateroma, además se ha descrito que el número de células dendríticas mieloides y células dendríticas plasmocitoides en periferia, disminuye en pacientes con angina estable e inestable con infarto al miocardio y esto correlaciona con la flexibilidad de la enfermedad, aunque también otros estudios reportan la disminución de las células dendríticas plasmocitoides, incluso un incremento en las células dendríticas mieloides en sangre periférica.

Se ha definido una población células dendríticas con características pro-inflamatorias que se denominan células dendríticas SLAN, mismas que presentan una modificación en las moléculas de adhesión PSGL-1, por el carbohidrato 6-sulfo LacNac, de ahí el nombre de "células dendríticas".

Estas células tienen la capacidad de producir citocinas pro-inflamatorias y se escribió que tiene una alta capacidad de inducir la activación de linfocitos *CD4*, así como el perfil *TH1* y *TH17*, también el influir la actividad cito-tóxica por linfocitos *CD8* y *NK*.

La sangre periférica de individuos sanos, las células dendríticas representan el 0.5 al 2% de los leucocitos, sin embargo, en pacientes con sepsis y viremia está incrementada la población, ya que se ha reportado en enfermedades inflamatorias como biopsia en pacientes con enfermedad de Crohn's disease, lupus, artritis reumatoide y psoriasis vulgaris.

Considerando la participación de las células dendríticas mieloides y plasmocitoides en el síndrome coronario agudo aunado a las características pro-inflamatorias de las células dendríticas, se tiene la siguiente pregunta ¿Cuál es la frecuencia y características fenotípicas de las SLAN DC en pacientes con infarto agudo del miocardio en comparación con sujetos sanos?, ¿cuál es la participación de las SLAN DC en la respuesta con la activación con LPS y la producción de TNF-A, IL-6 e IL-10?, se incluyeron 16 pacientes con infarto agudo del miocardio, ingresando al hospital de cardiología del "Centro Médico Nacional Siglo XXI" y 15 donadores sanos, los pacientes con infarto agudo del miocardio incluyeron dentro de las primeras 24 hrs, iniciando los síntomas y presentaron cambios electrocardiográficos en el segmento CT y/o en la onda Q, con elevación de troponina, al menos un valor por encima del percentil 99, los donadores sanos son adultos de 25 a 35 años de edad, sin enfermedad aterosclerosa, sin factores de riesgo cardiovascular y ausencia a infecciones y/o proceso infeccioso inflamatorio durante las últimas semanas. (ver diapositivas)

Conclusiones:



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidenta

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Las células dendríticas SLAN, disminuyen en el infarto agudo del miocardio y presentan un estado activado, durante el infarto agudo del miocardio, las células dendríticas SLAN podrían tener la capacidad de migración de sangre periférica al tejido infartado a través de CCR2 y CCR6, las células dendríticas SLAN durante el infarto agudo del miocardio incrementan la expresión de TLR4 y responden a su ligando produciendo IL-10 para regular el proceso inflamatorio y limitan la producción de TNF-a e IL-6.

Dra. Gabriela Borrayo Sánchez, “comentarios”

Es un tema relevante desde el punto de vista mundial, por ser las enfermedades cardiovasculares la primera causa de muerte desde hace más de 15 años, misma que cobra más de 17 millones de vidas a nivel mundial de acuerdo a la OMS, lo que resulta relevante para México, por ser el mayor país que tiene mayor mortalidad por infarto agudo del miocardio, esto de acuerdo a las cifras del OCDE 7.5 contra 28% y sin bien es cierto se ha mejorado con “código infarto” y se ha logrado con ello bajar más del 50% de la mortalidad con el 8.5% actualmente, muy cercano ya al promedio.

En cuanto a la línea de investigación, existe una relación directa entre la ateroesclerosis y un fenómeno inflamatorios complejo que inicia desde la disfunción endotelial, inflamación vascular y obstrucción coronaria, recientemente en New England 2019 se ha asociado a las infecciones bacterianas virales agudas con un incremento en el riesgo de infarto agudo del miocardio y esto es secundario a un mecanismo inflamatorio subyacente.

El proceso de la ateroesclerosis es muy complejo, ya que existen cambios en las células endoteliales y en el músculo liso, la evolución va desde la estría grasa, así como la progresión de la placa, esto va muy relacionado con los factores de riesgo tradicionales que son prevalentes en el país, hablando de: diabetes, hipertensión, dislipidemia y tabaquismo, así como estilos de vida poco saludables, como es el sedentarismo y la mala alimentación, que predispone finalmente a la obesidad y sobrepeso, dícese de paso México es el país que ocupa el primer lugar en los países de la OCDE con el 73% de este problema.

El ateroma, al final se complica con un trombo como ya se ha explicado y genera el síndrome coronario agudo, este fenómeno fisiopatológico complejo, no es espontaneo, es el resultado de un proceso inflamatorio crónico agudizado, en el cual existe una relación directa entre inflamación y coagulación, los mecanismos pro y anti inflamatorios y el grado de enfermedad aterosclerosis están íntimamente relacionados, pues así se tienen pacientes jóvenes con enfermedad de tres vasos coronarios o bien pacientes de 80 años o más que no tienen lesiones coronarias.

Se ha documentado que existe una relación directa entre interleucina-6 intracoronaria y el fenómeno de no reflow, es decir, si existe una inflamación local coronaria para desencadenar un infarto y también existe un 60% de una segunda arteria vulnerable, por eso la inflamación y la coagulación están íntimamente relacionadas.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidenta

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherm

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

También se ha demostrado una reducción del fenómeno de no reflow con la carga de atorvastatina desde las primeras horas del evento, las guías más recientes de infarto, resaltan la importancia de la atención oportuna en redes de atención, como se ha hecho en “código infarto”, mismo que reduce la mortalidad e incluso debe de ser considerado un indicador de calidad para los sistemas de salud.

Es indudable el papel que tienen las estatinas y los nuevos anticoagulantes en la prevención secundaria, sin embargo, todos quisieran evitar tener un infarto, es por ello que las investigaciones como estas, contribuyen en el conocimiento y seguramente en un futuro se asentarán las bases para lograrlo.

Academia Nacional de Medicina de México

Acta de la Sesión

El Instituto Nacional de Cardiología y la colaboración interdisciplinaria

Ciudad de México a 31 de julio del 2019

Bajo la coordinación del Dr. Marco Antonio Martínez Ríos y como ponentes: Dr. Gilberto Vargas Alarcón, Dra. Maite Vallejo Allende, Dr. Jesús Vargas Barrón.

Dr. Gilberto Vargas Alarcón, “Proyecto en aterosclerosis (GEA)”

La aterosclerosis es una enfermedad crónica, progresiva y multifactorial, misma que desencadena el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria, esta está caracterizada por el infarto agudo del miocardio y la angina inestable, en estos procesos participan factores genéticos y factores ambientales.

Los factores de riesgo, pueden ser factores modificables o factores no modificables, entre los factores modificables se tienen: las dislipidemias, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la obesidad, la diabetes, la dieta y el sedentarismo y en factores no modificables, se tienen: la edad, el sexo y por supuesto la genética, como ya se había comentado las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo, en Latinoamérica se sabe que tres de cada muertes se deben a esta patología y México escapa en este punto, debido a que no es la primera causa de muerte en el país.

Desde el punto de vista fisiopatogénico, mismo que incluye un: proceso oxidativo, inflamatorio y trombótico. El proceso oxidativo, se inicia cuando las LDL que están circulando, penetran en el espacio subendotelial y estas partículas son oxidadas por especies reactivas de oxígeno, una vez oxidadas estas moléculas, son fagocitadas por los



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidenta

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

macrófagos, sin embargo, el macrófago no tiene la capacidad de degradar estas partículas si se empiezan a acumular y finalmente forman la célula espumosa, en este proceso inflamatorio se produce una cantidad importante de citosinas, principalmente citosinas pro-inflamatorias y también se incrementa la producción de moléculas de adhesión, hay también incremento en la producción de quimiocinas que van a traer más células al sitio de la lesión, que a través de las moléculas de adhesión van a penetrar al espacio sub endotelial y van a perpetuar el daño y una vez que está constituida la célula espumosa, ésta se va a rodear de una capa fibrosa, va a formar lo que se conoce como ateroma y éste finalmente se puede romper generando un trombo que por ultimo va a ocluir la arteria.

Un ejemplo de ello, sería una arteria normal con un lumen intacto, dicha arteria puede progresar a un ateroma temprano, mismo que se caracteriza por tener ya un cumulo de lípidos, aunque tiene una capa fibrosa extensa, éste puede seguir dos caminos o generar una placa estable, en la cual disminuye la cantidad de lípidos que están encapsulados y tiene una capa fibrosa bastante gruesa y por lo tanto resistente, sin embargo, también puede pasar a generar una placa vulnerable, en la cual el cúmulo de lípidos es mucho mayor, la capa fibrosa es muy delgada y esto puede romperse generando un trombo que va a ocluir la arteria y generará el infarto.

En cuanto a la genética existen diversos estudios, tanto en modelos animales como en humanos, referente a humanos, los estudios de asociación del genoma completo y estudios de genes candidato que han establecido ya algunos loci de susceptibilidad para el desarrollo tanto de aterosclerosis como de la enfermedad arterial coronaria, sin embargo, se sabe que estos estudios, han sido realizados en poblaciones caucásicas y orientales, por lo tanto no pueden ser aplicados a esta población, debido a que como se sabe el mexicano tiene características étnicas muy especiales, lo cual fue reportado hace varios años por el "Dr. Lisker" en estos estudios pioneros, en donde se establecía que el "mestizo mexicano" es una mezcla de genes indígenas en un 56%, de genes caucásicos un 40% y en menor medida de genes negroides de un 4 al 7%, dependiendo del sitio del país que se analice, por otro lado los genes indígenas provienen de un grupo que se conoce como genes amerindios, ya que se sabe que los primeros pobladores del continente llegaron en tres grandes migraciones.

La primera migración se le conoce como de los "amerindios", esta migración sucedió hace 30 o 40mil años y llegó a poblar todo el continente, desde la parte norte hasta Sudamérica, la segunda migración fue la de los "adene" y esta sucedió hace 10 o 15mil años y pobló únicamente la parte de Norteamérica, el norte de EEUU y sur de Canadá y finalmente la migración "eskimo-aleut" la cual ocurrió hace 5 u 8mil años y que únicamente llegaron a la zona norte de Canadá y Alaska.

Se sabe que existen ya algunos resultados que han detectado algunas asociaciones de variantes genéticas en el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria, estos datos son pocos, aislados y realizados en poblaciones caucásicas y asiáticas, por lo cual no son



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidenta

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

aplicables a nuestra población, en virtud de que presenta características genéticas distintas a las poblaciones mencionadas.

Dado a esto en 2008, surge el proyecto GEA genética de la enfermedad aterosclerosa, cuyo objetivo principal es identificar y analizar las base genómicas que predisponen a la enfermedad arterial coronaria prematura en la población mexicana.

Otros objetivos que tiene el proyecto son: 1) determinar la esencia de calcio coronario por edad y género, 2) estudiar la asociación de la grasa visceral con el calcio coronario en varias condiciones clínicas, 3) investigar la prevalencia de esteatosis hepática y sus características clínicas y bioquímicas, 4) organizar una genoteca y una seroteca para la EAC.

El estudio GEA fue llevado en dos fases, la transversal, misma que incluyó a 1,500 controles y 1,240 pacientes con enfermedad arterial coronaria, estos en edades entre 35 y 70 años, a todos ellos se les realizaron cuestionarios estandarizados, con el fin de establecer el grado de: educación, la cuestión socioeconómica, el consumo de alimentos, de ejercicio, el consumo de bebidas alcohólicas y el consumo de tabaco, se les obtuvo una muestra sanguínea donde se les determinaron lípidos y lipoproteínas, insulina, glucosa, adiponectina, proteína c-reactiva y algunas interleucinas como la 1-6-10-15 y el factor de necrosis tumoral, también se determinaron las concentraciones de vitamina D, se realizó una química sanguínea y de DNA genómico, por otro lado se registró la antropometría y la tensión arterial, también se tuvo la oportunidad de realizar una tomografía en estos individuos incluyendo los sujetos control.

Esta tomografía, permitió establecer el grado de calcio coronario que presentaban estos individuos, lo cual fue importante en este proyecto, ya que permitió contar con un grupo control, en el cual se sabía cuales individuos tenían calcio coronario y por lo tanto se consideraron como individuos con aterosclerosis subclínica, es decir que al final se tuvieron tres grupos: el de pacientes con enfermedad coronaria, el de individuos con aterosclerosis subclínica y el grupo de individuos control, también se pudo establecer el grado de grasa abdominal y se determinó esteatosis hepática al medir la grasa en hígado y bazo.

El primer artículo de este proyecto fue publicado en 2012 y al 2018 lo que ha generado este proyecto es que se cuentan con más de 60 publicaciones, 23 sobre factores de riesgo cardiovascular y 37 sobre factores genéticos.

Actualmente el proyecto GEA está abierto, tanto a investigadores de la institución como a otros investigadores del país y de esta forma se han logrado colaboraciones en diferentes áreas, sin embargo, la mayor productividad se ha tenido del departamento de endocrinología y en el de biología molecular del instituto, no obstante, se están realizando trabajos en colaboración con el "INMEGEN" en relación a los estudios de los exosomas en estos individuos, así mismo se están haciendo determinaciones de micro RNA en pacientes



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidenta

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Chereem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

y controles, de igual manera se están haciendo estudios de microbiota, del mismo modo están interesados en hacer estudios de senescencia celular y otros dos estudios como son: en el que se está tratando de establecer el papel de la contaminación en el desarrollo de esta patología y también el estudio en donde se está evaluando el efecto del tabaco.

A partir del 2013 se inició con el proyecto de seguimiento, mismo que está siendo apoyado por un proyecto de “CONACYT” de fronteras de la ciencia que es: genética de la enfermedad aterosclerosis coronaria y factores de riesgo cardiovascular en la población mexicana un estudio de corte prospectiva, el objetivo de este proyecto, es identificar en el grupo control si los genotipos de riesgo detectados en la fase transversal del estudio se asocian a la aparición de aterosclerosis subclínica y por otro lado si los genotipos protectores se asocian con la ausencia de aterosclerosis subclínica, también en el grupo control establecer si los genotipos se asocian a la aparición de diabetes, hipertensión e hígado graso no alcohólico, en los pacientes, se pretende establecer si los genotipos de riesgo que se detectaron en la fase transversal, se asocian con la aparición de nuevos eventos coronarios o de muerte y finalmente tratar de determinar otros polimorfismos de interés en el desarrollo de la enfermedad coronaria o su asociación con parámetros clínicos o metabólicos.

Dra. Maite Vallejo Allende, “Estudio de la incidencia de hipertensión arterial sistémica en una cohorte de la ciudad de México “Tlalpan 2020”

Este proyecto tiene como antecedente la alta prevalencia de hipertensión arterial sistémica, ya que es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importante, que además causa daño en cerebro y en riñón, en el mundo, uno de cada cinco adultos tienen hipertensión arterial y en México es aún más frecuente, en virtud de que el 30% de los mexicanos lo padece.

El proyecto “Tlalpan 2020”, se define como un estudio longitudinal en el que se conformará una cohorte de 3,436 personas residentes de la ciudad de México, con un seguimiento a 10 años y visitas bi-anales.

El objetivo primario es estimar la incidencia de hipertensión arterial sistémica y su asociación con factores de riesgo tradicionales y no tradicionales, el secundario es el de estimar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en mujeres y hombres incluidos en esta cohorte, además construir una base de datos clínicos, antropométricos, sociodemográficos y biológicos con soporte de biobancos.

El esquema general del proyecto, cuenta con una población elegible, a pesar de que en un inicio solo se pensó en la delegación Tlalpan, sin embargo, ante la conflictiva de poder incluir a toda la población de dicha delegación dada la variedad de circunstancias sociales y demográficas que existen, se decidió abrirlo a las 16 alcaldías que conforman la CDMX, por lo que de aquí proviene la población, se realiza toda la parte de la estrategia de



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidenta

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

reclutamiento, todas las citas se organizan vía telefónica y en ese instante se hace la preparación de los sujetos que participaran en el proyecto, se les dan las indicaciones de cómo deben de presentarse para el proyecto, una vez que llegan a la visita basal, lo primero que se hace es leer con ellos el “*consentimiento informado*” con el objetivo de que entiendan y comprendan lo que va a ser el proyecto y con ello obtener la firma del mismo, una vez hecho esto, se obtienen las muestras biológicas y se pasa la evaluación clínica, sin embargo, en este momento puede haber exclusión de pacientes si se encuentra que tienen hipertensión arterial o diabetes, por lo que se les avisa de que han sido excluidos, debido a que las cifras de glucosa en sangre están por encima de 125 mcg/dL, aquellos que no son excluidos continúan el seguimiento, mismo que es de 2, 4, 6 y hasta llegar a 10 años, pero durante este tiempo puede haber términos de seguimiento si presentan el desarrollo de hipertensión arterial, debido a que es el outcome principal en el estudio.

La arquitectura del sistema informático que se está utilizando, sirve para ingresar en la base de datos con la que se cuenta, la información que se tiene, como pueden ser los resultados de laboratorio de las mismas encuestas que se tienen conectadas al servidor, se hace un proceso de limpieza de los datos y de ahí se generan todas las bases de datos que constituyen la información del proyecto y que son aproximadamente 208 variables de distintos tipos y que pueden ser datos: sociales, demográficas, estilos de vida, antecedentes familiares y personales, entre otras.

La estructura que tiene toda la parte del biobanco en donde se recogen muestras, se procesa y se hacen alícuotas, son guardadas en los ultra-congeladores, se identifican los niveles, dentro de los racks se identifican en donde exactamente está ubicada una cierta cantidad de muestras y por sujeto se va haciendo la ubicación de cada uno de ellos.

En la parte del seguimiento se muestra lo que sucedió después de hacer una serie de aplicación de medidas para lograr incrementar el seguimiento, ya que se percataron de que no llegaba ni al 50% en la primera visita, por lo que si se seguía con esta tendencia se pensaba que al termino de 10 años se llegaría con cuatro pacientes únicamente, por lo que se empezaron a implementar las medidas necesarias y a los 6 meses se percibió un incremento, sin embargo, todavía se está en promedio del 72% de retorno, lo cual no está mal, pero lo que sí está mal es cuando los participantes llegan y a los 2 años se conserva la misma tendencia, lo que quiere decir que la gente regresa a los 2 años y no hay problema, sin embargo, cuando ya se llevan 4 años va en declive, por lo que se están aplicando al segundo seguimiento para lograr levantar al 70%, haciendo toda la gestión necesaria, ya que se tiene un 56% de regreso a la segunda visita, por lo que esta parte es fundamental apuntalarla, dada la situación del poco retorno de pacientes, haciendo hincapié de que esto no es propio de este proyecto solamente, sino es una situación en general de los proyectos de cohorte.

Se han utilizado estrategias para incrementar el seguimiento, como son las redes sociales, encuestas de satisfacción, se han intensificado las llamadas telefónicas acompañadas de



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidenta

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherm

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

whatsapp y se ha desarrollado una agenda de seguimiento en línea, además se creó una página accesible y en donde se muestran los pasos a seguir para el registro al proyecto, así como el acceso a las infografías que en ella se publican.

El patrocinio para este proyecto ha venido fundamentalmente del “*Instituto Nacional de Cardiología*”, sin embargo, se ha tenido un fuerte apoyo de: “*AstraZeneca*” y del propio “*CONACYT*” a través del programa de cátedras.

Dr. Arturo Abundes Velasco, “Biotecnología o biotécnica aplicada en cardiología”

El porcentaje de la inversión en investigación, es un parámetro muy importante para medir el desarrollo de los países, ya que países desarrollados invierten mucho en investigación y desarrollo, mientras que México tiene una inversión muy pobre con el .44% del PIB, a diferencia del grupo de la *OCD* que invierte 2.33 y el promedio latinoamericano está en .62%, por lo que el esfuerzo que se tiene que hacer en este sentido, no solamente desde el punto de vista gubernamental, sino también desde el sector privado, lo anterior para favorecer este tipo de desarrollos.

El “*Dr. Luis de la Peña*”, es un destacado físico mexicano, mismo que recibió el “*premio nacional de ciencias y arte*”, publicó un trabajo en la revista de ciencias de la UNAM, en el que hace un análisis muy riguroso y real, de la ciencia en México y la califica como dependiente, como subordinada y como ineficiente, siendo esto un panorama muy triste, pero es la realidad de la ciencia en México, además señala que la ciencia nacional de un país subdesarrollado debería contemplar exclusivamente la ciencia aplicada y que de ésta es de preferirse aquella que es de más rápida y fácil utilización y que produce el mayor y más inmediato beneficio social, se puede o no estar de acuerdo con este pensamiento, sin embargo, puede ser una señal de que se tiene que pensar y analizar.

Los esfuerzos que hace el “*Instituto Nacional de Cardiología*”, son muy importantes en este sentido, ya que los objetivos fundamentales son de: asistencia, de enseñanza, pero también de investigación y en esta área no solamente está la investigación básica y clínica, sino se le está dando una relevancia también a la investigación tecnológica o el desarrollo tecnológico, ya que hasta hace poco la dirección de investigación, contaba con dos subdirecciones, la subdirección de investigación básica y la subdirección de investigación clínica y no es sino hasta recientes días que se hace realidad la aparición de la subdirección de “*desarrollo e innovación tecnológica*” y esta subdirección organiza el departamento de innovación tecnológico cardiovascular que básicamente es un departamento que tiene dos brazos fundamentales: 1) el que se dirige a la fabricación desde hace aproximadamente 30 años, mismo que cuenta con personal especializado y dedicado exclusivamente a esta área y además dispone de una área con infraestructura para el cuidado de los procesos de las buenas prácticas de fabricación de dispositivos, es esta área se fabrican parches de pericardio bovino, refuerzos para suturas, hemianillos para anuloplastía, bioprótesis valvular cardiaca para implantarse quirúrgicamente en pacientes que tienen valvulopatías



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidenta

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

aorticas o mitrales, los números de pacientes atendidos con este tipo de dispositivos son más de 4mil, este tipo de dispositivos a nivel comercial son muy caros, por lo que muchos de estos pacientes probablemente no pudieron haber sido tratados, debido a que no son pacientes que tienen derechohabencia, ya que son pacientes, los más pobres de México.

El segundo brazo importante del DEINTEC, de este departamento, es el de “*desarrollo e innovación*”, ya que probablemente el empuje más importante que va a tener en los próximos años va a ser en este aspecto y probablemente delegar la fabricación a un segundo para hacer una licenciación de los dispositivos, para esta área de nuevas tecnologías se cuentan ya con áreas específicas, en la actualidad el 50% del área está equipada, falta por equipar la otra mitad de las áreas disponibles para este propósito, la cual va a contar con: 1) cuarto limpio de acuerdo al ISO. Clase 10,000/ISO7, 2) cuarto de electrónica, 3) área de ingeniería mecánica, 4) área de impresión 3D, 5) área de manejo de productos biológicos, 6) área de corte laser, 7) área de computación y software especializado y robusto, 8) área de probadores de válvulas, peso y mediciones y 9) área de realidad virtual, se espera que en los próximos años poco a poco se vayan formando estos espacios.

Uno de los proyectos más importantes que se ha desarrollado es el “*proyecto stent coronario INC-1*”, este proyecto inició en el 2014 con el apoyo del “Tecnológico de Monterrey”, la UNAM y el CONACYT, mismo que trata sobre el diseño y probar un “*stent coronario INC*” para favorecer el tratamiento de la primera causa de morbilidad en el país y que es la cardiopatía isquémica y con ello favorecer a los pacientes de bajos recursos, por lo que para este propósito se hicieron todas estas características ideales del comportamiento que tendría que tener el “*stent coronario INC*”, finalmente se diseñó un stent que fuera de cromo-cobalto que fuera expandible con balón, que fuera muy delgado, que tuviera un espesor comparable a los stent comerciales de 70 micras.

Lo primero que se hace en este tipo de proyectos son diseños computacionales, se hacen varias propuestas, cambios y pruebas, hasta lograr los objetivos deseados y una vez que se seleccionó el prototipo, se mandaron a fabricar algunas muestras, mismas a las que se les hicieron pruebas físicas, las cuales fueron comparadas con las pruebas computacionales, obteniéndose buenos resultados y que fueron prácticamente idénticos a los que se habían visto de manera virtual, se realizaron dos estudios con animales y uno con un ser humano, de los que los resultados fueron muy satisfactorios.

A la mano de este proyecto del “*stent metálico desnudo*”, se está desarrollando ponerle fármaco a la superficie del stent para llegar a tener el estado de arte de los stents coronarios y que es que libere un medicamento para inhibir la proliferación endotelial, tomando en cuenta que los stents convencionales metálicos tienen una retinosis de entre el 20 y 30% y con los stents que liberan fármacos esto se disminuye a menos del 5%, por ello la importancia de pasar a esta otra fase, también se lleva muy adelantado el desarrollo de un equipo para desarrollar el pulverizado y el rociado del polímero con el medicamento que se



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidenta

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

va a seleccionar en la superficie del stent, en forma paralela junto con el departamento de fisiología se ha realizado el análisis de la dosis y potencia de algunas drogas anti-proliferativas, como: la colchicina, el sirolimus y paclitaxel, por lo que se ha decidido seguir con el protocolo derivado de un limus.

De igual manera junto con el proyecto de "CONACYT", la empresa "GSE" y la "Universidad de Sonora", se hicieron los primeros prototipos de stents ya bañados con el polímero y el medicamento, uno de ellos con paclitaxel, otros con sirolimus y otros más con la combinación de paclitaxel y colchicina, de lo cual la primera experiencia se realizó en animales.

También existe el proyecto de virar las prótesis que se están haciendo actualmente y que son rígidas, a una bioprótesis valvular flexible, la diferencia de esto, es que va a favorecer el movimiento de los postes y va a lograr un amortiguamiento que repercute en la vida y en la funcionalidad del pericardio que se fija a los mismos, de tal forma que se hace un poco más fisiológica la función del bioprótesis y por otro lado este tipo de bioprótesis es capaz de que en caso de que se calcifique y se estenose poner una válvula percutánea que pueda expandirse dentro de esta válvula para tratar en caso de que haya disfunción a largo plazo.

El proyecto de "TAVI INC", es otra de las líneas muy importante de desarrollo, por lo que hay que tomar en cuenta que se calculan más de 300mil pacientes con estenosis aortica en México, pero una vez que el paciente tiene síntomas, la sobrevida a 5 años es del 50%, por lo que es dramática la caída de sobrevida y el único tratamiento útil para este tipo de pacientes es la cirugía, misma que se refiere al implante vía quirúrgica de una válvula con una estereotomía con una circulación extracorpórea, etc., ese es el estándar de oro del tratamiento, sin embargo, en recientes años se ha desarrollado un tratamiento alternativo que mediante la punción o disección de la arteria femoral y mediante un catéter, se puede llevar la válvula a ponerla en el sitio de la válvula obstruida enferma, se hace la liberación de la válvula en ese sitio y desplaza a la válvula enferma y esa válvula empieza a funcionar, quitando la estenosis y evidentemente esto tiene mucho menor riesgo, esta tecnología es de mucha utilidad, sobre todo en pacientes con quirúrgicos de alto riesgo o en pacientes inoperables, el problema de esto, es que los dispositivos tienen un costo muy elevado, el cual es de aproximadamente 600mil, por lo que realmente es una tecnología que está inaccesible para la mayoría de los pacientes.

Se cuenta con el apoyo de "CONACYT" con esta cantidad y se empezaron a hacer pruebas virtuales, así como algunos diseños iniciales, en probadores y también en el desempeño de las válvulas y recientemente también se hizo alguna experiencia en corazones de "EX – VIVO" en fluoroscopia para ver cómo se observaba el comportamiento de la expansión de la base metálica que despliega la válvula, el cual fue muy simétrico y satisfactorio.

Conclusiones:



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidenta

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Es necesario impulsar la innovación y desarrollo tecnológico en México, se debe de incrementar la inversión pública e incentivar a la privada, con el desarrollo tecnológico propio, se beneficiara a la población de bajos recurso, que actualmente no tienen acceso a insumos de alto costo.

DR. Jesús Vargas Barrón, “Unidad de investigación traslacional UNAM/INCICH”.

La investigación biomédica, misma que tiene dos áreas fundamentalmente la investigación básica que está orientada a estudiar los mecanismos de acción y bases moleculares del desarrollo de las enfermedades, y la investigación clínica, que es la que evalúa en los pacientes síntomas y signos, pruebas de laboratorio y estudios de gabinete con fines diagnósticos, así como estrategias terapéuticas, sin embargo, existen hechos que se tienen que considerar, debido a que no se ha desarrollado con anterioridad ese enlace entre ambas áreas, ya que hay clínicos que desconocen muchas de las técnicas empleadas en laboratorios básicos y por otro lado hay investigadores básicos, que desconocen el efecto de sus observaciones experimentales en los humanos.

Esto ha creado una amplia separación entre la investigación biomédica básica y la aplicación clínica, ya que hay conocimientos adquiridos con investigación básica, como son la secuenciación del genoma humano, desarrollo de modelos animales con genes inactivados que tienen poco impacto en la práctica médica.

Es necesario implementar mejores estudios clínicos que requieren más financiamiento y más procesos administrativos comparados con los estudios básicos, en la investigación clínica, se debe aumentar el reconocimiento en términos bibliométricos (factor de impacto), además de orientarlos prioritariamente a los problemas nacionales de salud.

El paradigma de la medicina cardiovascular, es la inclusión de herramientas procedentes de la investigación básica, como la farmacogenética, el uso de biomarcadores o la utilización de técnicas de diagnóstico por imagen, mismas que pueden dar información sobre el metabolismo celular.

Los biomarcadores (bioquímicos o genéticos) adquieren un papel clave para predecir la eficacia y la seguridad en el ser humano de investigaciones realizadas en animales, se considera que estos pueden ser el origen de 80 a 90% de las posibilidades de éxito en la traslación, ya que en este contexto surge el concepto de “*medicina traslacional*”, con un objetivo sencillo de definir, pero difícil de conseguir, lo importante es facilitar la transición de la “*investigación básica*” en aplicaciones promotoras de la salud.

En los EEUU con esta iniciativa “*Critical Path*” que promovió la “FDA”, se reorientaron 10mil millones de dólares a los Centros de Medicina Traslacional en los Institutos Nacionales de Salud.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidenta

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Con el propósito de seguir promoviendo la investigación en medicina traslacional, hubo un convenio entre el “*Instituto de Cardiología*” y la “*UNAM*”, para estudiar los padecimientos cardiovasculares que son atendidos prioritariamente en el instituto y definir la utilidad clínica de las observaciones obtenidas en los laboratorios básicos.

El 7 de noviembre del 2017, el director general del “*INCICH*”, la directora del “*Instituto de Investigaciones Biomédicas*” y el actual director de la “*Facultad de Medicina*”, firmaron el convenio para crear esta “unidad de investigación traslacional”, que en su estructura tiene un área de diagnóstico clínico, 7 laboratorios de investigación biomédica, 1 bioterio para especies menores y para estancias cortas, aclarando que se cuenta con un bioterio de mayor tamaño que también ha servido de apoyo en algunos de los proyectos que se hacen en la unidad de investigación traslacional y que permiten el que puedan estar estancias mayores y animales que no solamente se limitan a especies menores.

Ha habido 5 publicaciones del laboratorio del instituto, en donde la orientación ha sido fundamentalmente sobre células madre y sobre lípidos, todos con factores de impacto de grupos 3 y 4 fundamentalmente, de las publicaciones de “*investigaciones biomédicas*” de sus laboratorios, llevan 8 publicaciones y fundamentalmente la orientación ha sido hacia lesiones renales y del aparato cardio-circulatorio, aquí los factores de impacto van de 3.16 hasta 8.39 y las enfermedades estudiadas, cabe mencionar que en el “*Instituto Nacional de Cardiología*” es una institución que desde su fundación el departamento de “*nefrología*” y la interrelación no solamente en el síndrome cardiorenal, sino a otros padecimientos que se incluyen ahí, por lo que es fundamental dicha colaboración.

En cuanto a la “*UAM*”, se respetó el que siguieran con sus estudios sobre el daño hepático, sin embargo, ya existen nuevas orientaciones en los nuevos trabajos hacia los lípidos y se les ha insistido en que la orientación también se haga hacia padecimientos cardiovasculares, lo cual ha sido aceptado, la “*Facultad de Medicina*” ha hecho 5 publicaciones, quienes se enfocaron sobre parásitos, pero ahora se está orientando sobre la microbiota y algunos padecimientos cardiovasculares en pacientes con “*Zyka*”, pacientes con endocarditis bacteriana y aunque los factores de impacto no son impresionantes, pero todas las publicaciones son hechas en revistas que están reconocidas dentro de los índices que dan los factores de impacto.

No solamente son las publicaciones, también el apoyo que la “unidad” le ha dado a los investigadores, especialmente a los clínicos del “*Instituto Nacional de Cardiología*” para la obtención de recursos.

Con esa visión se trata de ofrecer apoyo científico e instrumental a los médicos clínicos del “*INCICH*” para desarrollar líneas de investigación traslacional prioritarias.

La **Dra. Teresita Corona Vázquez**, agradece la presencia del Dr. Francisco Antonio Blanco Favela, Dra. Gabriela Borrayo Sánchez, Dr. Marco Antonio Martínez Ríos, Dr. Gilberto



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidenta

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Vargas Alarcón, Dra. Maite Vallejo Allende, Dr. Jesús Vargas Barrón e invita a la próxima sesión del “**simposio extramuros**” del miércoles 7 agosto, misma que se llevara a cabo en el auditorio del “**Instituto Nacional de Geriátría**” con el tema “**El sistema nacional de cuidados: una prioridad impostergable**”.

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante
Secretaria Adjunta

Para visualizar la sesión completa con su discusión favor de acceder al sitio www.anmm.org.mx