

VANCE y perspectiva

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados
Instituto Politécnico Nacional

y analgesia

Vejez y tipos de vejez en el siglo XXI

Investigación científica mexicana
en el siglo XX: indicadores bibliométricos
básicos



Congreso de Innovación en Salud y Química Médica

5 al 9 Octubre 2009
Boca del Río, Ver.
 Hotel Galería Plaza

El reto es trabajar juntos para
 convertir la ciencia en bienestar

PLENARIAS

Chris Orvig
 Natalie Dakers
 Peter Davis
 Gerard Bastian
 Gustavo Reyes Terán

Química Médica
 Comercialización de Biotecnologías
 Genómica Química
 Estrategias Terapéuticas en Cáncer
 Estrategias Terapéuticas en SIDA

U Columbia Británica
 Canadá
 U Columbia Británica
 Canadá
 U de Texas
 EUA
 U París VI
 Francia
 INER
 México

Mesa Redonda

Innovación: Retos y Problemática de la Investigación y Desarrollo en Salud en México

Taller pre-congreso: La Aventura desde la idea al mercado

Dirigido:

Estudiantes e investigadores
 Emprendedores de firmas de base tecnológica

Objetivo:

Conocer las políticas nacionales, nuevas formas de vinculación, los efectos de innovación abierta, casos exitosos y la importancia de la Redes de Colaboración en las disciplinas de las ciencias de la vida.

SIMPOSIA

- Desarrollo e innovación en fármacos y biológicos para tratamiento y diagnóstico de:
 - Cáncer
 - Síndrome Metabólico.
 - Enfermedades emergentes.
 - Enfermedades Infecciosas.
- Farmacogenómica y diagnóstico genético
- Inmunoterapia, inmunomodulación y diagnóstico inmunológico
- Redes científicas de colaboración
- Actividades Socioculturales

FECHAS LIMITE

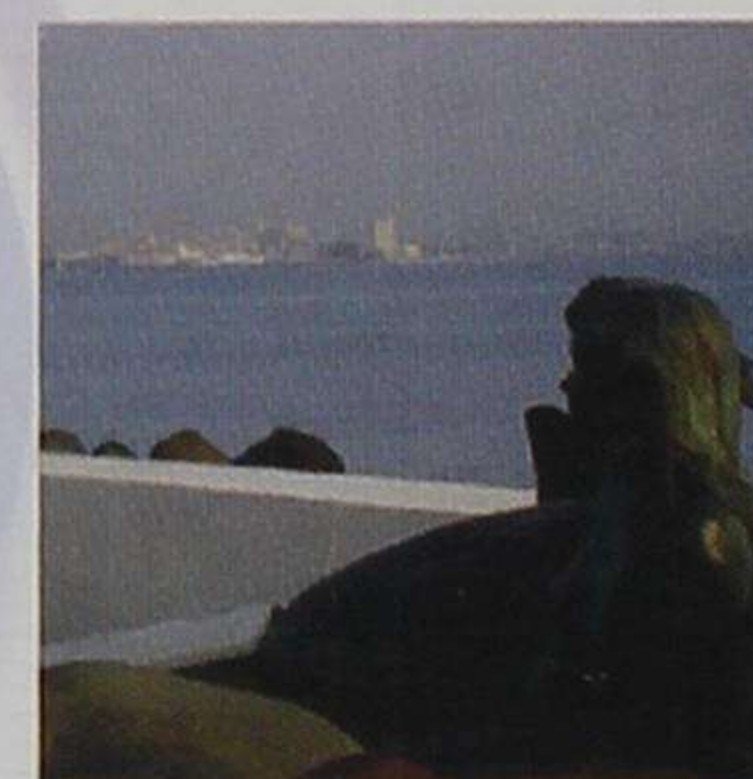
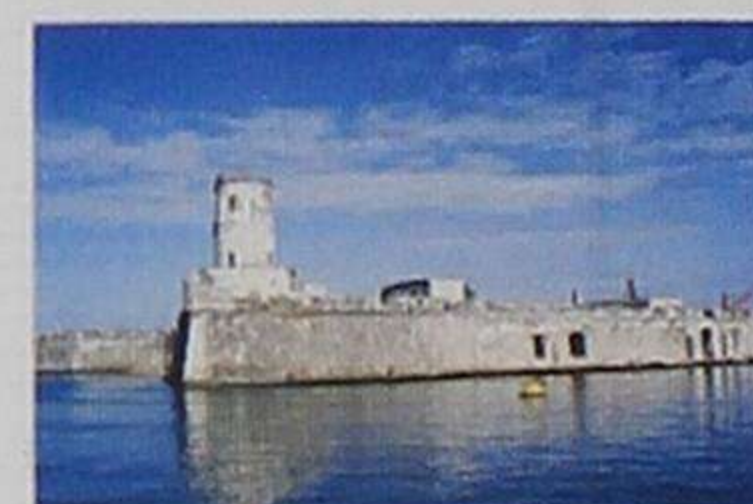
Envío de Trabajo Libre (Carteles) - 31/Agosto
 Reservaciones - 25 / Septiembre

INSCRIPCIONES Y RESERVACIONES

ECODSA

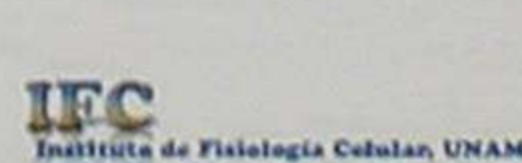
5599 2860 (con 10 líneas)

ecodsa.com.mx / QuimicaMed.html



ORGANIZADO POR
**RED TEMÁTICA NUEVAS
 TENDENCIAS EN MEDICINA**

www.redinnovacionensalud.com



AVANCE y perspectiva

Sumario

EDITORIAL

- 5 V. Granados Soto

PERFILES: DOLOR Y ANALGESIA

- 7 El dolor: maldición o bendición
G. Castañeda Hernández
- 13 La inflamación:
respuesta del organismo al daño tisular
C. González Espinosa
- 25 Termorreceptores en el dolor
V. Granados Soto y H.I. Rocha González
- 29 Serotonina y dolor inflamatorio
H.I. Rocha González y V. Granados Soto
- 35 Tolerancia analgésica e internalización
de receptores opioides
A. Silva Moreno y S.L. Cruz

- 41 ¿Es de utilidad la combinación de agentes
analgésicos?
F.J. López Muñoz

- 49 Diabetes y dolor
C.I. Araiza Saldaña y E. Hong

- 55 Diferencias sexuales en dolor y analgesia
A. Fernández Guasti

ESPACIO ABIERTO

- 61 Vejez y tipos de vejeces en el siglo XXI
H. A. Schifis
- 69 Condensado de Bose-Einstein en un gas
G. Torres Vega

MATICES

- 75 Investigación científica mexicana en el siglo XX:
indicadores bibliométricos básicos
F. Collazo Reyes y J. Collazo Rodríguez



Consejo editorial

José Víctor Calderón
Bioquímica

Ricardo Cantoral Uriza
Matemática Educativa

Marcelino Cereijido
Fisiología

Carlos Artemio Coello Coello
Computación

Francisco Javier Espinoza Beltrán
Unidad Querétaro

Alonso Fernández Guasti
Farmacobiología

Julia Elena Fraga Berdugo
Ecología Humana
Unidad Mérida

Eugenio Frixione
Metodología y Teoría
de la Ciencia

Gerardo Gold Bouchot
Recursos del Mar
Unidad Mérida

José Mustre de León
Física Aplicada
Unidad Mérida

Fabiola Constanza Nava Alonso
Ingeniería Metalúrgica
Unidad Saltillo

Juan José Peña Cabriaes
Biotecnología y Bioquímica
Unidad Irapuato

Cristina G. Reynaga Peña
Ingeniería Genética
Unidad Irapuato

José Ruiz Herrera
Ingeniería Genética de Plantas
Unidad Irapuato

Martha Rzedowski Calderón
Control Automático

Arturo Sánchez Carmona
Unidad Guadalajara

Revista Avance y Perspectiva

Susana Quintanilla
Dirección editorial

Vinicio Granados
Alonso Fernández Guasti
Coordinación de la sección temática
Farmacobiología

Héctor Martínez Martínez
Jefe de Difusión

Felipe Campos Gutiérrez
Corrección de estilo

María Calderón
Hipatia Palacios, ReD basic color
Diseño

Luisa A. Bonilla Canepa
Josefina Miranda López
Coordinación editorial

Verónica Arellano
Apoyo editorial

revista@cinvestav.mx
mirandal@cinvestav.mx
www.cinvestav.mx/publicaciones
Teléfono y fax: 5747 3371

Cinvestav

Dr. René Asomoza Palacio
Director General

Dr. Arnulfo Albores Medina
Secretario Académico

Dr. Marco Antonio Meraz Ríos
Secretario de Planeación

C. P. Guillermo Augusto Tena y Pérez
Secretario Administrativo



Cinvestav

La revista *Avance y Perspectiva*, antes Cinvestav, órgano de difusión del Cinvestav-IPN (Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional) es una publicación trimestral dedicada a la difusión y divulgación de la actividad científica y de la vida académica del Centro. Los artículos publicados son responsabilidad de sus autores. Se autoriza la publicación parcial o total del material publicado con el requisito de que se cite la fuente. La edición correspondiente a abril-junio, nueva época, volumen 2, número 2, se terminó de imprimir en el mes de agosto de 2009. El tiraje consta de 5000 ejemplares. Editora responsable: Susana Ruth Quintanilla Osorio. Número de Certificado de Reserva otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor: 04-2008-102914483900-102. Número de Certificado de Licitud de Título: 1728. Número de Certificado de Licitud de Contenido: 1001. ISSN 1870-5499. Domicilio de la Publicación: Av. Instituto Politécnico Nacional, núm. 2508. Col. San Pedro Zacatenco, C.P. 07360, Deleg. Gustavo A. Madero, México D.F. Imprenta: Litoláser S.A. de C.V., Primera Privada de Aquiles Serdán núm. 28, Col. Santo Domingo Azcapotzalco, C.P. 02160, Deleg. Azcapotzalco, México D.F. Distribuidor: Cinvestav, Av. Instituto Politécnico Nacional, núm. 2508. Col. San Pedro Zacatenco, C.P. 07360, Deleg. Gustavo A. Madero, México D.F. Web del Cinvestav: www.cinvestav.mx

La obra reproducida en las fotografías de este número es del artista plástico **Ramón Marín** a quien agradecemos su colaboración. marin.ramon@yahoo.com.mx

Para las fotografías de los autores, agradecemos la colaboración de Elizabeth Suárez y Ma. del Carmen de los Reyes.



Dolor y analgesia

Vinicio Granados Soto

El dolor ha preocupado a la humanidad desde siempre. Los primeros humanos no entendían el dolor. Creían que éste resultaba de la entrada de fluidos mágicos, espíritus diabólicos o demonios del dolor. Por lo tanto, su alivio estaba basado en talismanes, amuletos, garras de tigre, tatuajes y anillos en orejas y nariz. Aliviar el dolor era responsabilidad de brujos o chamanes quienes con hechizos pretendían conjurar a los demonios que lo producían. El primero en proponer una idea acerca de cómo se percibía el dolor fue el filósofo griego Aristóteles (384-322 a.C.). Él consideraba al corazón como el depósito de los sentimientos y del dolor. Luego, Galeno (130-201 d.C.), médico cirujano de Alejandría, realizó experimentos para demostrar que el cerebro era el encargado de la percepción del dolor. Posteriormente, Avicena (980-1037 d.C.), médico y filósofo musulmán, notó que cuando había un proceso de enfermedad, el dolor podía ser dissociado del tacto y del reconocimiento de la temperatura y propuso que debería ser una sensación independiente. Durante la Edad Media, y sobre todo en el Renacimiento (1400-1500) se acumuló evidencia para apoyar esta teoría. Leonardo da Vinci creía que el cerebro era responsable de la sensación y desarrolló la idea de que la médula espinal transmitía las sensaciones de dolor al cerebro.

En el siglo XIX se realizaron una serie de experimentos que permitieron avanzar mucho en el conocimiento de las bases anatómicas del sistema sensorial. Por ejemplo, se describió cómo las raíces ventrales y dorsales de la médula espinal transmitían mensajes motores y sensoriales, respectivamente. Ade-

más, se describieron las propiedades específicas de las neuronas sensoriales y se descubrió el potencial de acción de la neurona. Al inicio del siglo XX se pudo medir el potencial de acción en las fibras que transmitían dolor. En este siglo se propusieron diversas teorías sobre cómo se percibe el dolor. Sin embargo, fue en 1965 cuando Melzack y Wall propusieron una teoría unificadora llamada "Teoría de la compuerta". En esta teoría los autores proponían que hay mecanismos de control neural en la médula espinal y trataban de explicar las interacciones entre el dolor y otras modalidades sensoriales como el tacto. Esta teoría ha servido como detonador de la investigación en el área de estudio del dolor.

En los últimos años hemos sido testigos de un avance muy importante en la comprensión de la fisiopatología del dolor y de su tratamiento. Sin embargo, aún estamos lejos de poder entender completamente los mecanismos que subyacen al dolor. En este número de *Avance y Perspectiva* presentamos diferentes artículos sobre el dolor y su tratamiento. En el primero Gilberto Castañeda Hernández introduce el concepto del dolor y nos hace una descripción muy amena sobre el sufrimiento y el dolor como castigo divino. Además, describe los diversos mediadores y mecanismos presentes cuando hay lesión al tejido. Claudia González Espinosa a su vez detalla el proceso de inflamación incluyendo una amplia descripción sobre las células y mediadores que participan en el proceso. Vinicio Granados Soto y Héctor I. Rocha González reseñan el camino fascinante para el descubrimiento de las proteínas encargadas de detectar el dolor por calor. Estos mismos autores, también revisan la participación de los receptores a serotonina en el dolor. Arturo Silva Moreno y Silvia L. Cruz explican los mecanismos de tolerancia analgésica a opioides, mientras que Francisco Javier López Muñoz analiza el estudio de combinaciones de analgésicos con el objetivo de potenciar los efectos analgésicos y reducir los efectos adversos. Claudia Araiza Saldaña y Enrique Hong describen el dolor originado durante la diabetes así como su tratamiento. Finalmente, Alonso Fernández Guasti especifica las diferencias sexuales en dolor y analgesia.

Está por demás subrayar que para mí es un honor fungir como editor invitado de este número de *Avance y Perspectiva* dedicado al estudio del dolor.

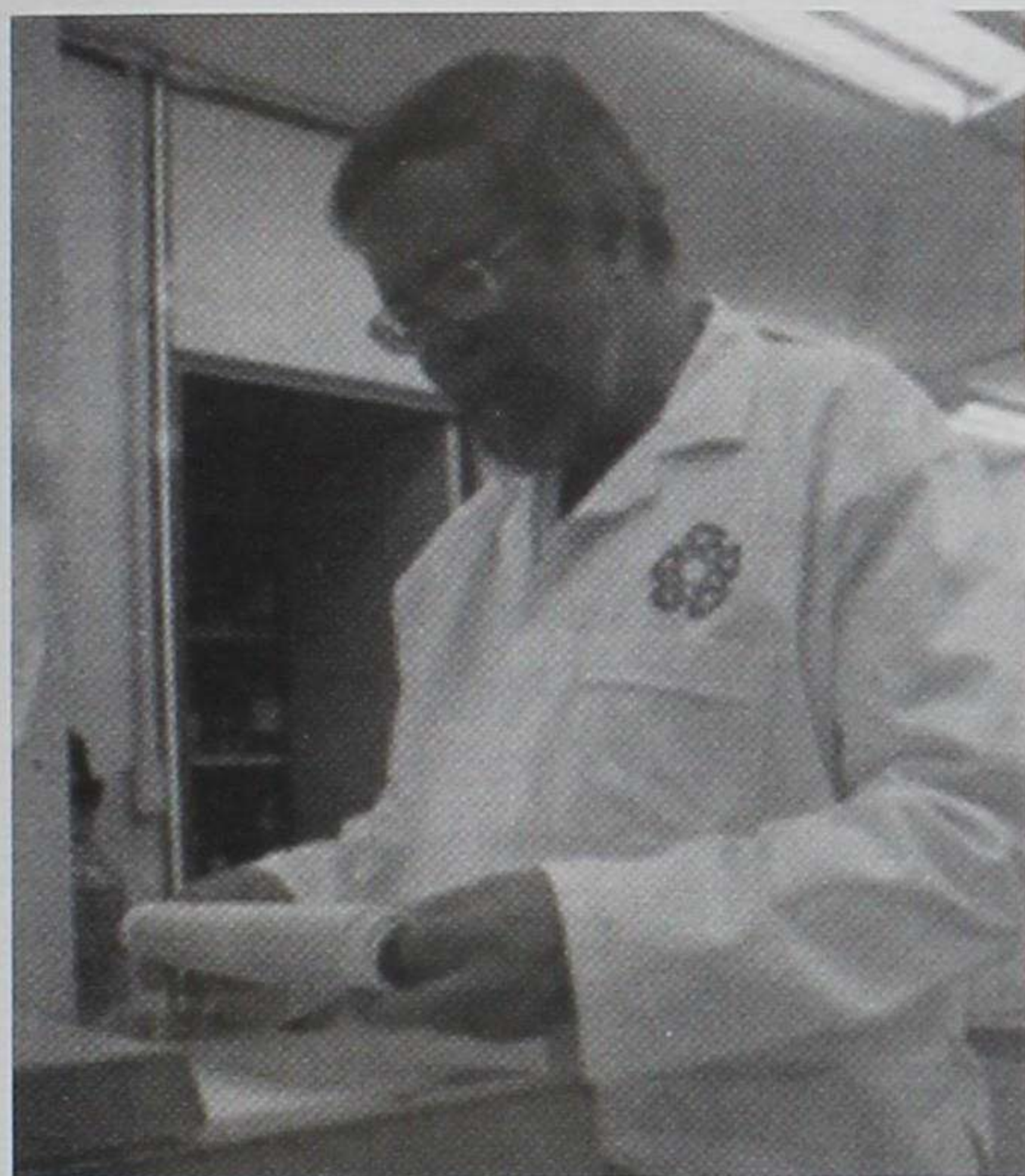
El Dr. Vinicio Granados Soto es investigador titular y jefe del Departamento de Farmacobiología del Cinvestav, vgranados@prodigy.net.mx



El dolor: maldición o bendición

Gilberto Castañeda Hernández

¿Es posible considerar al dolor, más que una maldición o castigo divino, como una bendición?



Sensaciones y emociones

¿Cómo percibimos los seres humanos el dolor? Ésta es una pregunta aparentemente muy simple, ya que todos tenemos contacto frecuente con el dolor, lo hemos tenido desde el momento mismo de nuestro nacimiento. Sin embargo, al tratar de responderla, nos daremos cuenta que es una pregunta sumamente compleja. Primeramente, debemos pensar ¿qué es el dolor? Si bien nos damos cuenta de manera inmediata cuando sentimos dolor, nos es muy difícil definirlo. Esto es debido a que identificamos con la palabra “dolor” a una serie de sensaciones, tanto del ámbito físico, como del sentimental e incluso del espiritual. El *Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española*¹ define la palabra “dolor” en dos sentidos: (1) Sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior. (2) Sentimiento de pena y congoja.

Cuando hablamos de dolor, nos referimos tanto a sensaciones como a emociones. Las analogías entre el dolor físico y el emocional son abundantes en nuestro ámbito cultural. Es muy conocido el sufrimiento de María ante la muerte de Jesús. Un artista genial, como Miguel Ángel, pudo describirnos esta sensación mediante la expresión del rostro de María en la escultura de la *Pietà*. Sin embargo, la gran mayoría de los artistas no llegan a tanta maestría. Entonces, deben utilizar una analogía. Es frecuente la imagen de María Dolorosa con el corazón atravesado por puñales. Esta imagen nos describe perfectamente la sensación que está soportando María, aunque, por

¹ El Dr. Gilberto Castañeda Hernández es investigador titular de la Sección de Farmacología del Cinvestav, gcastane@cinvestav.mx

supuesto, no tenga que ver con un daño a su tejido cardíaco. Asimismo, las penas de amor suelen ser identificadas con el dolor físico. Este tipo de analogía es frecuente en la poesía y en las canciones de todas las épocas y de todas las culturas. Un amor fallido es a menudo interpretado como un dolor que puede ser muy intenso, y en ocasiones intolerable. Además, para expresar un sentimiento de pena o impotencia ante una situación determinada, empleamos analogías con el dolor. Por ejemplo: “me duele en el alma que mi hermana no pueda pagar su casa”. Pero, por otro lado, también expresamos estas analogías en el otro sentido, es decir, pasando de lo físico a lo emocional y espiritual. Veamos por ejemplo esta expresión: “sí tocas eso, voy a darte una zurra que va a dolerte hasta el alma”. Podemos apreciar que, de manera natural, confundimos sensaciones físicas y percepciones emocionales cuando hablamos de dolor.

Castigo divino

Existe la percepción muy extendida del dolor como castigo. Según la tradición judeo-cristiana, Adán y Eva, cuando vivían en el paraíso, no sentían ningún tipo de dolor. Sin embargo, al ser expulsados cayeron a este valle de lágrimas, entendiendo esta expresión como la llegada a un sitio donde existe el dolor. Por lo tanto, el dolor es un castigo de Dios. De hecho, en lengua inglesa, la palabra que denomina al “dolor” es *pain*. *The Concise Oxford Dictionary of English Etymology*² nos dice que la palabra *pain* proviene del latín *poena*, cuya raíz etimológica es la misma para “punición” o “punitivo” en lengua española. La percepción del dolor como castigo divino ha hecho que, a lo largo de la historia de la humanidad, haya personas que acepten sentir dolor sin intentar remediarlo. Es más, algunas comunidades consideran que el dolor es agradable a su divinidad y lo utilizan incluso para expiar pecados. Esto es evidente en diversos lugares del mundo donde en las procesiones de Semana Santa desfilan personas encapuchadas sometándose a diversos tipos de tortura. La expiación de pecados mediante penitencias que involucren al dolor no es exclusiva del cristianismo, también es frecuente en muchas otras religiones. En el

México prehispánico acostumbraban rituales acompañados de prácticas sumamente dolorosas para agradar a los dioses.³

En las últimas décadas hemos aprendido mucho sobre el dolor. Ahora tenemos muy claro que el dolor no es un castigo divino. Por lo tanto, un paciente no tiene ninguna obligación de tolerar el dolor. Es más, en la actualidad consideramos que el alivio del dolor es un derecho humano.⁴ Por lo tanto, la comunidad científica debe avocarse a: realizar investigaciones serias que permitan entender mejor el fenómeno del dolor y diseñar estrategias que permitan su control. Asimismo, los profesionales de las ciencias de la salud deben estudiar más sobre cómo disminuir el dolor en los pacientes. Desgraciadamente, un gran porcentaje de ellos todavía no recibe el tratamiento adecuado para mitigar su dolor.⁵ A pesar de todo, en las últimas dos décadas han habido avances significativos tanto en el estudio como en el tratamiento del dolor, y en el futuro la perspectiva es promisoriosa. Ha sido muy útil contar con una definición más precisa del dolor. La Asociación para el Estudio y Tratamiento del Dolor (IASP por sus siglas en inglés), define al dolor de la siguiente forma:⁶ “El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño”.

De esta manera, el dolor es asociado con experiencias desagradables e identificado, incluso, con castigos divinos. Sin embargo, el dolor cumple con una función sumamente útil y es esencial para la supervivencia de un individuo. ¿Imagina el lector una vida sin dolor? Existe un raro síndrome en el cual el paciente tiene ausencia de dolor congénita, lo que hace que la supervivencia sea muy difícil.⁷ Este síndrome es debido a una mutación en el gen *SCN9A*.⁸ Las personas con este síndrome deben estar bajo una estricta vigilancia para evitar lesiones que puedan agravarse y resultar incluso en la muerte. El dolor, entonces, cumple con una función de alarma que es vital. Cuando un individuo es sometido a una agresión por parte de cualquier tipo de estímulo, la sensación dolorosa hace que de inmediato se aleje de la causa de la agresión y así evite un daño mayor a su organismo. Un ejemplo típico es cuando un sujeto toca un objeto caliente y de inmediato se aleja de éste antes de sufrir daño a sus tejidos.

Señal de alarma

Por otro lado, el dolor también cumple con una función muy importante para la reparación de los tejidos lesionados. Si un individuo ha sido sometido a una lesión, por ejemplo una cortada con un objeto punzo-cortante, los tejidos lastimados deben ser sometidos a un proceso de reparación que incluye la formación de una cicatriz y el posterior reemplazo de la cicatriz por tejido sano. Para que el proceso de cicatrización ocurra de manera adecuada, requiere mantener inmovilizado el miembro lesionado, pues es evidente que el movimiento interfiere con el proceso de cicatrización. De esta manera, el dolor generado tras la lesión, además de ser una señal de alarma, favorece la reparación tisular. Dada la relevancia que tiene el dolor como señal de alarma y facilitador de reparación tisular, debe ser sometido a una regulación precisa. Una falla en la percepción del dolor podría ser fatal, al no ser generada una alarma en el momento adecuado.

Cuando un tejido es lesionado, son rotas células. De esta forma, son liberados diversos mediadores. Algunos de ellos como: ATP, glutamato, serotonina, histamina, galanina, bradicinina y H^+ van a activar de manera directa a la neurona nociceptiva (que detecta el dolor) más cercana al sitio de la lesión.⁹ Los mediadores liberados por la lesión activan receptores específicos presentes en la neurona, lo que conduce a la generación de potenciales de acción. Es decir, son generadas señales eléctricas capaces de viajar por los nervios. Estas señales llegan a la médula espinal, donde realizan un relevo, posteriormente suben hacia centros superiores como el tálamo y, finalmente, llegan a la corteza cerebral donde es generada la percepción consciente del dolor.⁹

Entre los mediadores que son liberados en un tejido lesionado, están las prostaglandinas.¹⁰ Éstas, por sí mismas, no producen dolor. Sin embargo, son capaces de amplificar la señal eléctrica generada en la neurona que percibe el dolor, o neurona nociceptiva, que llamaremos señal nociceptiva. Uno de los efectos principales de los fármacos del tipo de los antiinflamatorios no esteroideos, cuyo prototipo es la aspirina, es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en los tejidos lesionados. De esta manera, impide la amplificación de la señal dolorosa, lo que resulta en una respuesta analgésica.¹¹

A la zona de la lesión llegan leucocitos,¹⁰ como una respuesta defensiva contra eventuales agentes infecciosos que hubieran podido penetrar al ser perdida la integridad de los tejidos. Estos leucocitos también liberan mediadores que participan en la generación de dolor. Asimismo, las neuronas activadas liberan otros mediadores (sustancia P y CGRP) que también producen dolor. De hecho, son tantos los mediadores liberados que hablamos de una sopa inflamatoria.⁹ Por lo tanto, la intensidad de la señal nociceptiva que viajará por los nervios, dependerá de la interacción de todos estos mediadores con sus receptores en las neuronas situadas en la vecindad del sitio de lesión, y no de la magnitud aparente de la herida.

Amplificación de la señal

El proceso de amplificación de la señal nociceptiva a nivel del tejido lesionado y de la activación de la neurona nociceptiva provoca que el dolor vaya aumentando con el tiempo. Este proceso es llamado sensibilización periférica, ya que ocurre antes de que la señal nociceptiva sea procesada en el sistema nervioso central. El proceso de sensibilización no es, de ninguna manera, un castigo divino. Este proceso es muy importante para la reparación de tejidos. Al ser amplificada la señal dolorosa, el individuo evita mover el miembro lesionado, ya que el movimiento le produce dolor. De esta forma, evita una lesión mayor y favorece la reparación de tejidos.

La señal dolorosa llega así a la médula espinal. En el asta dorsal de la médula, la fibra nerviosa proveniente de los tejidos periféricos hace sinapsis con otra neurona que subirá la información hacia centros supraespinales y al cerebro. La neurona presináptica, cuyas fibras provienen de los tejidos, libera neurotransmisores como: el glutamato, sustancia P, CGRP y ATP, entre otros, que excitan (generando potenciales de acción) a la neurona postsináptica, que lleva la información hacia centros superiores. En la médula, tanto la neurona presináptica como la postsináptica están rodeadas de células conocidas como microglia. La microglia activada libera una serie de mediadores, entre los que están diversas interleucinas y prostanoïdes.⁹ Estos mediadores amplifican y mantienen la señal nociceptiva en la médula, tal como lo ha-



cen en la zona de inflamación. Es decir, además de haber un proceso de amplificación periférico de la señal dolorosa, existe también un proceso de amplificación central.⁹

Atenuación de la señal

Además de la presencia de mediadores amplificadores, en la zona de inflamación y en la médula espinal, existen también mediadores que atenúan la señal dolorosa. A nivel de la médula, los principales mediadores que disminuyen la intensidad del dolor son opioides endógenos. Éstos son péptidos que tienen una función similar a la de los derivados del opio como la morfina, es decir, atenúan el dolor.¹² Por otro lado, tanto en la periferia como a nivel espinal, el óxido nítrico es capaz de disminuir la intensidad de la señal dolorosa. De esta forma, compuestos que sean capaces de liberar óxido nítrico producen analgesia tanto a nivel de los tejidos lesionados como en el sistema nervioso central.¹³⁻¹⁴

Uno podría preguntarse ¿Porqué existen tantos mediadores involucrados en la transmisión de la señal dolorosa? ¿Porqué existen mediadores que transmiten la información de la localización y calidad del dolor? ¿Porqué hay mediadores que amplifican esta señal y porqué otros la atenúan? La respuesta está en la importancia que tiene el dolor para la supervivencia de un individuo. Ya vimos la relevancia de la amplificación de la señal dolorosa para evitar un dolor mayor y favorecer la reparación de tejidos. Sin embargo, evitar el movimiento también puede impedir la huida de una eventual confrontación, lo cual sería incompatible con el objetivo primordial, que es la supervivencia. Por lo tanto, el organismo debe tener sistemas de atenuación que puedan ser activados en estos casos. Al tener procesos de amplificación y de atenuación, la intensidad del dolor puede ser regulada de manera muy precisa de acuerdo a las necesidades del organismo en un momento determinado.

La señal dolorosa, modulada por los procesos de amplificación y atenuación tanto a nivel periférico como espinal, llega así a los centros superiores y al cerebro. Es a este nivel donde

es realizada la integración con factores aprendidos y emocionales, siendo esta integración la que va a dar la percepción final del dolor por parte de un sujeto. Apenas empezamos a entender cómo es llevada a cabo esta integración en la cual, además de estímulos puramente biológicos, intervienen factores de índole psicológica y aun social. Entre estos factores tenemos los aspectos mencionados de la percepción del dolor como una emoción o como un castigo.

Una bendición

Cuando analizamos detenidamente el papel del dolor en nuestras vidas, más que considerarlo como una maldición o como un castigo divino, podríamos incluso considerarlo como una bendición. Por supuesto, siempre y cuando no sea un dolor de intensidad y duración tales que disminuya significativamente la calidad de vida. Con esta salvedad, el dolor nos permite relacionarnos con nuestro medio ambiente, evitando agresiones. En resumen, el dolor nos permite mantenernos con vida. Desgraciadamente, las actitudes de las personas hacia el dolor con frecuencia son irracionales. Por un lado, hay quien soporta el dolor como su "cruz", su castigo divino. Por otro, hay quien tiene tanto miedo de sentir dolor que abusa de los analgésicos y cae en farmacodependencia. En sí, podemos decir que cuando el dolor afecta la vida de un sujeto, debemos disminuirlo a toda costa, ya sea con medios farmacológicos o no farmacológicos. Sin embargo, no debemos caer en el otro extremo de evitar sentir dolor, pues perderíamos la utilísima señal de alarma que nos permite huir de las agresiones del medio ambiente.

En los últimos años hemos aprendido mucho sobre el dolor, no sólo sobre su fisiopatología sino además su importantísimo papel en la vida de un individuo. Al mejorar nuestra comprensión del dolor podremos diseñar estrategias más adecuadas sobre como controlarlo. Actualmente sabemos que no hay que eliminar toda sensación dolorosa, sino controlar el dolor para mantener una buena calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Real Academia Española, *Diccionario de la Lengua Española*, vigésima segunda edición, disponible en: http://buscon.rae.es/draeI/SrvltConsulta?TIPO_BUS=3&LEMA=dolor (2001).
2. T.F. Hoad, *The Concise Oxford Dictionary of English Etymology*, disponible en: <http://www.encyclopedia.com/doc/1O27-pain.html> (1996).
3. B. Sahagún, *Historia general de las cosas de la Nueva España* (México, Editorial Porrúa, 2005).
4. F. Brennan y M.J. Cousins, *Rev. Soc. Esp. Dolor*, **12**, 17 (2005).
5. L. Bell y A. Duffy, *Br. J. Nurs.*, **18**, 153 (2009).
6. International Association for the Study of Pain, disponible en: http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Definitions&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=1728#Pain (2007)
7. B.G. Sibley, C.D. Broussard y D.S. Vincent, *J. La State Med. Soc.*, **151**, 310 (1999).
8. S. Ahmad, *et al.*, *Hum. Mol. Genet.*, **16**, 2114 (2007).
9. G. Castañeda-Hernández y P. Bach-y-Rita, *Sci. World*, **2**, 677 (2002).
10. C. González Espinosa, *Avance y Perspectiva*, **2**, (2), 13 (2009).
11. J.R. Vane y R.M. Botting, *Scand. J. Rheumatol.*, **102**, 9 (1996).
12. P.W. Shiller, *AAPS J.*, **7**, E560 (2005).
13. J. Lozano-Cuenca, G. Castañeda-Hernández, V. Granados-Soto, *Eur. J. Pharmacol.*, **513**, 81 (2005).
14. M.I. Ortiz, J. Lozano-Cuenca, V. Granados-Soto, G. Castañeda-Hernández, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **91**, 32 (2008).



La inflamación: respuesta del organismo al daño tisular

Claudia González Espinosa

La investigación en algunas enfermedades crónico-degenerativas deberá considerar al sistema inmunológico como un participante activo, con el fin de diseñar estrategias terapéuticas eficientes.



En llamas

Cuando ocurre un daño a los tejidos vascularizados, ya sea por causa de una infección bacteriana, un golpe, una quemadura, la irritación por agentes químicos, o cualquier otro fenómeno, los tejidos dañados secretan múltiples sustancias que causan cambios secundarios dramáticos en la apariencia y estructura de la zona afectada. Esas alteraciones son consecuencia del daño (desgarre, abrasión, ruptura), pero también dependen de los mecanismos que son desencadenados para la reparación y la recuperación de la homeostasis. Al conjunto de modificaciones observadas desde que el daño ocurre hasta que el tejido recobra la normalidad, o se remodela para resistir el daño continuo, se le conoce con el nombre de inflamación.¹ En las páginas siguientes revisaremos las características de la inflamación en los mamíferos, algunos de los mecanismos moleculares que subyacen a su inicio, mantenimiento y resolución, para finalmente, analizar algunas patologías asociadas a estados de inflamación prolongada.

El término inflamación proviene del latín *inflammatio* que, literalmente, quiere decir “en llamas”. Es una respuesta fisiológica del organismo para remover el estímulo dañino e iniciar el proceso de recuperación del tejido. En ausencia de la inflamación, las heridas y las infecciones nunca sanarían y habría una destrucción progresiva que podría comprometer la vida del organismo. Por otro lado, cuando la inflamación se desencadena sin control, o se

La Dra. Claudia González Espinosa es investigadora titular del Departamento de Farmacobiología del Cinvestav, cgonzal@cinvestav.mx

mantiene por mucho tiempo, también puede provocar enfermedades como la aterosclerosis, las alergias y la artritis reumatoide. Debido a lo anterior, la inflamación está regulada muy finamente mediante sistemas de células, moléculas y eventos que le dan inicio, la mantienen y, finalmente, la eliminan.

La inflamación puede clasificarse como aguda o crónica. La inflamación aguda es un proceso de corta duración, que usualmente aparece en los primeros minutos u horas después del daño y cesa una vez que es retirado el estímulo dañino. La inflamación prolongada, o crónica, lleva a un cambio progresivo en el tipo de células que están presentes en el sitio inflamado y es caracterizada por una destrucción tisular, acompañada de la remodelación del tejido que continúa aún cuando el estímulo inicial haya desaparecido. Una cascada de eventos bioquímicos propaga y hace madurar las respuestas inflamatorias, involucrando al sistema vascular local, al sistema inmunológico y a las células del tejido lastimado.

Inflamación aguda

La inflamación aguda es la respuesta inicial del cuerpo a los estímulos dañinos y es desarrollada debido al movimiento de células y plasma desde los vasos sanguíneos hasta los tejidos. Este tipo de inflamación presenta cuatro signos cardinales (característicos) que permiten reconocerla: rubor (enrojecimiento de la zona), calor (aumento de la temperatura local), tumor (edema) y dolor (hiperalgesia). Estos cuatro signos de la inflamación fueron descritos por el médico romano Aulus Cornelius Celsus *circa* año 30 a.C. En 1870, el médico alemán Rudolf Virchow añadió otro signo de la inflamación aguda: *functio laesa* (pérdida de función), pero no es considerado signo cardinal debido a que algunas reacciones inflamatorias agudas no provocan la pérdida de la función de la zona inflamada. Los signos cardinales de la inflamación pueden ser observados con claridad cuando aparecen en la piel o en las mucosas, pero no ocurre lo mismo en los tejidos (u órganos) internos. Por ejemplo, el dolor solamente se ma-

nifiesta donde existen las terminales nerviosas apropiadas para la conducción del estímulo doloroso; en enfermedades como la neumonía o la inflamación aguda del pulmón, no producen dolor, a menos que la inflamación incluya a la pleura parietal, cuyas terminales nerviosas lo transmiten.

El proceso de inflamación aguda es iniciado por las células dañadas de los tejidos y por las células del sistema inmune (SI) innato residentes en ese lugar. Cuando las células del SI son activadas directamente por el estímulo dañino o por productos liberados de las células rotas, secretan rápidamente diversos compuestos (mediadores) responsables de la respuesta inflamatoria (tabla 1). La vasodilatación y el aumento concomitante del flujo sanguíneo causan el rubor y el calor. El incremento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos causa la salida de plasma y de proteínas desde los capilares hacia los tejidos, ocasionando el edema. Algunos de los mediadores liberados (como la bradicinina) producen un incremento en la sensibilidad al dolor, alertando al sistema nervioso acerca del daño producido. Los mediadores inflamatorios inducen cambios en la superficie de las células endoteliales de los vasos sanguíneos, que permiten la migración de leucocitos (en su mayoría neutrófilos), desde la sangre hacia los tejidos.

Además de los mediadores derivados de las células del SI, algunas cascadas bioquímicas constituidas por proteínas plasmáticas, actúan para iniciar y sostener la inflamación. Por ejemplo, la cascada del complemento activada por infecciones bacterianas, y los sistemas de coagulación y fibrinólisis, son participantes activos de los procesos inflamatorios en donde existe ruptura de capilares.

Células que desencadenan las reacciones inflamatorias agudas

Las células del sistema inmune innato que producen mediadores de la inflamación son principalmente los macrófagos y las células cebadas.² Los macrófagos tisulares proceden de monocitos circulantes y pueden adoptar funciones relativamente específicas (p. ej., células hepáticas de Küpfer, macrófagos alveolares, microglía en el sistema

Tabla I.

Nombre Genérico	Ejemplo Particular	Fuente principal	Acciones
Sistema de cininas	Bradicinina	Precursores en el plasma	Vasodilatación, incremento en la permeabilidad vascular, dolor.
Sistema del complemento	Factor C3	Precursores en el plasma	Se rompe para producir C3a y C3b. C3a activa la liberación de histamina por las células cebadas y C3b se une a las paredes bacterianas actuando como una opsonina, favoreciendo la fagocitosis mediada por macrófagos.
Sistema del complemento	Factor C5a	Precursores en el plasma	Estimula la liberación de histamina por las células cebadas, induciendo vasodilatación.
Hígado	Factor XII	Precursores en el plasma	Es activado por colágena, plaquetas o membranas basales por medio de un cambio conformacional. Una vez activo, desencadena el sistema de cininas, el de fibrinólisis y el de coagulación.
Sistema del complemento	Complejo de ataque de membrana	Precursores en el plasma	Está formado por las proteínas C5b, C6, C7, C8 y C9. Se inserta en paredes bacterianas causando la lisis.
Sistema de fibrinólisis	Plasmina	Precursores en el plasma	Rompe los coágulos de fibrina, hidroliza al factor C3 y activa al factor XII.
Sistema de coagulación	Trombina	Precursores en el plasma	Produce fibrina insoluble para formar el coágulo sanguíneo. Activa a las células cebadas.
Enzimas granulares	Triptasa	Células cebadas y granulocitos	Hidrolizan distintas sustancias para producir otros mediadores inflamatorios. Hidrolizan proteínas bacterianas.
Aminas vasoactivas	Histamina	Células cebadas, basófilos, plaquetas	Causa vasodilatación y aumento en permeabilidad vascular.
Citocinas	Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α)	Células cebadas, macrófagos	Causa vasodilatación y aumento en la expresión de proteínas de adhesión en las células endoteliales.
Citocinas	Interferón γ (IFN γ)	Linfocitos T y células NK	Tiene actividad antiviral, antitumoral e inmunomoduladora. Participa en la inflamación crónica.
Quimiocinas	IL-8	Macrófagos y células cebadas	Citocina quimiotáctica que atrae a los neutrófilos al sitio de la inflamación.
Gases solubles	Oxido Nítrico	Células endoteliales, macrófagos, glía	Produce vasodilatación, relaja el músculo liso, inhibe la agregación plaquetaria.
Derivados del ácido araquidónico	Prostaglandinas	Células cebadas	Son producidas por la acción de las ciclooxigenasas (COX) 1 y 2. Ocasionan vasodilatación, fiebre y dolor.
Derivados del ácido araquidónico	Leucotrienos	Células cebadas	Son producidas por la acción de la enzima lipooxigenasa (LOX). Inducen vasodilatación, edema y dolor.
Derivados del ácido araquidónico	Tromboxanos	Células cebadas	Son producidas por la acción de la tromboxano sintasa (TXA) sobre la prostaglandina H ₂ (PGH ₂). Ocasionan vasodilatación, producción de óxido nítrico.
Factores angiogénicos	Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)	Células cebadas	Produce cambios en la permeabilidad vascular y proliferación de las células endoteliales.



nervioso central). En la inflamación aguda, los macrófagos son activados directamente por los productos de las células rotas o por componentes de los microorganismos que penetran con la herida o con infecciones, como el ATP, el óxido nítrico o los lipopolisacáridos bacterianos. En la inflamación crónica, los macrófagos tisulares pueden ser activados por mecanismos inmunológicos (interferón γ secretado por linfocitos T activados antigénicamente) y por mecanismos no inmunológicos, como proteínas de matriz extracelular y partículas externas. Los macrófagos activados aumentan su tamaño, aumentan su capacidad fagocítica y secretan una gran variedad de mediadores. Los mediadores de la inflamación secretados por los macrófagos incluyen proteasas, especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, factores de coagulación, derivados del ácido araquidónico y citocinas. También secretan colagenasas que participan en la remodelación tisular, factores angiogénicos y factores de crecimiento profibrinogénicos, como el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento transformante β (TGF β) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).

Las células cebadas, por su parte, provienen de la médula ósea, de donde salen a la circulación como precursores inmaduros. Migran hacia todos los sitios vascularizados del cuerpo, se ubican en la periferia de los vasos sanguíneos y cerca de las terminales nerviosas, completando su diferenciación bajo la influencia de mediadores, hormonas y neurotransmisores producidos localmente. Se caracterizan por tener un citoplasma lleno de vesículas secretoras denominadas gránulos, que contienen: histamina, serotonina, proteasas, hexosaminidasas, proteoglucanos y algunas citocinas pre-sintetizadas, como el factor de necrosis tumoral (TNF- α) (Figura 1).³ Al ser estimuladas por diversos agentes, secretan los mediadores preformados en un proceso denominado desgranulación. La liberación de esas sustancias está acompañada de la síntesis *de novo* de citocinas y de derivados del ácido araquidónico. Poseen receptores de alta afinidad para la inmunoglobulina E (IgE, los receptores Fc ϵ RI) y el entrecruzamiento del receptor desencadena una producción y liberación marcada de mediadores inflamatorios. Las células cebadas son las responsables de iniciar las

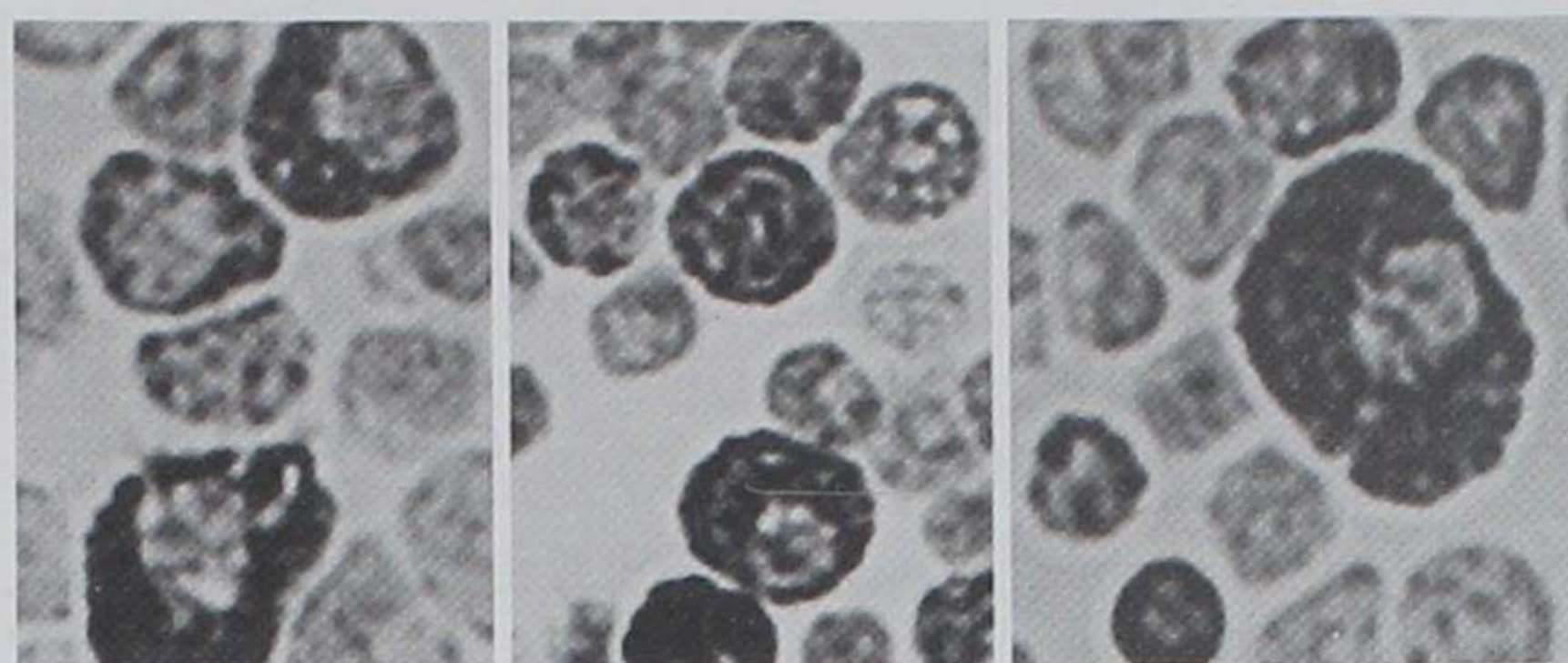


Figura 1. Microfotografías (60X) de un cultivo de células cebadas murinas derivadas de médula ósea. Pueden ser apreciados los numerosos gránulos secretores que existen en el citoplasma de este tipo celular.

reacciones de hipersensibilidad tipo I, mejor conocidas como reacciones alérgicas, pero también son importantes en la inmunidad innata contra bacterias, controlan la permeabilidad vascular y modulan el funcionamiento de diversas sinapsis periféricas. En nuestro laboratorio hemos desarrollado investigaciones que indican que las células cebadas son capaces de secretar de manera diferencial múltiples citocinas y factores angiogénicos, dependiendo del grado de ocupación del receptor Fc ϵ RI.⁴ Quimiocinas como CCL2, CCL3, CCL4 son producidas cuando apenas han sido formados algunos agregados del receptor en la membrana plasmática, mientras que citocinas reguladoras como las interleucinas 3 ó 2 (IL-3 o IL-2) son producidas cuando la intensidad de la señal es lo suficientemente alta como para inducir la desgranulación y producir los síntomas de las alergias.⁵ Esto indica que la inflamación puede ser producida mucho antes de que sean observados signos de las reacciones de hipersensibilidad tipo I.

Como ya mencionamos, las células cebadas están adosadas a la pared de los vasos sanguíneos y cerca de las terminales nerviosas periféricas. Esta localización particular permite que los mediadores liberados en el proceso de desgranulación o las citocinas sintetizadas ante el daño tisular, actúen rápidamente sobre receptores del endotelio vascular y también sobre las terminales nerviosas, iniciando el proceso de recepción química de estímulos dolorosos. Los mediadores secretados actúan sobre receptores específicos ubicados en las neuronas aferentes, activando cascadas de señalización intracelu-

lar que transmitirán el mensaje de daño en los tejidos y será interpretado como dolor.

Las células cebadas tienen, a su vez, receptores para múltiples neurotransmisores, neuropéptidos y neuromoduladores secretados en las terminales nerviosas. Los receptores para este tipo de compuestos están acoplados a la desgranulación, la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos y a la liberación de citocinas inflamatorias. De este modo, diversos estímulos que desencadenan, por ejemplo, la liberación de sustancia P o acetilcolina de las terminales nerviosas, producen un tipo de inflamación llamada neurogénica, donde son liberados múltiples mediadores, son reclutadas células del sistema inmune y es remodelado el tejido sin que haya existido una lesión real en el tejido inflamado.

Cambios vasculares durante la inflamación aguda

Los mediadores producidos en la inflamación aguda ocasionan cambios importantes en la estructura y función de los vasos sanguíneos. Los principales cambios hemodinámicos en las regiones inflamadas incluyen: (1) la vasodilatación arteriolar y (2) un incremento en la permeabilidad microvascular. La vasodilatación arteriolar resulta en un incremento de flujo sanguíneo local y el incremento en la permeabilidad causa que el plasma salga desde el interior de los vasos sanguíneos hasta los tejidos. Al disminuir la cantidad de líquido en los capilares, la concentración de células sanguíneas aumenta localmente, provocando un fenómeno denominado estasis vascular.⁷

La estasis vascular ocasiona que los leucocitos se muevan lentamente, se desplacen desde el centro de flujo hacia las paredes del vaso (fenómeno conocido como marginación) e interaccionen con las células endoteliales. Debido a que los mediadores inflamatorios alteran las uniones existentes entre las células que conforman las paredes de los vasos capilares, permite la entrada de leucocitos circulantes en la sangre hacia el tejido inflamado, en un proceso denominado extravasación. Para analizar mejor este fenómeno, lo dividiremos en tres etapas:

1. Localización y reclutamiento de los leucocitos al endotelio de los vasos que están siendo afectados por la inflamación. Esta etapa consiste en el anclaje de los leucocitos circulantes al endotelio de los vasos de la zona inflamada. Está encaminada a lograr que los leucocitos que se mueven rápidamente a través de los vasos sanguíneos se detengan en el sitio inflamado. Este reclutamiento debe ser efectivo, ya que miles de células circulan cada minuto por los capilares y no se adhieren al endotelio a menos que las células endoteliales expresen moléculas de adhesión en su membrana plasmática; y debe ser específico, porque solamente deben reclutarse a los leucocitos involucrados en la defensa contra bacterias y en la reparación del daño tisular. Distintos estudios llevados a cabo con la ayuda de preparaciones *in vivo* e *in vitro*, han demostrado que los leucocitos pueden unirse y “rodar” sobre la superficie de las células endoteliales. Las interacciones adhesivas entre éstas y los leucocitos en el proceso de “rodamiento” pueden involucrar a: los neutrófilos, los linfocitos, monocitos, basófilos o eosinófilos, dependiendo de la reacción inflamatoria específica y el tejido donde es llevada a cabo. Estas interacciones tempranas están mediadas por las selectinas y sus ligandos.⁸ La expresión de las selectinas está controlada por los mediadores inflamatorios.

Las selectinas contienen: (1) un dominio amino terminal localizado extracelularmente, que puede unir carbohidratos y es homólogo al de las lectinas; (2) un dominio parecido al del factor de crecimiento epidérmico; (3) varios dominios reguladores y, (4) un dominio lipofílico transmembranal. Las células endoteliales expresan a las selectinas P y E, mientras que la selectina L se expresa en casi todas las células linfoides. De manera particular, la selectina P es almacenada en las células endoteliales en gránulos citoplasmáticos llamados cuerpos de Weibel-Palade. Cuando las células endoteliales son expuestas a los mediadores inflamatorios [p. ej. trombina, histamina o el factor activador de plaquetas (PAF)], la selectina P se desplaza hacia la membrana de la célula endotelial, donde atrapa a los leucocitos marginados al interaccionar con moléculas de carbohidratos especialmente ricas en ácido siálico, que están en la superficie de los leucocitos. Esta interacción momentánea y de baja afinidad marca el inicio

del proceso de rodamiento. La importancia de las selectinas en los procesos de rodamiento de los leucocitos y en la inflamación ha quedado clara con la obtención de ratones *knock-out* carentes de las selectinas E, P y L, por separado o en su conjunto. En esos animales, las respuestas inflamatorias y de extravasación son prácticamente inexistentes. Las uniones de baja afinidad mediadas por las selectinas, preparan el camino para las interacciones adhesivas de alta afinidad dependientes de la integrina β y de otras moléculas de la familia de las inmunoglobulinas, que serán producidas posteriormente, sólo cuando existan mayores cantidades de mediadores inflamatorios. El $\text{TNF-}\alpha$ y la $\text{IL-1}\beta$ incrementan la expresión de la molécula de adhesión molecular ICAM-1 y de la molécula de adhesión vascular VCAM-1. ICAM-1 promoverá el reclutamiento de una gran variedad de células adherentes y VCAM reclutará linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos. ICAM-1 se une a las integrinas β_2 , que son estructuras heterodiméricas con distintas cadenas alfa (CD11a, CD11b, CD11c, CD11d) y una cadena β común (CD18). VCAM-1, por su parte, se une a las integrinas β_1 . Las uniones mediadas por integrinas son de alta afinidad y muy marcada estabilidad. Los leucocitos dejan de rodar sobre las células endoteliales y se fijan fuertemente a ellas. Cuando las células endoteliales son activadas por el $\text{TNF-}\alpha$ o la $\text{IL-1}\beta$, es inducida en pocas horas la expresión de la selectina E. Al igual que la selectina P, la selectina E interacciona con proteínas modificadas con ácido siálico, participa en el inicio del rodamiento, pero también tiene un papel fundamental en el siguiente paso: en colaboración con las interacciones fuertes mediadas por las integrinas, y con la participación de las quimiocinas producidas en el sitio de la inflamación, la selectina E participa en el movimiento a través de las uniones entre células endoteliales, proceso conocido como diapédesis.

2. La migración a través del endotelio, o transmigración, a través del proceso de diapédesis. Esta etapa de la extravasación consiste en el paso de los leucocitos reclutados en las paredes de los vasos hacia el tejido inflamado, a través de las uniones célula-célula del endotelio vascular. Además de las uniones mediadas por integrinas y selectinas, gran variedad de mediadores solubles pueden colaborar para dar mayor

fuerza motriz a este paso. Los leucocitos unidos al endotelio migran hacia afuera extendiendo pseudópodos entre las uniones intercelulares. Diversas proteasas secretadas en el proceso inflamatorio, como: elastasa, catepsina G, proteinasa 3 y metaloproteasas, digieren proteínas de soporte del endotelio y diversos factores quimiotácticos derivados de bacterias (péptidos N-formilados), péptidos derivados del complemento (p. ej. C5a), lípidos quimiotácticos derivados de membrana (p. ej. PAF) y quimiocinas (p. ej. IL-8, CCL2) activan a los leucocitos para reorganizar su citoesqueleto, desplazarse y atravesar las uniones de las células del endotelio. Los mecanismos de transducción de señales involucrados en esa migración han sido estudiados durante los últimos años y ha sido encontrado que los receptores acoplados a proteínas G juegan un papel fundamental en el proceso.

3. El movimiento de leucocitos a través de los tejidos hasta llegar al sitio de mayor daño tisular. Esta etapa de la extravasación consiste en la llegada de los leucocitos desde los vasos sanguíneos al sitio de la inflamación por un proceso llamado quimiotaxis. También involucra combatir a los agentes dañinos mediante la secreción de sustancias microbicidas y la fagocitosis de partículas extrañas. El gradiente de quimiocinas producidas por las células del sistema inmune y por las células dañadas, activa a receptores específicos en la membrana de los leucocitos y los lleva a migrar hacia los tejidos dañados. Una vez activados, especialmente los neutrófilos y los fagocitos mononucleares, secretan péptidos antimicrobianos como: defensinas, serprocidinas, enzimas líticas, la proteína bactericida de incremento en permeabilidad (BPI) y la proteína antimicrobiana catiónica (CAP37). La secreción de esos productos va acompañada de la producción de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, y la producción de derivados del ácido araquidónico (leucotrienos y prostaglandinas).⁹ La fagocitosis, por su lado, consiste en el reconocimiento y unión de las partículas extrañas, su internalización en vesículas especializadas y su degradación en el interior de las células fagocíticas. El fenómeno se ve favorecido cuando las partículas (p. ej. bacterias) están recubiertas de opsoninas que, a su vez, funcionan como ligandos de receptores en la superficie de los leucocitos. Las opsoninas



más importantes son los fragmentos F_c de los anticuerpos y los fragmentos $C3b$ e $iC3b$, derivados de la cascada del complemento. Cuando las bacterias están cubiertas con anticuerpos, son capaces de activar a los receptores $FC\gamma RI$, $FC\gamma RII$, $FC\gamma RIIB$ y otros presentes en la superficie de los leucocitos, desencadenando la fagocitosis, además de la liberación de más mediadores de la inflamación.

Control negativo de la inflamación aguda

La respuesta inflamatoria aguda requiere de una estimulación constante para sostenerse. Los mediadores inflamatorios tienen vidas medias cortas y son degradados rápidamente en los tejidos. De esa manera, la inflamación cesa una vez que el estímulo ha sido removido. Sin embargo, el proceso de resolución de la inflamación no ocurre solamente por la carencia de un estímulo inflamatorio: es un proceso activo que es desencadenado de manera coordinada al inicio de la inflamación aguda y está basado en la producción de sustancias con actividades antiinflamatorias, por las mismas células que iniciaron la inflamación. Las principales familias de mediadores antiinflamatorios son: las interleucinas tardías (p. ej. $IL-10$, $TGF\beta$), las lipoxinas, las resolvinas y las protectinas.

La $IL-10$ y el $TGF\beta$ son dos citocinas producidas en las fases finales de la inflamación aguda. Su principal actividad biológica es el control negativo de varias funciones de los leucocitos. El $TGF\beta$, por ejemplo, produce apoptosis de diversas estirpes de células del sistema inmune, y modifica la diferenciación de los linfocitos, induciendo un estado particular (anergia) caracterizado por la ausencia de respuesta a los diferentes antígenos. Las lipoxinas son derivados del ácido araquidónico que poseen actividades antiedematogénicas (resuelven el edema causado por la inflamación). Son estimuladoras potentes de la actividad fagocítica de los macrófagos y ayudan a remover los restos celulares de los tejidos inflamados. Detienen el reclutamiento celular, reducen la formación de nuevos vasos sanguíneos, disminuyen la presión intraocular y pueden, en general, disminuir los efectos de la inflamación aguda. Las

resolvinas son derivados del ácido eicosapentanoico (20:5), un ácido graso esencial omega 3 presente en diversos alimentos. Las resolvinas reducen la infiltración de células polimorfonucleares en lesiones de la piel y mejoran la sintomatología de padecimientos asociados a la inflamación, como la periodontitis y la colitis alérgica. Las protectinas son derivados oxigenados del ácido docosahexanoico (22:6), y son capaces de disminuir el infiltrado celular y el edema en modelos animales de inflamación. Reducen la remodelación pulmonar en el asma, aceleran la recuperación después de la peritonitis y tienen la capacidad de disminuir la secreción de mediadores inflamatorios en leucocitos activados.

Los mediadores antiinflamatorios actúan en coordinación con otros sistemas de reparación tisular.⁶ Tienen acciones coordinadas con hormonas que inducen proliferación celular para regenerar las zonas dañadas y constituyen, además, una área de investigación de gran actividad en la farmacología actual.

Inflamación crónica

La inflamación crónica y los procesos de reparación están, al igual que las respuestas de inflamación aguda, regulados por mecanismos complejos. Por definición, la inflamación crónica connota un proceso que dura semanas, meses y, a veces, hasta años. La inflamación crónica está caracterizada por el reclutamiento de células mononucleares, (incluyendo linfocitos, monocitos y células plasmáticas) al sitio de la lesión inicial. Sin embargo, en estos procesos inflamatorios observamos la formación de nuevos vasos capilares (angiogénesis) y un incremento en la producción de moléculas de matriz extracelular. Reemplazar el tejido dañado por nuevos vasos sanguíneos y depositar proteínas de matriz extracelular constituyen dos aspectos fundamentales de la inflamación crónica y, simultáneamente, forman parte del proceso de cicatrización y reparación de los tejidos dañados. El reclutamiento de una variedad tan grande de células es llevado a cabo gracias a la interacción compleja de citocinas, quimiocinas y

productos de las células dañadas.¹⁰ Hemos realizado avances importantes en los últimos años para entender el proceso de inflamación crónica y los mecanismos que la desencadenan, mantienen y pudieran frenarla.

La inflamación crónica puede ser causada por alguna infección persistente con una gran variedad de microorganismos (p. ej., *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*). En contraste con organismos altamente virulentos que desencadenan infecciones agudas (p. ej., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), los organismos que inducen una inflamación crónica exhiben típicamente una baja toxicidad intrínseca, el sistema inmune los elimina muy lentamente y provocan reacciones de hipersensibilidad retardada. La inflamación crónica también es desencadenada por exposición prolongada a partículas extrañas e insolubles (como polvo de carbón y sílica). La iniciación de otros procesos inflamatorios crónicos como la aterosclerosis y las enfermedades autoinmunes (p. ej., lupus eritematoso o artritis reumatoide) es un fenómeno donde todavía falta mucho por descubrir, pero es claro que una gran variedad de factores ambientales (como la dieta en la aterosclerosis) y factores genéticos (como el complejo HLA para la artritis reumatoide) son importantes. Las características de una respuesta inflamatoria dependen de la localización de la lesión y del tipo de agente que causó el daño. La inflamación crónica está marcada generalmente por una morfología relativamente específica (p. ej. la formación de un granuloma en la tuberculosis, infiltración de eosinófilos en infecciones parasitarias) y por la coexistencia de la reparación del tejido (p. ej., angiogénesis y la producción de matriz extracelular).

Aunque los macrófagos juegan un papel central en todas las facetas de la inflamación crónica, otros tipos celulares también son importantes. Los linfocitos T y B son reclutados al sitio de la inflamación. Los linfocitos T pro-

ducen interferón gama (IFN γ), el cual activa a los macrófagos. Los linfocitos activados producen una gran cantidad de citocinas, involucradas en la proliferación y diferenciación de células T (p. ej., IL-2) y en la regulación inmunológica (p. ej., IL-5). Los eosinófilos y las células cebadas participan también en la inflamación crónica. Los eosinófilos son células características en las reacciones inflamatorias alérgicas y en las infecciones parasitarias. La citocina CCL11 secretada por las células cebadas activa a los eosinófilos para que produzcan varias proteínas que ayudarán a eliminar a los parásitos, pero también pueden provocar daño tisular, como la fibrosis pulmonar. El asma, por ejemplo, es un padecimiento asociado a un estado de inflamación crónica del pulmón, que afecta a muchas personas en el mundo. El estado inflamatorio está caracterizado por la presencia de linfocitos, eosinófilos y células cebadas activadas. Además de la presencia de numerosas células inflamatorias, todo el tejido pulmonar exhibe niveles variables de cambios estructurales que, en conjunto, reciben el nombre de "remodelación de las vías aéreas". Las características de esta remodelación incluyen metaplasia de las células epiteliales de la mucosa, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso, fibrosis subepitelial y angiogénesis activa. Estudios de la función pulmonar realizados en pacientes adultos con asma muestran que, conforme se sostiene la inflamación crónica, disminuye el volumen de aire capaz de fluir por los pulmones. En la actualidad, no existen marcadores moleculares que nos permitan saber qué pacientes desarrollarán inflamación crónica del pulmón y qué pacientes serán capaces de resolver la inflamación aguda producida por algún irritante o algún alérgeno particular. Al igual que en el asma, las consecuencias de la inflamación crónica son el lento deterioro de las estructuras que forman los tejidos y la pérdida de función de los órganos afectados (articulaciones, pulmones, etc.).

Enfermedades asociadas a estados alterados de la inflamación

Las anormalidades en el proceso inflamatorio comprenden un grupo grande de padecimientos. Distintos defectos en las reacciones inflamatorias dependientes del sistema inmune son responsables de las alergias, la colitis y la artritis reumatoide. Por otro lado, defectos en las reacciones inflamatorias que involucran tanto células del sistema inmune como células residentes en los tejidos incluyen al cáncer, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares isquémicas.

Finalmente, los mediadores inflamatorios solubles y difusibles, como las interleucinas, pueden ser producidos en cadena y aumentar su concentración sistémica después de algún proceso inflamatorio. Conocemos con el nombre de inflamación sistémica a un síndrome caracterizado por una producción alta y/o descontrolada de mediadores inflamatorios que puede ser detectado en todo el organismo. Aunque los procesos inflamatorios son idénticos a los de la inflamación aguda y crónica, la inflamación sistémica no está confinada a ningún órgano en particular, sino que afecta a todos los endotelios vasculares y a todos los órganos. De esta forma, el umbral de respuesta ante un daño tisular está disminuido en pacientes con inflamación sistémica y puede generar reacciones inflamatorias muy intensas a estímulos que, en circunstancias normales, serían inocuos. Las consecuencias de la inflamación sistémica son variables y aún no tenemos idea de todos los mecanismos de remodelación tisular llevados a cabo en el organismo completo, por ejemplo, un aumento en los niveles sistémicos de citocinas pro-inflamatorias como el TNF- α , IL-6 e IL-8 ha sido asociado con la obesidad y, en distintos estudios clínicos, ha sido demostrado que la inflamación sistémica está asociada a la resistencia a la insulina y a la

ateroesclerosis. La investigación de diversas enfermedades crónico-degenerativas deberá, en un futuro, considerar al sistema inmunológico como un participante activo detrás de cada padecimiento, y ser tomado en cuenta para el diseño de estrategias terapéuticas verdaderamente eficientes.

REFERENCIAS

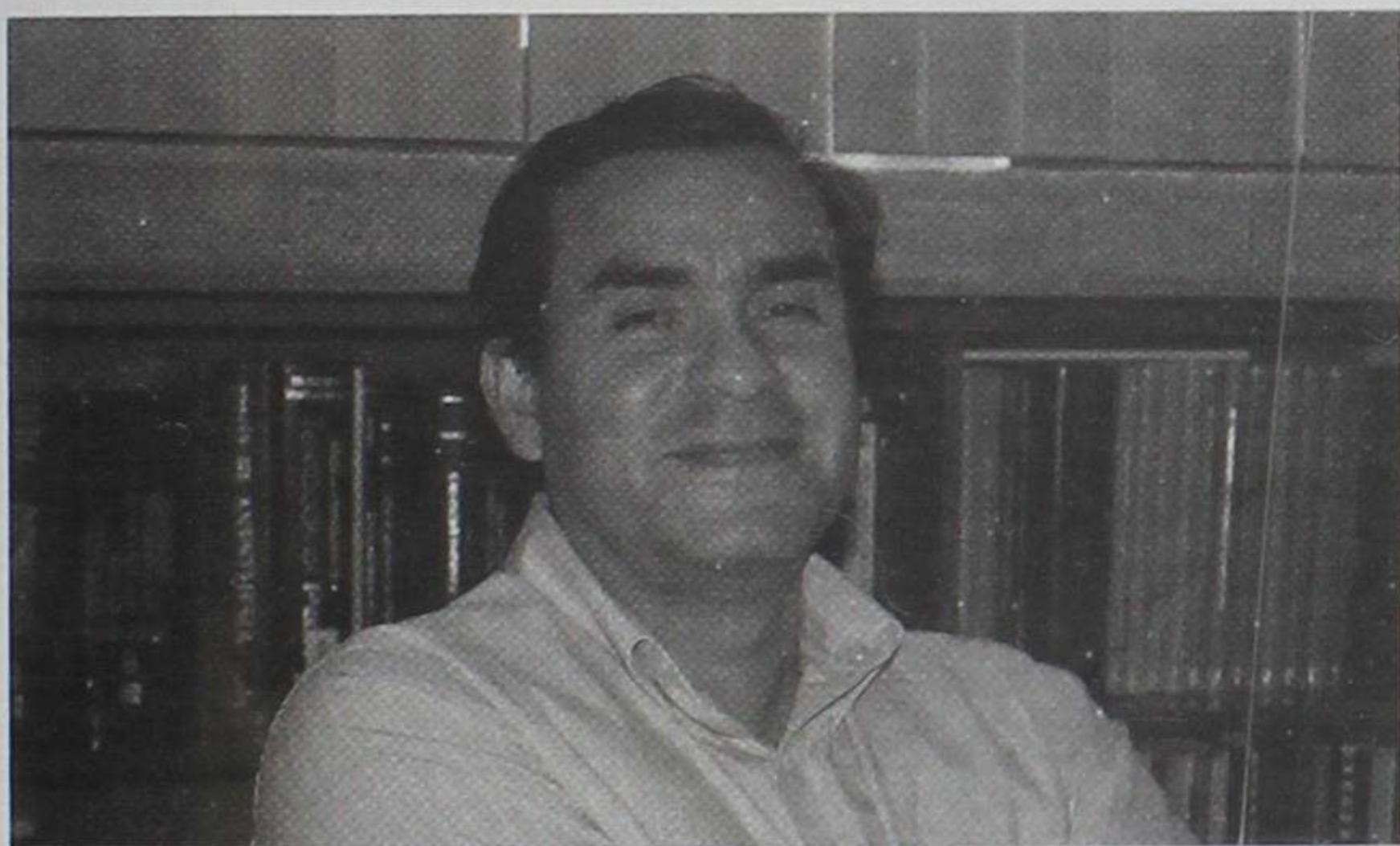
1. A. Abbas y A. Lichtman, *Cellular and Molecular Immunology* (Philadelphia, Elsevier-Saunders, 2005).
2. D. Broide, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **121**, 560 (2007).
3. C. González-Espinosa, *Avance y Perspectiva*, **22**, 257 (2003).
4. C. González-Espinosa, *et al.*, *J. Exp. Med.*, **197**, 1453 (2003).
5. G. Gómez, *et al.*, *J. Immunol.*, **175**, 7602 (2005).
6. C. González-Espinosa, *et al.*, *Signal Transduction*, **7**, 402 (2007).
7. M. Lichtman, *et al.*, en *Hematology* (Nueva York, Mc Graw-Hill Medical, 2006).
8. C. Nathan, *Nature*, **240**, 19 (2002).
9. H. Qutayba y M. Tulic, *Ann. Rev. Physiol.*, **71**, 489 (2009).
10. C. Serhan, *Annu. Rev. Immunol.*, **25**, 10 (2007).



Termorreceptores en el dolor

Vinicio Granados Soto y Héctor I. Rocha González

La función del dolor agudo es alertar al organismo a estímulos potencialmente peligrosos. Esta señal de aviso de dolor es más evidente en lo que concierne a la piel. El dolor cutáneo agudo inicia el reflejo del retiro o una reacción de lucha, es decir una respuesta protectora para evitar la exposición al estímulo nocivo y terminar el dolor.¹ Bajo ciertas condiciones, el dolor o la amenaza de dolor activan una conducta generalizada de alerta, acompañada de una respuesta endocrina (secreción de corticosterona) y activación del sistema nervioso simpático (aumento en presión sanguínea y frecuencia cardíaca), las cuales en conjunto con una analgesia transitoria, mejoran el repertorio conductual y permiten evadir exitosamente situaciones que pueden dañar seriamente al tejido.



El Dr. Vinicio Granados Soto es investigador titular del Departamento de Farmacobiología del Cinvestav, vgranados@prodigy.net.mx

Detección del dolor

El dolor se detecta mediante neuronas especializadas conocidas como fibras aferentes primarias, las cuales son capaces de extraer la información que proviene tanto del medio externo como del interno en forma de estímulos nocivos como: punción, presión, temperatura, etc. En particular, la detección de la temperatura es un proceso finamente sintonizado en el sistema sensorial de los mamíferos. Este proceso se realiza por el sistema sensorial mediante una serie de proteínas de membrana presentes en las fibras aferentes primarias llamadas TRVP o receptores de potencial transitorio. El nombre hace referencia a un receptor capaz de modificar la permeabilidad de la membrana celular de manera transitoria y al hecho de que se activa por compuestos vanilloides como la capsaicina, sustancia presente en el chile y que le da la característica de picoso.

La temperatura normal de la piel es de alrededor de 32°C. Temperaturas entre 32°C y 41°C son percibidas como tibias, mientras que temperaturas mayores de 42°C son dolorosas.

Chile y detección del calor

Los efectos conductuales del chile (ardor, dolor, vasodilatación, salivación) y por ende de la capsaicina en el ser humano puede describirlos cualquier mexicano desde edad temprana. Sin embargo, el estudio de sus efectos moleculares apenas fue conocido recientemente. Desde finales de los ochenta existía evidencia

Héctor I. Rocha González es estudiante de doctorado del mismo departamento, hector.isaac@gmail.com

acumulada acerca de un receptor a capsaicina. En 1990, mediante estudios de fijación de voltaje, se identificó un canal catiónico que unía a capsaicina.² Después se describió un canal catiónico no-selectivo en neuronas del ganglio de raíz dorsal de ratas.³ La activación del canal producía la entrada de iones calcio y sodio en la neurona aferente primaria. Este canal se denominó receptor vanilloide o VR por *vanilloid receptor*. En 1997 el grupo de David Julius⁴ en San Francisco clonó el VR1 y mediante una serie de experimentos muy elegantes demostró en ovocitos de rana –transfectados con el receptor clonado– que la administración de capsaicina promovía la apertura del canal permitiendo la entrada de calcio a la célula. La administración de un extracto de chile habanero (figura 1), pero no de chile poblano, tuvo el mismo efecto que la capsaicina. En el mismo estudio, los autores indicaron que el canal también era capaz de detectar el medio ácido y todavía más interesante, el canal era capaz de censar la temperatura nociva ($> 42^{\circ}\text{C}$). El mismo grupo demostró que este canal se localizaba únicamente en neuronas sensoriales nociceptivas, las células de nuestro organismo que perciben el dolor. En estas neuronas, el canal podía ser activado a temperatura ambiente en presencia de ácido por lo que fue propuesto como un integrador molecular de estímulos químicos y físicos. Si el canal era un sensor de temperatura, entonces un ratón *knock-out* que no expresara la proteína de este canal debería ser insensible a la estimulación térmica nociva. En 2001, el grupo de Julius publicó⁵ que los ratones que no expresaban el canal VR1 toleraban por más tiempo el dolor por estímulos térmicos nocivos y bebían más agua con capsaicina que sus contrapartes silvestres. El hecho de que otras sustancias, como la anandamida y productos de la lipooxigenasa, como el ácido 12-hidroperoxi-eicosatetraenoico (12S-HPETE) también activen al VR1 ha confirmado la propuesta original de que este receptor juega un papel como integrador de diversos estímulos dolorosos en el sistema sensorial.

En 1999, el mismo grupo de San Francisco⁶ mediante la búsqueda en el *GenBank* de una proteína parecida al VR1 encontró una proteína que llamó “VR1-like”. Cuando esta proteína se expresaba en ovocitos de rana, era insensible a capsaicina y ácido, pero se abría para permitir la entrada a iones calcio y sodio a una temperatura en extremo dañina para el organismo

($> 53^{\circ}\text{C}$). Se halló que esta proteína se expresaba en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal y en el asta dorsal de la medula espinal. Curiosamente también se encontró en cerebro, bazo, pulmón e intestino delgado sugiriendo que este canal podría ser activado por estímulos diferentes al calor nocivo extremo. La nomenclatura de los canales VR1 y VR1-L cambió a TRPV1 y TRPV2, respectivamente.

El descubrimiento de los canales TRPV1 y TRPV2 promovió fuertemente la investigación de este tema. En 2002, dos grupos independientes⁷ identificaron simultáneamente al canal TRPV3. Éste se expresa en neuronas que detectan estímulos dolorosos y se activa en el rango de temperaturas de 33 a 39°C, que son percibidas como “tibias”. Después se describió otro miembro de la misma familia, el canal TRPV4, capaz de censar dolor y estímulos hipotónicos.⁸ Dado que la proteína se encontró de manera destacada en el hipotálamo, puede pensarse que este canal podría participar en la termorregulación en este sitio.⁹ Más recientemente se describió que el TRPV4 se activa en el rango de 27 a 34°C. Los canales TRPV5 y TRPV6 no están en el sistema nervioso central y no son activados por temperatura.

Detección del frío

Desde la antigüedad se conoce que algunas plantas, como menta, geranio y eucalipto, producen una sensación de frescura. Además, desde la época de Galeno sabían que el enfriamiento moderado del área lesionada aliviaba el dolor. El mentol y el aceite de menta siguen siendo utilizados como remedios analgésicos hasta nuestros días. Recientemente se obtuvo evidencia del receptor responsable en nuestro cuerpo de detectar la sensación de frescura producida por la menta, el eucalipto y temperaturas “frescas” (18 a 25°C). El receptor que detecta estos estímulos es un canal de la familia de los TRP llamado TRPM8. Estos canales están específicamente en neuronas no nociceptivas (que sólo detectan frío inocuo, 18 a 25°C) y nociceptivas (que detectan frío que produce dolor, 10 a 15°C) de nuestro sistema sensorial. Los investigadores se plantearon que si este canal era el detector de frío moderado (temperaturas “frescas”) de nuestro organismo, los ratones deficientes de dicho canal no



Figura 1. El chile habanero (*Capsicum chinense*) es cultivado principalmente en Yucatán y ampliamente conocido por su gran picor. Sin embargo, también puede emplearse para elaborar cosméticos, pomadas "calientes" y gas lacrimógeno entre otros.

deberían percibir el frío moderado. En 2007 se realizó la comprobación en neuronas provenientes de ratones *knock-out* para el receptor TRPM8. Dichas neuronas no eran activadas en presencia de mentol o frío moderado (18 a 25°C). Además, los ratones deficientes de la proteína TRPM8¹⁰ no fueron capaces de detectar el frío moderado, mientras que sus contrapartes silvestres sí lo hicieron. Recientemente se demostró que estos receptores son modulados también por el pH extracelular.

La detección del frío percibido como doloroso (< 11°C) también ocurre a través de un canal de la familia TRP, el TRPA1. Este canal fue clonado en 2003. Éste era expresado únicamente en neuronas del ganglio de la raíz dorsal donde co-localiza con el canal TRPV1, el canal que detecta calor doloroso, sugiriendo un papel importante en la detección de estímulos dolorosos. En células aisladas –transfectadas con el DNA que codifica para esta proteína– el canal se abría en un rango de temperatura que va de los 0 a los 11°C. Al igual que para otros canales TRP, el TRPA1 era activado por diversas sustancias irritantes de origen natural tales como: rábano, mostaza, ajo, canela, mariguana y gas lacrimógeno. El papel de este receptor en el dolor fue demostrado en ratones deficientes de TRPA1. Las neuronas sensoriales obtenidas de dichos ratones no eran activadas por formaldehído y los ratones no eran capaces de percibir el estímulo doloroso inducido por formaldehído, en contraste a sus contrapartes silvestres.¹¹

Hasta la fecha no se conocen otros detectores de temperaturas frías, en el rango de temperaturas bajo cero, pero es muy probable que sean identificados en un futuro cercano.

Perspectivas y conclusiones

Recientemente se ha develado el misterio acerca de cómo los estímulos físicos, como la temperatura, activan nuestro sistema sensorial para producir un rango de sensaciones que van desde el frío nocivo (10°C) al calor extremo (> 53°C). Sin embargo, aun desconocemos la proteína o proteínas que detectan el frío extremo (< 0°C).

El número de publicaciones donde es abordado el tema de los receptores TRP ha aumentado de manera importante en los últimos años. La idea es desarrollar analgésicos con un mecanismo de acción diferente al de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o la activación de receptores opioides, pero que sea selectivo para neuronas sensoriales. Particularmente el desarrollo de antagonistas del receptor TRPV1 y los agonistas del TRPM8 parecen ser los blancos más prometedores. Éste es un campo de investigación muy activo del cual son esperados avances importantes en los próximos años.

Agradecimientos

Héctor I. Rocha-González es becario de Conacyt.

REFERENCIAS

1. G. Castañeda Hernández, *Avance y Perspectiva* 2, (2), 7 (2009).
2. S. Bevan, J. Szolcsányi, *Trends. Pharmacol. Sci.*, **11**, 330 (1990).
3. U. Oh, S.W. Hwang, D. Kim, *J. Neurosci.*, **16**, 1659 (1996).
4. M.J. Caterina, *et al.*, *Nature*, **389**, 816 (1997); M. Tominaga, *et al.*, *Neuron*, **21**, 531 (1998).
5. M.J. Caterina y D. Julius, *Annu. Rev. Neurosci.*, **24**, 487 (2001); D.D. McKemy, W.M. Neuhauser, D. Julius, *Nature*, **416**, 52 (2002).
6. M.J. Caterina, T.A. Rosen, M. Tominaga, A.J. Brake, D. Julius, *Nature*, **398**, 436 (1999).
7. G.D. Smith, *et al.*, *Nature*, **418**, 186 (2002); H. Xu, *et al.*, *Nature*, **418**, 181 (2002).
8. X. Chen, *et al.*, *Mol. Pain*, **3**, 31 (2007).
9. A.D. Güler, H. Lee, T. Lida, I. Shimizu, M. Tominaga, M.J. Caterina, *J. Neurosci.*, **22**, 6408 (2002).
10. D.M. Bautista, *et al.*, *Nature*, **448**, 204 (2007).
11. L.J. Macpherson, *et al.*, *J. Neurosci.*, **27**, 11412 (2007).



Serotonina y dolor inflamatorio

Héctor Isaac Rocha González y Vinicio Granados Soto

Cuando existe un estímulo doloroso capaz de generar daño al tejido, gran cantidad de sustancias endógenas son liberadas en el sitio de lesión formando lo que se conoce como “sopa inflamatoria”,¹ la cual le da el nombre de dolor inflamatorio a este tipo de dolor y es la responsable de excitar o sensibilizar las terminales nerviosas localizadas en la periferia, que a su vez son responsables de convertir el estímulo doloroso en potenciales de acción. Una vez que el estímulo doloroso es detectado por los receptores específicos al dolor, éste es conducido hasta el asta dorsal de la médula espinal, donde el estímulo es transmitido a neuronas de segundo orden que a su vez conducen la información a centros supraespinales en donde el estímulo es procesado y percibido. Asimismo, cabe señalar que a lo largo de la vía, los estímulos pueden ser modulados por diferentes circuitos neuronales.

Dentro de la sopa inflamatoria, la serotonina juega un papel importante en el procesamiento del dolor. Ésta es liberada en el tejido dañado por plaquetas y células cebadas. Su principal centro de producción a nivel del sistema nervioso central está en los cuerpos neuronales localizados en los núcleos del rafe magno del tallo cerebral. De ahí se envían proyecciones a través del funículo dorsolateral al asta dorsal de la médula espinal que sirven como un circuito modulador de los estímulos dolorosos.

El papel de la serotonina como sustancia mediadora en el procesamiento del dolor ha sido investigado de manera exponencial en las últimas cinco décadas, por lo que el presente artículo tiene como finalidad describir un marco histórico



El Dr. Vinicio Granados Soto es investigador titular del Departamento de Farmacobiología del Cinvestav, vgranados@prodigy.net.mx

Héctor Isaac Rocha González es estudiante de doctorado del mismo departamento, hector.isaac@gmail.com.

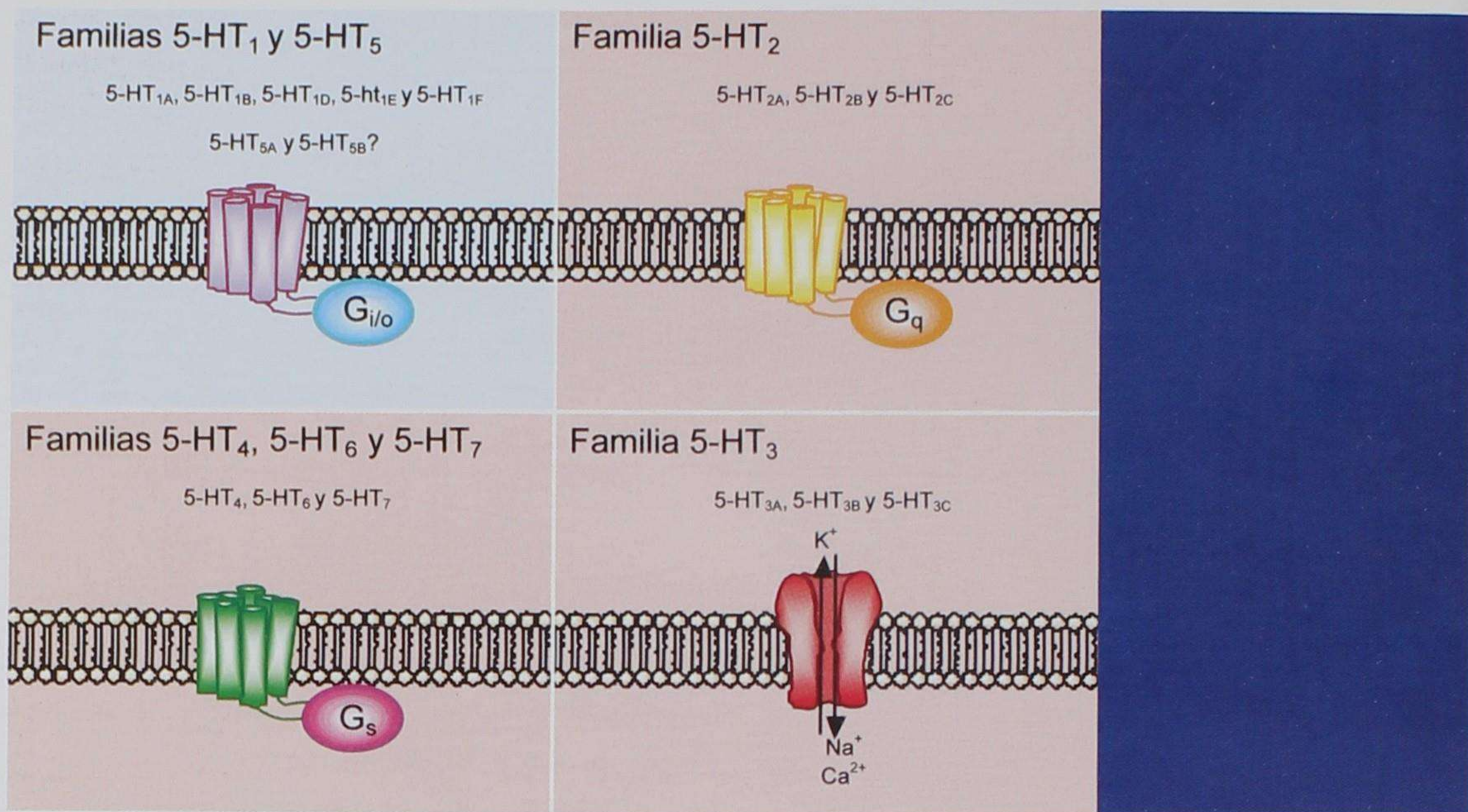


Figura 1. Clasificación actual de los receptores a serotonina de acuerdo con la NC-IUPHAR. Los receptores a serotonina se acoplan principalmente a 3 sistemas de transducción, de los cuales el acoplamiento a proteínas $G_{i/o}$ produce una inhibición en la actividad neuronal, mientras que los sistemas de acoplamiento a proteínas G_q y G_s , así como el canal catiónico incrementan la excitabilidad neuronal.

referente a la serotonina y su participación en el dolor inflamatorio, así como resaltar la participación de los múltiples receptores a serotonina en este tipo de dolor.

Evolución de los receptores a serotonina

La familia de los receptores acoplados a proteínas G data de alrededor de 1200 millones de años y la complejidad de la familia perteneciente a los receptores a serotonina es el resultado de más de 800 millones de años de evolución. En este sentido, el receptor a serotonina primordial acoplado a una proteína G divergió en 3 principales subclases de receptores hace 750 millones de años. De manera interesante, los datos indican que los receptores dopaminérgicos, muscarínicos y adrenérgicos podrían provenir del mismo receptor primordial a serotonina,

que dio origen a la complejidad de receptores a serotonina conocidos actualmente, debido a que estos receptores presentan una mayor homología con los receptores $5-HT_1$ que con los receptores $5-HT_2$ ó $5-HT_6$. De acuerdo con la clasificación actual, la última división ocurrió alrededor de 300 a 400 millones de años atrás cuando la familia $5-HT_5$ dio origen a los receptores $5-HT_{5A}$ y $5-HT_{5B}$. Finalmente, la variación de los receptores a serotonina entre mamíferos es mínima, lo cual indica que la diferenciación comenzó hace aproximadamente 90 millones de años.²

Receptores a serotonina

En la actualidad, el Comité de la Unión Internacional de Farmacología Básica y Clínica (NC-IUPHAR, por sus siglas en inglés) formado para asignar la nomenclatura a los receptores

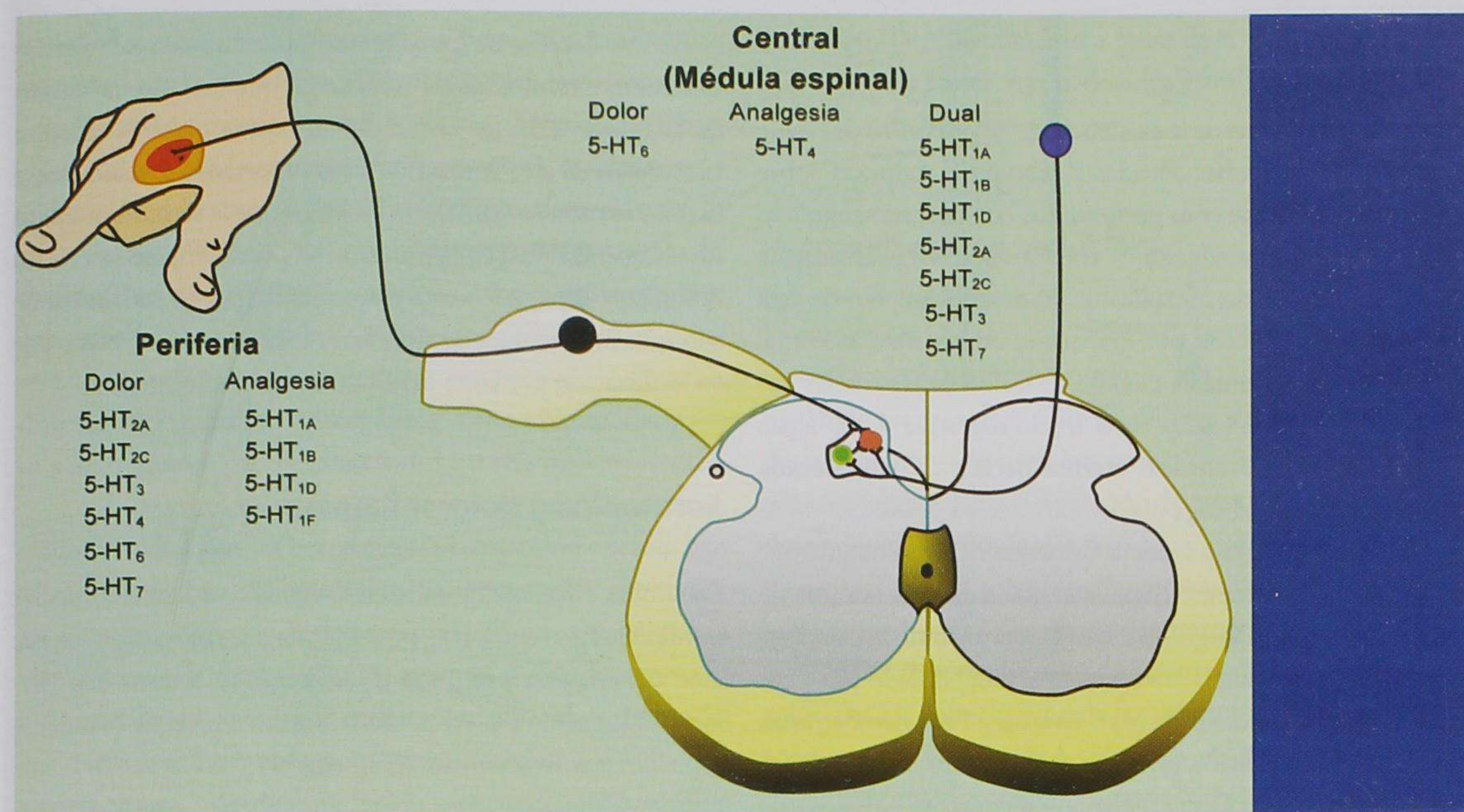


Figura 2. Participación de los diferentes subtipos de receptores a serotonina en el dolor inflamatorio a nivel periférico (piel) y central (médula espinal). El efecto analgésico o doloroso producido a nivel periférico dependerá de si su mecanismo transduccional inhibe o excita a las terminales nerviosas localizadas a este nivel, mientras que su efecto a nivel central es producto además de la localización del receptor en las neuronas intrínsecas de la médula espinal.

del club de serotonina, ha clasificado a los 14 miembros que conforman esta familia en 7 subfamilias de acuerdo a su información operacional, estructural y transduccional³ (Figura 1). En este sentido, las familias 5-HT₁ y 5-HT₅, integradas por cinco y dos miembros, respectivamente, comparten una homología mayor al 50%. Estos receptores con excepción del receptor 5-HT_{5B}, el cual codifica una isoforma truncada en el humano y por lo cual no ha sido estudiado extensamente, son encontrados preferentemente acoplados a una proteína G_{1/O}, su activación inhibe a la enzima adenilato ciclasa, disminuye la síntesis de AMPc, abre canales de K⁺ y cierra canales de Ca²⁺. Por su parte, los miembros de la familia 5-HT₂ están acoplados principalmente a una proteína G_q, comparten una homología mayor al 52% y su activación trae como consecuencia un incremento en la concentración intracelular de Ca²⁺ y una

influencia inhibitoria sobre las corrientes de K⁺. Los receptores de las familias 5-HT₄, 5-HT₆ y 5-HT₇ se acoplan de manera preferencial a una proteína G_s y su activación conduce a la síntesis de AMPc y activación de la proteína cinasa A. Sin embargo, su baja homología (< 42%) los hace pertenecer a familias distintas. Por otro lado, el receptor 5-HT₃ es más bien un canal catiónico que produce una rápida despolarización cuando es activado, debido a que permite el influjo de Na⁺ y Ca²⁺ y el eflujo de K⁺. De acuerdo a su mecanismo transduccional podemos decir que los receptores 5-HT_{1y5} disminuyen la actividad neuronal mientras que los receptores 5-HT_{2,3,4,6y7} la incrementan, lo que puede ser traducido en la periferia como analgesia y dolor, respectivamente. Sin embargo, el efecto final observado depende además del sitio funcional donde son localizados dentro del sistema nervioso central^{3,4} (Figura 2).

Historia

La primera evidencia de la existencia de la serotonina proviene de viejas observaciones llevadas a cabo en el siglo XIX sobre órganos aislados que eran perfundidos con plasma sanguíneo y en donde los investigadores encontraban invariablemente una vasoconstricción inexplicable. El descubrimiento de esta sustancia fue publicado por Erspamer en los años 30 con el nombre de enteramina, la cual fue extraída de las células enterocromafines localizadas en el tracto digestivo y era capaz de contraer el músculo liso uterino de la rata. Una década después el grupo de Page aisló y caracterizó desde un punto de vista químico una sustancia vasoconstrictora liberada por las plaquetas de la sangre coagulada que recibió el nombre de serotonina. Sin embargo, fue hasta 1952 cuando Erspamer mostró que su sustancia era idéntica al indol aislado por Page en el plasma sanguíneo. En 1953, Twarog y Page demostraron que la serotonina estaba presente en el cerebro en cantidades suficientes para producir excitación en corazones aislados de mejillones. Su descubrimiento tuvo un gran impacto cuando sugirieron que diversos compuestos estructuralmente relacionados con la serotonina, como el ácido lisérgico, producían disturbios mentales debido a que interferían con la acción de la serotonina. El hecho de que la serotonina fuera considerada un neurotransmisor aumentó el interés sobre su papel en la modulación de la conducta.⁵

En cuanto a la conducta dolorosa, la primera demostración de que la serotonina producía dolor tras su administración periférica (intradérmica) fue hecha en 1960 por Marra y Vecchiet. Este acontecimiento llevó a especular que un antagonista a serotonina podría ser útil en el tratamiento de diversos padecimientos dolorosos tales como: migraña, colitis y enfermedades reumáticas, entre otras. Paradójicamente, estudios posteriores llevados a cabo durante la misma década a nivel del sistema nervioso central, en donde disminuían los niveles de serotonina en el cerebro mediante tratamientos quirúrgicos o farmacológicos, demostraron que la serotonina tenía un papel analgésico a este nivel, por lo que la serotonina fue considerada como una sustancia dedicada a la supresión de los estímulos dolorosos a nivel del sistema nervioso central, pero un agente capaz de producir dolor en la periferia.

En las décadas de los ochenta y noventa múltiples revisiones cuestionaron el papel tradicional que tenía la serotonina en la transmisión del dolor, debido a que diversos estudios mostraban efectos contrarios a los reportados inicialmente e incluso efectos duales. Ahora sabemos que la serotonina ejerce una influencia dual en la transmisión del dolor y que su efecto doloroso o analgésico está determinado por la activación de subtipos individuales de receptores a serotonina, así como por su localización a lo largo del sistema nervioso central.⁶

Serotonina y dolor inflamatorio

La familia 5-HT₁ comprende en la actualidad 5 miembros denominados 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F}. Con excepción del receptor 5-HT_{1E}, todos los demás miembros han sido localizados tanto a nivel periférico como a nivel de la médula espinal. La activación del receptor 5-HT_{1A} en la periferia inicialmente fue asociada a dolor; sin embargo, estudios posteriores, incluyendo los llevados a cabo en nuestro laboratorio, demostraron que tales receptores producen analgesia y que el dolor inicialmente asociado a éstos es debido a la poca selectividad de los agonistas empleados. Asimismo, la activación de los receptores 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} y 5-HT_{1F} produce analgesia a nivel periférico y su co-localización con fibras peptidérgicas, tiene relevancia terapéutica en el tratamiento de la migraña debido a que inhiben la liberación de sustancia P y CGRP, dos péptidos liberados en la periferia responsables de la vasodilatación y extravasación plasmática presentes en este padecimiento. A nivel central, sabemos que los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} participan inhibiendo o facilitando el dolor. Hasta la fecha no existen estudios acerca de la participación del receptor 5-HT_{1F} en la transmisión del dolor aunque parece tener un papel antimigrañoso a nivel central.

En contraste con los receptores de la familia 5-HT₁, la activación de los receptores 5-HT₂ ha sido asociada con dolor en la periferia y con un efecto dual a nivel espinal. Cabe señalar que dichos efectos parecen ser producidos principalmente por los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} ya que la expresión del receptor 5-HT_{2B} no es consistente en los diferentes estudios llevados a cabo y siempre es mucho menor a la de los otros dos miem-

bros. Por su parte, el receptor 5-HT₃ es el receptor a serotonina más estudiado hasta la fecha. Este receptor tiene un claro efecto pronociceptivo (promotor del dolor) en la periferia; sin embargo, su efecto a nivel espinal parece depender de la intensidad y la duración del estímulo dado. En la clínica, diversos antagonistas del receptor 5-HT₃ son empleados para el tratamiento del síndrome del colon irritable, aunque algunos estudios sugieren que estos fármacos pueden también ser útiles para el tratamiento de enfermedades reumáticas y la migraña. Asimismo, diversos antidepresivos y analgésicos como imipramina y paracetamol ejercen parte de sus efectos a través de este receptor.

Los receptores 5-HT₄, 5-HT₆ y 5-HT₇ han sido menos estudiados debido a que las herramientas farmacológicas sólo han estado disponibles recientemente. La estimulación del receptor 5-HT₄ parece producir dolor a nivel periférico y analgesia a nivel espinal. En clínica, sólo un agonista 5-HT₄, denominado tegaserod, ha sido empleado en el tratamiento del síndrome del colon irritable. Sin embargo, su prescripción ha quedado bajo estricta supervisión médica debido a los efectos adversos que ejerce sobre el sistema cardiovascular. Por su parte, la expresión del receptor 5-HT₆ es controvertida aunque datos conductuales obtenidos en nuestro laboratorio sugieren que la estimulación del receptor produce dolor a nivel periférico y espinal. En relación al receptor 5-HT₇, estudios realizados en nuestro laboratorio demuestran que la activación de este receptor produce dolor a nivel periférico y espinal, dicho resultado concuerda con estudios anatómicos que identifican al receptor en el ganglio de la raíz dorsal y en interneuronas excitatorias a nivel de la médula espinal, aunque también sugieren un efecto anal-

gésico central.^{4,6} Finalmente, a pesar de la evidencia publicada con estos receptores, son necesarios estudios posteriores para confirmar dichos efectos.

Perspectivas y conclusiones

La comprensión de los mecanismos a través de los cuales la serotonina participa en el procesamiento del dolor inflamatorio ha tenido un gran avance en las últimas 5 décadas. Sin embargo, su comprensión completa requiere, además de los grandes avances logrados con la aparición de la biología molecular, del desarrollo de herramientas farmacológicas más selectivas, capaces de discernir entre los diferentes subtipos de receptores a serotonina que nos permitan una aproximación más integral de su participación. El entendimiento de los mecanismos que subyacen a la participación de los diferentes subtipos de receptores a lo largo de la vía involucrada en el procesamiento del dolor, así como sus interacciones, abren las puertas a nuevos blancos terapéuticos para pacientes cuyo dolor inflamatorio es controlado de manera inadecuada en el presente.

Actualmente, en el Departamento de Farmacobiología del Cinvestav, Sede Sur llevamos a cabo estudios experimentales de conducta y de biología molecular con la finalidad de profundizar en la participación y los mecanismos fisiológicos y moleculares, a través de los cuales los diferentes subtipos de receptores a serotonina actúan en padecimientos agudos o crónicos asociados a un proceso inflamatorio.

Agradecimientos

Héctor I. Rocha-González es becario de Conacyt.

REFERENCIAS

1. C. González Espinosa, *Avance y Perspectiva*, **2**, (2), 13 (2009).
2. J. Hannon y D. Hoyer, *Behav. Brain Res.*, **195**, 198 (2008).
3. D. Hoyer, J.P. Hannon, G.R. Martin, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **71**, 533 (2002).
4. M.J. Millan, *Prog. Neurobiol.*, **66**, 355 (2002).
5. D.E. Nichols y C.D. Nichols, *Chem. Rev.*, **108**, 1614 (2008).
6. H.I. Rocha-González, G. Castañeda-Corral, C.F. Argüelles, V. Granados-Soto, *Role of Serotonin Receptors in Inflammatory Pain*, en: *Acute Pain: Causes, Effects and Treatments* (EUA, Nova Publishers, 2009).



Tolerancia analgésica e internalización de receptores opioides

Arturo Silva Moreno y Silvia L. Cruz

El desarrollo de tolerancia y dependencia física a los efectos analgésicos de los opiáceos es uno de los problemas de salud más importantes.

Los opiáceos pertenecen a un grupo de fármacos con efectos similares a los de la morfina. Constituyen la clase más importante de analgésicos para el manejo del dolor intenso debido a su efectividad, fácil dosificación y relación riesgo/beneficio favorable. Sin embargo, el uso prolongado de opiáceos produce tolerancia a sus efectos analgésicos y dependencia física. Estos factores limitan su uso terapéutico.¹

La tolerancia es definida como la disminución de los efectos de un fármaco administrado repetidamente, reflejada en la necesidad de aumentar de manera gradual la dosis para tratar de mantener el efecto inicial. Desde el punto de vista farmacológico, la tolerancia puede ser farmacocinética, cuando el efecto del fármaco es limitado por procesos como la absorción o el metabolismo; o farmacodinámica, cuando el efecto del fármaco disminuye por cambios adaptativos en la célula, como por ejemplo la internalización de receptores o la super-activación de la adenilato ciclasa.²

El objetivo de este artículo es presentar una breve revisión de los mecanismos propuestos para explicar el desarrollo de tolerancia a los opioides con énfasis en la internalización de los receptores.

Receptores opioides

Los agonistas opioides actúan a través de receptores específicos, cuya función fisiológica es la modulación del dolor. Los receptores unen, con muy alta afinidad, tanto a las sustancias



La Dra. Silvia L. Cruz es investigadora titular del Departamento de Farmacobiología del Cinvestav, cruz_farma@yahoo.com

Arturo Silva Moreno es estudiante de doctorado del mismo departamento, asm_qfb@hotmail.com

Tabla 1. Mecanismos propuestos de tolerancia analgésica a los opiáceos

Mecanismo	Efectos
Desensibilización e internalización de receptores	Altera el número de receptores presentes en la membrana celular.
Super-activación del sistema adenilato ciclasa	Incrementa la producción de AMP cíclico
Alteraciones en los canales iónicos de K ⁺ y Ca ²⁺	Incrementa la excitabilidad de la célula
Activación de la enzima fosfolipasa C (PLC)	Incrementa el Ca ²⁺ intracelular
Activación de los receptores NMDA	Incrementa la entrada de Ca ²⁺ a la célula
Participación del sistema antiopioide (nociceptina, colecistocinina)	Tienen efectos contrarios a los opioides

Para mayor información, consultar referencias 2 y 8.

endógenas (endorfinas) como a las exógenas (morfina, metadona, tramadol, entre otras). Hay tres tipos principales de receptores opioides que son denominados con las letras griegas mu (μ), delta (δ) y kappa (κ). Estos receptores están unidos a proteínas G inhibitoras Gi/Go formadas por tres subunidades α , β y γ . En estado inactivo la subunidad α de la proteína G está unida a GDP (difosfato de guanosina).³

Cuando los receptores son activados por la unión de un ligando, endógeno o exógeno, la subunidad α de la proteína G se une a una molécula de GTP (trifosfato de guanosina) e inhibe la actividad de la enzima adenilato ciclasa (AC). Esta inhibición da como resultado una disminución en la concentración celular del AMP cíclico (AMPC), un segundo mensajero muy importante para la señalización intracelular, mientras que el complejo $\beta\gamma$ de la proteína G activa los canales de potasio (K⁺) e inhibe los canales de calcio (Ca²⁺).³ La disminución de los niveles intracelulares de AMPC trae como consecuencia una reducción de la actividad de la proteína cinasa dependiente de AMPC o proteína cinasa A (PKA, por sus siglas en inglés). Por lo tanto, hay menor fosforilación del factor de transcripción llamado CREB lo que, a su vez disminuye la síntesis de proteínas, incluyendo las endorfinas.

Por otro lado, la apertura de los canales de potasio permite la salida de cargas positivas hacia el medio extracelular, mientras que la inhibición de los canales de calcio impide la entrada de cargas positivas al interior de la célula. En conjunto, la activación aguda de los receptores opioides produce una inhibi-

ción celular que impide la liberación de neurotransmisores y disminuye la excitabilidad celular, lo que explica sus efectos analgésicos y neurodepresores en general.^{2,4}

El uso prolongado de opiáceos produce una serie de cambios adaptativos que llevan al desarrollo de tolerancia y que se oponen a los efectos agudos (tabla 1). Dentro de estos cambios, la desensibilización y la internalización de los receptores opioides han sido ampliamente estudiadas en años recientes debido a que tienen una relación importante con el desarrollo de tolerancia.^{3,5}

Internalización de receptores opioides

Durante la administración repetida de opiáceos, un grupo de proteínas cinasas de receptores G (GRK) son activadas y atraídas a la membrana celular para añadir un grupo fosfato a los receptores opioides a partir de una molécula de adenosin trifosfato (ATP). Esta fosforilación provoca la separación del receptor de su proteína G disminuyendo así la funcionalidad y señalización de los receptores al interior de la célula. Este proceso es conocido como desensibilización.⁶

Al receptor fosforilado y separado de la proteína G, se une un grupo de proteínas llamadas β -arrestinas (Arr2). Los complejos receptor- β -arrestina se unen a otras proteínas como la adaptatina (AP-2) que es una proteína de anclaje para unir proteínas denominadas clatrininas que son las proteínas encargadas de internalizar el receptor en la célula. Una vez en el interior

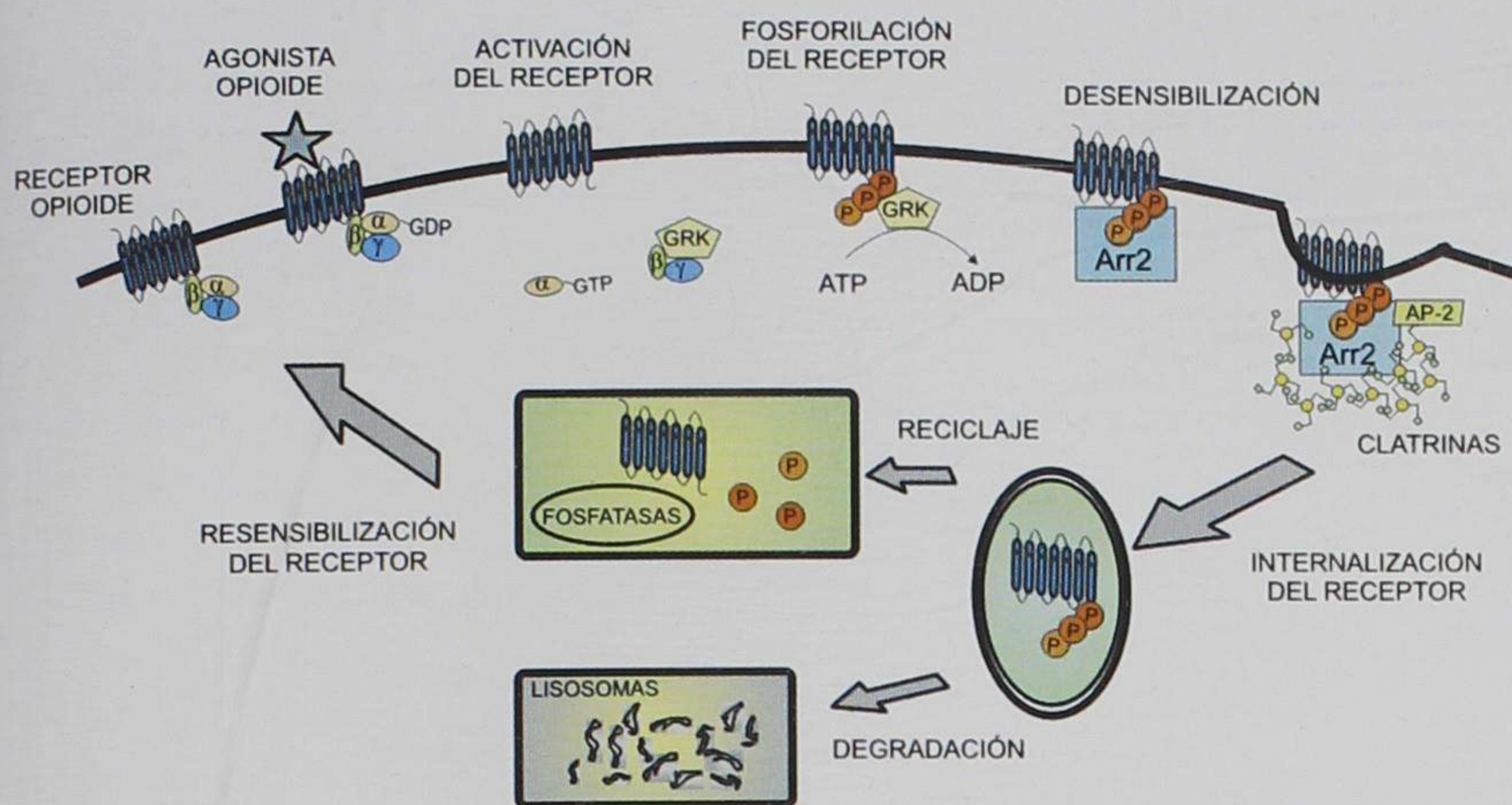


Figura 1. Mecanismo de internalización de receptores. Los receptores que son constantemente activados son fosforilados por proteínas cinasas de receptores G (GRK) empleando una molécula de ATP por cada grupo fosfato (P) lo que ocasiona la desensibilización del receptor y su desacoplamiento de la proteína G. Al receptor fosforilado se unen las β -arrestinas (Arr2). Además, al complejo formado por el receptor-Arr2 se anexa una proteína de anclaje denominada AP-2 y finalmente las clatrininas que inician la internalización del receptor a la célula. Modificado de 11.

celular, el receptor opioide puede ser reciclado por medio de enzimas fosfatasas que quitan los grupos fosfatos del receptor para recuperar su funcionalidad e integrarse nuevamente a la membrana celular, o bien puede ser degradado en los lisosomas en un proceso conocido como regulación a la baja del receptor o *down regulation* (figura 1).^{5,7}

Desarrollo de tolerancia

Las teorías iniciales acerca del desarrollo de tolerancia contemplaban que la administración repetida de opiáceos disminuía el número de receptores presentes en la membrana. Al haber una menor cantidad de receptores, había menos posibilidades de interacción con los sitios de acción y esto llevaba a la reducción del efecto.⁷ La comprobación experimental a esta propuesta ha sido buscada desde su postulación, utilizando diferentes compuestos. Uno de los hallazgos que más llamó la atención fue que los antagonistas de los receptores opioides (que no producen efecto), también aumentan el número de receptores tras administraciones repetidas. Por otro lado, en al-

gunos casos no hay una correlación directa entre los cambios en el número de receptores y el grado de tolerancia producido por diferentes compuestos. La conclusión fue que deberían existir otros procesos que explicaran el desarrollo de tolerancia y varios grupos buscaron cambios en los mecanismos de señalización intracelular con resultados muy interesantes (tabla 1).

Otros investigadores buscaron nuevos enfoques para explicar los cambios a nivel receptor y encontraron que diferentes opiáceos como: la morfina, la buprenorfina y la etonitazina, administrados a dosis equianalgésicas (para producir un efecto analgésico similar), difieren no sólo en su capacidad de producir tolerancia y dependencia física, sino también en su capacidad de inducir la internalización de los receptores opioides. En particular, y esto resultó ser relevante, los opiáceos que producen mayor internalización, son los que desarrollan el menor grado de tolerancia. En apoyo a estos datos, por estudios *in vitro* sabemos que las encefalinas (opioides endógenos) promueven una mayor internalización de los receptores μ y δ en comparación con la morfina. Esto, y su vida media corta, limitan la duración de los efectos y contribuyen a que no sea desarrollada dependencia a los opioides endógenos.⁸



Con base en estos antecedentes, el grupo de Whistler propuso en años recientes la teoría "RAVE" como una alternativa para explicar el desarrollo de tolerancia analgésica a los opiáceos. El índice RAVE es denominado así por sus siglas en inglés que hacen alusión al efecto que produce un fármaco y la endocitosis de su receptor (*Relative Agonist signaling Versus Endocytosis*; RA/VE). Los autores de esta teoría proponen que el desarrollo de tolerancia está balanceado por dos aspectos: a) la señal intracelular producida por el complejo agonista-receptor que es definido como actividad relativa (RA); y b) la capacidad del fármaco para producir la internalización del receptor al que se une (VE). De acuerdo con estos aspectos, los fármacos con un valor alto de RAVE, por ejemplo la morfina, producen mayor tolerancia debido a que tienen una actividad relativa grande pero no favorecen la internalización del receptor.

Según esta teoría, los fármacos con un índice de RAVE alto provocan que la célula realice cambios compensatorios más permanentes y difíciles de superar, como son la síntesis de nuevas isoformas de adenilato ciclasa para compensar la disminución de AMPc, una regulación a la alta de los canales de calcio y una desensibilización de los canales de potasio. Compuestos como el DAMGO ([D-Ala², MePhe⁴, Gly(ol)⁵] encefalina) o la metadona tienen un valor bajo de RAVE porque poseen buena actividad agonista a la vez que promueven la internalización y el reciclaje de los receptores opioides. De esta manera, inducen un menor desarrollo de tolerancia porque el número de recep-

tores que está presente en la membrana celular no disminuye significativamente en un tratamiento crónico.⁹⁻¹⁰

La combinación de opioides con otros grupos de fármacos, como los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como el acetaminofeno o el metamizol,^{11,12} ha sido una de las estrategias empleadas en la clínica para disminuir el grado de tolerancia. Otra estrategia propuesta, con base a la teoría RAVE, es la administración conjunta de opiáceos fuertes que producen tolerancia con otros de diferente capacidad para producir internalización del receptor.¹⁰ Aunque hay buenas evidencias en animales de laboratorio, su aplicación en la clínica es cuestionada por carecer de los conocimientos precisos acerca de los mecanismos de acción de tales combinaciones.

En el Departamento de Farmacobiología del Cinvestav, Sede Sur, actualmente realizamos experimentos tanto farmacológicos como de inmunofluorescencia para determinar el papel que juega la internalización de receptores opioides en el desarrollo de tolerancia y dependencia física para opiáceos solos y en combinación. El desarrollo de tolerancia y dependencia física a los efectos analgésicos de los opiáceos es uno de los problemas de salud más importantes. En el estado del conocimiento actual es aceptado que los responsables del desarrollo de tolerancia son varios cambios a diferentes niveles, pero es necesario caracterizarlos mejor para poder incidir en la prevención o retraso de su presentación.

Agradecimientos

Arturo Silva Moreno es becario de Conacyt.

REFERENCIAS

1. H.B. Gutstein y H. Akil, en *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (New York, McGraw-Hill, 2005).
2. G.P. Hernández-Delgadillo y S.L. Cruz, *Salud Mental*, **28**, 22 (2005).
3. J.T. Williams, M.J. Christie y O. Manzoni, *Physiol. Rev.*, **81**, 299 (2001).
4. G. Di Chiara y R.A. North, *Trends Pharmacol. Sci.*, **13**, 185 (1992).
5. N. Marie, B. Aguila y S. Allouche, *Cell. Sign.*, **18**, 1815 (2006).
6. E.E. Johnson, M.J. Christie y M. Connor, *Neurosignals*, **14**, 290 (2005).
7. Z. Zuo, *Anesth. Analg.*, **100**, 728 (2005).
8. S.L. Cruz y V. Granados-Soto, en *Neural Mechanisms of Action of Drugs of Abuse and Natural Reinforcers* (India, Research Signpost, 2008).
9. L. Martini y J.L. Whistler, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **17**, 556 (2007).
10. L. He y J.L. Whistler, *Curr. Biology*, **15**, 1028 (2005).
11. M. Connor, P.B. Osborne y M.J. Christie, *Brit. J. Pharmacol.*, **143**, 685 (2004).
12. F. J. López Muñoz, *Avance y Perspectiva*, **2**, (2), 41 (2009).

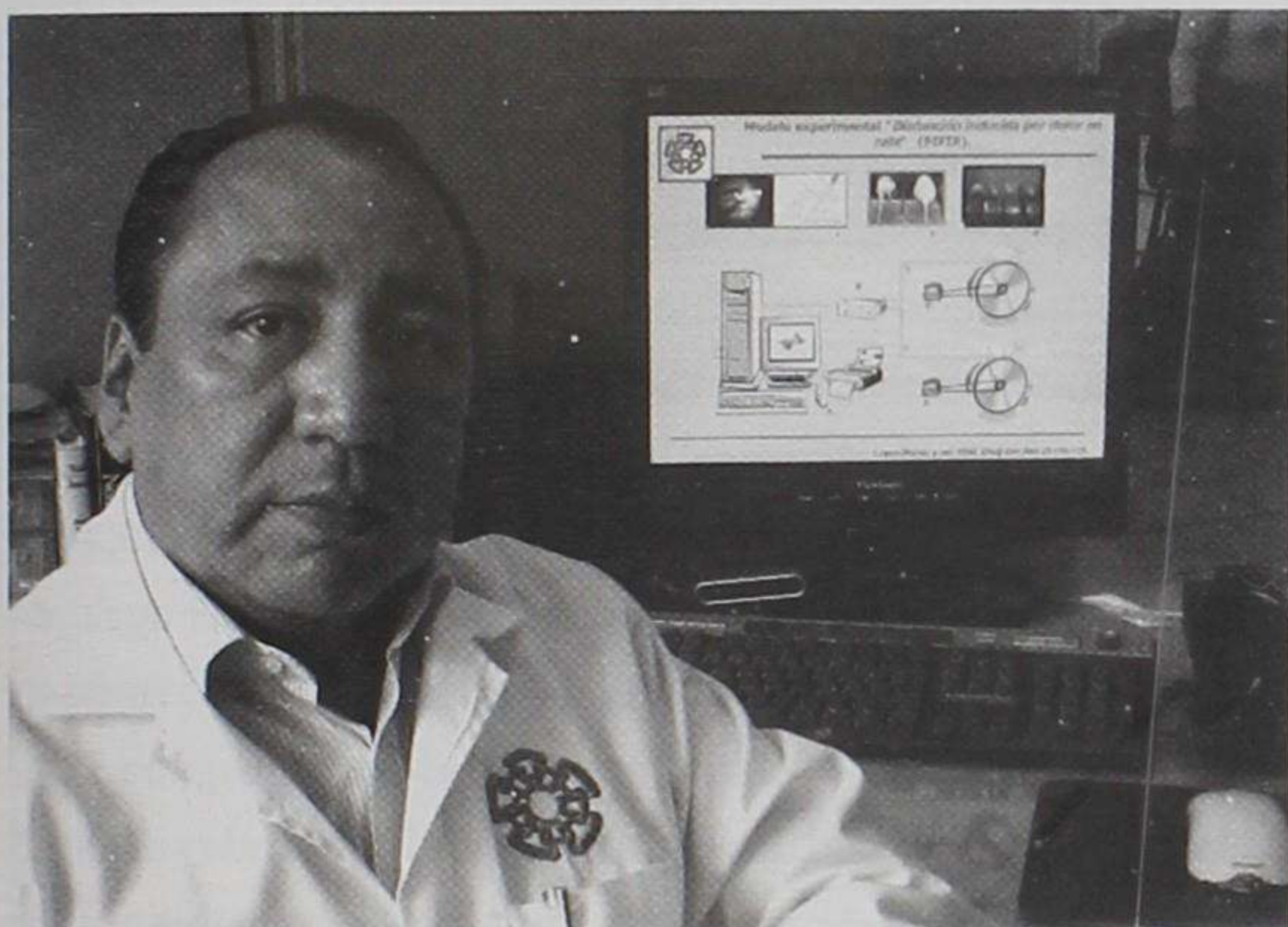


¿Es de utilidad la combinación de agentes analgésicos?

Francisco Javier López Muñoz

Diseño de fármacos analgésicos

En el área de la analgesia, como en otras áreas de la Farmacología, todavía es necesario optimizar el uso de los analgésicos, detectar nuevas estrategias terapéuticas y ampliar el conocimiento tanto de los mecanismos neurobiológicos del dolor, como de los mecanismos de acción y propiedades farmacodinámicas de las sustancias con actividad analgésica. Esto no es posible sin la evaluación en modelos preclínicos, debido a que la analgesia conseguida no es una proporción simple y directa del bloqueo o la estimulación de determinado receptor o enzima. La complejidad de las vías y de la fisiología del dolor hace necesaria la exploración sistemática de varios recursos para lograr mejores resultados en cuanto a efectos analgésicos. Debido a que en la mayoría de los casos el dolor inicia con señales originadas en la periferia, que pasan por largos procesos e influencias diversas hasta su integración cortical, la administración combinada de fármacos que participen de manera adecuada en los diferentes puntos de generación y procesamiento de la señal dolorosa puede tener mayor posibilidad de inhibir su transmisión e interpretación final como dolor que los analgésicos individuales. Con base en esto, la investigación farmacológica, tanto a nivel clínico como preclínico, permite evaluar la administración conjunta de sustancias analgésicas que sabemos (o suponemos), actúan por diferentes vías o que tal vez podrían mejorar sus efectos por otros mecanismos.



El Dr. Francisco Javier López Muñoz es investigador titular del Departamento de Farmacobiología del Cinvestav, flopez@cinvestav.mx



En el Departamento de Farmacobiología del Cinvestav, Sede Sur, hemos desarrollado estrategias terapéuticas para tratar el dolor a nivel preclínico (en animales de laboratorio), pero que en caso de mostrar utilidad potencial, pueden ser aplicadas y analizadas en clínica con el fin de determinar su utilidad en el tratamiento del dolor. El diseño, análisis y estudio de combinaciones de fármacos analgésicos es una de nuestras líneas de investigación. En esta línea son analizados en detalle: la eficacia analgésica, los cursos temporales, las curvas dosis-respuesta, los cambios en los efectos máximos generados y la rapidez de su presentación, temporalidad o mantenimiento de respuesta en el transcurso del tiempo, así como cambios en la potencia, los tipos de sinergismo que pudieran presentarse, e inclusive cambios en los procesos de tolerancia analgésica cuando han sido empleados tratamientos crónicos. Además, estudiamos los perfiles de efectos adversos presentados por los tratamientos de analgésicos combinados o entre analgésicos y adyuvantes asociados, en animales de laboratorio. Con estos estudios hemos observado efectos muy interesantes e importantes. Por una parte, detectamos efectos

analgésicos mayores que los logrados por los analgésicos por separado. Además, resulta interesante, desde el punto de vista académico e importante desde el punto de vista clínico, la detección de efectos de antagonismo entre analgésicos que supuestamente deberían producir sinergismo de potenciación.

Combinación de analgésicos

La práctica de combinar analgésicos es bastante común. Hace algunos años, muchas de las combinaciones disponibles en el mercado parecían más bien ensayos para obtener efectos adicionales considerados deseables en algunas condiciones o para contrarrestar efectos considerados indeseables, y no estaban dirigidos a aumentar la eficacia analgésica. Por ejemplo, a algunos analgésicos les agregaban antihistamínicos, que pueden producir aletargamiento y sedación, y para contrarrestar dicho efecto agregaban cafeína. Actualmente sabemos que la cafeína puede mejorar el efecto analgésico de varias sustancias^{1,2} sin ser un analgé-

sico y sin que conozcamos hasta ahora con certeza la totalidad de mecanismos que intervienen.

Entre los analgésicos resaltan de manera general dos grupos con mecanismos de acción en cierto grado diferentes: los compuestos de tipo opioide y los de tipo no opioide o analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Además, entre los AINEs distinguimos los inhibidores preferentemente selectivos y los no selectivos de ciclooxigenasa (COX). Si son combinados analgésicos de los dos grupos en dosis pequeñas, es posible obtener mejores resultados al aumentar la respuesta analgésica y disminuir los efectos adversos.

Sabemos que existen interacciones deseables entre los analgésicos de tipo opioide y los AINEs. Sin embargo, los estudios sobre este tipo de combinaciones algunas veces son contradictorios o no concluyentes, pero sobre todo, la mayoría de las veces incompletos. Algunos de los estudios de combinaciones de analgésicos son estudios clínicos que tienen mayores limitaciones éticas y prácticas que los estudios preclínicos. Pudiera pensarse que no es necesario explorar a fondo los resultados de las interacciones entre analgésicos, porque los efectos serían fácilmente predecibles con base en los efectos individuales de cada uno de los fármacos participantes. Además, los efectos resultantes de algunas combinaciones han concordado cualitativamente con lo que podríamos esperar en función de los efectos individuales de los fármacos. Sin embargo, la predicción cuantitativa no es factible³ y mucho menos es posible predecir resultados contrarios a la expectativa de obtener mayor efecto con la administración simultánea de dos analgésicos, uno opioide y otro no opioide como hemos encontrado⁴ en el laboratorio usando el modelo de "Disfunción inducida por dolor en rata" o PIFIR (por sus siglas en inglés, *Pain-Induced Functional Impairment Model in the Rat*) y con otros modelos experimentales.⁵

El mayor efecto posible

En la mayoría de los estudios de administración conjunta de analgésicos, frecuentemente es administrada una sola

proporción de combinación. Sin embargo, lo recomendable es explorar familias de curvas dosis-respuesta. Por esta razón, para poder realizar un análisis más adecuado, diseñamos el análisis conocido como "Determinación de la Superficie de Interacción Sinérgica"^{6,7,8,9} para lograr detectar el tipo de interacción y las proporciones de combinación que pudieran ser más útiles. Con este tipo de análisis han sido descubiertas con precisión las relaciones de dosis de los analgésicos involucrados que dan lugar al mayor efecto posible con cada par de fármacos evaluados. Asimismo, han sido detectadas zonas de dosis que en combinación producen los mayores efectos de potenciación. Estas zonas varían según los componentes, y no corresponden precisamente al empleo de las dosis mayores, lo cual es traducido en el mayor efecto terapéutico con acciones indeseables menores. Esto adquiere particular importancia en el caso de los opioides por la posibilidad de reducir sus efectos adversos: constipación, depresión respiratoria, dependencia física y adicciones en tratamientos crónicos. Hemos encontrado zonas de la superficie de interacción donde el efecto combinado de los fármacos es lo esperado de una suma simple de sus efectos individuales. Pero, también hemos encontrado zonas donde el efecto de la combinación puede generar menores efectos que la suma de los efectos individuales, lo cual, desde luego, no es deseable. De lo anterior deducimos que la exploración sistemática de un número suficiente de relaciones de dosis de grupos de analgésicos permite realizar un mejor análisis de la interacción entre fármacos para aliviar el dolor.

Resultados de dos estudios

En el laboratorio hemos analizado el comportamiento farmacológico de muchas asociaciones de analgésicos. Como ejemplo del comportamiento de los analgésicos en combinación, en este artículo analizaremos dos estudios. Debido a que los resultados experimentales analizados en esta ocasión fueron obtenidos en el modelo experimental PIFIR,⁵ a continuación lo describimos brevemente. A los animales de laboratorio (ratas) les es administrado ácido úrico en la

articulación fémoro-tibio-rotular derecha, lo que establece una artritis de "tipo gota". Esto genera en los animales el desuso gradual de la extremidad al caminar. El grado de disfunción de la extremidad inyectada con el ácido úrico es evaluado por medio de instrumentos mediante la adhesión de electrodos a la cara plantar de las patas traseras de las ratas. Los electrodos no interfieren con la marcha normal de la rata que es inducida a caminar sobre un cilindro metálico que gira a 4 rpm. Los electrodos son conectados a una computadora para evaluar durante lecturas de dos minutos cada media hora (periodos en que se les hace caminar) la funcionalidad de la rata, lo que es traducido como dolor que le impide usar la extremidad al caminar. En este modelo, el tiempo de apoyo con cada extremidad al caminar es un buen indicador del estado funcional de éstas, como ocurre en los humanos. En un individuo con ambas extremidades sanas, es de esperar que al caminar la duración del apoyo con una extremidad sea muy similar al de la otra. El curso temporal de la funcionalidad articular es seguido desde la instalación de la artritis hasta su reversión inducida por los fármacos administrados. La funcionalidad articular de cada sujeto experimental es expresada en lo que llamamos índice de funcionalidad porcentual (IF%) con valores entre 0 y 100. El IF% decrece gradualmente luego de administrar el ácido úrico, hasta alcanzar un valor de 0. En este momento son administradas las sustancias por analizar y es determinado su efecto durante 4 horas más. Luego de administrar un analgésico la articulación recupera la funcionalidad rápidamente, en función de la dosis y eficacia analgésica de la sustancia en estudio, y es posible seguir su curso temporal durante horas. Si queremos integrar el efecto total del analgésico durante el periodo de observación podemos calcular el área bajo la curva del efecto y tenemos así, un valor único que representa el efecto de una dosis de un analgésico dado. Este dato junto con los de otras dosis puede ser utilizado para construir la curva dosis-respuesta (CDR) del fármaco correspondiente.

A continuación analizamos los datos obtenidos en el laboratorio. En todos los procedimientos experimentales seguimos las recomendaciones de los comités internacionales para el estudio del dolor: *The Committee for Research*

*and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain*¹⁰ y *Ethical Guidelines for Investigations of Experimental Pain in Conscious Animals*.¹¹

El tramadol (TRA) es un analgésico opioide atípico¹²⁻¹³ recomendado como analgésico de acción central tan efectivo como morfina en dolor posoperatorio moderado.¹⁴⁻¹⁵ El ketorolaco (KET) es un analgésico de tipo antiinflamatorio no esteroideo (AINE), con actividad analgésica significativa¹⁵ en dolor de moderado a severo. La acción analgésica de KET parece estar mediada principalmente por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, es un inhibidor no selectivo de COX.¹⁶ Dado que no existía evidencia experimental preclínica que mostrara la utilidad y eficacia de una asociación entre KET y TRA en condiciones experimentales parecidas a aquellas en que es recomendado su uso, analizamos su interacción. Por el tipo de analgésico que es el KET, esperamos un sinergismo analgésico adecuado al asociarlo con TRA. Los efectos analgésicos producidos por KET, TRA o la combinación KET + TRA fueron determinados y analizados en ratas inyectadas con ácido úrico cuando ya estaba establecida una artritis de tipo gota.¹⁷ Analizando las CDRs, el KET administrado individualmente resultó más eficaz que TRA. En cuanto a potencia analgésica, el KET fue más potente que TRA. Fueron determinadas la CDR de KET solo y las CDR de KET en administración simultánea con TRA en dosis de 3.2, 5.6, 10.0 y 17.8 mg/kg por vía oral. En total fueron analizadas 24 diferentes combinaciones. Las combinaciones mostraron la producción de un corrimiento de la CDR de KET a la izquierda (es decir, son necesarias menos dosis en combinación para lograr los efectos analgésicos) y produjo un aumento del techo analgésico (es decir, puede generar mayor analgesia, o niveles que no podían ser alcanzados con los compuestos en administración individual). No generaron efectos adversos que imposibilitaran realizar las determinaciones experimentales del dolor en los animales.¹⁷

El análisis de los resultados mostró un efecto global más grande como área bajo la curva y un efecto máximo (Emáx) más grande con la combinación que cuando los fármacos fueron administrados individualmente. La combinación alcanzó su Emáx media hora después de la admi-

nistración y mantuvo ese efecto hasta terminar la evaluación (4 horas después de la administración). Una combinación de KET (0.31 mg/kg, po) + TRA (10 mg/kg, po) generó una potenciación analgésica de 167% sobre la suma de efectos individuales. Éste fue un gran efecto de potenciación analgésica, lo que adquiere un mayor valor, debido al notable incremento de efecto producido al emplear dosis pequeñas de cada fármaco. Analizando los cursos temporales observamos que la combinación alcanzó un Emáx que de manera individual no alcanzó ninguno de los dos analgésicos cuando fueron administrados en dosis individuales. En cuanto al efecto analgésico global mayor, fue producido también con los compuestos administrados en combinación, aún si este efecto fuera comparado con los efectos que producen las dosis máximas tanto de KET como de TRA. Es relevante que el efecto global más grande fue producido con dosis 1.8 veces menores que la dosis más eficaz de KET solo, y con dosis 3.2 veces menores que la dosis más eficaz de TRA. Esto es muy importante, ya que la combinación usa dosis más pequeñas que generan mayores efectos que los compuestos administrados solos. Esto también reduce la posibilidad de que genere efectos adversos al administrar en combinación dosis pequeñas.

Los datos obtenidos confirman que la asociación de compuestos como KET y TRA tiene actividad analgésica muy útil en condiciones de artritis gotosa en rata. De las 24 diferentes combinaciones analizadas, 10 mostraron potenciación del efecto analgésico en diferente grado y 14 presentaron efectos de suma. Esto es importante, sobre todo al considerar que en la terapia del dolor ya es importante alcanzar una suma de efectos individuales como resultado final, por lo que el hecho de obtener numerosas interacciones de potenciación destaca la importancia de emplear ambos compuestos de manera combinada.

Un reflejo adecuado de los efectos adversos que podrían generar los compuestos individuales y combinados, lo da el análisis de los efectos adversos gastrointestinales en la rata: úlceras y erosiones gástricas. En el estudio ya mencionado, el TRA no causó úlceras o erosiones gástricas y sus efectos adversos no fueron diferentes de los que produjo el vehículo (carboximetilcelulosa). El KET generó li-

gero daño gástrico y úlceras, pero en menor grado que la indometacina, que fue usada como referencia de agente que produce un nivel alto de daño gástrico. La combinación seleccionada para analizar los efectos adversos, la que generó los máximos efectos analgésicos, produjo menos erosiones y úlceras que la indometacina, y de las que indujo el KET solo. Es decir, la combinación que produce los mayores efectos analgésicos y efectos de potenciación analgésica, no produjo efectos adversos mayores que aquellos que producen por sí solos los componentes individuales. Una revisión de los posibles mecanismos que intervienen está en López Muñoz y cols.¹⁷

Resultados

De este estudio podemos concluir que: (a) combinaciones adecuadas de KET + TRA generan las mayores eficacias en el curso temporal y en efecto global; (b) los compuestos individuales generan, en términos generales, más tardíamente su efecto; (c) KET y las combinaciones tendían a mantener hasta las 4 horas el Emáx alcanzado, no así TRA el cual alcanzaba su Emáx y después tendía a decaer; (d) las combinaciones muestran mayor eficacia que KET, y éste mayor eficacia que TRA. En cuanto a potencia analgésica el KET fue más potente que TRA solo, pero las CDR de las combinaciones mostraron que éstas fueron más potentes que KET, lo que implica que sería necesario administrar dosis más pequeñas (y menos tóxicas) para alcanzar los mismos efectos posibles de obtener con dosis mayores de KET; (e) la potenciación de efectos analgésicos no estuvo acompañada de aumento de efectos tóxicos.

Estos resultados sugieren la importancia de combinar en proporciones adecuadas dos analgésicos y obtener mejores resultados de eficacia analgésica y menores efectos adversos. También podría pensarse que si un inhibidor no selectivo de COX como KET produce adecuados efectos de interacción con TRA, entonces un inhibidor preferentemente selectivo de COX-2, como rofecoxib en administración simultánea con TRA, podría ser todavía de mayor utilidad.



A continuación son descritos los datos obtenidos al analizar la interacción entre rofecoxib y TRA. El rofecoxib es un derivado del metilsulfonilfenilo que inhibe preferentemente a la COX-2.¹⁸ Por los mecanismos reportados y por las características de estos compuestos, es de interés el tipo de interacción que podría generar un agente inhibidor preferentemente selectivo de COX-2 como rofecoxib, al ser administrado en forma conjunta con TRA. Los resultados obtenidos en esta investigación, en condiciones similares a las empleadas al analizar la asociación KET + TRA, mostraron que el rofecoxib también presenta efectos analgésicos adecuados y que son dependientes de la dosis administrada. La administración conjunta de rofecoxib más tramadol por vía sistémica, contrario a lo esperado, presentó efectos aditivos y efectos infraaditivos o de antagonismo. Estos resultados no coincidieron con los hallazgos anteriores con otros analgésicos, en donde encontramos efectos aditivos y de potenciación cuando es combinado por ejemplo tramadol con ketorolaco,¹⁷ o morfina con otros AINEs, como: rofecoxib,¹⁹ dipirona,⁷ ácido acetilsalicílico²⁰ y ketorolaco.²¹

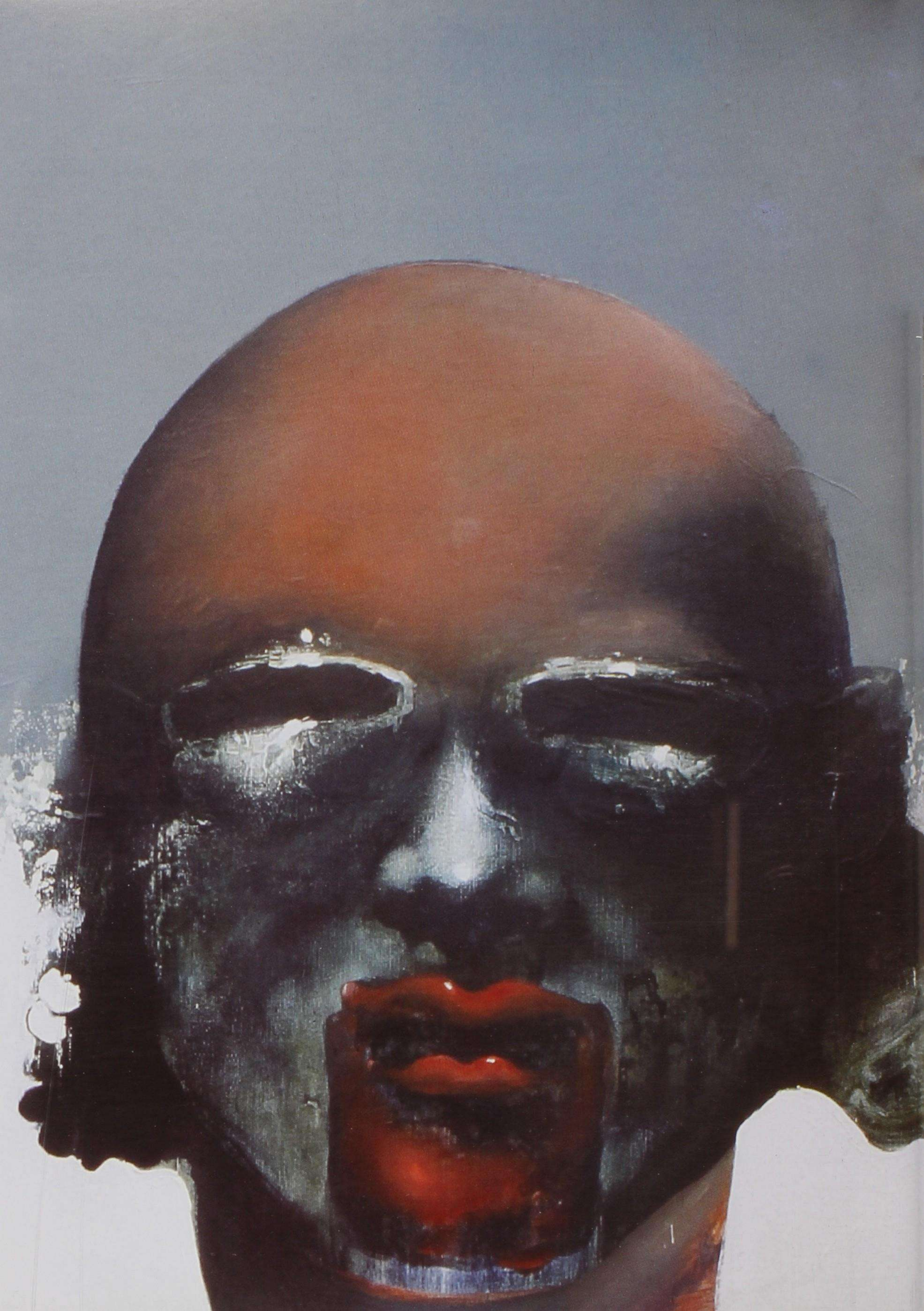
El análisis de superficie de interacción sinérgica⁶ permitió determinar que la combinación de tramadol más rofecoxib presenta efectos aditivos y de antagonismo. El análisis de efectos adversos gastrointestinales mostró un incremento en el porcentaje de daño gastrointestinal con la combinación que cuando fue administrado solo el rofecoxib. Debido a esto, podemos establecer que esta combinación podría no ser adecuada en el tratamiento de dolor somático crónico.⁴ Los resultados obtenidos fueron inesperados debido al antagonismo, ya que teóricamente, no había interacción antagonista entre estos compuestos. Desde luego pueden estar presentándose interacciones de tipo farmacocinético y farmacodinámico.

En conclusión, después de analizar en el laboratorio múltiples asociaciones de analgésicos, de manera general, podemos afirmar que los compuestos de tipo AINE interaccionan de manera diferente con compuestos de tipo opioide. Administrar simultáneamente dos compuestos analgésicos con diferente mecanismo de acción para controlar mejor un proceso doloroso, no garantiza mejores efectos analgésicos o potenciación analgésica, ya que los efectos resultantes pueden variar desde potenciación hasta antagonismo, pasando por efectos de suma simple. Cono-

cer el efecto sinérgico de una sola proporción de dosis de dos analgésicos no indica que la administración simultánea de ese par de analgésicos en otras proporciones de combinación genere el mismo tipo y grado de sinergismo. En las combinaciones que presentan sinergismo de potenciación, no sólo aumenta el efecto máximo, sino también la duración del efecto, dando con esto una mayor cobertura analgésica. Dado que los efectos sinérgicos fueron evaluados en ratas y en un modelo experimental de características particulares, no pueden ser extrapolados directamente al humano o a otras especies animales, ni necesariamente a otros tipos de dolor, donde esas interacciones tendrán que ser evaluadas. Pero, desde luego, sirven como guía para detectar resultados que puedan ser de utilidad en la clínica y proponer que sean analizados en el hombre. Entonces, las combinaciones de analgésicos son de mucha utilidad para tratar el dolor, sin embargo, deben ser optimizadas, y no debe suponerse en general, que al administrarlos en forma combinada, los efectos analgésicos se potenciarán, o al menos se sumarán, ya que existe toda una gama de interacciones posibles y es necesario por lo tanto hacer los análisis y estudios correspondientes.

REFERENCIAS

1. M.I. Díaz-Reval *et al.*, *Arch. Med. Res.*, **32**, 13 (2001).
2. J.R. Medina *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, **544**, 31 (2006).
3. J.U. Adams *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **266**, 1261 (1993).
4. L. García-Hernández *et al.*, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **87**, 331 (2007).
5. F.J. López-Muñoz *et al.*, *Drug. Dev. Res.*, **28**, 169 (1993).
6. F.J. López-Muñoz, *Drug. Dev. Res.*, **33**, 26 (1994).
7. F.J. López-Muñoz, *Drug. Dev. Res.*, **35**, 13 (1995).
8. F.J. López-Muñoz, L.A. Salazar, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **17**, 311 (1995).
9. F.J. López-Muñoz *et al.*, *Drug. Dev. Res.*, **35**, 94 (1995).
10. B.G. Covino *et al.*, *Pain*, **9**, 141 (1980).
11. M. Zimmermann, *Pain*, **16**, 109 (1983).
12. L. Collart *et al.*, *Schweiz. Med. Wochenschr.*, **123**, 2241 (1993).
13. K.S. Lewis, N.H. Han, *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, **54**, 643 (1997).
14. L. Scott, C.M. Perry, *Drugs*, **60**, 139 (2000).
15. M.S. Catapano, *J. Emerg. Med.*, **14**, 67 (1996).
16. P.N. Rauk, S.A. Laifer, *Obstet. Gynecol.*, **81**, 323 (1993).
17. F.J. López-Muñoz *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, **484**, 157 (2004).
18. C.C. Chan, S. Boyce, C. Brideau, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **290**, 551 (1999).
19. M. Déciga-Campos *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, **460**, 99 (2003).
20. M. Sandrini *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, **355**, 133 (1998).
21. A.B. Malmberg, T.L. Yaksh, *Anesthesiology*, **79**, 270 (1993).



Diabetes y dolor

Claudia Ivonne Araiza Saldaña y Enrique Hong

El uso de fármacos con utilidad en patologías distintas pueden ser benéficos en el tratamiento del dolor en pacientes diabéticos.

Diabetes

La palabra “diabetes”, que significa “sifón”, la utilizaron por primera vez los griegos en el año 250 a.C. Utilizaron este término para referirse a la pérdida rápida de fluidos que presentan los individuos afectados por esta enfermedad. Los griegos observaron cómo los enfermos de diabetes disminuían de peso y se iban consumiendo a medida que incrementaba su sed y la orina desalojada. Por esta razón, creían que la orina de los enfermos representaba la “licuefacción de su carne y sus huesos”. Hasta 1974 Thomas Willis sugirió el nombre completo “diabetes mellitus”. Él describió la orina de los diabéticos como una mezcla de miel y azúcar e incluyó en el nombre diabetes la palabra *mellitus* que significa miel en latín.

La diabetes mellitus se define como un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por hiperglucemia que resulta de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina, o ambos. Se estima que el número total de personas con diabetes en el mundo aumentará de 171 millones en el año 2000 a 366 millones para el año 2030. En México, calculamos que existen casi 4 millones de enfermos con diabetes mellitus y la incidencia es mayor en mujeres (11.4 %) que en los hombres (8.1 %). Actualmente, el comité de expertos en el diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus considera los siguientes parámetros asociados al diagnóstico de diabetes:

- (1) Concentración de glucosa plasmática casual ≥ 200 mg/dl.
- (2) Glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dl.
- (3) Prueba oral de tolerancia a la glucosa ≥ 200 mg/dl, 2 horas después.



El Dr. Enrique Hong es investigador titular del Departamento de Farmacobiología del Cinvestav, ehong@cinvestav.mx

Claudia Ivonne Araiza Saldaña es estudiante de doctorado del mismo departamento, ivonne-araiza@hotmail.com

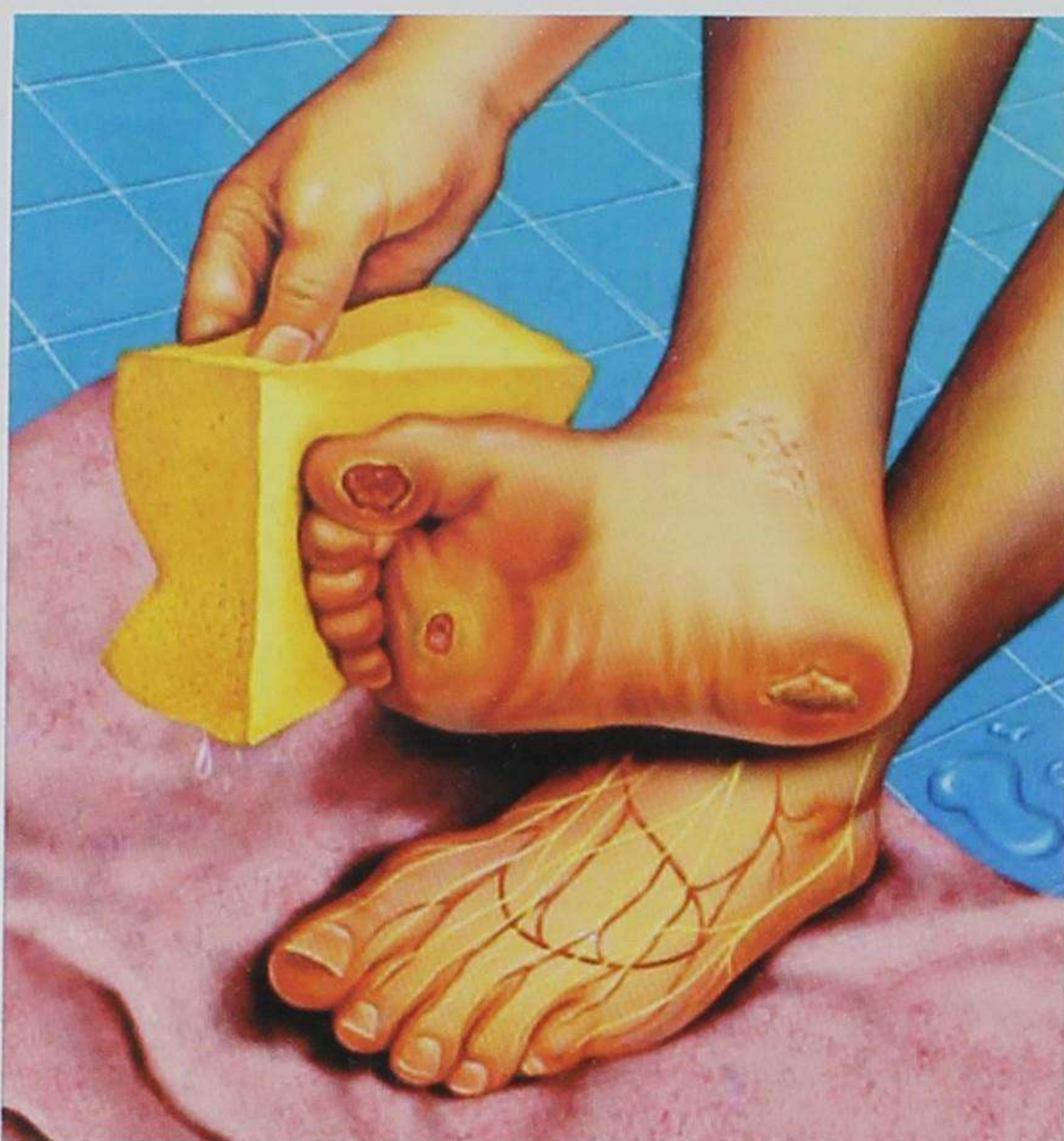


Figura 1. Pie diabético. Las úlceras en los pies de los pacientes diabéticos generalmente progresan a amputación, es por esto que las personas con diabetes deben revisar continuamente sus extremidades y atender inmediatamente cualquier alteración en la sensibilidad.

Los tipos de diabetes son numerosos y diversos. Sin embargo, la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) divide los casos de diabetes en dos grandes categorías.

Diabetes mellitus tipo 1: Caracterizada por la deficiencia absoluta en la secreción de insulina. Es una enfermedad autoinmune que destruye las células β del páncreas provocando la carencia de insulina en el organismo. Las personas que padecen este tipo de diabetes requieren la administración de insulina para sobrevivir. Aparece generalmente en niños y adolescentes de peso normal con tendencia a desarrollar cetoacidosis. En general, representan el 5-10% de los casos totales de diabetes y su incidencia es de 25 por cada 100,000 personas.

Diabetes mellitus tipo 2: Caracterizada principalmente por resistencia a insulina (una respuesta biológica atenuada producida por niveles normales o elevados de insulina); generalmente en etapas iniciales presenta secreción deficiente de insulina mientras que en etapas avanzadas existe baja sensi-

bilidad a la insulina incluso a niveles plasmáticos elevados de esta hormona. El tratamiento para este tipo de diabetes consiste en hipoglucemiantes o inyecciones de insulina en caso de ser requeridos. Aparece de manera predominante en adultos mayores de 40 años, generalmente obesos, y representa un 90-95% de los casos totales de diabetes. La incidencia es de 540 por cada 100,000 personas.

En general, los síntomas que acompañan a la diabetes incluyen: poliuria (incremento de la excreción de orina), polidipsia (aumento de la sed), pérdida de peso, algunas veces polifagia (aumentó de la ingesta de alimentos), visión borrosa, detención del crecimiento y susceptibilidad a ciertas infecciones.

La hiperglucemia crónica en la diabetes está asociada con disfunción y atrofia de varias estructuras especialmente los ojos, riñones, corazón, vasos sanguíneos y nervios. De manera específica, la diabetes genera complicaciones a largo plazo como: retinopatía con pérdida potencial de la visión, nefropatía y fallo renal, neuropatía autonómica (síntomas gastrointestinales, genitourinarios, cardiovasculares, disfunción sexual) y neuropatía periférica con riesgo de úlceras en los pies y amputación.

Neuropatía diabética

Una de las principales complicaciones neurológicas de la diabetes mellitus es la neuropatía diabética. Ésta es definida como la disfunción nerviosa periférica producida por la diabetes. En la actualidad existen diferentes tipos de neuropatías diabéticas, pero la más común es la polineuropatía distal simétrica. Su característica es el daño en nervios autonómicos, motores y sensitivos con tendencia a presentarse primero en la parte distal de manos y pies.

Los pacientes con neuropatía diabética presentan síntomas como: dolor muscular profundo, dolor de tipo quemante, lancinante o punzante que algunas veces puede estar acompañado por ardor y hormigueo que frecuentemente inicia en la punta de pies y manos. Otros síntomas encontrados algunas veces son la falta de habilidad para detectar frío o calor, hiperestesia cutánea, pérdida de la sensación de vibración y paradó-

jicamente la pérdida de la detección del dolor. Estas molestias tienden a aumentar por la noche causando problemas para dormir y con ello depresión como secuelas comunes. Con base a estos antecedentes han sido propuestos cuatro estados en la evolución de la neuropatía diabética (tabla 1).

Mecanismos potenciales de dolor neuropático diabético

El dolor y las sensaciones anormales son características de aproximadamente el 10% de todos los casos de neuropatía diabética y pueden causar una disminución en la calidad de vida de los pacientes. La intensidad y distribución del dolor son variables pero registran de manera común descripciones de dolor de tipo quemante en manos y pies. Como otros estados de dolor neuropático, el dolor neuropático diabético posee una patogénesis desconocida y en muchos casos no puede ser aliviado por los analgésicos comunes –antiinflamatorios no esteroideos y opioides–.

En la última década, un buen número de estudios fisiológicos y conductuales ha revelado indicios de disfunción sensorial en modelos experimentales de diabetes. Estos estudios incluyen la presencia de alteraciones en la sensibilidad al dolor como son: la hiperalgesia mecánica, hiperalgesia química (conducta dolorosa aumentada ante un estímulo mecánico o químico originalmente doloroso) y alodinia táctil (conducta dolorosa ante un estímulo no doloroso).

Los modelos experimentales de dolor neuropático diabético han sido utilizados para investigar el potencial terapéutico de un amplio rango de fármacos y también para investigar los mecanismos etiológicos potenciales de esta enfermedad. Existe evidencia que sugiere actividad espontánea de los nervios sensoriales periféricos de roedores diabéticos o un incremento en la sensibilidad a estímulos dolorosos periféricos. Incluso, evidencias de peso sugieren que la estimulación por dolor que llega a la médula espinal está disminuida más que incrementada en roedores diabéticos, por ello ha sido sugerido que una modulación aberrante espinal y supraespinal del procesamiento sensorial puede estar involucrada en la generación de alodinia e hiperalgesia en animales con diabetes. También,

existen estudios que sustentan un papel de la mediación espinal de la hiperalgesia en ratas diabéticas la cuál puede reflejar tanto una respuesta a la estimulación periférica disminuida o una consecuencia de la hiperglicemia sobre los sistemas moduladores locales o descendentes.

El dolor neuropático diabético aparece en pacientes diabéticos tanto tipo 1 como tipo 2, lo que sugiere que este tipo de dolor no es resultado de la deficiencia de insulina *per se*. En algunos pacientes el control glicémico puede aliviar el dolor relativamente rápido, incluso ha sido observado que la infusión de glucosa en sujetos sanos disminuye significativamente su umbral al dolor. Estos hallazgos sugieren que la hiperglicemia o las consecuencias metabólicas del incremento de los niveles de glucosa en sangre pueden proveer un mecanismo etiológico del dolor neuropático diabético. Además, sabemos que la captura de glucosa por el sistema nervioso es independiente de insulina por lo que la hiperglicemia promueve un desequilibrio osmótico acentuado y generalizado que puede afectar al sistema nervioso periférico, al sistema nervioso central o a ambos de manera sumamente rápida.

Por otro lado, el dolor puede persistir por años en un paciente aún después de mejorar el control glicérico. Resulta interesante mencionar que los episodios dolorosos no están asociados con fluctuaciones de glucosa en sangre.

Los pacientes con dolor neuropático diabético son frecuentemente refractarios a analgésicos convencionales. Los analgésicos antiinflamatorios (aspirina, diclofenaco) no son útiles en este tipo de dolor. Aunque algunos opioides (morfina) pueden ser bien tolerados y parcialmente benéficos, los antidepresivos tricíclicos (imipramina) y los anticonvulsivantes (gabapentina) son usualmente la primera línea de tratamiento para este tipo de dolor. Desafortunadamente estos fármacos también son de eficacia limitada y pueden tener efectos adversos importantes.

En la mayoría de los estudios de disfunción sensorial en animales diabéticos han utilizado roedores. Los roedores pueden desarrollar diabetes de dos formas principalmente, ya sea espontáneamente después de haber sido manipulada genéticamente la cepa de animales, como es el caso de las ratas *Wistar BB* y los ratones *db/db*, o los que desarrollan hiperglicemia posterior al tratamiento con diabetógenos como la estreptozo-



Tabla 1. Estados de la Neuropatía Diabética (ND) en pacientes diabéticos.

Estados de la neuropatía diabética	Características
No neuropatía	No síntomas o signos
1. Dolor crónico	Dolor de tipo quemante, lancinante, presencia o ausencia de hormigueo, reflejos reducidos o ausentes
2. Dolor agudo	Hiperestesia, signos menores o ausentes
3. Dolor leve y pérdida sensorial parcial o completa	Incomodidad, adormecimiento, sensación reducida o ausente en los pies, sensibilidad térmica reducida y reflejos ausentes
4. Complicaciones tardías	Lesiones en los pies, deformidad neuropática, amputación no traumática

tocina y el aloxano que dañan selectivamente las células β pancreáticas. Utilizando estos modelos químicos de inducción de diabetes hemos observado que los animales logran sobrevivir por periodos de semanas o meses, pero muy raramente siguen condiciones de vida normales por la ausencia de tratamiento con insulina. Los modelos químicos de diabetes han permitido observar procesos de desmielinización, degeneración axonal, pérdida de fibras nerviosas o regeneración axonal en nervios periféricos, entre otros procesos, y proveen una herramienta muy importante para estudiar los desórdenes neuroquímicos y funcionales que acompañan a la diabetes y sus complicaciones a través del tiempo.

El dolor y la diabetes es una línea de investigación estudiada desde hace más de cinco años en nuestro Departamento. En el transcurso de este periodo hemos logrado estandarizar algunos modelos de dolor en animales diabéticos. Los dos principales tipos evaluados en el laboratorio son el dolor de tipo inflamatorio diabético y el dolor neuropático diabético. Inicialmente evaluamos conductas dolorosas como son la hiperalgesia diabética y la alodinia táctil diabética con el fin de investigar cuáles son los mecanismos que participan en la generación de dolor exacerbado en este tipo de animales.

Utilizamos con más frecuencia el modelo de inducción de diabetes tipo 1 con estreptozotocina. Este modelo nos ha servido para valorar los cambios presentados en el procesamiento del dolor en ratas diabéticas. Sin embargo, ha comenzado la estandarización de otros modelos de diabetes y la apertura de otras líneas de investigación relacionadas con diferentes complicaciones diabéticas. Recientemente encontramos que el sildenafil (inhibidor de la fosfodiesterasa 5) produce efecto analgésico en ratas diabéticas de dos semanas. Además, en-

contramos que este efecto analgésico es debido a la activación de la vía CMPC-PKG-Canales de K^+ . Hemos observado también que los animales diabéticos muestran una deficiencia en la producción de óxido nítrico, lo que podría explicar en parte el aumento en la percepción del dolor en esos animales. Además, existe evidencia del papel protector que el ejercicio desempeña al retardar la aparición del dolor en animales diabéticos. Al mismo tiempo, otros estudios realizados en nuestro laboratorio en animales diabéticos han demostrado que agentes como la melatonina, la benfotiamina y el piritinol tienen efecto analgésico en ratas diabéticas.

El uso de estos fármacos, podría ser útil en el tratamiento del dolor en pacientes diabéticos. Sin embargo, aún falta realizar los estudios clínicos en el ser humano que confirmen las observaciones halladas en animales.

Agradecimientos

Claudia Ivonne Araiza Saldaña es estudiante de doctorado y becaria de Conacyt.

REFERENCIAS

1. A.J. Boulton y D.G. Armstrong, *Diabetes Care*, **27**, 1458 (2004).
2. N.A. Calcutt y S.R. Chaplan, *Br. J. Pharmacol.*, **122**, 1478 (1997).
3. N.A. Calcutt, M.C. Jorge, T.L. Yaksh, S.R. Chaplan, *Pain*, **68**, 293 (1996).
4. N.A. Calcutt, A.P. Mizisin, M.W. Kalichman, *Eur. J. Pharmacol.*, **251**, 27 (1994).
5. A. Courteix, A. Eschaliér, J. Lavarenne, *Pain*, **53**, 81 (1993).
6. N.A. Calcutt, *Int. Rev. Neurobiol.*, **50**, 205 (2002).
7. C.I. Araiza-Saldaña et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **527**, 60 (2005).
8. R. Arreola-Espino et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **577**, 203 (2007).
9. G.M. Sánchez-Ramírez et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **530**, 48 (2006).
10. G.Y. Jiménez-Andrade et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **590**, 170 (2008).



Diferencias sexuales en dolor y analgesia

Alonso Fernández Guasti

Al escribir de diferencias sexuales fácilmente son confundidos los términos sexo y género que no son sinónimos. Sexo se refiere a diferencias biológicas, mientras que género se refiere a fenómenos con bases sociales. La variable dicotómica sexo: hombre o mujer comúnmente es confundida con el constructo social de género que, sin duda, no es dicotómico.



Diferencias sexuales en la sensibilidad al dolor

En la percepción al dolor en humanos han sido establecidas claras diferencias sexuales en experimentos de laboratorio así como en estudios epidemiológicos. En pruebas de laboratorio ha quedado claro que en individuos sanos el umbral al dolor es, en general, menor en mujeres que en hombres. Esto ha sido asentado usando varios estímulos dolorosos como: calor, presión e irritantes químicos. Por otro lado, a nivel epidemiológico ha sido establecido que varias condiciones de dolor tienen una mayor prevalencia en las mujeres que en los varones (tabla 1). Esta alta prevalencia de dolor en las mujeres puede enmascarar otros factores que no necesariamente reflejan diferencias sexuales. Por ejemplo, es comúnmente aceptado que las mujeres viven más que los hombres, por lo que pueden estar más expuestas al dolor que causan algunas alteraciones degenerativas. Considerando las diferencias sexuales, la mayor prevalencia de dolor en las mujeres puede deberse a los problemas de salud específicos de este sexo como las condiciones obstétricas y ginecológicas. Otras variables pueden incluir la mayor prevalencia en mujeres de algunas enfermedades psiquiátricas como ansiedad y depresión, que son asociadas a una mayor percepción del dolor y, de manera muy importante, las complejas influencias genéticas u hormonales. En el presente artículo nos enfocaremos en este último aspecto. Para apoyar que las diferencias sexuales en la percepción al dolor en humanos tienen una fuerte base biológica, existen

El Dr. Alonso Fernández Guasti es investigador titular del Departamento de Farmacobiología del Cinvestav, jfernand@cinvestav.mx

Tabla 1. Prevalencia sexual de varios desórdenes que producen dolor

Prevalencia Femenina	Prevalencia Masculina
Migraña	Enfermedad pancreática
Desorden temporomandibular	Úlcera duodenal
Síndrome de lengua quemante	Neuralgia posherpética
Síndrome del túnel del Carpio	Espondilitis anquilosante
Causalgia	Jaqueca postraumática
Fibromialgia	
Esofagitis	
Síndrome del colon irritable	
Cistitis intersticial	
Constipación crónica	
Artritis reumatoide	
Dolor de origen psicológico	
Jaqueca crónica	
Jaqueca cervicogénica	

Diferencias sexuales dependientes de la edad

Prevalencia Femenina	Prevalencia Masculina
Gota (después de los 60 años)	Gota (antes de los 60 años)
Osteoartritis (después de los 45 años)	Osteoartritis (antes de los 45 años)
Livedo reticularis (después de los 40 años)	Enfermedad coronaria (antes de los 65 años)

reportes de la literatura que señalan que las ratas o ratones hembras también son más sensibles que los individuos del sexo masculino de estas especies a los estímulos químicos, térmicos o eléctricos.

En general, consideramos que el primer paso para estudiar diferencias sexuales consiste en la comparación de las respuestas entre individuos adultos de los dos sexos. Esta consideración, sin embargo, obliga a los investigadores a incluir una gran cantidad de sujetos del sexo femenino, ya que en ellas existen cambios cíclicos en la secreción de hormonas que podrían ocultar alguna diferencia sexual por “promediar” datos de individuos en diferentes fases de su ciclo estral o menstrual. En el caso de observar diferencias sexuales, la siguiente pregunta lógica es determinar si esta diferencia es debida a la acción de las hormonas sexuales. Para ello pueden ser analizados los posibles cambios en la respuesta dolorosa en individuos del sexo femenino a lo largo de las diferentes fases de su ciclo estral o menstrual, que corresponde con cambios en las concentraciones de hormonas endógenas secretadas por los ovarios. Alternativamente, pueden ser administradas hormonas sexuales de manera exógena. Este paso es difícil de realizar en estudios clínicos ya que consideraciones éticas impiden la administración de hormonas sexuales, al menos por períodos prolongados. Naturalmente, tomando ventaja del uso de

compuestos anticonceptivos que contienen esteroides naturales o sintéticos, puede inferirse el papel de las hormonas en algunos tipos de dolor. A nivel básico, para este análisis es recomendable utilizar animales adultos ovariectomizados a los que de manera exógena les sean administradas hormonas gonadales.

En estudios clínicos es claro que la sensibilidad al dolor varía de acuerdo con las fases del ciclo menstrual. Tanto el umbral al dolor, como la tolerancia al mismo, son más altos en la fase folicular del ciclo menstrual –caracterizada por niveles relativamente altos de estrógenos y bajos de progesterona– que en la fase lutea, cuando los niveles de progestinas son elevados. Existen diferencias sexuales en la percepción a algunos tipos de dolor crónico que, en contraste con el dolor agudo, carecen de valor de supervivencia. Es decir, el dolor agudo, como aquél producido por un trauma, tiene un importante valor de supervivencia ya que cuando el individuo lo experimenta debe retirar el tejido dañado de la situación traumática y buscar su recuperación. La migraña, la fibromialgia, el síndrome de colon irritable, el desorden de la articulación temporomandibular y el dolor asociado a la enfermedad reumática son ejemplos de dolor crónico con mayor prevalencia en mujeres que en varones (tabla 1). Estos tipos de dolor crónico son frecuentes en mujeres desde la pubertad

hasta la menopausia y en algunos casos aún después. Para todos estos casos, las fluctuaciones cíclicas en los niveles de hormonas ováricas influyen en la intensidad del dolor. Aún más, para algunas de ellas, como por ejemplo la migraña, existen varias evidencias que señalan un papel modulador de los estrógenos, que pueden ser resumidas como sigue: (1) la migraña ocurre en una prevalencia tres veces mayor en las mujeres que en los varones; (2) las diferencias sexuales en la prevalencia de la migraña emergen en la pubertad —cuando son incrementados los niveles de estrógenos— encuentran su pico en la edad reproductiva —caracterizada por cambios cíclicos en los niveles de estrógenos— y declinan en la menopausia —cuando bajan los niveles de estrógenos circulantes—; (3) alrededor del 80% de las mujeres migrañosas experimentan un completo alivio de este dolor crónico durante el tercer trimestre del embarazo (caracterizado por niveles elevados y continuos de estrógenos y progesterona) y casi todas experimentan un retorno al dolor migrañoso después del parto —una vez que retornan los cambios cíclicos en la secreción de estrógenos—; y (4) también en mujeres migrañosas: la caída abrupta en los niveles de estrógenos producida por el tratamiento con hormona liberadora de gonadotropinas en mujeres ciclantes o por la terminación abrupta del tratamiento con estrógenos a mujeres pre o posmenopáusicas, precipita un ataque de migraña. Estos datos revelan una relación entre la exposición a estrógenos —y de manera muy importante al retiro de los mismos— y la aparición de la migraña.

El área de estudio de las diferencias sexuales en la percepción al dolor actualmente se orienta al entendimiento de: (1) qué condiciones permiten la expresión de diferencias sexuales en la experiencia al dolor, (2) qué mecanismos median estas diferencias y (3) de qué manera estas diferencias pueden ayudar al manejo clínico del dolor. Increíblemente, a pesar de haber reconocido estas diferencias sexuales a nivel clínico, en un análisis de estudios preclínicos desarrollados en animales de laboratorio, llama la atención que alrededor del 80% incluyeron de manera exclusiva individuos del sexo masculino mientras que sólo el 8% usaron animales del sexo femenino y que únicamente un 4% fue realizado con el propósito de comparar posibles dife-

rencias sexuales. Dado que existen importantes diferencias sexuales en la percepción al dolor y, como veremos más adelante también en su tratamiento, actualmente consideramos inválido asumir que los datos obtenidos en sujetos del sexo masculino son generalizables a aquéllos del sexo femenino. En otras palabras, es importante señalar que el mejor modelo de experimentación para estudiar patologías con prevalencias mayores en las mujeres que en los varones, es una hembra.

Si las mujeres tienen mayor sensibilidad al dolor cabe preguntar ¿qué ocurre durante el parto, considerado como una de las experiencias más dolorosas? El dolor, como una experiencia subjetiva, ha sido cuantificado durante la gestación y el parto. Naturalmente, entender el sufrimiento de la paciente es esencial para manejar de manera adecuada el parto, incluida la administración de fármacos analgésicos. Existe una amplia variedad de factores que pueden influir en la expresión del dolor alrededor del parto. Por ejemplo, la falta de apoyo familiar y niveles elevados de ansiedad son asociados con un aumento del dolor. De manera inversa, una experiencia dolorosa previa no relacionada con el parto, así como el alumbramiento en las primeras horas de la noche, están relacionados con niveles más bajos de dolor. De manera interesante, ha sido establecido que existe una disminución gradual al dolor a lo largo de la gestación. De hecho, varios estudios han demostrado que al final del embarazo son activados sistemas inhibitorios del dolor lo que reduce la percepción del mismo. El papel de las hormonas propias del embarazo y la lactancia en este proceso es un área de estudio prometedora.

La edad es otro factor de crucial importancia en el estudio de las diferencias sexuales en el dolor y la analgesia. Como es mostrado en la tabla 1, muchas condiciones clínicas presentan diferencias sexuales en su prevalencia después de la pubertad. Es muy posible que estas diferencias estén asociadas a la secreción de hormonas esteroideas ováricas, pero también podrían deberse a diferencias genéricas en las estrategias para enfrentar y manejar el dolor, pues, en general, las mujeres adolescentes presentan una visión mucho más catastrófica frente al padecimiento que su contraparte masculina. Desafortunadamente, muy pocos estudios

han analizado de manera directa la relación específica de algunos tipos de dolor con la menopausia o con otros cambios endocrinos producto de la edad. Sin embargo, existe muy poca información acerca de la influencia del sexo o el género en la sensibilidad al dolor, así como de su tratamiento en individuos añosos o ancianos a pesar de que estos grupos de edad son los que presentan dolor más frecuentemente en la práctica clínica. Algunos datos escasos han señalado, por ejemplo, que el dolor asociado a la osteoartritis o a la gota tiene una prevalencia femenina que ocurre después de los 45 y 60 años, respectivamente (tabla 1). La influencia de la caída en el funcionamiento ovárico en esta mayor prevalencia debe ser estudiada.

Diferencias sexuales y analgesia

Cómo ha sido señalado (Silva Moreno y Cruz), los opioides constituyen una de las familias de fármacos más ampliamente usadas de manera efectiva para el tratamiento del dolor moderado a severo. Los opioides ejercen su acción analgésica actuando sobre sus receptores, de los que han sido establecidos al menos tres subtipos principales: μ , δ y κ . Varios estudios han demostrado diferencias sexuales en los efectos analgésicos de estos fármacos en dos líneas de investigación: imagenología y farmacología. Con relación a la primera línea, ha sido demostrado que la activación de algunas zonas del sistema nervioso central involucradas en la transmisión del dolor, como por ejemplo el tálamo medial, la sustancia gris periacueductal, el núcleo del rafe medial y el núcleo acumbens, difiere entre hombres y mujeres (jóvenes y sanos) en respuesta a la administración de un estímulo doloroso y a la administración de un agonista μ , carfentanil.

En la comparación entre sexos del efecto analgésico de varios opioides encontramos que, en general, en las mujeres estos compuestos muestran mayor potencia analgésica

acompañada de una mayor latencia a la aparición y pérdida del efecto. Además, ha sido registrada mayor incidencia de depresión respiratoria (uno de los efectos colaterales indeseables de los opioides) después de la administración de morfina en mujeres que en varones. Aunque es un tema controvertido, estas diferencias no parecen deberse a divergencias farmacocinéticas en el metabolismo de los opioides entre los sexos.

Recientemente, utilizando frío (pero no presión) como estímulo doloroso fue demostrado que tres opioides, agonistas μ : morfina, meperidina e hidromorfona, producen una mayor respuesta analgésica en mujeres que en varones. Por último, serán detallados algunos resultados del dimorfismo sexual en la eficacia analgésica de algunos opioides (agonistas κ -antagonistas μ) en un modelo de dolor clínicamente relevante: el dolor posoperatorio resultado de la extracción del tercer molar. Esta serie de estudios fue realizada en individuos adultos jóvenes sanos que recibieron un anestésico local de corta duración durante el procedimiento de extracción dentaria. Después de la cirugía, el dolor fue registrado por los pacientes en una escala del 0 al 10 ("no dolor" a "el peor dolor imaginable"). Las mujeres indicaron una mayor analgesia en respuesta a pentazocina, butorfanol y nalbufina. Estos resultados sugieren que un factor desconocido, posiblemente hormonas sexuales, confiere una mayor respuesta al efecto analgésico de estos compuestos en las mujeres -o alternativamente la suprimen en varones-. De manera muy importante no existe dimorfismo sexual en los niveles de dolor después de la administración de placebo, lo que sugiere que las diferencias en la respuesta analgésica no son de carácter psicológico o social.

En contraste con los hallazgos mencionados, la mayoría de los estudios en animales ha descrito que los sujetos del sexo masculino responden más eficazmente al tratamiento con opioides analgésicos. La posible explicación para esta divergencia es que la diferencia sexual en la respuesta analgésica a opioides resulta de varios mecanismos

que difieren entre especies y modelos de dolor; además, propone que conforme disminuye la eficacia analgésica de un compuesto, aumenta la posibilidad de que existan diferencias sexuales.

También hay publicaciones relativas a otros compuestos analgésicos, entre ellos algunos agentes serotoninérgicos como los agonistas de los receptores 5-HT₄, por ejemplo el tegaserod, o antagonistas de los receptores 5-HT₃, como el alsertón (Rocha y Granados-Soto), difieren en sus efectos según el sexo. Por ejemplo, encontraron que estos dos compuestos son más eficaces en aliviar los síntomas del síndrome del colon irritable en mujeres que en varones. Estos resultados han sido criticados ya que, como mencionamos anteriormente, existe una prevalencia mayor de esta alteración en mujeres lo que pudo haber desviado los resultados. En este sentido, es necesario incluir una muestra mayor de sujetos del sexo masculino con esta alteración y con estos tratamientos.

La influencia de las hormonas gonadales sobre la analgesia inducida por diversos fármacos es un área lógica de estudio para entender posibles diferencias sexuales. En consecuencia, parece obligado estudiar el efecto analgésico de varios compuestos en mujeres en diferentes fases de su ciclo menstrual o bajo tratamiento con anticonceptivos o con terapias de reemplazo hormonal.

Los resultados farmacológicos aunados a las evidencias de los estudios de imagenología, así como a los procesos de hipoalgesia característicos del parto, permiten sugerir la posible existencia de mecanismos de dolor y de analgesia específicos del sexo femenino. Esta idea requiere de un estudio detallado.

Es interesante mencionar que además de los factores biológicos sugeridos pueden existir otras influencias, de naturaleza aún más difícil de establecer, que contribuyen a la preponderancia de algunos tipos de dolor crónico en las mujeres. Éstas incluyen factores psicológicos o socioculturales relacionados con el género, no sólo de las mujeres que

padecen el dolor sino de los algólogos, en su mayoría varones. Las dificultades de comunicación entre las pacientes y sus médicos pueden aumentar las barreras creadas por el prejuicio y la inequidad económica. Estas barreras pueden dificultar el acceso de las mujeres a un buen tratamiento contra alguna enfermedad que produzca dolor o incluso contra el dolor mismo.

REFERENCIAS

1. A. Silva Moreno y S.L. Cruz, *Avance y Perspectiva*, 2, (2), 35 (2009).
2. J. Beverly y K. Berkley, *Pain*, 132, S1 (2007).
3. R.M. Craft, *Pain*, 132, S3 (2007).
4. A. Fernández-Guasti, E. Estrada-Camarena y L. Martínez-Mota, en *Neuroetología: La Década del Cerebro y la Conducta Animal*, J. Manzo, Ed. (Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz 2002) p. 193.
5. R.B. Fillingim y R.W. Gear, *Eur. J. Pain*, 8, 413 (2004).
6. J.D. Greenspan *et al.*, *Pain*, 132, S26 (2007).
7. I. Ohel, A. Walfisch, D. Shitenberg, E. Sheiner, M. Hallak, *Pain*, 132, S104 (2007).
8. Z. Wiesenfeld-Hallin, *Gender Med.*, 2, 137 (2005).
9. H.I. Rocha González y V. Granados Soto, *Avance y Perspectiva*, 2, (2), 29 (2009).



Vejez y tipos de vejece en el siglo XXI

Hugo A. Schifis

Discurso presentado por el Dr. Hugo A. Schifis, presidente de la Sociedad Argentina de Gerontología y Geriátrica en la ceremonia inaugural de la II Conferencia del Alzheimer Iberoamérica, en Buenos Aires Argentina, el 6 de agosto del 2008.

Mediante el presente escrito pretendo explicar el por que de la vejez y tipos de vejece en el siglo XXI, exaltando la información y posibles herramientas capaces de vencer el desafío planteado a fines del siglo XX.

Al revisar y desarrollar el material existente sobre el tema, observé que todas las herramientas necesarias para enfrentar este desafío están ya listas desde hace tiempo y por alguna extraña razón seguimos teorizando sin poder actuar en profundidad.

En nuestro medio, al solicitar la puesta en marcha de los programas y las políticas socio-sanitarias, la primera respuesta que recibimos está íntimamente relacionada con la economía y los famosos "recursos necesarios". Y a fuerza de escucharla tan seguido, uno termina por aceptarla como tal, pero la realidad indica que hace mucha falta voluntad, capacidad y honestidad para ejecutarlos.

Posteriormente a esta breve introducción con tintes desalentadores nos ocuparemos de la vejez y los tipos de vejece... entonces se preguntarán. ¿Es que no hay una sola vejez? Rotundamente no.

Las generaciones actuales somos testigos de una época sin precedentes en la que podemos advertir la formación de nuevas sociedades fruto del pluralismo ético, cultural, religioso, de la diversidad de identidades nacionales y de la construcción de nuevas identidades etéreas. Resulta difícil encontrar modelos válidos para entender este momento y poder organizar posibles proyectos.

Dentro de este escenario, la prolongación de la esperanza de la vida y el incremento de la población mayor, han suscitado interés propio para afrontar esos nuevos desafíos y para encontrar las alternativas necesarias para todas

las personas, sin restricciones de ningún tipo, por que ponen en juego los derechos fundamentales de todas ellas.

La revolución de la longevidad sumada al rápido crecimiento poblacional nos muestra la transformación demográfica mundial: un mundo que envejece con profundas consecuencias para la vida individual y comunitaria, nacional e internacional, con proyección en las dimensiones sociales, económicas, políticas, culturales, psicológicas y espirituales de la existencia humana.

Dos eventos internacionales fueron decisivos en la construcción de un modelo de envejecimiento con calidad de vida, sin dependencia física, psíquica y social:

Año 1999, Año Internacional de las Personas Mayores y su recordado concepto de “una sociedad para todas las edades” cuyas implicaciones podemos resumir en: el desarrollo individual a lo largo de toda la vida, las relaciones multigeneracionales, la mutua y estrecha relación entre envejecimiento poblacional y desarrollo, y la situación de las personas de edad. Su contribución fue promover la forma de conciencia de la situación, la necesidad de impulsar la investigación multidisciplinaria y la proyección de políticas gerontológicas en todo el mundo.

Año 2002, Plan de Acción Internacional sobre el Envejecimiento cuyo objetivo planeado fue garantizar que en todas partes la población pueda envejecer con seguridad y dignidad, y que las personas mayores puedan continuar participando como ciudadanos con plenos derechos. En este caso, el plan fue presentado como opción también para los países en vías de desarrollo donde su concreción parecería prácticamente inalcanzable. A partir de estos dos momentos, creció el interés por el estudio de la vejez desde una visión interdisciplinaria y la investigación gerontológica trata de diseñar nuevas estrategias más equitativas, solidarias y menos costosas para que puedan estar al alcance de más países.

Es necesario incluir también la dimensión ética; debemos entender que tenemos el mundo que hemos creado junto con otros seres humanos. Cualquier cosa que limite o destruya la aceptación del otro junto a mí, impide que se dé el fenómeno social y en consecuencia, lo humano.

La vejez o ancianidad es afectada en nuestros tiempos por la visión social de ser algo temido y, muchas veces, negado.

Gran parte de la población tiene conductas negativas, conscientes o inconscientes hacia los ancianos. De la misma manera, los ancianos no se sienten contentos de ser categorizados como tales o de reconocerse en su presente situación. Todo esto refuerza las representaciones de la vejez desde las pérdidas o las carencias, manifestando sólo un aspecto, a su vez, torna las prácticas de intervención socio-sanitaria en predominantemente asistencialistas.

Por esta razón, muchos autores ya utilizan el término de longevidad en lugar del de ancianidad. En tanto este último puede bien significar venerabilidad y sabiduría en las sociedades orientales, también es asociado (generalmente en las sociedades occidentales) a la idea de vulnerabilidad, decrepitud y decadencia.

En cambio longevidad significa largo vivir, lo cual nos permite resignificar el envejecimiento como proceso evolutivo, como alargamiento del ciclo vital, obligándonos a una reconstrucción y redefinición de la vejez como parte de ese ciclo vital.

¿Por qué hablamos de vejez? Primero por que el envejecimiento es dinámico, heterogéneo y contextualizado; a tal punto que podemos afirmar que cada uno envejece como ha vivido. Es decir, una vejez saludable y activa dependerá de una vida también saludable y activa.

Segundo, porque existe una variabilidad en función de los recursos económicos, las condiciones y situaciones familiares, el estado civil, el nivel de estudios, etc. Claro que no es lo mismo envejecer en España que en América Latina.

Al decir de la Dra. Martha Peláez (ex-Asesora Regional del Envejecimiento de la OPS/OMS), el envejecimiento en América Latina es todavía un hijastro descuidado del ciclo de la vida humana, tanto en la literatura como en las políticas familiares y sociales. Aunque el tema muerte es considerado tabú, es más fácil de manejar que el tema de la vejez, que en nuestra región es vivida con inseguridad económica y desprotección social. El envejecimiento poblacional es un fenómeno que supera el desarrollo de las

ayudas. De acuerdo a un reciente informe del Instituto Nacional de Envejecimiento de los Estados Unidos, en el año 2006 las personas mayores de 65 años de todo el mundo sumaron casi 500 millones; además las proyecciones indican que, para el año 2030, esa cifra alcanzará los 1000 millones; el mayor crecimiento tendrá lugar en los países en vías de desarrollo, que son más inestables y pobres que los desarrollados, y que la población de personas mayores de 65 años superará, por primera vez y seguramente para siempre, a la población de niños menores de 5 años. Dentro de la población mayor de 65 años, la franja de los mayores de 80 años es la de mayor crecimiento. Tomando los datos y proyecciones entre 1950 y 2025, la población mundial sufrirá importantes incrementos. La población general se multiplicará por 3, la de mayores de 60 años por 6 y la de los mayores de 80 años por 10. La consecuencia directa de estos guarismos es que habrá más ancianos sanos y más ancianos enfermos.

Como bien lo establece el programa *Envejecer Grownning Older Programme* (dirigido por el profesor Alan Walker, coordinador del departamento de estudios sociológicos de la Universidad de Sheffield, en el Reino Unido), difundido en España por el observatorio de personas mayores, durante el siglo xx han sido añadidos 25 años a la esperanza de vida, hecho por demás paradójico si lo pensamos en términos más realistas: la sociedad ha conseguido reducir las consecuencias del envejecimiento biológico, pero es incapaz de reducir los efectos negativos del envejecimiento social.

No sólo los países en vías de desarrollo sufrirán los embates de esta epidemia. La expectativa de vida en estos países ha evolucionado considerablemente: en 1900 era de 47 años, trepando 80 años después a 61; en solo 13 años más la expectativa era de 78 años y las proyecciones indican que para el año 2025 podría alcanzar los 110 años en términos absolutos.

Baste citar como ejemplo el caso de Gran Bretaña y Japón; mientras que en el año 1995 informaban que el 46% y el 56%, respectivamente, de la población correspondía a in-

dividuos en edad laboral contra 24 y 20% de la población mayor de 65 años, en el año 2040 esas cifras ascenderán al 32 y 20% respectivamente de individuos en edad laboral contra 39 y 52% de individuos mayores de 65 años.

El impacto del envejecimiento poblacional sobre las sociedades recorre un largo espinal de consecuencias de toda índole: económicas, colapso de los sistemas jubilatorios, convivencia intergeneracional, priorización en la asignación de recursos y servicios, organización de redes asistenciales y de apoyo, utilización racional de servicios de salud, creación de nuevas modalidades de atención y creación de líneas de investigación científica.

Otro dato aún mas impactante indica que un individuo mayor de 65 años consume, en los últimos 6 meses de vida, el 90% del gasto médico de toda su vida.

Frente a este panorama es planteado nuestro mayor desafío: lograr cambiar la forma en que se vive la vejez en el siglo xxi debido, justamente, a los diferentes tipos de vejeces.

Todos conocemos las propuestas de las diferentes organizaciones mundiales y regionales, y también sabemos de la carencia de políticas sociales y de recursos económicos. Pero es requisito encarar con voluntad y decisión las tareas necesarias para remediar tamaña e injusta desigualdad.

Serán posiblemente los más jóvenes quienes acometan con mayor entusiasmo esas tareas sí, y solo sí, nosotros logramos transmitirles lo acuciante de esta realidad. Aquellos que ya hemos transitado nuestra vida personal y profesional dedicados a esta materia, podemos y debemos dotarlos de la herramientas necesarias para asumir el desafío como propio y lograr las soluciones. Al mismo tiempo debemos concientizar a las autoridades de lo apremiante de esta situación y colaborar desde nuestro humilde lugar, aportando las ideas que fuimos acopiando durante tantos años.

De la misma manera, y para fortalecer esta posición, también es necesario concientizar a los propios ancianos de sus derechos, enseñarles a desmitificar los prejuicios socialmente instalados sobre la vejez y devolverles la dignidad para que también ellos puedan superar el desafío planteado.

Esta concientización puede resumirse en tres palabras: formación, capacitación e investigación, utilizando las siguientes premisas:

1. Necesidad de formación, capacitación e investigación, que ayuden al crecimiento social sostenido.
2. Diseño multidisciplinario y multisectorial con representación de la comunidad, que incluya científicos expertos.
3. La educación es una gran polea social de transmisión de valores.
4. La formación y la capacitación son requisitos indispensables para la calidad, confiabilidad y mejora continua de los sistemas y la satisfacción de los usuarios.
5. Recrear las políticas como principal instrumento de gestión del bien común.
6. La capacidad de los servicios sociales y médicos van de la mano con la docencia y la investigación.
7. Históricamente, la investigación es el motor que ha impulsado el desarrollo de las ciencias sociales y de la salud. El avance de la ciencia y de la técnica proporciona herramientas portentosas para mejorar los niveles de salud, bienestar y confort de las comunidades y brindan soportes cada vez mejores para el desarrollo educativo y la herencia cultural.
8. Las políticas sociales eficaces son las que actúan anticipadamente sobre las zonas de precariedad o vulnerabilidad.

Los objetivos de esta investigación merecen sobradamente el esfuerzo a realizar; y es necesario:

- Poner en marcha procesos de mejora continua en la atención.
- Mejorar la relación médico-paciente.
- Diseñar protocolos, sistemáticas y normativas.
- Realizar una atención sistemática y contextualizada.
- Realizar cambios en el sistema puede mejorar la calidad sin aumentar los recursos.
- Investigaciones y estrategias para envejecer saludablemente.

Resulta oportuno preguntar ¿qué acción estratégica están adoptando los sistemas de educación para afrontar

los cambios y facilitar las condiciones que hagan posible revertir este contexto que estamos describiendo?

La formación y la capacitación deben ser realizadas en los distintos niveles y dirigidas a los diferentes actores:

a. Educación de la comunidad:

- Revertir el imaginario social (estigma de la vejez).
- Cambiar las percepciones sobre abusos y maltrato.
- Cambiar la marginación y la exclusión.
- Preparar para la vejez y sus connotaciones sociales.

b. Educación de adultos mayores:

- Educación como una dimensión de la vida y no solo como capacitación o posibilitadora de inserción laboral.
- Siempre es tiempo de aprender y a veces es terapéutico.
- Universidades de la tercera edad: por ejemplo, los Programas Universitarios para Mayores (PUM), insertos en las universidades públicas argentinas se han convertido en un importante espacio para el aprendizaje permanente y para la capacitación de los adultos mayores en un ambiente de franco intercambio generacional e intergeneracional. A lo largo de sus más de 20 años, estos Programas han conformado un movimiento social que contribuyó a la modificación de la representación social del viejo.

c. Formación y capacitación en Gerontología Social:

- Asistentes geriátricos
- Asistentes sociales
- Psicólogos sociales
- Lic. en Servicio social
- Lic. en Sociología

d. Formación y capacitación en Gerontología Médica:

Una de las tareas fundamentales de la Seguridad Social es la de presentación de servicios asistenciales en la salud. La formación y capacitación en Enfermería geriátrica, Kinesiología geriátrica, Fonoaudiología, Terapia ocupacional y Laborterapia harán posible la conformación de una atención interdisciplinaria junto con los Geriatras, Psicogeriatras y Gerontopsiquiatras.

Asimismo, la inclusión de la Geriatria en el Pregrado Universitario debe universalizarse y formar parte de los programas de todas y cada una de las universidades.

En el año 2007, y a instancias de la Sociedad Argentina de Gerontología y Geriatria fundada hace 50 años, pudimos conseguir que la Universidad de Buenos Aires incluyera Geriatria en el Pregrado, por ahora de manera optativa.

Esta formación de recursos humanos idóneos nos permitirá:

- Procesos de mejora continua en la atención médica.
- Estrategias de prevención.
- Indicadores mínimos de calidad de atención en diferentes escenarios.
- Prevención de errores médicos y lesiones consecuentes (lesiones iatrogénicas).
 - Efectos adversos a drogas (polifarmacia)
 - Caídas
 - Infecciones intrahospitalarias
 - Úlceras por decúbito
 - Síndrome confusional
 - Complicaciones quirúrgicas y perioperatorias
 - Otros
- Prevenir errores en: hospitales, consultorios, geriátricos, farmacias, centros de urgencia, cuidados domiciliarios.
- Mejoras del sistema disminuyen errores y aumentan la calidad.
- Determinar factores de riesgo con pre-admisión hospitalaria y externaciones planificadas.
- Simplificar, estandarizar, estratificar, y lograr una mejor comunidad.
- Historia clínica gerontológica centralizada.
- Evitar subdiagnósticos causados por:
 - Sistema: acceso inadecuado, poco tiempo, mal pago.
 - Paciente: negación de síntomas, presentación atípica de enfermedades.
 - Médicos: no entrenados en Geriatria.
- Evitar “subutilización”, “sobreutilización” y “mal-uso” de los servicios médicos. Aquí vale recordar que si los cam-

bios normales durante la vejez son confundidos con cambios patológicos, los ancianos serán víctimas sociales de una visión patologizante del envejecimiento. Por el contrario, si un proceso patológico es confundido con un proceso normal, puede que no se lleve a cabo la intervención social o médica necesaria para optimizar el bienestar de la persona mayor.

Conceptos fundamentales

Historia Clínica Gerontológica Centralizada como elemento coadyuvante del sistema.

En julio de 2004, George W. Bush aprobó un plan de diez años para crear una infraestructura de salud nacional electrónica en Estados Unidos. *The Massachusetts Institute of Technology* cuestionó el proyecto porque el gobierno no lograría poner a todos los médicos de acuerdo.

La Sociedad Argentina de Gerontología y Geriatria participó desde sus inicios en el desarrollo del Sistema Ángel junto con otras 25 sociedades e instituciones de la República Argentina que sí pudimos ponernos de acuerdo.

¿Qué es el Sistema Ángel?

La Historia Clínica Unificada es el primer ladrillo en la construcción de una pirámide de información que provee las herramientas para la toma de decisiones en todos los niveles.

Todos los servicios cuentan con los mismos elementos para funcionar; la relación entre ellos es lo que define las características particulares de cada servicio. Desde los elementos comunes es posible informatizar desde un quirófano hasta la cocina de un hospital, el consultorio del médico y hasta las farmacias.

La utilización de la Historia Clínica Unificada permite una Administración Integral de Salud dado que sólo con información es posible tomar decisiones y la información es imprescindible para la definición de:



- Políticas de salud.
- Políticas de medicamentos.
- Políticas epidemiológicas y sanitarias.

Los beneficios de este sistema son múltiples:

- Para el paciente: todos sus datos están juntos.
- Para el hospital: todos los subsistemas son integrados para realizar una sola HCU que constituye la base de la prestación.
- Para el financiador: permite eliminar la duplicación de estudios y prácticas. Produce una mejor atención del beneficiario ya que su historia clínica está asociada directamente a su CUIS (Clave Única de Identificación Social).
- Para el gobierno: le da la posibilidad de identificar a los beneficiarios sin cobertura, pudiendo realizar campañas de prevención de patologías en los grupos de riesgo. Mejora la asignación de recursos a aquellos más necesitados.

El otro concepto destacado está relacionado justamente con el aumento de la calidad de ancianos: habrá muchos más ancianos... sanos y enfermos. Y recordemos que la franja de los mayores de 80 años será la de mayor crecimiento.

Por lo tanto, será imprescindible internalizar el concepto de "Cuidado Progresivo del Paciente Geriátrico" entendido como el "progreso desde la dependencia a la independencia", es decir, desde el inicio de la enfermedad aguda con potencialidad invalidante hasta completar la recuperación funcional o, al menos, minimizar sus consecuencias.

Para el mundo que envejece, con millones de personas mayores de 60 años que tienen por delante una importante

cantidad de años por vivir y que merecen hacerlo de la mejor manera, la puesta en marcha universal de este cuidado progresivo es fundamental.

Dentro de esta modalidad de atención, quisiera destacar la importancia del cuidado domiciliario con el médico de cabecera como el eje del sistema y el organizador del equipo multidisciplinario.

Una vez más, es necesario resaltar que esta modalidad de atención está más que organizada desde la teoría, pero son pocos los lugares donde es utilizada.

Y también es necesario recalcar que ponerla definitivamente en marcha no distraerá millonarios recursos porque puede ser llevada a cabo con los medios existentes: sólo es necesario aplicar la voluntad, la capacidad y la honestidad para ejecutarlos.

Hemos ingresado al siglo XXI muñidos del conocimiento necesario y la experiencia adquirida desde los inicios de esta especialidad. Si bien la escasez de medios no es la pobreza de fines, a veces determina la pobreza científica y los magros resultados.

El Dr. Ramón Carrillo, eminente médico argentino de principios del siglo XX (sus acciones no tienen parangón hasta nuestros días) expresó: "No puede haber política sanitaria sin política social. Sólo sirven las conquistas científicas sobre la salud si éstas son accesibles al pueblo".

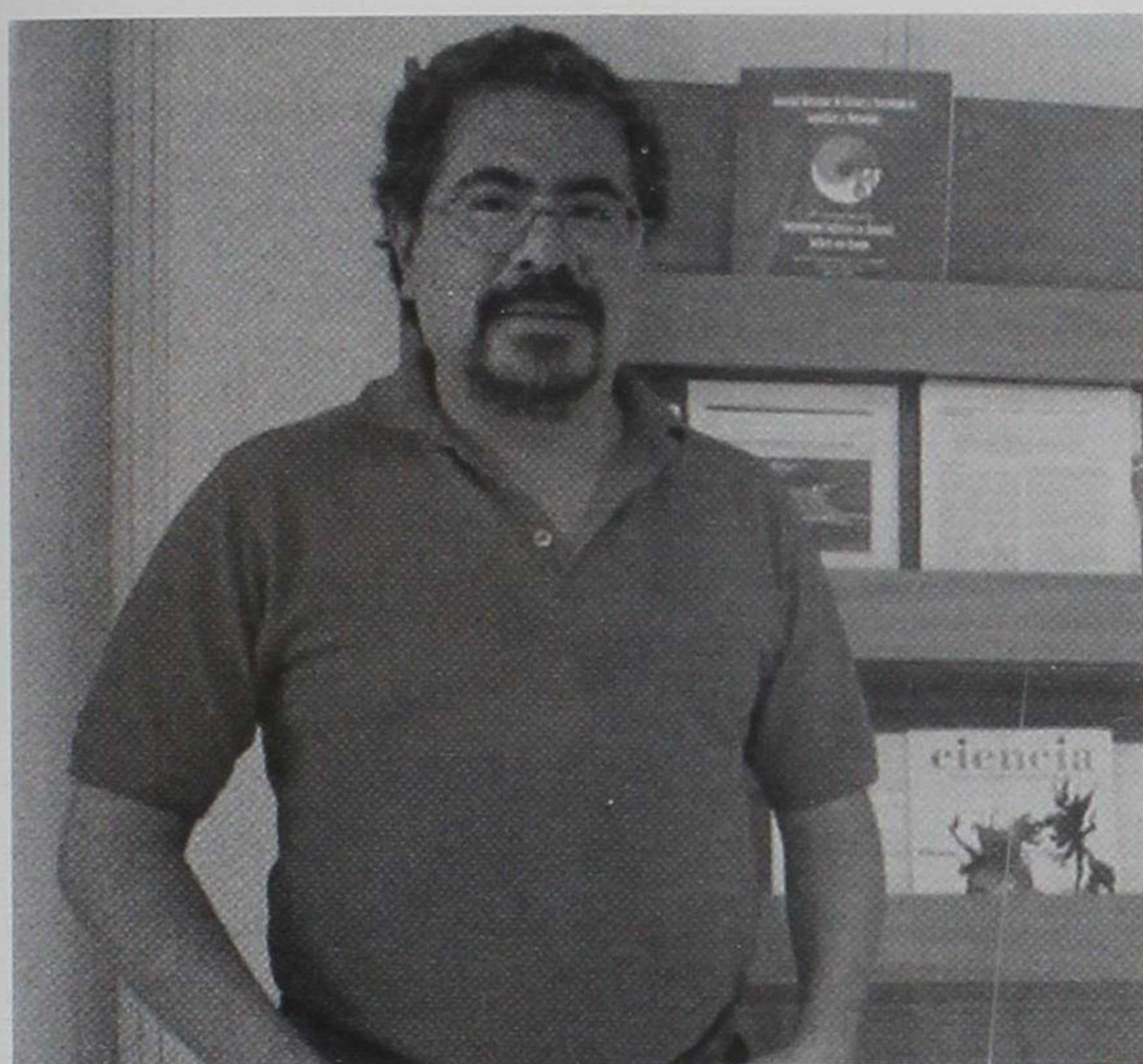
Sea ésta, entonces, la posta que leguemos a quienes nos siguen en el curso de la vida. Sean entusiastas defensores de sus conocimientos y luchen férreamente para que los hacedores de políticas tomen en cuenta esta situación.



Condensado de Bose-Einstein en un gas

Gabino Torres Vega

Bajo ciertas condiciones físicas, un gas de átomos puede transformarse en una nueva forma de materia a las temperaturas más bajas del universo.

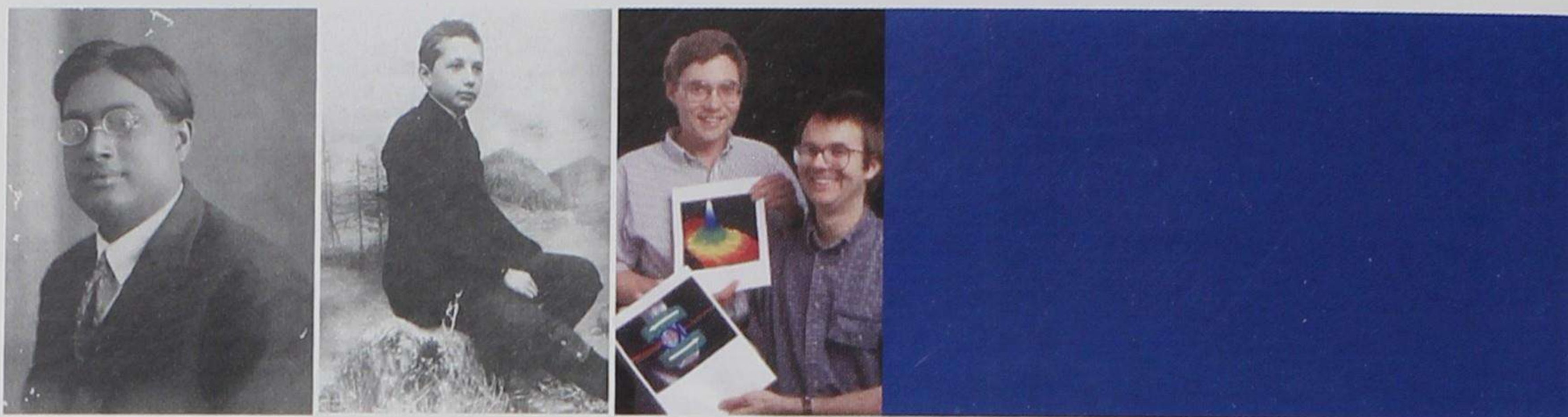


Desde que nacemos, uno de nuestros principales intereses es explorar el mundo y comprender cómo funciona, cómo es. Dedicamos gran parte de nuestro tiempo y nuestra vida a estas tareas. Gracias a este conocimiento podemos desenvolvernó en nuestro ambiente y en nuestra sociedad, *i.e.*, sobrevivir. Así, cuando pensamos que conocemos todo sobre nuestro medio, nos sorprende saber que en algunos casos la naturaleza no se comporta como esperamos; por ejemplo, los objetos microscópicos, como los átomos y las moléculas, se comportan muy diferente a como estamos acostumbrados. Esto es debido a que nuestros sentidos no son tan sensibles como para detectar directamente el comportamiento de átomos y moléculas, sólo perciben el comportamiento colectivo de un gran número de ellos. En cambio, los físicos, químicos y biólogos conocen mejor a la naturaleza y hasta pueden sacar provecho de ese conocimiento.

Condensado de Bose-Einstein

Uno de los logros más importantes de la física moderna está asociado a la observación experimental del fenómeno conocido como la condensación de Bose-Einstein. Ésta es consecuencia del comportamiento ondulatorio de las partículas y fue predicha en 1924. Sin embargo, hasta 1995 pudo ser obtenida en un laboratorio. No se pudo antes porque requiere de tecnología especializada para confinar a los átomos y obtener las temperaturas tan bajas que son necesarias, del orden de

El Dr. Gabino Torres Vega es investigador titular del Departamento de Física del Cinvestav, gabino@fis.cinvestav.mx



En las figuras 1-3 vemos a S. Bose,¹ A. Einstein¹ y a quienes lograron obtener el condensado por primera vez en 1995, Eric Cornell y Carl Wieman² de la Universidad de Colorado. En las fotos que sostienen estos últimos, muestran parte del arreglo experimental y la foto oficial del condensado, en forma de una gráfica tridimensional de densidad.

una millonésima de grado Kelvin, la temperatura más baja lograda en un laboratorio, mucho más baja de lo que podemos encontrar en el universo. En este artículo describiremos cómo es posible obtener este condensado.

El cero absoluto

La temperatura de un objeto está relacionada con el movimiento de los átomos que lo forman. Cuando decimos que el objeto está caliente, los átomos que lo conforman se mueven muy rápido –siempre lo hacen en direcciones y velocidades aleatorias–, mientras que cuando el objeto está frío, los átomos se mueven lentamente. En un sólido, los átomos vibran poco o mucho y en un gas los átomos vuelan a poca o gran velocidad. Si un grupo de átomos está aislado, es decir, no interacciona con otros objetos, cada átomo tendrá diferentes velocidades y direcciones, además estará cambiando constantemente, pero la velocidad promedio del grupo, que determina su temperatura, no cambia. Así, la temperatura estará asociada a las magnitudes de las velocidades de ese conjunto de átomos.

Los físicos utilizan la escala de temperatura conocida como escala absoluta (K), la cual está directamente relacionada con la velocidad de los átomos. Esta escala es parecida a los grados centígrados (C), pero la ubicación del cero de temperatura es diferente. En los grados centígrados, el cero indica la temperatura en la que el agua convive con el hielo, mientras

que en la escala absoluta, el cero indica que los átomos no se mueven, ¡eso sí que es muy frío! El cero absoluto es tan frío que nada en el universo tiene esa temperatura.

La temperatura más baja que ha podido ser encontrada está en las profundidades del espacio exterior y llega a tres grados en la escala absoluta, esto es, tres grados kelvin (3K). Esta temperatura asociada a la radiación electromagnética quedó en todo el universo como remanente del famoso Big Bang que lo creó, y como evidencia de que realmente sucedió. En el laboratorio es posible lograr temperaturas menores a 3K. Éstas temperaturas han sido logradas desde hace 100 años y ya desde hace tiempo es posible llegar a una milésima de grado Kelvin. El gran paso fue cuando Cornell y Wieman enfriaron unos pocos átomos a unas millonésimas de grado Kelvin, lo cual es indispensable para obtener el condensado de Bose-Einstein.

Historia del condensado de Bose-Einstein

A principio de la década de 1920 Satyendra Nath Bose estudiaba la nueva idea (en aquel entonces) de que la luz está formada por paquetitos (que ahora llamamos cuantos o fotones). Bose propuso una regla para decidir cuándo dos fotones deben contarse como idénticos o diferentes. Estas reglas son conocidas como la estadística de Bose-Einstein.

Bose tuvo grandes dificultades para que fueran aceptadas sus ideas y fueran publicadas en las revistas científicas, así que



Figura 4. Algunas temperaturas conocidas.

Figura 5. Varios átomos en el vacío.

contactó a Einstein para solicitarle apoyo. A Einstein le gustaron esas ideas y convenció a los editores de las revistas para que publicaran los artículos de Bose. Además, Einstein intuyó que esas mismas reglas debían aplicarse a los átomos. Elaboró la teoría de cómo se comportaría un gas siguiendo esas reglas. Encontró que esas reglas no hacen que los gases se comporten de manera muy diferente a cuando no son usadas, a menos que estén a muy bajas temperaturas. Si un gas es enfriado suficientemente, ocurre algo poco usual. Esto era tan extraño que Einstein no estaba seguro que fuese correcto. Después fue descubierto que esto es correcto sólo para algunas partículas, las que ahora denominamos bosones, otras partículas obedecen la estadística de Fermi y son denominadas fermiones.

Un poco de física

A diferencia de lo que pudiésemos pensar, los electrones de un átomo pueden tener sólo ciertas energías, que son conocidos como niveles cuánticos de energía. Por otro lado, si tenemos átomos en un recipiente, las velocidades con las que viajan en el recipiente también deben tener ciertos valores, así que también hay niveles cuánticos de energía para el movimiento en el recipiente. Estos niveles de energía están tan cercanos, a temperatura ambiente, que no notamos su existencia, pero en los experimentos como el del condensado de Bose-Einstein (CBE), son muy importantes.

A temperaturas normales, los átomos se distribuyen en muchos de los niveles permitidos. Lo que predijo Einstein es que, a muy bajas temperaturas, una gran fracción de los átomos cae hasta el nivel energético más bajo, amontonándose ahí, perdiendo su individualidad, convirtiéndose en un solo objeto. Éste es un nuevo estado de la materia.

El estado CBE es lo contrario a lo que vemos a nuestro alrededor pues, normalmente, los átomos están más bien separados formando los objetos que conocemos como los platos y demás cosas pero no en un mismo lugar, en el mismo estado, amontonados, fundidos en un solo objeto.

¿Cómo es generado el CBE?

Eric Cornell y Carl Wieman en Boulder, Colorado, enfriaron los átomos a temperaturas mucho más bajas de las logradas hasta ese momento. El método utiliza luz láser para enfriarlos primero hasta una diezmilésima de grado Kelvin y contener a los átomos. Después continúan enfriándolos por evaporación. El truco para enfriar átomos con un láser es hacer que la luz rebote en ellos y que no sea absorbida. De hecho, rebota con más energía que con la que llegó. El premio Nobel de Física de 1997 fue otorgado al desarrollo de las técnicas de enfriamiento de átomos con láser. Son ajustadas la potencia, la frecuencia y la posición de un láser para que muchos fotones reboten de los átomos y, así, disminuyan su velocidad.³ Cuando los



Figura 6. Esquema de la trampa utilizada en la creación del condensado de Bose-Einstein. Los anillos grandes verdes horizontales son electroimanes y los tubos rojos son los láseres.

fotones son rebotados por el átomo, un electrón en el átomo absorbe al fotón saltando a un nivel superior. Entonces, inmediatamente emite otro fotón a un nivel inferior al inicial, emitiendo más energía de la que recibió. Es necesario tener un láser del color adecuado para hacer esto, que además sea suficientemente estable.

Utilizando el efecto del corrimiento Doppler, continúa el enfriamiento de los átomos frenando a los más rápidos sin tocar a los más lentos. Los átomos con mucha velocidad verán al láser con una frecuencia diferente a los lentos y sentirán su efecto, mientras que a los lentos no les afectará el láser en nada. Entonces tiene que ser cambiada la frecuencia del láser conforme los átomos son enfriados. Estos láseres deben ser enviados a la muestra en las tres direcciones espaciales debido a que los átomos se mueven en todas las direcciones. Para mantener a los átomos en una pequeña región del espacio también son utilizados láseres pero en combinación con electroimanes. De esta forma los átomos no chocarán contra las paredes del recipiente y no podrán calentarse por ello. Este efecto es logrado mediante bobinas con corriente en direcciones opuestas (los anillos verdes en la figura 6). El campo magnético así formado es débil en el centro del recipiente y grande cerca de las paredes. Esto provoca que cambien los niveles de energía de los átomos de tal forma que los que están cerca de las paredes, donde el campo magnético es más fuerte, sienten más el efecto de los láseres y son empujados lejos de ellas.

Así que los dos efectos, la absorción y expulsión de fotones y el corrimiento Doppler se combinan para mantener a los átomos confinados y para enfriarlos. La velocidad del átomo hace que cambie el color que siente y puede enfriarlo, mientras que, dependiendo del lugar en el que esté, sentirá un campo magnético que puede cambiar los niveles de energía haciendo que los láseres lo mantengan en el centro del recipiente. La nube de átomos será vista como una nube brillante debido a los fotones que están rebotando de ellos. Todo esto es llevado a cabo en un recipiente al alto vacío. De esta forma, no hay otros átomos que perturben el experimento, que choquen con los átomos en los que estamos interesados y los calienten. Sin embargo, como los fotones de los láseres siempre están golpeando a los átomos, hay un límite en lo frío a que se puede llegar. Con estos métodos sólo es posible llegar a enfriar a los átomos hasta una temperatura de diezmilésimos de grado absoluto, muy calientes como para que se forme el condensado de Bose-Einstein.

Átomos realmente fríos

Para enfriar aún más a los átomos hay que eliminar a los láseres y usar campos magnéticos fuertes para mantenerlos confinados en el interior del recipiente del experimento. Como cada átomo tiene una especie de imán en su interior, pueden

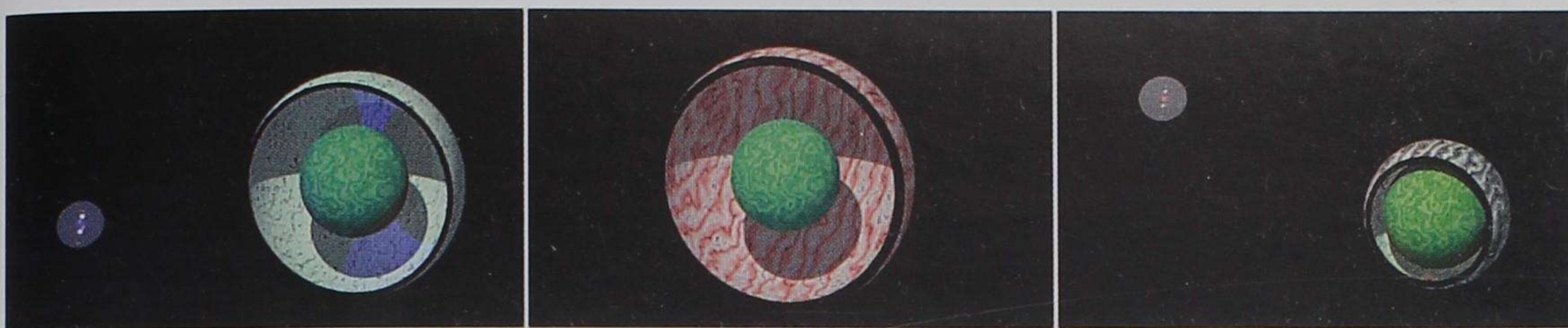


Figura 7. Representación artística del enfriamiento de un átomo mediante un láser. En la primera figura tenemos un fotón acercándose por la izquierda a un átomo que se encuentra en algún estado con un electrón en una capa de energía representada por la cáscara envolviendo al núcleo. En la segunda figura, el átomo ha absorbido al fotón y el electrón salta a una capa de energía mayor. En la última figura, el átomo emite un fotón con mayor energía que la del primero y el electrón en el átomo pasa a una capa de energía menor que la inicial.

ser controlados con campos magnéticos sin la necesidad de los láseres. Esto es como los trompos que flotan en el aire, sobre una base, utilizando la repulsión entre imanes.

Ya que se tiene la forma de contener a los átomos sin la necesidad de láseres, son enfriados aún más dejando que los átomos calientes salgan, debilitando el campo magnético que los confina. Esto es conocido como enfriamiento por evaporación y debe ser llevado a cabo con mucho cuidado para no terminar con muy pocos átomos. Esto es parecido a cuando dejamos enfriar una taza de café caliente, permitimos que lo caliente se vaya y así se enfría el café.

Una vez obtenido el condensado son eliminados los campos magnéticos, pueden ser fotografiados o utilizados en otros experimentos. En la figura 3 pueden ser vistas esas fotografías, en forma de distribución, mientras es formado el condensado. Lo que vemos son unas distribuciones, coloreadas artificialmente, en un plano. Cada eje tiene una dirección. Donde la distribución es más alta, hay más átomos. En la última distribución encontramos un pico muy grande indicando que los átomos están en una región muy pequeña.

El condensado de Bose-Einstein es un nuevo estado de la materia que requiere de estudio y que también puede ser utilizado para explorar otros sistemas. Es indispensable aprender a manejarlo pues es bastante frágil y también es necesario aprender a hacerlo en mayor cantidad pues se empezó con un condensado de solo unos cuantos millones

de átomos. También es necesario aprender a hacerlo con otros átomos además de los dos o tres tipos que son conocidos. El condensado es especial porque todos sus átomos son exactamente iguales. Es parecido a la luz láser en la cual todos los fotones son exactamente iguales. Después de 20 años de descubierto el láser, vemos muchas aplicaciones del mismo. Así que es probable que en 20 años también veamos que los condensados de Bose-Einstein serán utilizados cotidianamente.

Actualmente, el condensado de Bose-Einstein es utilizado para verificar la precisión de la ley de gravitación, por ejemplo, y recientemente ha sido encontrado un fenómeno similar en sólidos.

REFERENCIAS

1. Fotos tomadas de Wikipedia, disponible en: <http://www.wikipedia.org/>
2. Foto tomada de la página oficial del BEC, disponible en: <http://www.colorado.edu/physics/2000/bec/>
3. L.A. Orozco, *Avance y Perspectiva*, **17**, 37 (1998).
4. Barbara G. Levi, *Phys. Today*, **54**, 14 (2001).
5. M.H. Anderson, J.R. Ensher, M.R. Matthews, C.E. Wieman, G.A. Cornell, *Science*, **269**, 198 (1995).



Investigación científica mexicana en el siglo XX: indicadores bibliométricos básicos

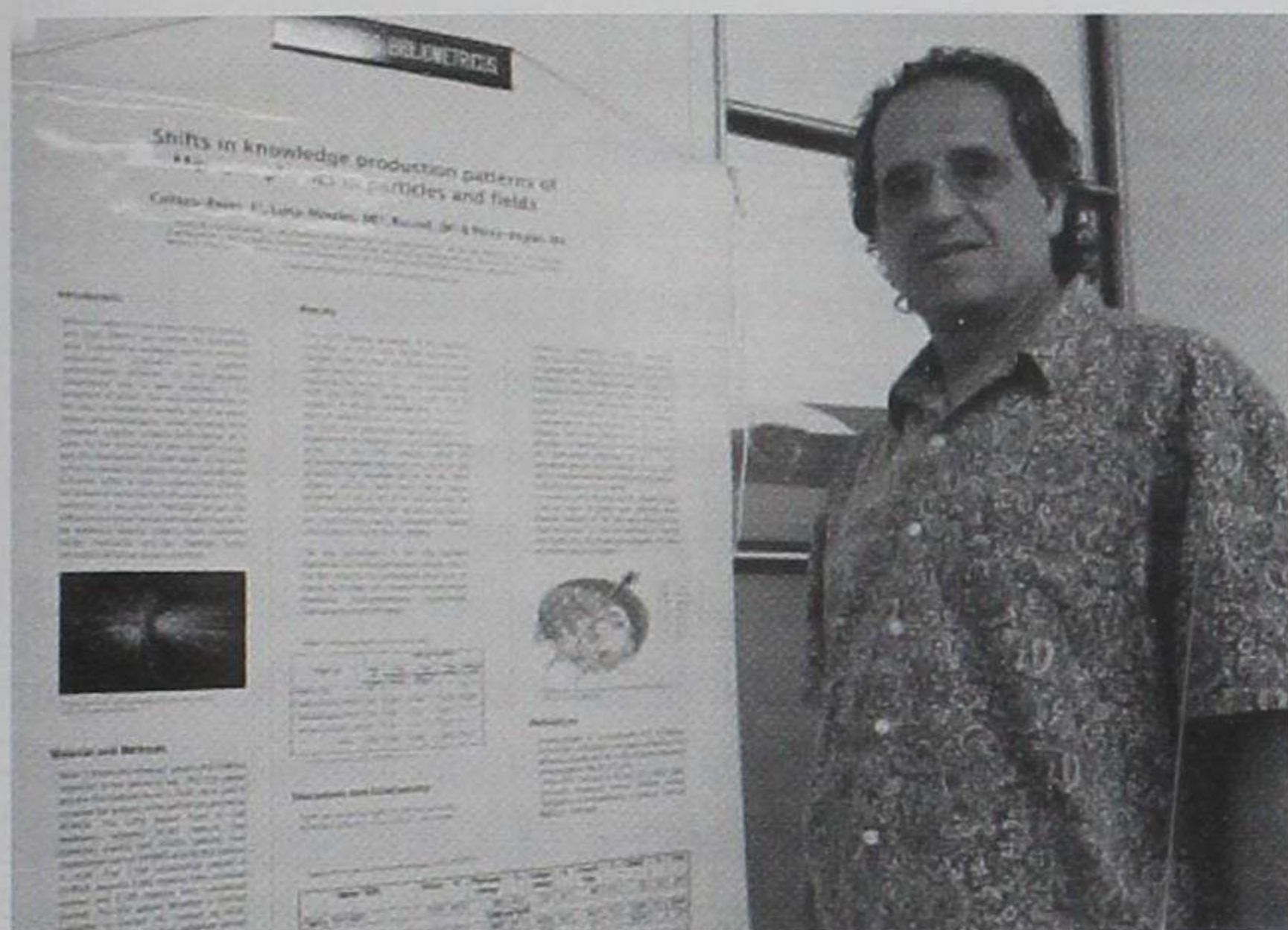
Francisco Collazo Reyes
Jonathan Collazo Rodríguez

Son más los indicadores bibliométrico/cienciométricos pendientes por desarrollar de la ciencia mexicana que los conocidos hasta ahora.

Ciencia de corriente principal

Los indicadores bibliométricos (IB) de producción e impacto científicos forman parte del cuadro básico de indicadores de la ciencia y la tecnología y están disponibles en línea en diferentes sitios,¹ con diferentes niveles de desagregación de la información: indicadores nacionales, regionales o internacionales. La mayoría de las iniciativas utilizan como fuente básica de información, o como referente principal de comparación, la publicación científica de corriente principal, esto es, aquella que está realizada en el marco normativo de la ciencia internacional, en la medida que aporta resultados originales, dirigida a especialistas, sometida al juicio de los pares y realizada conforme a los estándares de publicación de las revistas científicas reconocidas en los índices internacionales de ISI-Thompson:² *Science Citation Index* (SCI); *Social Science Citation Index* (SSCI), y *Arts and Humanities Citation Index* (A&HCI), reagrupados en el *Web of Sciences*² (WoS). En la mayoría de los casos, los IB están disponibles a partir de 1980 y los indicadores previos a este año han recibido, hasta el momento, poca atención.

Actualmente, con las iniciativas de ampliación de la cobertura retrospectiva de la literatura y su disponibilidad en línea por parte de varios índices (*Web of Science*, *SCOPUS*, *Chemical Abstracts*, *BIOSIS*, *GEOINFO*, *PsycINFO*, *CAB Abstracts*, *Zoological Record Index*, entre otros) es posible desarrollar los indicadores histórico bibliométricos de un país, correspondientes al siglo XX, siguiendo la metodología tradicional basada en la publicación científica como unidad principal de análisis.



Francisco Collazo Reyes es responsable del área de bibliometría de la Biblioteca Jerzy Plebansky del Cinvestav, fcollazo@fis.cinvestav.mx

Jonathan Collazo Rodríguez es pasante de la carrera de periodismo de la Escuela Carlos Septién García, j4ona@hotmail.com

Tabla 1. Investigación científica mexicana: indicadores bibliométricos generales.

No	Área	Periodo	Trabajos	%	Citas	%	Citas/trabajos	Referencias	%	Referencias/trabajos
1	CEN	1900-2000	55862	88	570908	95.6	10.2	1010044	89	18
2	CS	1956-2000	5713	9	24986	4.2	4.4	105137	9	18
3	H	1974-2000	1756	3	1241	0.2	0.7	23340	2	13
Totales			63331		597135		9.4	1138521		17.9

Tabla 2. Investigación científica mexicana: tipo de documento.

No	Tipo de documento	CEN	%	CS	%	H	%	Totales	% General
1	Artículos	42055	75	3741	65.5	952	54	46748	73.8
2	Resúmenes	6028	11	337	5.9	2	0.1	6367	10
3	Notas	2270	4	128	2.2	41	2.30	2439	3.9
4	Cartas	1326	2	100	1.8	7	0.4	1433	2.3
5	Revisiones	794	1	98	1.7	23	1.3	915	1.4
6	Material editorial	401	0.70	195	3.4	34	1.9	630	0.9
7	Reseñas de libros	45	0.08	832	14.6	579	33	1456	2.3
8	Otros	2943	5.26	282	4.9	118	6.7	3343	5.3
Totales		55862		5713		1756		63331	

Los primeros antecedentes de este tipo de literatura en México están en cuatro trabajos de investigación escritos en nuestro país a finales del siglo XIX.³ También identificamos por lo menos 40 citas, hechas en revistas internacionales (SCI), a trabajos escritos en México por Alfredo Dugés en el periodo 1865-1898 y publicados en la revista local *La Naturaleza*.

La información bibliométrica utilizada por más de 40 años como base para el desarrollo de IB incluye principalmente artículos de revistas escritos en inglés, considerados el medio esencial de difusión de conocimiento de las ciencias exactas y naturales. Otros productos como: libros, capítulos y memorias de congresos, han permanecido excluidos para propósitos de desarrollo de IB de la literatura de corriente principal. Esta situación ha limitado la cobertura de las ciencias sociales y las humanidades que cuentan con sistemas de comunicación y difusión de conocimientos más dependientes de libros, capítulos y memorias. La escasa representación de los productos de las ciencias sociales y las humanidades en los índices ISI-Thompson es un tema abordado en la literatura internacional,⁴ que sugiere tomar con cuidado los datos referentes a estas áreas.

Con este panorama en mente, presentamos los IB básicos, correspondientes a la participación de México en la producción de conocimientos de corriente principal durante el siglo

xx. Desarrollados como un producto del *Atlas de la Ciencia Mexicana*,¹ son presentados en forma de datos globales y de promedios generales, divididos de acuerdo a las tres grandes áreas del conocimiento utilizadas por los índices del WoS: (I) ciencias exactas y naturales (CEN); (II) ciencias sociales (CS) y (III) humanidades (H). Cada división incluye indicadores cuantitativos de producción, citas, referencias, tipo de trabajos, idioma, autores, instituciones de adscripción de los autores y fuentes de publicación. También fueron identificados, en forma cuantitativa, los repertorios de información histórica base que contienen las referencias, citas bibliográficas, relaciones de colaboración y flujos de comunicación científica, que conforman las estructuras constitutivas de los aspectos globales de la ciencia mexicana.

En los comentarios finales es contextualizada la producción científica mexicana de corriente principal en función de la proporción de su aportación a la ciencia internacional y a la relación entre el número de publicaciones científicas y el número de habitantes. La conclusión es, de acuerdo con los repertorios de información identificados y los pendientes por organizar y explotar, que son más los indicadores bibliométrico/cienciométricos pendientes por desarrollar que los conocidos hasta el momento.

Fuentes de información

Como información base fueron utilizados los datos recuperados bajo la estrategia de búsqueda México not New México en cada uno de los tres índices disponibles en los siguientes periodos: 1900-2000 (SCI), 1956-2000 (SSCI), y 1974-2000 (A&HCI). Fueron recuperados todo tipo de trabajos: artículos, resúmenes, revisiones, notas, cartas, correcciones, discusión y material editorial, así como el número de citas registradas para cada trabajo, en el mes de septiembre del año 2008. Dado que el WoS ofrece una cobertura limitada de la literatura de la primera mitad del siglo xx y no permite la recuperación de la información por país ni instituciones de adscripción de los autores, para el periodo específico 1945-1972, la recuperación de la información fue complementada con registros localizados en los sistemas SCOPUS, *Chemical Abstracts* y BIOSIS, así como con búsquedas individuales por nombres de investigadores tomados de un catálogo histórico de autores de la ciencia mexicana.⁵

Resultados

Los índices bibliográficos internacionales registran un total de 63,331 publicaciones científicas mexicanas, organizadas en las tablas 1-7, en forma de indicadores bibliométricos generales divididos en las tres grandes áreas ya mencionadas. Estos trabajos incluyen, en promedio, 17.78 referencias y 9.4 citas. El 90% de la producción corresponde a trabajos de investigación publicados en revistas científicas, principalmente en la modalidad de artículos y en menor medida como resúmenes de congresos y comunicaciones cortas, como notas y cartas (tabla 2). Las reseñas de libros son productos importantes en las CS y las H, donde representan cerca de una sexta parte de la producción, en el primer caso, y la tercera parte en el segundo.

Cada una de las áreas presenta una tendencia distinta con respecto a la preferencia del idioma de publicación (tabla 3). Las CEN publicaron más de las cuatro quintas partes de sus trabajos (84%) en inglés, en contraste con las CS que adoptaron una práctica de publicación bilingüe, con una producción de sus resultados divididos entre el inglés (54%) y el español (43%). Las H presentan un caso distinto. A pesar de

que más de la mitad de su producción está publicada en fuentes locales y regionales (tabla 7), solamente la tercera parte de su producción está publicada en el idioma local y las dos terceras partes restantes en inglés. Iniciaron publicando principalmente en el idioma local y a lo largo del periodo creció la preferencia por el inglés.

Los trabajos de investigación científica mexicana suman una autoría global de 229,197 coautorías, con una participación de 77,770 autores diferentes y promedios de casi cuatro autores por trabajo en CEN, dos en CS y uno en H (tabla 4). Las dos terceras partes de la producción están concentradas en unos 10,500 autores (13.5% del total), cada uno con cuatro o más trabajos; más de la mitad de los autores aparecen solamente una vez, ya sea como autor único de un trabajo o como coautor. Las prácticas de colaboración entre autores se consolidaron como la forma común de producir conocimientos en las CEN durante este periodo, con el 86% de los trabajos desarrollados entre dos o más autores. En contraste con las CS y las H, que mantuvieron su preferencia tradicional por la práctica individual de publicación, que representó un poco más de la mitad de la producción en CS y más del 90% en las H (tabla 4).

Los autores están adscritos a diferentes instituciones nacionales, regionales e internacionales que acumularon cerca de cien mil (99,980) participaciones en la producción científica nacional, en el periodo de estudio, formando parte de distintas modalidades de colaboración: interinstitucional, nacional, internacional, multinacional y multi-institucional, con un promedio general de 1.6 instituciones por trabajo (tabla 5). La forma común de producción científica fue con la adscripción de los autores a una sola institución, donde las H resultaron las áreas más representativas de esta característica. Las CEN y las CS mostraron una mayor inclinación a la colaboración, con la tercera y la quinta parte de sus trabajos realizados con la participación de más de una institución.

La producción científica mexicana fue difundida en forma dispersa en 6,151 títulos distintos de revistas publicadas en diferentes partes del mundo (tabla 6). El 98% corresponde a fuentes de difusión científica internacional, el 1% a revistas publicadas en países de la región latinoamericana y el 1% restante en nuestro país (tabla 7). No obstante la escasa representación del número de títulos nacionales y regionales, la cantidad de

Tabla 3. Investigación científica mexicana: idioma de publicación.

No	Idioma	CEN	%	CS	%	H	%	Totales	%
1	Inglés	47245	84.5	3115	54.5	1112	63.3	51472	81
2	Español	6131	11	2482	43.5	596	34	9209	15
3	Otros	2486	4.5	116	2	48	2.7	2650	4
	Totales	55862		5713		1756		63331	

Tabla 4. Investigación científica mexicana: indicadores de autoría.

No	Área	Coautoría global	Trabajos	Coautoría/Trabajos	Autores diferentes	Un autor	Dos autores	Tres o más autores
1	CEN	214316	55862	3.8	69133	14%	23%	63%
2	CS	12860	5713	2.3	7543	54%	16%	30%
3	H	2021	1756	1.2	1094	91%	6%	3%
	Totales	229197	63331	3.6	77770			

Tabla 5. Investigación científica mexicana: instituciones de adscripción.

No	Áreas	Frecuencias de aparición	%	Trabajos	Frecuencias/trabajos	Una institución	Dos o más instituciones
1	CEN	90442	90	55862	1.61	64%	36%
2	CS	7667	8	5713	1.34	79%	21%
3	H	1871	2	1756	1.06	96%	4%
	Totales	99980		63331	1.57		

trabajos publicados en ellas representan la quinta parte de la producción total, cerca de las dos terceras partes en H y aproximadamente la mitad en CS.

Comentarios finales

México inició su participación en la producción de conocimientos científicos de corriente principal a finales del siglo XIX, con escasos trabajos desarrollados principalmente en forma amateur. A partir de los años 40 logró mantener una continuidad mínima en la producción de 10 trabajos por año y un largo periodo de tres décadas, 40, 50 y 60, para alcanzar una producción promedio de 100 trabajos por año. El 95% de la producción científica corresponde al periodo 1970-2000, con una producción anual de 5,000 trabajos al final del siglo, que representaron una aportación del 0.6% a la producción mundial de conocimientos científicos y fue ubicado entre los primeros 30 países en la clasificación mundial al final del siglo XX.

En este mismo siglo, la población en nuestro país se multiplicó 7.2 veces: de 13.6 millones de habitantes en 1900 a 97.4 en el año 2000 (INEGI), ocupando el undécimo lugar a nivel mundial. La relación entre el número de trabajos científicos y de habitantes, da un indicador *per cápita* de 0.0006 trabajos por habitante. De acuerdo con este dato México ocupó la posición 67 entre 187 países.

Los 18 de las tablas 1-7 constituyen componentes de distintas prácticas científicas, lentamente acumulados en un largo proceso de arraigo de estas prácticas al contexto local. Los 18 forman parte de distintas estructuras de datos, agrupados en distintos repertorios de información bibliométrica que es necesario identificar y estudiar a nivel de sus componentes e interacciones, como testimonios históricos de utilidad para documentar el proceso de incorporación de las prácticas científicas locales al sistema de comunicación científica internacional. Para ello contamos con: (I) una base de datos sobre su repercusión compuesta por más de medio millón de citas; (II) un repertorio de referencias bibliográficas conformado por

Tabla 6. Número de títulos de revistas científicas por áreas y ámbitos de publicación.

Ámbitos de publicación	Número de títulos de revistas				
	CEN	CS	H	Total	%
Internacional	4654	1117	252	6023	97.9
Nacional	43	8	8	59	1
Regional	48	12	9	69	1.1
Totales	4745	1137	269	6151	100

Tabla 7. Número de trabajos por áreas y ámbitos de publicación.

Ámbitos de publicación	Número de trabajos							
	CEN	%	CS	%	H	%	Total	%
Internacional	47005	84	3109	54	626	36	50740	80.1
Nacional	7287	13	2060	36	671	38	10018	15.8
Regional	1582	3	544	10	447	26	2573	4.1
Totales	55874		5713		1744		63331	

más de un millón de registros; (III) estructuras bibliométricas de relaciones de colaboración entre autores, formando cientos de miles de coautorías; (IV) estructuras geográficas de colaboración científica institucional, en diferentes modalidades: local, regional e internacional; (v) estructuras conceptuales contenidas en las palabras de los títulos, los descriptores, identificadores temáticos y resúmenes.

Si consideramos estos repertorios como información pendiente por explotar, son más los indicadores bibliométrico-cienciométricos pendientes por desarrollar que los conocidos hasta el momento. Para ello, es necesario a partir de la organización de los recursos anteriores, profundizar en las preguntas sobre la ciencia mexicana, desde el ámbito de la cienciometría y promover el desarrollo de una generación de IB, acordes por un lado, a las prácticas y estándares recomendados en los manuales de la OECD⁶ y, por otro lado, vinculados a los aspectos de contextualización especificados y sugeridos en los manuales de Bogotá, Lisboa y Santiago,⁷ resultantes de distintos talleres internacionales sobre indicadores en ciencia, tecnología y

desarrollo a cargo de la Red de Indicadores de Ciencia y Tecnología (RICYT).¹

REFERENCIAS

1. *Report of the National Science Board* (Washington, NSF, 1973); RICYT, disponible en: www.ricyt.org; CONACYT, disponible en: www.conacyt.mx (2007); *Atlas de la Ciencia Mexicana*, disponible en: <http://www.atlasdelacienciamexicana.org/principal.html> (2009).
2. ISI-Thompson, *Web of Science*, disponible en: http://apps.isiknowledge.com/WOS_GeneralSearch
3. J. Napier, *Quart. J. Chem. Soc. Lond.*, **11**, 168 (1859); Jr. T. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **21**, 780 (1899); L. A. Herrera, *Science*, **10**, 120 (1899); C. L. Herrick, *Psychol. Rev.*, **6**, 180 (1899).
4. H.F. Moed, en: *Information Science and Knowledge Management* (Amsterdam, Springer) **9**, 337 (2005); W. Glanzel, U. Uchoepflin, *Inf. Process. Manage.*, **35**, 31 (1999); M. Russell, S. Liberman, *Rev. Esp. Doc. Cient.*, **25**, 361 (2002).
5. A. Díaz, et al., Tesis, (México, ENBA, 2008).
6. *Measurement of Scientific and Technological Activities* (Paris, OECD, 2002) 341.
7. *Manual de Lisboa* (Buenos Aires, RICYT, 2007) 62; *Manual de Santiago* (Buenos Aires, RICYT, 2007) 131; *Manual de Bogotá* (Buenos Aires, RICYT, 2001) 102.

Contribuciones

Las contribuciones para *Avance y Perspectiva* deberán ser enviadas a las oficinas del Cinvestav o a la dirección electrónica: revista@cinvestav.mx de la siguiente manera:

Textos:

- Los artículos deben ser entregados en Word.
- Si el texto incluye tablas y figuras, éstas serán entregadas en archivo por separado; debe ser indicado en el original la ubicación de las mismas.
- Las notas deberán ser incluidas al final del trabajo, incorporadas a la bibliografía o, en su caso, a las referencias debidamente numeradas.

- Las referencias deben apegarse a los modelos siguientes:

- Libro:

N. Wiener, *Cibernética: o el control y la comunicación en animales y máquinas* (Barcelona, Tusquets, 1985).

- Artículo de revista:

J. Ádem, *Avance y Perspectiva*, 10, 168 (1991).

- Todos los textos deben incluir el nombre del autor, grado académico, adscripción y cargo que desempeña, teléfono y correo electrónico.

Imágenes y gráficas:

- TIFF, 17 x 10 cm (mínimo), 300 dpi, en CD-ROM. No serán aceptadas imágenes de Internet.



Cinvestav

revista@cinvestav.mx | www.cinvestav.mx/publicaciones

Av. IPN 2508, Zacatenco, C. P. 07360 | Teléfono y fax: 5747 3371



Cinvestav

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN

Maestrías y Doctorados en Ciencias

Oferta educativa

Prestigio

Innovación

Habilidad

Liderazgo

602 Científicos

98% con doctorado

91% en el Sistema Nacional de Investigadores

Más de 500 graduados al año a un ritmo de 6 Maestros en Ciencias y 3 Doctores en Ciencias por semana.

Programas Competentes a Nivel Internacional

Ciencias Exactas y Naturales

Ciencias Químicas*

Física*

Física Aplicada y Física Teórica (Mérida)

Física Aplicada y Fisicoquímica* (Mérida)

Ingeniería y Física Biomédicas (Monterrey)

Matemáticas*

Ciencias Biológicas y de la Salud

Biología Celular*

Biología Marina (Mérida)

Biomedicina Molecular

Bioquímica

Ciencias Marinas (Mérida)

Farmacología* (Coapa)

Fisiología Celular y Molecular; y

Neurobiología Celular y Molecular*

Genética y Biología Molecular*

Neurofarmacología y

Terapéutica Experimental*

Infectómica y Patogénesis Molecular*

Toxicología*

Tecnología y Ciencias de la Ingeniería

Biotechnología*

Biotechnología de Plantas (Irapuato)

Control Automático*

Ingeniería Eléctrica

Computación (D.F. y Tamaulipas)

Ingeniería Eléctrica (Guadalajara)

Ingeniería Cerámica (Saltillo)

Ingeniería Metalúrgica (Saltillo)

Ingeniería Metalúrgica y Cerámica (Saltillo)

Materiales (Querétaro)

Robótica y Manufactura Avanzada (Saltillo)

Ciencias Sociales y Humanidades

Ecología Humana (Mérida)

Investigaciones Educativas* (Coapa)

Matemática Educativa

Educación en Matemáticas

Educación en Ciencias (Monterrey)

TODOS

En el Programa Nacional de Posgrados de Calidad del Conacyt (PNPC)

Ciencia y tecnología de clase mundial

Difusión
Cinvestav

www.cinvestav.mx



Cinvestav

www.cinvestav.mx