



Acta Científica Estudiantil

SOCIEDAD CIENTIFICA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA DE LA UCV



Delegación de SOCIEM-UCV al Curso Regional de Zona C de FELSOC/CEM en Bucaramanga-Colombia. Mayo de 2010.

Acta Científica Estudiantil 2010 Ene-Mar; 8(1):1-33

NÚMERO ESPECIAL – TRABAJOS DE SOCIEM-UCV EN EL CURSO REGIONAL DE ZONA C DE FELSOC/CEM EN BUCARAMANGA-COLOMBIA. MAYO DE 2010

ISSN 1856-8157 Depósito Legal ppj 200302DC2671

Revista Indizada y Disponible en el Índice de Revistas Biomédicas Latinoamericanas IMBIOMED:

http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?id_revista=140



**Junta Directiva de SOCIEM-UCV
2010**

Univ. **Adrián J. Da Silva-De Abreu**
Presidente

Univ. **Cecilia Sánchez-Boadas**
Vicepresidente

Univ. **Daniela Blanco**
Secretario General

Univ. **Karen Ng-Wong**
Tesorera

Univ. **Yuhamy Curbelo**
Secretaria de Atención Integral en Salud
Univ. **Francis Giannandrea**

Secretaria de Relaciones Internacionales
Univ. **Ramón Serrano**

Secretario de Educación Médica
Univ. **Adrián I. López-Silva**

Secretaria de Publicidad
Univ. **Oscar Cabrera-Marante**

Secretario de Ética y Metodología Científica
Univ. Ezzat Chelhond

Secretaria de Membresía
Univ. **José Luis Cortés-Cuevas**

Representante de la Escuela Razetti
Univ. **Lianella Fuenmayor**

Representante de la Escuela Vargas
Consejo de Asesores de SOCIEM-UCV

Dra. **Rosa A. Barbella Aponte**
(Coordinadora)

Dr. **Alfonso J. Rodríguez Morales**

Dra. **Vanesa Daza**

Dra. **Liliana Rada**

Dr. **Joel Arocnowicz**

Dr. **Mónica Reyes**

www.geocities.com/actacientificaestudiantil

Acta Científica Estudiantil está Indizada y Compilada en:
(Acta Científica Estudiantil is Indexed, Subscribed and Available in):

Índice de Revistas Biomédicas Latinoamericanas IMBIO-MED:
http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?id_revista=140
Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencia y Tecnología REVENCYT (Venezuela) (código RVA035). Biblioteca Virtual Latinoamericana de Revistas Científicas Estudiantiles. Associate member of Bioinformatics.Org, the online community for Open Access in bioinformatics. Budapest Open Access Initiative. Open Archives Initiative. Departamento de Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo, Brasil. HON Code (www.hon.ch). We comply with the HONcode standard for health trust worthy information. MedHunt. Geneva Foundation for Medical Education and Research. EcoPortal.net - El Directorio Ecológico y Natural (Directorio: Salud). IQUA - Agencia de Calidad de Internet - Miembro Adherido. Web Médica Acreditada. Index Copernicus IC Value (2007)=3.90; (2008)=4.23. COPE (Committee on Publication Ethics). Listado de Revistas Electrónicas Biomédicas (Periodici Elettronici Biomedici) de la Commissione nazionale università e ricerca de la Associazione Italiana Biblioteche. List of medical journals of Wikipedia, the free encyclopedia. Portales Médicos. CUIDEN Plus - Fundación Index. Web de Interés Sanitario. DOAJ.

Acta Científica Estudiantil

**Comité Editorial
2010**

Univ. **Carolina Lissette Franco Ricart**
Editor en Jefe

Miembros del Comité Editorial
Univ. **Belkis J. Menoni-Blanco**
Univ. **Natasha Pérez Marrero**
Univ. **Adrián J. Da Silva-De Abreu**

Dr. **Alfonso J. Rodríguez Morales**
Editor Asesor

Miembro del Consejo de Asesores de
SOCIEM-UCV

Dra. **Rosa A. Barbella**
Editor Asesor

Coordinadora del Consejo de Asesores de
SOCIEM-UCV

Dr. **Joel Arocnowicz**
Editor Asesor

Miembro del Consejo de Asesores de
SOCIEM-UCV



Acta Científica Estudiantil es una revista científica, órgano científico oficial de la Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (SOCIEM-UCV).

Se recibirán manuscritos para revisión (proceso de arbitraje por expertos) de acuerdo a las Normas de Vancouver (instrucciones a los Autores).

Los manuscritos deben ser enviados al Editor en Jefe a su dirección de correo electrónico:

actacientificaestudiantil@yahoo.es



Acta Científica Estudiantil
Volumen 8 Número 1
Enero-Marzo 2010
Páginas 1-33

Nueva Página Web:

<http://sites.google.com/site/actacientificaestudiantil/>

Foto en Portada:

Por: Dr. Alfonso J. Rodríguez Morales



Contenido

EDITORIAL	
<i>Adrián J. Da Silva-De Abreu</i>	1
COMENTARIO EDITORIAL	
Biología Molecular y SOCIEM-UCV “I Taller de Diagnóstico por Biología Molecular” de la Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Central de Venezuela: Una aproximación a las nuevas tendencias de la medicina.	
<i>Adrián J. Da Silva-De Abreu, Belkis J. Menoni-Blanco</i>	2
ARTICULO ORIGINAL	
Conocimiento de la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998 del Expediente Clínico en estudiantes del área de la salud	
<i>María Arany Hernández Cortez,, Guillermo Muñoz Zurita</i>	3
ARTÍCULOS DE REVISION	
Mieloma Múltiple: Alteraciones génicas y cromosómicas no translocacionales y sus implicaciones pronósticas	
<i>Adrián J. Da Silva-De Abreu, Belkis J. Menoni-Blanco, Daniel A. Cueva-Nieves</i>	9
Mieloma Múltiple: Translocaciones más importantes y sus implicaciones en el pronóstico de la enfermedad	
<i>Belkis J. Menoni-Blanco, Adrián J. Da Silva-De Abreu</i>	15
Mieloma Múltiple: Aproximación a las alteraciones moleculares del microambiente y su interacción con plasmocitos tumorales	
<i>Adrián J. Da Silva-De Abreu, Belkis J. Menoni-Blanco</i>	23
CARTAS AL EDITOR	
Discurso de apertura del I Congreso de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela	
<i>Alicia Ponte-Sucre</i>	31
Medicina tradicional: ¿Una puerta a la charlatanería?	
<i>Tulio Jesús Ramírez</i>	32



Contents

EDITORIAL	
<i>Adrián J. Da Silva-De Abreu</i>	1
EDITORIAL COMMENT	
“I Workshop of Diagnosis by Molecular Biology” of the Scientific Society of Medical Students of the Central University of Venezuela: An approach to the new tendencies of medicine	
<i>Adrián J. Da Silva-De Abreu, Belkis J. Menoni-Blanco</i>	2
ORIGINAL ARTICLE	
Knowledge of Mexican Oficial Norm NOM'168-SSA1-1998 of Clinical File in health-science students	
<i>María Arany Hernández Cortez,,Guillermo Muñoz Zurita</i>	3
REVIEW ARTICLES	
Multiple Myeloma: Genic and non-translocational chromosomal alterations and their prognostic implications	
<i>Adrián J. Da Silva-De Abreu, Belkis J. Menoni-Blanco, Daniel A. Cueva-Nieves</i>	9
Multiple Myeloma: Most important translocations and their implications in the prognosis of the disease	
<i>Belkis J. Menoni-Blanco, Adrián J. Da Silva-De Abreu</i>	15
Multiple Myeloma: An approach to the bone marrow molecular alterations and their interaction with tumoral plasmocites	
<i>Adrián J. Da Silva-De Abreu, Belkis J. Menoni-Blanco</i>	23
LETTERS TO THE EDITOR	
Opening speech of the “I Research Congress of the Faculty of Medicine of the Universidad Central de Venezuela”	
<i>Alicia Ponte-Sucre</i>	31
Traditional Medicine: A gate to quackery?	
<i>Tulio Jesús Ramírez</i>	32



Acerca de la Revista

Acta Científica Estudiantil es un órgano para la divulgación de la información científica, biomédica y tecnológica en ciencias de la salud. Su principal objetivo es dar a conocer las actividades científicas y biomédicas de los estudiantes de medicina de la Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (SOCIEM-UCV), así como también de estudiantes de medicina de otras universidades nacionales o internacionales, pero también de los profesionales de la salud de Venezuela y otros países. Es también un objetivo de la revista el proveer información de otras fuentes externas para el mayor conocimiento de los estudiantes profesionales de la Facultad y de los lectores de la revista más allá de nuestro recinto, municipio, ciudad, estado o incluso país.

Es una revista online, en formato digital en su página web, con sus contenidos disponibles en formato PDF. La revista es de acceso libre y gratuito a todos sus contenidos (Open Access Policy o Política de Acceso Libre).

Confidencialidad, Excepciones, Publicidad y Financiamiento

Los datos enviados a la revista son para su revisión y posterior publicación como artículos de la misma, en los cuales los derechos de autor permanecen en el dominio de los mismos y las posiciones expresadas por ellos no necesariamente reflejan una posición de la revista o la sociedad.

No se acepta publicidad comercial en el sitio web de la revista (debido al freehosting, nuestro proveedor de alojamiento incluye un banner comercial en el margen de la página web, que queda fuera de nuestro control).

Acta Científica Estudiantil es mantenida y financiada por la Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la UCV (SOCIEM-UCV).

La información que se pueda encontrar en la web de la revista o en ésta misma, es presentada para apoyar, no para reemplazar la relación entre el médico y el paciente.

Derechos de Autor

Los trabajos publicados en nuestra revista conservan sus derechos de autor en cada uno de los responsables de cada artículo. Se agradece respetar los derechos de los autores y al usar información contenida en los artículos, citarlos debidamente.



Instrucciones a los Autores – Normas de Publicación

Las “Normas de Estilo Vancouver” constituyen las bases de publicación de la mayoría de revistas biomédicas y de ciencias de la salud. Estas normas se constituyeron en los Requisitos Uniformes de Los Manuscritos Propuestos para la Publicación en Revistas Biomédicas” elaboradas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. La Revista **Acta Científica Estudiantil** se guiará por estas normas para el proceso de sometimiento a revisión y publicación de los manuscritos enviados al Comité Editorial para su consideración.

La revista acepta las siguientes modalidades de publicación: Artículo o Trabajo Original, Reporte Preliminar, Artículo de Revisión, Artículo de Revisión Breve, Reporte de Caso, Ensayos Especiales, Carta al Editor, Galería Fotográfica. Además publica Editoriales, Comentarios Editoriales, Artículos y Secciones Especiales a juicio del Comité Editorial. La revista acepta contribuciones en español, inglés y portugués.

Para la presentación de los Trabajos o Artículos Originales (y Originales Cortos) deben seguirse las siguientes normas:

A. Extensión y presentación in-extenso.

1. Se realizará en papel blanco tamaño carta (216 x 279 mm) o en la medida estándar ISO A4 (212 x 297 mm), mecanografiadas a una sola cara. El trabajo científico no excederá las 15 páginas (7 páginas para los Originales Cortos).

2. Cada página será enumerada en el ángulo superior derecho, incluyendo la página del título y la del resumen.

3. Cada página contendrá como máximo un total de 25 líneas, a doble espacio.

4. El tamaño de la letra será en formato de 12 puntos.

5. Ningún margen de la hoja debe ser menor de 2 cms.

6. Al final de cada línea no debe quedar cortada ninguna palabra.

7. Cada una de las siguientes secciones ha de comenzar en hoja aparte: página del título, resumen y palabras clave, texto, agradecimientos, bibliografía, cada uno de los cuadros, figuras y los pies o epígrafes.

8. Cualquier trabajo que no cumpla alguno de estos requisitos quedará al margen de la publicación.

B. Contenido del in-extenso.

1. Página del título

a. Título del trabajo: Claro y específico, que no exceda las 15 palabras (salvo excepciones) con información necesaria para clasificar el artículo.

b. Nombres y apellidos de los autores, y grado académico más importante.

c. Afiliación institucional.

2. Resumen

La página del resumen debe contener el título del artículo, inmediatamente debajo deben colocarse un máximo de 6 palabras claves. Utilice para ello los términos de la lista Medical Subject Headings (MeSH) -Encabezamientos de materia médica- del Index Medicus; en el caso de términos de reciente aparición que todavía no estén representados en los MeSH, pueden usarse las expresiones corrientes.

El resumen constituye el contenido esencial del reporte y contiene el planteamiento del problema, metodología, resultados más importantes (proporcione datos específicos y, de ser posible, su significación estadística) y principales conclusiones. Haga hincapié en los aspectos nuevos e importantes del estudio o las observaciones. No debe exceder de 300 palabras, no debe llevar bibliografía y debe ser redactado en forma impersonal.

3. Introducción

a. No debe ser mayor de 2 páginas del texto.

b. Debe tener el problema de investigación y los artículos de apoyo teórico, objetivos e hipótesis.

c. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.

d. No es recomendable que los autores expongan una introducción amplia o que trate de demostrar que los investigadores poseen gran conocimiento sobre el tema.

4. Materiales y métodos

a. Trata de la metodología empleada por los investigadores y constituye la parte más importante del reporte.

b. Debe incluirse el tipo de estudio, diseño del mismo y logística.

c. Se deben incluir los sujetos, materiales y procedimientos.

d. Sujetos: Se incluye selección muestral (criterios de inclusión, exclusión y eliminación), forma de realización del muestreo, particularidades de los sujetos (raza, edad, sexo, peso, etc.).



e. Materiales: Se utiliza en trabajos realizados en laboratorios o con animales de experimentación. Debe incluir descripción de instrumentos (debe darse el nombre de aparatos y dirección del fabricante entre paréntesis), cuestionarios, validez, confiabilidad y estandarización de dichos elementos.

f. Procedimientos: Debe describirse detalladamente y paso a paso lo que se hizo. No es necesario describir procedimientos conocidos por la mayoría (Tensión arterial, etc.), sino cuál método se utilizó. En el caso de trabajar con animales o plantas se debe anotar el nombre científico de éstos. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, incluyendo nombres genéricos, dosis y vías de administración.

g. Ética: Cuando informe sobre experimentos en seres humanos, indique si los procedimientos seguidos estuvieron de acuerdo con las normas éticas del comité (institucional o regional) que supervisa la experimentación en seres humanos o con la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1983. Cuando dé a conocer experimentos con animales, tiene que indicar si se cumplieron las normas de la institución o de cualquier ley nacional acerca del cuidado y el uso de animales de laboratorio.

h. Estadística: Debe describirse el manejo estadístico de los datos, que incluye los métodos estadísticos utilizados. Siempre que sea posible se deben cuantificar los datos y expresarlos con indicadores de error o incertidumbre de la medición (Intervalos de Confianza). Proporcione detalles de los métodos de aleatorización. Si se usaron medios para enmascarar las observaciones (método ciego), descríbalos junto con la única salvedad son los documentos considerados como de dominio público. En el caso de usar programas de computación (software) para la realización de los análisis estadísticos, por favor indicar cuál fue el empleado [ej: Epi Info v.6.0 (CDC, Atlanta); SPSS v.10.0 ® (Illinois)].

5. Resultados

Los hallazgos obtenidos en el estudio se presentarán en esta sección.

a. Debe ser de manera clara, concisa y sólo deben ser mencionados los datos más importantes, pues de ellos son obtenidas las conclusiones.

b. Es óptimo que los resultados obtenidos concuerden con la hipótesis planteada, pero ello no implica que los estudios que no concuerden con la hipótesis sean estudios mal elaborados, al contrario, demuestra la honestidad por parte del investigador.

c. Es recomendable que en la presentación de los resultados éstos sean referidos a las tablas o cuadros donde están representados y complementados.

d. No deben ser comentados ni analizados pues esto se realizará en la siguiente sección.

6. Discusión

Es una sección muy importante pues la claridad en este punto facilitará al lector concluir la importancia del estudio.

La estructura de una buena discusión incluye:

a. Precisar el significado de los hallazgos, supeditados a los resultados obtenidos en la investigación.

b. Explicar los alcances de los resultados obtenidos, ampliando la información al respecto, incluso expresando inferencias adicionales de los hallazgos de investigación.

c. Relacionar o confrontar los resultados del estudio con observaciones o experiencias previas referidas en los antecedentes, exponer las conclusiones del estudio y las implicancias presentes y futuras del mismo. La discusión no debe ser una descripción de los resultados.

d. No reclamar ninguna clase de prioridad ni referirse a trabajos que aún no estén terminados. Proponer nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello, pero identificándolas claramente como tales. Cuando sea apropiado puede incluir recomendaciones.

7. Reconocimientos

En este apartado el autor manifiesta el reconocimiento a las personas que contribuyeron a la realización del trabajo de investigación en distinta índole: moral, técnica, económica, etc.

8. Referencias

Se debe seguir las recomendaciones del Index Medicus. Permiten al lector profundizar sobre el tema que trata el artículo. Numere las referencias en forma consecutiva, según el orden en que aparecen en el texto.

a. Deben incluirse las referencias accesibles eliminando fuentes secundarias, tesis, comunicaciones verbales, etc.

b. Deben ser entre 10 y 20 referencias actualizadas con no más de 10 años de haber sido publicadas (salvo excepciones).

c. Cuando se hagan citas, deben ser enumeradas en orden ascendente con la acotación respectiva y sólo en números arábigos.

Al hacer la cita de un libro:

1) Apellido inicial y nombre de cada autor seguido de una coma, finalizando con un punto.

2) Título del libro, escribiendo sólo la primera letra en mayúscula, finalizando con un punto.

3) A partir de la segunda edición se coloca de qué edición trata, seguida de un punto.

4) Ciudad donde se editó, seguida de dos puntos y el nombre de la casa editorial omitiendo la pala-



bra "Editorial", seguida de una coma se coloca el año del libro y seguida de dos puntos las páginas consultadas.

Ej.: Robbins S, Cotran R, Kumar V. Patología estructural y funcional. 4a. Ed. Barcelona: Interamericana-Mc Graw-Hill, 1990: 450-482.

Capítulo de un libro:

- 1) Apellido inicial y nombre de cada autor seguido de una coma, finalizando con un punto.
- 2) Título del capítulo, escribiendo sólo la primera letra en mayúscula, seguido de la palabra In finalizando con dos puntos.
- 3) Apellido inicial y nombre de cada uno de los editores seguido de un punto.
- 4) Título del libro. A partir de la segunda edición se coloca de qué edición trata, seguida de un punto.
- 5) Ciudad donde se editó, seguida de dos puntos y el nombre de la casa editorial omitiendo la palabra "Editorial", seguida de un punto y coma se coloca el año del libro y seguida de un punto las páginas consultadas, abreviando la palabra página, seguido de otro punto y separando las páginas con un guión terminando al final con un punto.

Ej.: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd de. New York: Raven Press; 1995.p.465-78.

Al hacer la cita de una revista:

- 1) Apellido de cada autor seguido de la inicial del nombre, separados por coma (si excede 5 autores se anotarán éstos y luego las palabras et al.) y punto al final.
- 2) Título del artículo.
- 3) Nombre abreviado de la revista según el Index Medicus seguida del año de edición de la revista, seguido de punto y coma.
- 4) El número de la revista seguido de dos puntos.
- 5) Las páginas que comprende el artículo seguidas de un punto.

Ej.: Estirado E, Arzuaga J, Roman F, et al. Absceso cerebral. Revisión clínica de 26 casos. Rev Clin Esp 1995; 195: 304-307.

9. Cuadros

Un cuadro nos permite presentar los datos obtenidos, elaborados de tal manera que se pueda omitir una explicación en forma de texto. Estos cuadros contarán con:

- a. Cada cuadro debe presentarse en hoja aparte al final del artículo.
- b. Número de tabla, debe ir en negrilla alineado a la izquierda de la tabla y antes del título, deberá tener un orden consecutivo a lo largo de todo el trabajo, señalado por un número arábigo.
- c. Título, viene seguido del número de tabla. Deberá ser lo más claro posible y describir en forma completa la información contenida, además indi-

cará el lugar y la fecha de origen de la información.

- d. Las categorías en las que se agrupan los datos van centradas en su columna correspondiente.
- e. No se usarán líneas verticales y sólo habrá tres horizontales, una después del título, otra a continuación del encabezado de la columna y otra al final del cuadro.
- f. Todo vacío deberá llenarse con un cero, un guión o una llamada explicativa.
- g. Pie o nota de tabla, deberá ir cuando se necesite aclarar un término. Se indicará a continuación de la línea sólida inferior.
- h. La fuente del cuadro es el último dato de la tabla.
- i. Si se incluyen datos publicados o inéditos provenientes de otra fuente, obtenga la autorización necesaria para reproducirlos y conceda el reconocimiento cabal que corresponde.
- j. No deben presentarse tablas innecesarias o no relacionadas con los objetivos de la investigación, limite el número de tablas al mínimo necesario.

10. Figuras

Son las ayudas visuales de cualquier tipo (gráficos, organigramas, mapas, dibujos, fotos, etc.). Las ilustraciones deben agregar información y no duplicar la de las tablas.

Las normas de presentación de las figuras son:

- a. Se identificarán con números arábigos.
- b. Cada número irá precedido de la palabra figura, la cual se escribirá en mayúscula y alineada a la izquierda.
- c. Títulos concisos y explicativos.
- d. Deben ser claras y sencillas.
- e. Se enviará entre hojas de cartón para protección.
- f. Deben estar identificadas por el reverso.
- g. No se pondrán notas al pie de la figura, pero se identificará la fuente si se ha tomado de otra publicación.
- h. Los títulos de todas las figuras se anotarán en orden numérico en una hoja de papel independiente.
- i. En caso de fotografías, son preferibles en blanco y negro de buena calidad, identificadas en el dorso con un título claro y breve. Si la foto es de un paciente, éste no debe ser identificable; de lo contrario se deberá anexar la carta del paciente o de un familiar si éste ha fallecido que autorice su publicación posterior.
- j. Si la figura ya fue publicada, se debe hacer el reconocimiento de la fuente original y presentar la autorización por escrito que el titular de los derechos de autor concede para reproducirla. Este permiso es necesario, independientemente de quién sea el autor o la editorial o los resultados que dieron. Informe sobre las complicaciones del tratamiento. Especifique el número de observaciones. Indique las pérdidas de sujetos de observa-



ción (por ej. las personas que abandonan un ensayo clínico). Debe especificarse cualquier programa de computación de uso general que se haya empleado.

11. Abreviaturas, siglas y unidades de medidas

Utilice únicamente abreviaturas ordinarias. Absténgase de usar abreviaturas en el título y el resumen.

a. Si se menciona por primera vez deben estar acompañadas de su significado y luego entre paréntesis la abreviación.

b. Deben ser escritas solamente en español, a menos que sean siglas que se acepten como nombres. Ej.: ELISA.

c. Las unidades de medida deben ser las correspondientes al Sistema Internacional (SI). Los símbolos de las unidades no toman la terminación en plural y sólo van seguidos de punto en caso de que se encuentren al final de la frase.

d. Las cifras deben agruparse en tríos dispuestos a la derecha e izquierda de la coma decimal y separadas entre sí por un espacio simple. No deben separarse por ningún signo de puntuación.

Podrán aceptarse Artículos de Revisión, no invitados, siempre que los mismos sean de gran calidad. Sin embargo la revista invita periódicamente a expertos para la presentación de dicho tipo de artículos.

Para la presentación de los Artículos de Revisión deben seguirse las siguientes normas:

A. Extensión y presentación in-extenso.

1. Se realizará en papel blanco tamaño carta (216 x 279 mm) o en la medida estándar ISO A4 (212 x 297 mm), mecanografiadas a una sola cara. El trabajo científico no excederá las 30 páginas.

2. Cada página será enumerada en el ángulo superior derecho, incluyendo la página del título y la del resumen.

3. Cada página contendrá como máximo un total de 25 líneas, a doble espacio.

4. El tamaño de la letra será en formato de 12 puntos.

5. Ningún margen de la hoja debe ser menor de 2 cms.

6. Al final de cada línea no debe quedar cortada ninguna palabra.

7. Cada una de las siguientes secciones ha de comenzar en hoja aparte: página del título, resumen y palabras clave, texto, agradecimientos,

bibliografía, cada uno de los cuadros, figuras y los pies o epígrafes.

8. Cualquier manuscrito que no cumpla alguno de estos requisitos quedará al margen de la publicación.

B. Contenido del in-extenso.

1. Página del título

a. Título del trabajo: Claro y específico, que no exceda las 15 palabras (salvo excepciones) con información necesaria para clasificar el artículo.

b. Nombres y apellidos de los autores, y grado académico más importante.

c. Afiliación institucional.

2. Resumen

La página del resumen debe contener el título del artículo, inmediatamente debajo deben colocarse un máximo de 6 palabras claves. Utilice para ello los términos de la lista Medical Subject Headings (MeSH) -Encabezamientos de materia médica- del Index Medicus; en el caso de términos de reciente aparición que todavía no estén representados en los MeSH, pueden usarse las expresiones corrientes.

El resumen constituye el contenido esencial del reporte y contiene el planteamiento de la revisión con sus puntos más importantes y principales conclusiones. Haga hincapié en los aspectos nuevos e importantes de la revisión. No debe exceder de 300 palabras, no debe llevar bibliografía y debe ser redactado en forma impersonal.

3. Introducción

a. No debe ser mayor de 2 páginas del texto.

b. Debe tener el planteamiento fundamental de la revisión y los artículos de apoyo teórico, objetivos e hipótesis.

4. Cuerpo de la Revisión

a. Aborda la revisión hecha por los investigadores y constituye la parte más importante del manuscrito.

5. Discusión

Es una sección muy importante pues la claridad en este punto facilitará al lector concluir la importancia de la revisión.

6. Reconocimientos

En este apartado el autor manifiesta el reconocimiento a las personas que contribuyeron a la realización del trabajo de investigación en distinta índole: moral, técnica, económica, etc.



7. Referencias

Se debe seguir las recomendaciones del Index Medicus. Permiten al lector profundizar sobre el tema que trata el artículo. Numere las referencias en forma consecutiva, según el orden en que aparecen en el texto.

a. Deben incluirse las referencias accesibles eliminando fuentes secundarias, tesis, comunicaciones verbales, etc.

b. Deben ser entre 20 y 50 referencias actualizadas con no más de 10 años de haber sido publicadas (salvo excepciones).

c. Cuando se hagan citas, deben ser enumeradas en orden ascendente con la acotación respectiva y sólo en números arábigos.

Al hacer la cita de un libro:

1) Apellido inicial y nombre de cada autor seguido de una coma, finalizando con un punto.

2) Título del libro, escribiendo sólo la primera letra en mayúscula, finalizando con un punto.

3) A partir de la segunda edición se coloca de qué edición trata, seguida de un punto.

4) Ciudad donde se editó, seguida de dos puntos y el nombre de la casa editorial omitiendo la palabra "Editorial", seguida de una coma se coloca el año del libro y seguida de dos puntos las páginas consultadas.

Ej.: Robbins S, Cotran R, Kumar V. Patología estructural y funcional. 4a. Ed. Barcelona: Interamericana-Mc Graw-Hill, 1990: 450-482.

Capítulo de un libro:

1) Apellido inicial y nombre de cada autor seguido de una coma, finalizando con un punto.

2) Título del capítulo, escribiendo sólo la primera letra en mayúscula, seguido de la palabra In finalizando con dos puntos.

3) Apellido inicial y nombre de cada uno de los editores seguido de un punto.

4) Título del libro. A partir de la segunda edición se coloca de qué edición trata, seguida de un punto.

5) Ciudad donde se editó, seguida de dos puntos y el nombre de la casa editorial omitiendo la palabra "Editorial", seguida de un punto y coma se coloca el año del libro y seguida de un punto las páginas consultadas, abreviando la palabra página, seguido de otro punto y separando las páginas con un guión terminando al final con un punto.

Ej.: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd de. New York: Raven Press; 1995.p.465-78.

Al hacer la cita de una revista:

1) Apellido de cada autor seguido de la inicial del nombre, separados por coma (si excede 5 autores se anotarán éstos y luego las palabras et al.) y punto al final.

2) Título del artículo.

3) Nombre abreviado de la revista según el Index Medicus seguida del año de edición de la revista, seguido de punto y coma.

4) El número de la revista seguido de dos puntos.

5) Las páginas que comprende el artículo seguidas de un punto.

Ej.: Estirado E, Arzuaga J, Roman F, et al. Absceso cerebral. Revisión clínica de 26 casos. Rev Clin Esp 1995; 195: 304-307.

8. Cuadros

Un cuadro nos permite presentar los datos obtenidos, elaborados de tal manera que se pueda omitir una explicación en forma de texto. Estos cuadros contarán con:

a. Cada cuadro debe presentarse en hoja aparte al final del artículo.

b. Número de tabla, debe ir en negrilla alineado a la izquierda de la tabla y antes del título, deberá tener un orden consecutivo a lo largo de todo el trabajo, señalado por un número arábigo.

c. Título, viene seguido del número de tabla. Deberá ser lo más claro posible y describir en forma completa la información contenida, además indicará el lugar y la fecha de origen de la información.

d. Las categorías en las que se agrupan los datos van centradas en su columna correspondiente.

e. No se usarán líneas verticales y sólo habrá tres horizontales, una después del título, otra a continuación del encabezado de la columna y otra al final del cuadro.

f. Todo vacío deberá llenarse con un cero, un guión o una llamada explicativa.

g. Pie o nota de tabla, deberá ir cuando se necesite aclarar un término. Se indicará a continuación de la línea sólida inferior.

h. La fuente del cuadro es el último dato de la tabla.

i. Si se incluyen datos publicados o inéditos provenientes de otra fuente, obtenga la autorización necesaria para reproducirlos y conceda el reconocimiento cabal que corresponde.

j. No deben presentarse tablas innecesarias o no relacionadas con los objetivos de la investigación, limite el número de tablas al mínimo necesario.

9. Figuras

Son las ayudas visuales de cualquier tipo (gráficos, organigramas, mapas, dibujos, fotos, etc.). Las ilustraciones deben agregar información y no duplicar la de las tablas.

Las normas de presentación de las figuras son:

a. Se identificarán con números arábigos.

b. Cada número irá precedido de la palabra figura, la cual se escribirá en mayúscula y alineada a la izquierda.

c. Títulos concisos y explicativos.

d. Deben ser claras y sencillas.



- e. Se enviará entre hojas de cartón para protección.
- f. Deben estar identificadas por el reverso.
- g. No se pondrán notas al pie de la figura, pero se identificará la fuente si se ha tomado de otra publicación.
- h. Los títulos de todas las figuras se anotarán en orden numérico en una hoja de papel independiente.
- i. En caso de fotografías, son preferibles en blanco y negro de buena calidad, identificadas en el dorso con un título claro y breve. Si la foto es de un paciente, éste no debe ser identificable; de lo contrario se deberá anexar la carta del paciente o de un familiar si éste ha fallecido que autorice su publicación posterior.
- j. Si la figura ya fue publicada, se debe hacer el reconocimiento de la fuente original y presentar la autorización por escrito que el titular de los derechos de autor concede para reproducirla. Este permiso es necesario, independientemente de quién sea el autor o la editorial o los resultados que dieron. Informe sobre las complicaciones del tratamiento. Especifique el número de observaciones. Indique las pérdidas de sujetos de observación (por ej. las personas que abandonan un ensayo clínico). Debe especificarse cualquier programa de computación de uso general que se haya empleado.

10. Abreviaturas, siglas y unidades de medidas

Utilice únicamente abreviaturas ordinarias. Absténgase de usar abreviaturas en el título y el resumen.

- a. Si se menciona por primera vez deben estar acompañadas de su significado y luego entre paréntesis la abreviación.
- b. Deben ser escritas solamente en español, a menos que sean siglas que se acepten como nombres. Ej.: ELISA.
- c. Las unidades de medida deben ser las correspondientes al Sistema Internacional (SI). Los símbolos de las unidades no toman la terminación en plural y sólo van seguidos de punto en caso de que se encuentren al final de la frase.
- d. Las cifras deben agruparse en tríos dispuestos a la derecha e izquierda de la coma decimal y separadas entre sí por un espacio simple. No deben separarse por ningún signo de puntuación.

Para la presentación de los Casos Clínicos deben seguirse las siguientes normas:

A. Extensión y presentación in-extenso.

1. Se realizará en papel blanco tamaño carta (216 x 279 mm) o en la medida estándar ISO A4 (212 x 297 mm), mecanografiadas a una sola cara. El trabajo científico no excederá las 10 páginas.

2. Cada página será enumerada en el ángulo superior derecho, incluyendo la página del título y la del resumen.

3. Cada página contendrá como máximo un total de 25 líneas, a doble espacio.

4. El tamaño de la letra será en formato de 12 puntos.

5. Ningún margen de la hoja debe ser menor de 2 cms.

6. Al final de cada línea no debe quedar cortada ninguna palabra.

7. Cada una de las siguientes secciones ha de comenzar en hoja aparte: página del título, resumen y palabras clave, texto, agradecimientos, bibliografía, cada uno de los cuadros, figuras y los pies o epígrafes.

8. Cualquier manuscrito que no cumpla alguno de estos requisitos quedará al margen de la publicación.

B. Contenido del in-extenso.

1. Página del título

a. Título del trabajo: Claro y específico, que no exceda las 15 palabras (salvo excepciones) con información necesaria para clasificar el artículo.

b. Nombres y apellidos de los autores, y grado académico más importante.

c. Afiliación institucional.

2. Resumen

La página del resumen debe contener el título del artículo, inmediatamente debajo deben colocarse un máximo de 6 palabras claves. Utilice para ello los términos de la lista Medical Subject Headings (MeSH) -Encabezamientos de materia médica- del Index Medicus; en el caso de términos de reciente aparición que todavía no estén representados en los MeSH, pueden usarse las expresiones corrientes.

El resumen constituye el contenido esencial del reporte y contiene el planteamiento del caso con sus puntos más importantes y principales conclusiones. Haga hincapié en los aspectos nuevos e importantes del caso. No debe exceder de 300 palabras, no debe llevar bibliografía y debe ser redactado en forma impersonal.

3. Introducción

a. No debe ser mayor de 2 páginas del texto.



b. Debe tener el planteamiento fundamental del caso y los artículos de apoyo teórico, objetivos e hipótesis.

4. Reporte de Caso

a. Aborda la revisión hecha por los investigadores sobre el caso y su descripción clínica y constituye la parte más importante del manuscrito.

5. Discusión

Es una sección muy importante pues la claridad en este punto facilitará al lector concluir la importancia del caso y su contraste con casos previamente reportados que sean similares al mismo.

6. Reconocimientos

En este apartado el autor manifiesta el reconocimiento a las personas que contribuyeron a la realización del trabajo de investigación en distinta índole: moral, técnica, económica, etc.

7. Referencias

Se debe seguir las recomendaciones del Index Medicus. Permiten al lector profundizar sobre el tema que trata el artículo. Numere las referencias en forma consecutiva, según el orden en que aparecen en el texto.

a. Deben incluirse las referencias accesibles eliminando fuentes secundarias, tesis, comunicaciones verbales, etc.

b. Deben ser entre 5 y 10 referencias actualizadas con no más de 10 años de haber sido publicadas (salvo excepciones).

c. Cuando se hagan citas, deben ser enumeradas en orden ascendente con la acotación respectiva y sólo en números arábigos.

Al hacer la cita de un libro:

1) Apellido inicial y nombre de cada autor seguido de una coma, finalizando con un punto.

2) Título del libro, escribiendo sólo la primera letra en mayúscula, finalizando con un punto.

3) A partir de la segunda edición se coloca de qué edición trata, seguida de un punto.

4) Ciudad donde se editó, seguida de dos puntos y el nombre de la casa editorial omitiendo la palabra "Editorial", seguida de una coma se coloca el año del libro y seguida de dos puntos las páginas consultadas.

Ej.: Robbins S, Cotran R, Kumar V. Patología estructural y funcional. 4a. Ed. Barcelona: Interamericana-Mc Graw-Hill, 1990: 450-482.

Capítulo de un libro:

1) Apellido inicial y nombre de cada autor seguido de una coma, finalizando con un punto.

2) Título del capítulo, escribiendo sólo la primera letra en mayúscula, seguido de la palabra In finalizando con dos puntos.

3) Apellido inicial y nombre de cada uno de los editores seguido de un punto.

4) Título del libro. A partir de la segunda edición se coloca de qué edición trata, seguida de un punto.

5) Ciudad donde se editó, seguida de dos puntos y el nombre de la casa editorial omitiendo la palabra "Editorial", seguida de un punto y coma se coloca el año del libro y seguida de un punto las páginas consultadas, abreviando la palabra página, seguido de otro punto y separando las páginas con un guión terminando al final con un punto.

Ej.: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd de. New York: Raven Press; 1995.p.465-78.

Al hacer la cita de una revista:

1) Apellido de cada autor seguido de la inicial del nombre, separados por coma (si excede 5 autores se anotarán éstos y luego las palabras et al.) y punto al final.

2) Título del artículo.

3) Nombre abreviado de la revista según el Index Medicus seguida del año de edición de la revista, seguido de punto y coma.

4) El número de la revista seguido de dos puntos.

5) Las páginas que comprende el artículo seguido de un punto.

Ej.: Estirado E, Arzuaga J, Roman F, et al. Absceso cerebral. Revisión clínica de 26 casos. Rev Clin Esp 1995; 195: 304-307.

8. Cuadros

Un cuadro nos permite presentar los datos obtenidos, elaborados de tal manera que se pueda omitir una explicación en forma de texto. Estos cuadros contarán con:

a. Cada cuadro debe presentarse en hoja aparte al final del artículo.

b. Número de tabla, debe ir en negrilla alineado a la izquierda de la tabla y antes del título, deberá tener un orden consecutivo a lo largo de todo el trabajo, señalado por un número arábigo.

c. Título, viene seguido del número de tabla. Deberá ser lo más claro posible y describir en forma completa la información contenida, además indicará el lugar y la fecha de origen de la información.

d. Las categorías en las que se agrupan los datos van centradas en su columna correspondiente.

e. No se usarán líneas verticales y sólo habrá tres horizontales, una después del título, otra a continuación del encabezado de la columna y otra al final del cuadro.

f. Todo vacío deberá llenarse con un cero, un guión o una llamada explicativa.



- g. Pie o nota de tabla, deberá ir cuando se necesite aclarar un término. Se indicará a continuación de la línea sólida inferior.
- h. La fuente del cuadro es el último dato de la tabla.
- i. Si se incluyen datos publicados o inéditos provenientes de otra fuente, obtenga la autorización necesaria para reproducirlos y conceda el reconocimiento cabal que corresponde.
- j. No deben presentarse tablas innecesarias o no relacionadas con los objetivos de la investigación, limite el número de tablas al mínimo necesario.

9. Figuras

Son las ayudas visuales de cualquier tipo (gráficos, organigramas, mapas, dibujos, fotos, etc.). Las ilustraciones deben agregar información y no duplicar la de las tablas.

Las normas de presentación de las figuras son:

- a. Se identificarán con números arábigos.
- b. Cada número irá precedido de la palabra figura, la cual se escribirá en mayúscula y alineada a la izquierda.
- c. Títulos concisos y explicativos.
- d. Deben ser claras y sencillas.
- e. Se enviará entre hojas de cartón para protección.
- f. Deben estar identificadas por el reverso.
- g. No se pondrán notas al pie de la figura, pero se identificará la fuente si se ha tomado de otra publicación.
- h. Los títulos de todas las figuras se anotarán en orden numérico en una hoja de papel independiente.
- i. En caso de fotografías, son preferibles en blanco y negro de buena calidad, identificadas en el dorso con un título claro y breve. Si la foto es de un paciente, éste no debe ser identificable; de lo contrario se deberá anexar la carta del paciente o de un familiar si éste ha fallecido que autorice su publicación posterior.
- j. Si la figura ya fue publicada, se debe hacer el reconocimiento de la fuente original y presentar la autorización por escrito que el titular de los derechos de autor concede para reproducirla. Este permiso es necesario, independientemente de quién sea el autor o la editorial o los resultados que dieron. Informe sobre las complicaciones del tratamiento. Especifique el número de observaciones. Indique las pérdidas de sujetos de observación (por ej. las personas que abandonan un ensayo clínico). Debe especificarse cualquier programa de computación de uso general que se haya empleado.

10. Abreviaturas, siglas y unidades de medidas

Utilice únicamente abreviaturas ordinarias. Absténgase de usar abreviaturas en el título y el resumen.

- a. Si se menciona por primera vez deben estar acompañadas de su significado y luego entre paréntesis la abreviación.
- b. Deben ser escritas solamente en español, a menos que sean siglas que se acepten como nombres. Ej.: ELISA.
- c. Las unidades de medida deben ser las correspondientes al Sistema Internacional (SI). Los símbolos de las unidades no toman la terminación en plural y sólo van seguidos de punto en caso de que se encuentren al final de la frase.
- d. Las cifras deben agruparse en tríos dispuestos a la derecha e izquierda de la coma decimal y separadas entre sí por un espacio simple. No deben separarse por ningún signo de puntuación.

Para la presentación de las Cartas al Editor deben seguirse las siguientes normas:

A. Extensión y presentación in-extenso.

1. Se realizará en papel blanco tamaño carta (216 x 279 mm) o en la medida estándar ISO A4 (212 x 297 mm), mecanografiadas a una sola cara. El trabajo científico no excederá las 5 páginas.

2. Cada página será enumerada en el ángulo superior derecho, incluyendo la página del título y la del resumen.

3. Cada página contendrá como máximo un total de 25 líneas, a doble espacio.

4. El tamaño de la letra será en formato de 12 puntos.

5. Ningún margen de la hoja debe ser menor de 2 cms.

6. Al final de cada línea no debe quedar cortada ninguna palabra.

7. La carta no llevará secciones solo el cuerpo del texto, sin resumen, con la bibliografía, llamada referencias, con un máximo de un cuadro o figura.

8. Cualquier manuscrito que no cumpla alguno de estos requisitos quedará al margen de la publicación.

B. Contenido del in-extenso.

1. Página del título

a. Título del trabajo: Claro y específico, que no exceda las 15 palabras (salvo excepciones) con información necesaria para clasificar el artículo.

b. Nombres y apellidos de los autores, y grado académico más importante.

c. Afiliación institucional.



2. Resumen

Las cartas no llevan resumen.

3. Cuerpo del Texto

- No debe ser mayor de 4 páginas del texto.
- Debe tener el planteamiento fundamental del caso y los artículos de apoyo teórico, objetivos e hipótesis.

4. Reconocimientos

En este apartado el autor manifiesta el reconocimiento a las personas que contribuyeron a la realización del trabajo de investigación en distinta índole: moral, técnica, económica, etc.

6. Referencias

Se debe seguir las recomendaciones del Index Medicus. Permiten al lector profundizar sobre el tema que trata el artículo. Numere las referencias en forma consecutiva, según el orden en que aparecen en el texto.

- Deben incluirse las referencias accesibles eliminando fuentes secundarias, tesis, comunicaciones verbales, etc.
- Deben ser entre 1 y 10 referencias actualizadas con no más de 10 años de haber sido publicadas (salvo excepciones).
- Cuando se hagan citas, deben ser enumeradas en orden ascendente con la acotación respectiva y sólo en números arábigos.

Al hacer la cita de un libro:

- Apellido inicial y nombre de cada autor seguido de una coma, finalizando con un punto.
- Título del libro, escribiendo sólo la primera letra en mayúscula, finalizando con un punto.
- A partir de la segunda edición se coloca de qué edición trata, seguida de un punto.
- Ciudad donde se editó, seguida de dos puntos y el nombre de la casa editorial omitiendo la palabra "Editorial", seguida de una coma se coloca el año del libro y seguida de dos puntos las páginas consultadas.

Ej.: Robbins S, Cotran R, Kumar V. Patología estructural y funcional. 4a. Ed. Barcelona: Interamericana-Mc Graw-Hill, 1990: 450-482.

Capítulo de un libro:

- Apellido inicial y nombre de cada autor seguido de una coma, finalizando con un punto.
- Título del capítulo, escribiendo sólo la primera letra en mayúscula, seguido de la palabra In finalizando con dos puntos.
- Apellido inicial y nombre de cada uno de los editores seguido de un punto.
- Título del libro. A partir de la segunda edición se coloca de qué edición trata, seguida de un punto.

- Ciudad donde se editó, seguida de dos puntos y el nombre de la casa editorial omitiendo la palabra "Editorial", seguida de un punto y coma se coloca el año del libro y seguida de un punto las páginas consultadas, abreviando la palabra página, seguido de otro punto y separando las páginas con un guión terminando al final con un punto.

Ej.: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd de. New York: Raven Press; 1995.p.465-78.

Al hacer la cita de una revista:

- Apellido de cada autor seguido de la inicial del nombre, separados por coma (si excede 5 autores se anotarán éstos y luego las palabras et al.) y punto al final.
 - Título del artículo.
 - Nombre abreviado de la revista según el Index Medicus seguida del año de edición de la revista, seguido de punto y coma.
 - El número de la revista seguido de dos puntos.
 - Las páginas que comprende el artículo seguidas de un punto.
- Ej.: Estirado E, Arzuaga J, Roman F, et al. Absceso cerebral. Revisión clínica de 26 casos. Rev Clin Esp 1995; 195: 304-307.

8. Cuadros

Un cuadro nos permite presentar los datos obtenidos, elaborados de tal manera que se pueda omitir una explicación en forma de texto. Estos cuadros contarán con:

- Cada cuadro debe presentarse en hoja aparte al final del artículo.
- Número de tabla, debe ir en negrilla alineado a la izquierda de la tabla y antes del título, deberá tener un orden consecutivo a lo largo de todo el trabajo, señalado por un número arábigo.
- Título, viene seguido del número de tabla. Deberá ser lo más claro posible y describir en forma completa la información contenida, además indicará el lugar y la fecha de origen de la información.
- Las categorías en las que se agrupan los datos van centradas en su columna correspondiente.
- No se usarán líneas verticales y sólo habrá tres horizontales, una después del título, otra a continuación del encabezado de la columna y otra al final del cuadro.
- Todo vacío deberá llenarse con un cero, un guión o una llamada explicativa.
- Pie o nota de tabla, deberá ir cuando se necesite aclarar un término. Se indicará a continuación de la línea sólida inferior.
- La fuente del cuadro es el último dato de la tabla.
- Si se incluyen datos publicados o inéditos provenientes de otra fuente, obtenga la autorización



necesaria para reproducirlos y conceda el reconocimiento cabal que corresponde.

j. No deben presentarse tablas innecesarias o no relacionadas con los objetivos de la investigación, limite el número de tablas al mínimo necesario.

9. Figuras

Son las ayudas visuales de cualquier tipo (gráficos, organigramas, mapas, dibujos, fotos, etc.). Las ilustraciones deben agregar información y no duplicar la de las tablas.

Las normas de presentación de las figuras son:

a. Se identificarán con números arábigos.

b. Cada número irá precedido de la palabra figura, la cual se escribirá en mayúscula y alineada a la izquierda.

c. Títulos concisos y explicativos.

d. Deben ser claras y sencillas.

e. Se enviará entre hojas de cartón para protección.

f. Deben estar identificadas por el reverso.

g. No se pondrán notas al pie de la figura, pero se identificará la fuente si se ha tomado de otra publicación.

h. Los títulos de todas las figuras se anotarán en orden numérico en una hoja de papel independiente.

i. En caso de fotografías, son preferibles en blanco y negro de buena calidad, identificadas en el dorso con un título claro y breve. Si la foto es de un paciente, éste no debe ser identificable; de lo contrario se deberá anexar la carta del paciente o de un familiar si éste ha fallecido que autorice su publicación posterior.

j. Si la figura ya fue publicada, se debe hacer el reconocimiento de la fuente original y presentar la autorización por escrito que el titular de los derechos de autor concede para reproducirla. Este permiso es necesario, independientemente de quién sea el autor o la editorial o los resultados que dieron. Informe sobre las complicaciones del tratamiento. Especifique el número de observacio-

nes. Indique las pérdidas de sujetos de observación (por ej. las personas que abandonan un ensayo clínico). Debe especificarse cualquier programa de computación de uso general que se haya empleado.

10. Abreviaturas, siglas y unidades de medidas

Utilice únicamente abreviaturas ordinarias. Absténgase de usar abreviaturas en el título y el resumen.

a. Si se menciona por primera vez deben estar acompañadas de su significado y luego entre paréntesis la abreviación.

b. Deben ser escritas solamente en español, a menos que sean siglas que se acepten como nombres. Ej.: ELISA.

c. Las unidades de medida deben ser las correspondientes al Sistema Internacional (SI). Los símbolos de las unidades no toman la terminación en plural y sólo van seguidos de punto en caso de que se encuentren al final de la frase.

d. Las cifras deben agruparse en tríos dispuestos a la derecha e izquierda de la coma decimal y separadas entre sí por un espacio simple. No deben separarse por ningún signo de puntuación.

Una vez cumplidas con las normas antes mencionadas los trabajos deberán ser enviados a la revista por correo electrónico, a la dirección:

actacientificaestudiantil@yahoo.es

ó en su defecto a cualquiera de los miembros del Comité Editorial. Las direcciones de correo electrónico de los mismos se encuentran en la página web de la revista:

<http://sites.google.com/site/actacientificaestudiantil/>

Acta Científica Estudiantil.
ISSN 1856-8157
Depósito Legal ppj 200302DC2671.



EDITORIAL – EDITORIAL

Adrián J. Da Silva-De Abreu^{1,2,3,4}

¹*Estudiante de Medicina, Escuela de Medicina “Luis Razetti”, Facultad de Medicina (FM), Universidad Central de Venezuela (UCV).*

²*Presidencia, Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la UCV (SOCIEM-UCV).*

³*Tesista-Asistente de Investigación, Laboratorio de Investigación de Hemoglobinas Anormales, Instituto Anatómico “José Izquierdo”, FM, UCV.*

⁴*Comité Editorial, Acta Científica Estudiantil.*

**E-mail: ajluso1@gmail.com*

Acta Científica Estudiantil 2010; 8(1):1.

Recibido 20 Jul 10 – Aceptado 21 Jul 10

En el presente número, nuestra revista se honra en publicar algunos de los trabajos presentados por la delegación de la Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (SOCIEM-UCV) en el Curso Regional de Zona C (Colombia, Ecuador, Guyana, Trinidad y Tobago y Venezuela) de la Federación Latinoamericana de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina (FELSOCEM) llevado a cabo en Bucaramanga Colombia del 12 al 15 de mayo del presente año, cuyo eje central fueron las “Enfermedades Complejas; El Reto del Siglo XXI”.

De los trabajos antes mencionados, tres revisiones de tema desarrollan los aspectos más resaltantes de la fisiopatología molecular del mieloma múltiple; tanto sus alteraciones génicas y genómicas, como las del microambiente de la médula ósea donde se desarrolla el plasmocito tumoral; trabajo que fue merecedor del Primer Lugar de Revisiones de Temas en dicho evento científico.

Adicionalmente; bajo la forma de carta al editor, la Dra. Alicia Ponte-Sucre con sus palabras de apertura del “I Congreso de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela” invita a todo el estudiantado, docentes y demás miembros de la comunidad científica a asistir y participar al magno evento de esta categoría en nuestra facultad, para continuar así con el relevante recorrido de nuestra sociedad en actividades de este tipo, que por primera vez en varios años vuelve a ser en nuestra casa de estudios (desde el Curso de Zona C de la Federación Latinoamericana de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina en marzo del 2001), donde diversos talleres y cursos precongreso permitirán a los participantes aproximarse a áreas que satisfacerán sus más amplios intereses; entre ellos el “Taller de

Diagnóstico por Biología Molecular”, organizado por SOCIEM-UCV ha levantado grandes expectativas y se detalla más adelante en el contenido de este número.

Declaración de Intereses: No se declararon conflictos de intereses.

ARTÍCULO ORIGINAL – ORIGINAL ARTICLE

Conocimiento de la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998 del Expediente Clínico en estudiantes del área de la salud

María Arany Hernández Cortez¹, Guillermo Muñoz Zurita²

¹*Facultad de Medicina Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (FMBUAP)*

²*Departamento de Farmacología; FMBUAP, Puebla, México*

** E-mail: guimuzu2003@yahoo.com*

Acta Científica Estudiantil 2010;8(1): 3-8

Recibido 8 Jun 10- Aceptado 23 Jul 10

Resumen

[Knowledge of Mexican Oficial Norm NOM-168-SSA1-1998 of Clinical File in health-science students]

Se considera que el Expediente Clínico es un conjunto de datos provenientes del paciente que son recabados por el médico. Es un documento de carácter legal y confidencial que en México está regulado por la Norma Oficial Mexicana. La apropiada realización de este importante documento permite la valoración de la labor y capacidades del médico, así como la valoración de la calidad de atención médica proporcionada en las instituciones de salud. Si bien se reconoce su importancia como documento médico-legal, existe gran desconocimiento del personal de salud sobre la elaboración del EC y poco interés en las autoridades médicas para resolver esta situación. Se realizó un estudio descriptivo transversal a 62 estudiantes de la carrera de Medicina, de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) que inician su Internado Rotatorio de Pregrado en los periodos de Julio 2010 – Junio 2011 y Enero 2011 – Diciembre 2011 por medio de un cuestionario individual, voluntario y anónimo. Se encontró amplio desconocimiento sobre la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998 del Expediente Clínico en los estudiantes del área de la salud y por lo tanto déficit en la capacidad para elaborar de forma correcta un Expediente Clínico.

Palabras Clave: Expediente clínico, historia clínica.

(fuente: MeSH)

Introducción

La elaboración del Expediente Clínico se remonta en el tiempo hasta su aparición en algunos documentos hipocráticos. El libro Epidemias I, que forma parte de la colección de textos conocida como *Corpus Hipocraticum*, contiene 14 historias clínicas detalladas cada una día a día, lo que nos permite suponer la importancia que tenía desde la antigüedad dejar constancia del resultado de la observación de los pacientes [1]. La enseñanza médica actual consiste en preparar al médico para ordenar datos objetivos y subjetivos provenientes del paciente para de esta forma poder realizar un diagnóstico acertado y proporcionar un tratamiento adecuado. El conjunto de datos recabados es lo que conocemos como Expediente Clínico (EC), y su apropiada realización permite la valoración de la labor y capacidades del médico. Le interesa al profesional de la salud no olvidar ningún detalle que le permita cumplir adecuadamente con el objetivo de perseguir el bien del paciente y dejar constancia de ello, le facilita volver continuamente a analizarlos, buscando claridad o explicaciones para lo que está observando en el presente [2-5]. Se considera que el EC es un documento médico de carácter legal, confidencial y que además es propiedad de la Institución en la que fue elaborado. En México, quien establece los criterios científicos, tecnológicos y administrativos obligatorios en su elaboración, integración, uso y archivo es la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, del EC y lo define como el conjunto de documentos escritos, gráficos e imagenológicos o de cualquier otra índole, en los cuales el personal de salud, deberá hacer los registros, anotaciones y

certificaciones correspondientes a su intervención, con arreglo a las disposiciones sanitarias [2,6]. En nuestro país, la importancia que tiene este documento, se refleja desde los años de 1972 y 1976 en que el EC se consolidó como la principal herramienta para medir la calidad de la atención médica en las Instituciones de Salud más importantes de México, además de reconocer su importancia como documento médico-legal, por lo que se han realizado manuales o instructivos para la elaboración de este documento. De esta forma, tenemos el Instructivo del EC en la Atención Médica IMSS, Manual de Evaluación de la Calidad de la Atención Médica ISSSTE, La Norma Técnica No. 52 para la elaboración, integración y uso del expediente clínico de la Secretaría de Salud [4,7]. Por su parte, la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED) incluye al EC en la Carta de los Derechos Generales de los Pacientes, que establece en su punto número 5: *“El paciente tiene derecho a que el conjunto de los datos relacionados con la atención médica que reciba, ya sea sobre el diagnóstico, el pronóstico o el plan de tratamiento, sean acentados en forma clara, precisa y legible en un expediente que deberá cumplir con las características propias de este tipo de documentos. En su caso, tiene derecho, de igual manera, a que se le entregue un resumen clínico de la atención médica recibida”* [1]. Pese a lo anterior, la CONAMED asegura que existe gran desconocimiento del personal de salud sobre la elaboración del EC y poco interés en las autoridades médicas para resolver la situación [4]. No es de extrañar que en una encuesta realizada a médicos mexicanos, el 15.1% declararan sentir temor a ser demandados y que el 61.3% estuvieran ya enfrentando algún tipo de situación jurídica [3,5]. Resulta fundamental señalar que el EC y todos los documentos médicos que se incluyen en éste deben estar completos y estar presentes físicamente. El incorrecto manejo del EC puede producir daños a los pacientes cuando éste no revela toda la información de los diagnósticos, sea omiso en las indicaciones que los trabajadores de la salud realizan o simplemente no aparecen dentro del expediente documentos o elementos esenciales para la protección de los derechos del paciente [8]. Se consideran

como problemas teóricos de la práctica en la confección de la historia clínica: La deficiente utilización del lenguaje médico con su terminología y errores gramaticales graves, el empleo de formas puramente descriptivas con ausencia total y reiterada de pensamiento médico y juicio clínico, la presencia de información no válida abundante, la concepción del EC como un elemento estático y la ausencia total del carácter explícito de las decisiones médicas [9]. Conocer, respetar y sobre todo aplicar la Norma Oficial del EC en el diario quehacer de los profesionales de la medicina, llevará a una mejora en la calidad de la atención médica, así pues, el EC muestra la calidad de trabajo que realiza el profesional de la medicina o institución en particular y hablando de arbitraje médico, el EC puede ser el más fiel aliado o el más cruel de los enemigos [10]. Lo anteriormente expuesto nos lleva a considerar la importancia que tiene que los futuros médicos tengan conocimiento sobre la elaboración, uso y archivo del EC con respecto a lo que señala la ley en la NOM-168-SSA1-1998, del EC con el objetivo de que una vez egresados sean capaces de elaborar Expedientes Clínicos de calidad que resulten útiles como documentos médico-legales, pero también como documentos que reflejen fielmente la calidad de la atención médica que se proporciona en nuestro país, por lo tanto, este estudio se propone explorar los conocimientos que tienen los estudiantes del área de la salud que están próximos a realizar su Internado Rotatorio de Pregrado que tendrán como una de sus principales responsabilidades la elaboración de las notas médicas, así como de historias clínicas contenidas que componen el EC.

Material y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal a 62 estudiantes, hombres y mujeres, de la Generación 2005 de la carrera de Medicina, de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) que inician su Internado Rotatorio de Pregrado en los periodos de Julio 2010 – Junio 2011 y Enero 2011 – Diciembre 2011 por medio de un cuestionario individual, voluntario y anónimo. Siendo seleccionados mediante un muestreo probabilístico de tipo aleatorio simple. El cuestionario estaba compuesto de 20

preguntas para determinar el nivel de conocimientos sobre la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, del EC. Las 20 preguntas que formaban el cuestionario fueron elaboradas basándose en los 14 puntos que componen la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, del EC, teniendo cada una de 2 a 4 opciones de respuestas a elegir. La recolección de datos se llevo a cabo del 18 al 19 de febrero del 2010 a diferentes horarios con la finalidad de encuestar a los estudiantes de medicina que están por egresar e ir al año de internado rotatorio de pregrado. Se utilizó estadística descriptiva para analizar los datos recolectados en las encuestas. La información se proceso mediante el paquete de programas de Microsoft Excel.

Resultados

El estudio consideró a 62 estudiantes de la Facultad de Medicina de la BUAP, Generación 2005. Al cuestionamiento número 1 sobre los usos del EC que la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, del EC señala como permitidos, el 77% de los alumnos encuestados contesto de forma correcta, al marcar como respuesta la opción que incluía los usos: medico, jurídico, de enseñanza, investigación, evaluación, administrativo y estadístico. En cuanto a la segunda interrogante sobre cuánto es el tiempo que debe conservarse un EC a partir de la fecha del último acto médico es de llamar la atención que el 42% de los estudiantes refirió un tiempo mínimo de 5 años. (Cuadro 1).

Tabla 1. Tiempo mínimo que debe conservarse un EC

5 Años	42%
3 Años	39%
1 Año	19%

A la pregunta numero 3, el 40% de los estudiantes cuestionados respondió acertadamente al elegir como respuesta que un EC no puede ser dado a conocer al paciente, familiares o terceros en el momento en que éstos lo soliciten, si no que tiene que ser solicitado por una autoridad competente. La interrogante 4 sobre la inclusión de adicciones como el tabaquismo, alcoholismo

y otras en la sección de padecimiento actual, arrojó como resultado que 61% de los alumnos evaluados consideró como correcto que no deben ser incluidas, en tanto el 39% de forma correcta contestaron que si se deben incluir. Según la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, del EC, el uso de abreviaturas no está permitido en la elaboración de notas médicas, en el Cuadro 2 podemos apreciar los porcentajes de las respuestas a este cuestionamiento.

Tabla 2. Uso de abreviaturas en el EC

Si	47%
No	53%

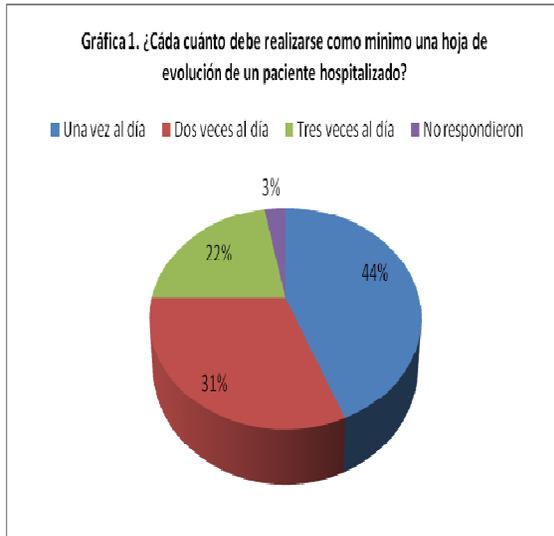
Respecto a la pregunta número 6, sobre los datos mínimos que debe incluir una nota de evolución solo el 26% contestó de forma correcta identificando la lista de datos que la Norma señala deben aparecer en una nota de evolución. En lo correspondiente al cuestionamiento 7 sobre quién es el encargado de elaborar una nota de interconsulta el 21% de los individuos evaluados saben que quien se encarga de elaborar una nota de interconsulta es el médico consultado como se puede observar en el Cuadro 3.

Tabla 3. Encargado de elaborar una nota de interconsulta.

Médico tratante	66%
Médico consultado	21%
Médico Interno de Pregrado	13%

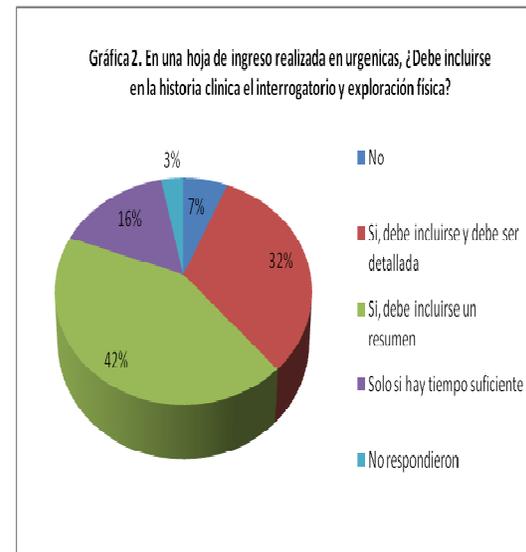
Referente a la hoja de egreso voluntario que ocupa la pregunta número 8, el 74% respondió de forma correcta que deben incluirse testigos. Se tiene como resultado un desconocimiento del 87% de los sondeados respecto a la definición de EC que establece la Norma en estudio. En relación al conocimiento sobre los eventos que ameritan la elaboración de la carta de consentimiento bajo información examinados en la pregunta 10, se obtuvo por resultado que el 56% de los estudiantes evaluados desconoce el listado de eventos en los que de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, del EC, se requiere la

elaboración de dicho documento. El 56% de los individuos encuestados no sabe que la realización de una hoja de evolución de un paciente hospitalizado debe realizarse como mínimo 1 vez al día como se puede apreciar en la Gráfica 1.



Con relación a la interrogante número 12 sobre la nota post-quirúrgica, el 92% respondió correctamente que debe de ser incluido el envío de piezas o biopsias para examen macroscópico o histopatológico, mientras que a la pregunta 13 sobre los datos más importantes que la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, del EC, marca que una nota de interconsulta debe de contener, el 82% de los sondeados no fue capaz de identificarlos. El 35% de los estudiantes valorados respondió de forma acertada a la pregunta 14 al elegir la opción de respuesta que negaba que el resumen clínico es la información verbal que el médico proporciona al paciente o familiar que lo solicita. Como resultado del cuestionamiento número 15 se obtuvo que el 62% de los alumnos sabe que la hoja de notificación al Ministerio Público debe ser incluida en el EC, y el 90% de ellos respondió que si se deben mencionar factores de riesgo como tabaquismo, alcoholismo y otras adicciones en la hoja de egreso para su posterior atención, siendo esto correcto y señalado en la Norma Oficial en estudio. En pregunta 17, sobre la inclusión del contrato que media entre la institución prestadora de los servicios de salud y el paciente en el EC,

el 58% contestó de manera acertada que si debe incluirse. A modo de evaluar el conocimiento sobre la hoja de enfermería, se incluyó como pregunta número 18, sobre si esta hoja debería incluir la información de habitus exterior, a lo que el 69% respondió que sí siendo esta la respuesta correcta. A la pregunta 19 sobre la carta de consentimiento informado se obtuvo como resultado que el 73% respondió de forma correcta a dicha interrogante al responder que este documento es revocable mientras no inicie el procedimiento para el que se otorgó. El 56% de los alumnos examinados desconoce que en una hoja de ingreso de urgencias debe incluirse interrogatorio y exploración física en la historia clínica en forma de resumen como lo muestra la Gráfica 2.



Discusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran desconocimiento sobre la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998 del EC de los estudiantes de medicina próximos a realizar su Internado Rotatorio de Pregrado. Resulta alarmante que los próximos Médicos Internos de Pregrado en quienes recae la tarea de elaborar las notas medicas que componen el EC en la mayoría de las Instituciones de Salud de México no tengan el conocimiento suficiente de la norma que establece los criterios de su elaboración, uso y archivo de tan importante conjunto de documentos. Es difícil encontrar estudios que muestren datos

acerca de los errores que se cometen con más frecuencia en el momento de elaborar un EC, o bien, publicaciones que muestren el grado de conocimiento que tienen los profesionales de la salud en nuestro país respecto a este tema, principalmente sobre la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, del EC, que sería una perfecta guía para evitar errores que atentan contra la utilidad que tienen estos documentos como medidor de la calidad de la atención médica, además de restarle credibilidad como documento médico-legal, lo cual significaría perder un arma muy importante en situaciones jurídicas, o bien, que esta herramienta que podría volverse fácilmente en contra del médico al contener datos incompletos o incluso omitidos. Dado que, como se ha mencionado anteriormente, un 61% de médicos encuestados atravesaban por alguna situación jurídica, sería de gran urgencia darle la importancia al conocimiento que los médicos y futuros médicos tienen sobre el EC. Dados los resultados de nuestro encuesta no es raro observar en los pocos estudios realizados en nuestro país sobre los errores cometidos por médicos en los EC de Instituciones Médicas resulten igualmente desalentadores. En un estudio realizado a 212 EC de un hospital pediátrico se obtuvo como resultados que solo el 50% de las historias clínicas, 48 % de las notas de cirugía y 37% de las notas de interconsulta, egreso y defunción, se consideraron adecuadas [11]. En otro estudio realizado en el cual se revisaron 768 EC llama la atención que las notas iniciales de consulta externa, solo el 1.28% cumplían con la totalidad de indicaciones de la norma, y que en las notas de consentimiento informado un 66.6% carecían de firma de testigos, además de los datos incompletos de las notas de evolución [12], así mismo, se encontraron EC incompletos en otra publicación que muestra que de un total de 1200 EC tomados de un hospital de Ginecología y Obstetricia el 85% estuvieran incompletos, conteniendo estos historias clínicas incompletas en un 50%, o incluso la inexistencia de esta en un 0.3% [13]. Definitivamente existe desconocimiento sobre el EC en la etapa de estudiante del médico, sin embargo, este desconocimiento no es subsanado al ejercer la profesión, si no que los conocimientos que no se adquirieron tempranamente, van dando como resultado

EC con errores, con documentos o datos faltantes.

Conclusiones

Este estudio pone de manifiesto que los estudiantes de medicina consideran que el tabaquismo, alcoholismo y otras toxicomanías no deben ser incluidos como parte del padecimiento actual dentro de los distintos documentos que integran el EC.

Se determinó que los estudiantes del área de la salud desconocen los datos mínimos que la Norma Oficial exige en las notas de evolución e interconsulta.

Este trabajo evidencia la necesidad urgente e imperiosa de enseñar la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998 del EC tanto de manera teórica como practica en la Facultad de Medicina de la BUAP, tomando en cuenta que los estudiantes a quienes se les dirigió la encuesta son próximos a ingresar al año de Internado Rotatorio de Pregrado y por consiguiente serán expuestos a problemas médico-legales.

Referencias

1. Ruy PT. *Ética Médica Laica*. El Colegio Nacional, Primera Edición 2002: 33,38, 83.
2. Comisión Nacional de Arbitraje Médico; El expediente Clínico: Documento de Gran Valor en la Práctica Médica. Rev. CONAMED. 1997;1(2): 23-9.
3. Sánchez GJM. Ramírez BE. El Expediente Clínico en México. Rev Mex Patol Clin, 2006;53 (3):166-73.
4. Fernández VMH. La conveniencia de la norma en la calidad del Expediente Clínico, Rev. CONAMED, 1997;2(5):9-14
5. Sánchez GJM. Sobre la importancia de la relación médico paciente a propósito del Expediente Clínico. Bol. Acad Med 2005;9(2):6-8.
6. Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA-1998, del Expediente Clínico.
7. Aguirre GH. Administración de la calidad de la atención médica. Rev Med IMSS 1997;35(4): 257-64.
8. Valerio MCJ. El derecho del paciente al uso correcto del Expediente Clínico. Rev. Latinoam Der Med Leg 1998;2(2):15-21
9. Barreto PJ. *La historia clínica: Documento científico del médico*. Ateneo 2000; 1(1): 50-55.



10. López LFH. La importancia del Expediente Clínico como prueba documental. Rev Eviden Invest Clin 2009;2(2):70-4
11. Navarrete NS. *Consistencia y validez en la evaluación del expediente clínico*. Gac Méd Méx 2007;136(3):207-12.
12. Loría CJ. Apego a la Norma Oficial Mexicana del expediente clínico en el servicio de urgencias de un hospital de segundo nivel de la ciudad de México. Rev Cub Med 2008;7(4):113-9.
13. Pavón-LP. *Expediente Clínico su uso correcto*. Gac Méd Méx 2003;132(2):117-20.

Declaración de Intereses: No se declararon conflictos de intereses.

ARTÍCULO DE REVISIÓN – REVIEW ARTICLE

Curso Regional Zona C FELSOCHEM 2010

Mieloma Múltiple: Alteraciones génicas y cromosómicas no translocacionales y sus implicaciones pronósticasAdrián J. Da Silva-De Abreu^{1,2,3,4}, Belkis J. Menoni-Blanco^{1,4,5}, Daniel A Cueva-Nieves^{1,3}¹Estudiante de Medicina, Escuela de Medicina “Luis Razetti”, Facultad de Medicina (FM), Universidad Central de Venezuela (UCV), Caracas, Venezuela.²Presidencia, Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la UCV (SOCIEM-UCV).³Tesista-Asistente de Investigación, Laboratorio de Investigación de Hemoglobinas Anormales, Instituto Anatómico “José Izquierdo”, FM, UCV.⁴Comité Editorial, Acta Científica Estudiantil.⁵Investigador, Laboratorio de Patología Molecular. Cátedra de Anatomía Patológica. Instituto Anatomopatológico José O’Dally. FM. UCV.*E-mail: ajluso1@gmail.com

Acta Científica Estudiantil 2010; 8(1):9-14.

Recibido 02 May 10 – Aceptado 21 May 10

Resumen

En los últimos años ha sido importante el avance en el estudio molecular del Mieloma Múltiple (MM), lográndose identificar ciertos parámetros que pudiesen correlacionarse con la clínica de los pacientes. La integridad y trisomías del cromosoma 17 se observan en 8-21,7% de los casos, siendo asociadas con una mayor supervivencia (103 vs 33 meses), mientras que sus deleciones (0-24,7%) implican un pronóstico más sombrío, posiblemente vinculado con la inactivación del gen TP53. Las alteraciones del cromosoma 13 (21-50%) han generado cierta controversia, interpretándose en algunas ocasiones como eventos cruciales para la progresión tumoral en sus estadios iniciales y en otras, con etapas más tardías; constituyendo en ambos casos disminución de la expectativa de vida (14-24 vs 47.5-88 meses, para las deleciones 13q14). El cromosoma 1 presenta ganancias en 1p21 en alrededor de 30-40% de los MM, asociándose con una supervivencia 12-15% más corta. La familia de genes RAS se encuentra mutada en 10-40% de los casos recién diagnosticados, aumentando hasta 70% en recaídas, siendo vinculados con una mayor independencia de la IL-6 para su proliferación y peor pronóstico. Las alteraciones cromosómicas y genéticas son fenómenos que pueden asociarse con diferentes estadios clínicos y moleculares del MM, sin embargo, no todas tienen implicaciones negativas, dado que algunas pueden mejorar la supervivencia. Dos factores de gran relevancia parecen ser: la presencia de oncogenes o supresores de tumores en dicho segmento cromosómico y el tipo de mutación que sufra.

Palabras Clave: Mieloma múltiple, alteraciones moleculares, mutaciones, pronóstico.

(fuente: MeSH)

Abstract

[Multiple Myeloma: Genic and non-translocational chromosomal alterations and their prognostic implications]

In the last years it has been very important the great progress in the research of Multiple Myeloma (MM), identifying certain parameters that could correlate with the clinic of the patients. Integrity and trisomies of chromosome 17 are present in 8-21.7% of cases, being associated to a longer survival (103 vs 33 months), meanwhile its deletions (0-24.7%) involve a worse prognosis, possibly link to inactivation of gene TP53. Alterations of chromosome 13 (21-50%) have raised some controversies, being interpreted in certain occasions as crucial events for tumor cell progression in its initial stages and in others, with later phases; constituting in both cases a decrease in life expectancy (14-24 vs 47.5-88% months; for 13q14 deletions). Chromosome 1 presents gains in 1p21 around 30-40% of MM, associating to a 12-15% shorter survival. RAS family genes are mutated in 10-40% of newly diagnosed cases, increasing to 70% in relapses, being linked to increased IL-6 independence for proliferation and a worse prognosis. Chromosomal and genetic alterations are phenomenon that can be associated to different clinical and molecular stages in MM, nevertheless, not all of them have negative implications, since some can improve survival. Two major relevant factors of seem to be: the presence of oncogenes of tumor suppressor genes in such chromosomal segment and the sort of mutation it suffers.

Key Words: Multiple myeloma, molecular alterations, mutations, prognosis.

(source: MeSH)

Introducción

El Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad neoplásica maligna de células plasmáticas. En muchas ocasiones es precedido por una lesión tumoral premaligna llamada Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (MGUS), la cual ocupa el primer lugar en cuanto a frecuencia en lo que a tumores linfoides se refiere en personas mayores de 50 años [1]. Se estima que apenas el 25% de los pacientes con MGUS llegan a desarrollar MM u otra patología de plasmocitos potencialmente fatal [2]. La incidencia del MM varía con la edad, raza y sexo, siendo más frecuente a medida que progresa la edad, en afroamericanos y hombres [1].

A diferencia de otras neoplasias hematológicas, en el MM todavía no se ha logrado determinar con certeza las alteraciones genéticas o cromosómicas iniciales que promuevan la oncogénesis de la célula plasmática, sino que hasta los momentos los hallazgos científicos más recientes; y algunos aún en fase experimental, sólo permiten estimar en cierta forma el pronóstico de los pacientes, en base a lo cual ya algunos centros han logrado clasificarlos en grupos que podrían o no beneficiarse de determinada terapéutica.

Otro problema que plantea esta enfermedad es la tórpida evolución de quienes la padecen, caracterizándose por sucesivos períodos de recidiva y remisión. En aras de encontrarle explicación a tales fenómenos, muchos hematoncólogos y biólogos moleculares han dedicado grandes líneas de investigación al estudio de las alteraciones moleculares del MM, de las cuales se presentan los resultados más resaltantes a continuación, con la finalidad de lograr esclarecer un poco tan complejo tema.

Cromosoma 17 y el gen *TP53*

Las alteraciones del cromosoma 17 observadas en el MM, varían desde alteraciones en su cantidad (trisomías y monosomías) hasta deleciones; las cuales pueden ser tan pequeñas como para hacerse indetectables por algunos métodos convencionales (y por lo tanto ser subregistradas) o de un tamaño lo suficientemente grande como para poder ser apreciadas por Hibridación in situ con Sondas fluorescentes (FISH).

La integridad de este cromosoma; y en especial de su brazo corto, se ha asociado con una mayor sobrevida, y es por ello, que sus

deleciones y monosomías implican un peor pronóstico, siendo el caso opuesto el de las trisomías, situación en la cual la expectativa de vida suele prolongarse casi al triple (103 vs 33 meses) [3], pudiéndose deber esto a una mejor respuesta al tratamiento (73.2 vs 40%; normales y pacientes con trisomías vs aquellos con deleciones) [4]. Las frecuencias reportadas para las deleciones/monosomías y trisomías del cromosoma 17 varían ampliamente, siendo para el primer grupo desde 0 hasta un 24.7% [3,4,5], con frecuencia cuatro veces superior para el brazo corto, mientras que lo opuesto ocurre en las ganancias incompletas de este cromosoma (6). Las ganancias cromosómicas se observan con una frecuencia de 8 a 21.7% [3,5]. Paradójicamente, un estudio reportó una mayor incidencia de alteraciones cromosómicas en la MGUS (24%) en comparación con el MM (11%) y la Leucemia de Células Plasmáticas (PCL) (7%) [5].

El gen *TP53* se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 17 y es el más frecuentemente mutado en los cánceres humanos, especialmente en los estadios finales, con una frecuencia de alrededor de 70% [7]. Su papel en la regulación del desarrollo tumoral es de gran importancia, no sólo por las múltiples vías con las cuales se halla relacionado (tanto de manera aferente como eferente), sino también por la complejidad de sus mecanismos de acción.

Al igual que en los tumores sólidos, en las enfermedades hematológicas las mutaciones del gen *TP53* también han sido detectadas, pero con una frecuencia menor [8], siendo apenas del 5% en los casos recién diagnosticados [9]. La incidencia de sus alteraciones es menor en los mielomas intramedulares, mientras que en los extramedulares sus mutaciones o deleciones se han observado en un 30-40% de los casos [8,9,10], y en hasta un 60-65% de los cultivos celulares de células humanas de MM (HMCL) [9,10]. Generalmente las mutaciones del gen *TP53* se dan en los nucleótidos comprendidos entre los codones 110 y 307 [11], que corresponden a los exones del 5 al 9, regiones evolutivamente conservadas en muchas especies, y cuya integridad es menester para la interacción con otras proteínas celulares y virales, al igual que con el ADN.

Algunos autores afirman que las mutaciones del gen *TP53* pudiesen tener repercusión en la progresión del MM a sus

estadios más avanzados o ser consecuencia de los efectos mutagénicos de los fármacos utilizados en la quimioterapia de esta enfermedad [12], dado que se han detectado algunos pacientes que si bien inicialmente no presentaban alteraciones en dicho gen a medida que progresa la enfermedad llegan a presentar estas mutaciones y deleciones, lo cual se cree que permitiría clasificar a los pacientes en dos grupos según este criterio (presencia o ausencia de mutación del gen *TP53*) [12,13], teniendo un peor pronóstico el primer grupo, debido a la peor respuesta a tratamiento e incapacidad para alcanzar la remisión [14].

En el MM, las deleciones de este gen por lo general son monoalélicas pudiendo presentarse de manera simultánea a mutaciones en el alelo restante en un 16% de los casos [9], y se considera una variable independiente asociada a una menor sobrevida de los pacientes [8,9,10], siendo la mediana de vida de 1,5 años en estas personas [9].

Familia de genes *RAS* (*N-RAS*, *K-RAS* y *H-RAS*)

En los seres humanos la familia de genes *RAS* está constituida por tres miembros: *H*, *N* y *K-RAS*, las cuales son proteínas con actividad guanosina trifosfatasa (GTPasa) y activan cascadas involucradas en señales para la proliferación celular, de manera que constituyen una de las principales vías que se ven activadas en los procesos malignos. Las mutaciones de estos genes se observan en menos de 5% de los casos de MGUS, mientras que en lo que respecta al MM, se estima que alrededor del 10 al 40% de los pacientes poseen mutaciones en estos genes al momento que son diagnosticados [8,10,15], y del 49% al 70% en el momento de la recaída [10], asociándose en ambos casos a un peor pronóstico en comparación con los pacientes que no las poseen, especialmente aquellos con mutaciones del gen *K-RAS2*, en quienes se ha demostrado una sobrevida más corta [10].

Dentro de esta familia, las mutaciones *N-RAS* y *K-RAS* han sido las más frecuentemente vinculadas con la patogenia de esta enfermedad [8,10]; correspondiendo un 60% a las del gen *N-RAS* y un 40% a las del gen *K-RAS* [10], aunque en algunas ocasiones se han encontrado niveles elevados de la *H-RAS* en células tumorales de MM [10]. En el gen *N-RAS*, la mayoría de las mutaciones se producen en el codón 61, aunque también se han registrado alteraciones de los codones 12 y 13 [8]. En las translocaciones

(4;14), se ha observado una sobreactivación constitutiva de la vía de las MAPK, bien sea a través de las RAS o de la vía de FGFR3, pero nunca por ambas [10].

Las mutaciones de los genes *N-RAS* y *K-RAS2* o del *FGFR3* se han asociado con una disminución de la dependencia de la célula tumoral por la IL-6, disminuyendo la cantidad de esta interleucina necesaria para mantener el desarrollo tumoral [8,10], además las mutaciones de estos genes *RAS* se relacionan con una mayor capacidad de diseminación extramedular [8].

Cromosoma 13 y el gen *RB*

Alrededor del 21-50% de las MGUS presentan alteraciones del cromosoma 13 [4,5,16-18], porcentaje comparable con el encontrado en el MM [4,16,19,20], por lo cual algunos creen que dichas anomalías pueden ser de gran importancia para la progresión de la enfermedad desde sus estadios iniciales, aunque algunos han asociado las deleciones 13q con estadios más avanzados de la enfermedad [6], una idea que concuerda con el aumento progresivo de dichas alteraciones desde la MGUS hasta la PCL (MGUS: 21%, MM: 38% y PCL: 75%) detectado en un estudio de 188 pacientes para dicho cromosoma [5]. Cualquiera que sea el caso, lo que sí se sabe es que estas anomalías le otorgan al plasmocito la capacidad para proliferar de manera exacerbada, pudiendo producirse una selección clonal por estas células, dado que en la mayoría de los estudios, se les observan en más del 75% de las células tumorales del MM, pudiendo llegar a un 90% en algunos casos, observándose un mayor grado de proliferación celular [21].

Es de destacar que en numerosos estudios publicados [3-6,16-20] se detectaron deleciones de este cromosoma, bien fuesen totales o parciales, pero son muy pocos los que hacen mención a ganancia de material genético proveniente de este cromosoma, bien sea parcial o trisomías completas [6,21].

Las deleciones 13q14 tienen implicaciones significativas sobre la sobrevida de los pacientes, siendo en estos de tres a cuatro veces menor en comparación con aquellos que no la presentan (14-24 vs 47.5-88 meses) [3,4,6], siendo esta relación independiente del tipo de terapéutica [21]. Aunque si bien es sabido que dicha anomalía puede desencadenar la inactivación o deleción del gen de la proteína del retinoblastoma (*RB*); ubicado en dicha región, es necesario tener en

cuenta que esto tendría una acción recesiva sobre la célula, de manera que sería necesaria la inactivación bialélica; bien sea por delección y/o mutación, para que pudiese inducirse la malignización por carencia de *RB*, cosa que ocurre con muy baja frecuencia y predominantemente en estadios muy avanzados [22,23]. De manera que actualmente se ha postulado la posibilidad de que exista otro gen supresor de tumores en el brazo largo del cromosoma 13, con especial trascendencia en el MM, dado que la delección de dicho segmento (y por lo tanto del gen del supuesto supresor de tumores) carece de implicación pronóstica en la Leucemia Linfocítica Crónica [8].

Por lo general, las alteraciones de los genes supresores de tumores tienen una acción recesiva, por lo cual tal hipótesis no concuerda del todo con la realidad o por lo menos, con la comprensión actual del tema, de manera que es necesario considerar otras opciones un tanto más factibles como la regulación epigenética del alelo restante de la *RB* de manera que disminuyese su transcripción y los niveles de la proteína en la célula, ocasionando un desbalance en la transición de las fases G1/S. Otra alternativa sería la formación de un nuevo oncogén quimérico a partir de la unión de los segmentos del brazo largo del cromosoma 13 posterior a la microdelección de su región 13q14, lo cual todavía no terminaría de explicar la repercusión negativa de las grandes delecciones de este cromosoma.

Cromosoma 1

Se estima que alrededor del 30-40% de los MM presentan ganancias cromosómicas en 1q21 [3,6,9], asociándose en algunos casos con otras alteraciones genéticas como t(4;14) o t(14;16) y un mayor índice proliferativo [24-26]. Lo anterior ha sido atribuido al aumento de la expresión de *CKS1*, evento que todavía no ha sido del todo comprobado dado que no se ha encontrado otro mecanismo que justifique un incremento en la transcripción de este gen más que el simple aumento de sus alelos, siendo esto último un poco convincente para algunos autores; quienes esperarían otros mecanismos adicionales [9].

Otra hipótesis sugiere que quizás el gen implicado sea otro, pues en otros tumores un aumento en los niveles de la proteína codificada por *CKS1* es considerado consecuencia y no causa del aumento de la proliferación celular [9].

Las ganancias de material genético del brazo largo del cromosoma 1, se asocian una disminución de la sobrevida en un 12 a 15% en comparación con aquellos pacientes que no la presentan [3,6].

Conclusiones

Las alteraciones genéticas y cromosómicas no translocaciones están constituidas por delecciones, haploidias, poliploidias (específicamente trisomías) y ganancias incompletas [3]. Uno de los trastornos no translocacionales que ha sido exhaustivamente estudiado es la alteración del cromosoma 17, del cual se ha podido dilucidar la relación entre sus modificaciones y el impacto en la evolución clínica y respuesta terapéutica de pacientes con MM. En este orden de ideas, las monosomías y delecciones del brazo corto del cromosoma 17 implican una disminución significativa en la sobrevida de los pacientes, mientras que aquellas personas cuyo cromosoma 17 se encuentra indemne o que portan trisomía 17, poseen un factor protector que aumenta la expectativa de vida [3,4,5]. Un trastorno asociado al cromosoma 17 es la mutación del gen *TP53*, observada en la mayoría de los procesos tumorales avanzados, evidenciándose peor respuesta al tratamiento en aquellos portadores de la mutación [11,12,13].

Otro de los eventos relacionados al proceso de proliferación tumoral en el MM, son las mutaciones de la familia de genes *RAS*; vinculados con el aumento de la activación de señales intracelulares que aumentan el crecimiento celular. De los tres genes *N-RAS*, *K-RAS*, *H-RAS*; las mutaciones *N-RAS* y *K-RAS* son las que se encuentran mayormente vinculadas a la fisiopatogenia del MM. Se ha evidenciado aumento en el número de mutaciones a medida que avanza el estadio tumoral [10]. Un dato relevante, es que la presencia de mutaciones de *N-RAS* y *K-RAS* le confiere cierta independencia a la célula hacia la IL-6 del microambiente, lo que implica a su vez, mayor capacidad de diseminación hacia el exterior de la médula ósea y presencia de metástasis [8,10].

De manera similar, otras alteraciones observadas en el MM son las relacionadas al cromosoma 13, contempladas en la mayoría de las líneas celulares en los estadios avanzados de la enfermedad. Las alteraciones del cromosoma 13 en su mayoría son delecciones, aunque en casos infrecuentes se pueden observar ganancias

genéticas [6]. El impacto principal de esta mutación se produce en las células plasmáticas, donde se activan señales que permiten una proliferación celular exagerada; lo cual tiene una implicación sumamente negativa en el pronóstico de la enfermedad, empeorando la expectativa de vida al menos tres veces con respecto a las personas no portadoras de esta alteración [21]. Numerosos estudios han tratado de explicar este hecho y describen diversas hipótesis que señalan como causantes la inactivación o delección de uno o ambos alelos del gen *RB* [22,23].

En la búsqueda por correlacionar alteraciones cromosómicas y pronóstico clínico, las últimas investigaciones señalan la alteración del cromosoma 1 como otro motivo causante de aumento de proliferación celular, producción de translocaciones ($t(4;14)$ y $t(14;16)$) e incremento en la expresión de genes; procesos implicados en deterioro clínico y peor pronóstico de vida de los pacientes [24-26].

Los hallazgos evidenciados en los últimos años, explican que alteraciones cromosómicas no translocacionales están vinculadas directamente con la evolución de la historia de la enfermedad (Tabla 1). Es por ello, que el conocimiento de estos datos, no sólo tiene implicación diagnóstica sino también pronóstica; lo que permite al médico un mejor manejo clínico de los pacientes con MM.

Tabla 1. Alteraciones génicas y cromosómicas no translocacionales y sus implicaciones pronósticas.

Alteración génica o cromosómica	Incidencia	Implicación pronóstica
Mutación del gen <i>TP53</i>	5% en estadios iniciales, 60-65% (HMCL)	Peor pronóstico Aumento de la proliferación celular
Mutaciones de genes <i>RAS</i>	Menos de 5% en MGUS, 10-40% en MM y 49%-70% en el momento de la recaída.	Peor pronóstico Aumento de la proliferación celular Disminución de la dependencia celular por la IL-6 Disminución de la sobrevida
Delecciones 13q14 y mutaciones del gen de <i>RB</i>	Hasta 21% en MGUS, 38% en MM y 75% en PCL.	Sobrevida más corta (14-24 vs 47.5-88 meses)
Ganancias genéticas del cromosoma 1	Hasta 30-40% de los MM	Disminución de la sobrevida (12-15%)

Referencias

- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006; 354(13): 1362-9.
- Lust JA, Donovan KA. Biology of the transition of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) to multiple myeloma. *Cancer Control.* 1998; 5(3): 209-17.
- Pérez-Simón JA, García-Sanz R, Tabernero MD, Almeida J, González M, Fernández-Calvo J et al. Prognostic value of numerical chromosome aberrations in multiple myeloma: a FISH analysis of 15 different chromosomes. *Blood* 1998; 91(9): 3366-71.
- Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, Kromer E, Kittler G, Fritz E et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18(4): 804-12.
- Rosillo A, Tabernero MD, Sánchez ML, Pérez de Andrés M, Martín Ayuso M, Hernández J et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of aneuploidization patterns in monoclonal gammopathy of undetermined significance versus multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Cancer* 2003; 97(3): 601-9.
- Gutiérrez NC, García JL, Hernández JM, Lumberras E, Castellanos M, Rasillo A et al. Prognostic and biologic significance of chromosomal imbalances assessed by comparative genomic hybridization in multiple myeloma. *Blood* 2004; 104(9): 2661-6.
- Kumar V, Cotran R, Robbins S. Neoplasias. En: Kumar V, Cotran R, Robbins S. *Robbins Patología Humana.* 7ª ed. Madrid: Elsevier; 2005. p. 165-210.
- Kuehl M, Bergsagel P. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(3): 177-89.
- Chng W, Glebov O, Bergsagel P, Kuehl W. Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20(4): 571-96.
- Pratt G. Molecular aspects of multiple myeloma. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2002; 55(5): 273-83.
- Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutation in human cancers. *Science* 253(5015): 49-53.



12. Neri A, Baldini L, Trecca D, Cro L, Polli E, Maiolo AT. P53 gene mutations in multiple myeloma are associated with advanced forms of malignancy. *Blood* 2001; 81(1): 128-35.
13. Montilla S, Da Silva A, Cueva D, Gómez G, Arends A. Estudio de mutaciones del gen TP53 en pacientes con mieloma múltiple. *Rev Venez Oncol* 2009; 21(1): 49-57.
14. Elnenaï MO, Gruszka-Westwood AM, A'Hern R, Matutes E, Sirohi B, Powles R et al. Gene abnormalities in multiple myeloma; the relevance of TP53, MDM2 and CDKN2A. *Haematologica* 2003; 88 (5): 529-37.
15. Kalakonda N, Rothwell D, Scarffe J, Norton J. Detection of N-Ras codon 61 mutations in subpopulations of tumor cells in multiple myeloma at presentation. *Blood* 2001; 98(5): 1555-60.
16. Avet-Loiseau H, Facon T, Daviet A, Godon C, Rapp MJ, Harousseau JL et al. 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. *Cancer Res* 1999; 59: 4546-50.
17. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, Rajkumar SV, Hoyer JD, Lust JA et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2002; 100(4): 1417-24.
18. Königsberg R, Ackermann J, Kaufmann H, Zojer N, Urbauer E, Kromer E et al. Deletions of chromosome 13q in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 2000; 14(11): 1975-9.
19. Fonseca R, Blood E, Rue M, Harrington D, Oken MM, Kyle RA et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003; 101(11): 4569-75.
20. Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G, Moreau P, Geneviève F, Zandecki M et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta-2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97(6): 1566-1571.
21. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 2004; 64(4): 1546-58.
22. Zandecki M, Facon T, Preudhomme C, Vanrumbeke M, Vachee A, Quesnel B et al. The retinoblastoma gene (*RB-1*) status in multiple myeloma: a report on 35 cases. *Leuk Lymphoma* 1995; 18(5-6): 497-503.
23. Juge-Morineau N, Harousseau JL, Amiot M, Bataille R. The retinoblastoma susceptibility gene *RB-1* in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 1997; 24(3-4): 229-37.
24. Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, Zhan F, Santra M, Sawyer JR et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood* 2006; 108(5): 1724-32.
25. Baker GL, Landis MW, Hinds PW. Multiple functions of D-type cyclins can antagonize pRb-mediated suppression of proliferation. *Cell Cycle* 2005; 4(2): 330-8.
26. Fonseca R, Van Wier SA, Chng WJ, Ketterling R, Lacy MQ, Dispenzieri D et al. Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent in situ hybridization and increase CKS1B expression in myeloma. *Leukemia* 2006; 20(11): 2034-40.

Declaración de Intereses: No se declararon conflictos de intereses.

ARTÍCULO DE REVISIÓN – REVIEW ARTICLE

Curso Regional de Zona C FELSOCM 2010. 1^{er} Lugar de Revisión de Tema

Mieloma Múltiple: Aproximación a las alteraciones moleculares del microambiente y su interacción con plasmocitos tumorales

Adrián J. Da Silva-De Abreu^{1,2,3,4}, Belkis J. Menoni-Blanco^{1,4,5}.

¹*Estudiante de Medicina, Escuela “Luis Razetti”, Facultad de Medicina (FM), Universidad Central de Venezuela (UCV), Caracas, Venezuela.*

²*Presidencia, Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la UCV (SOCIEM-UCV).*

³*Tesista-Asistente de Investigación, Laboratorio de Investigación de Hemoglobinas Anormales, Instituto Anatómico “José Izquierdo”, FM, UCV.*

⁴*Comité Editorial, Acta Científica Estudiantil.*

⁵*Investigador, Laboratorio de Patología Molecular, Cátedra de Anatomía Patológica, Instituto Anatomopatológico José O’Dally, FM, UCV.*

**E-mail: ajluso1@gmail.com*

Acta Científica Estudiantil 2010; 8(1):23-30.

Recibido 02 May 10 – Aceptado 21 May 10

Resumen

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia maligna con un desarrollo predominantemente intramedular; excepto en los estadios más avanzados cuando puede tener compromiso extramedular, de manera que durante la mayor parte de su evolución se halla en íntima relación con el microambiente de la médula ósea, donde los plasmocitos tumorales (PT) y las células del estroma (CE) interactúan a través de una compleja red de mecanismos moleculares. Por mecanismos aún no del todo dilucidados, se ha demostrado que las vías moleculares implicadas en las interacciones entre los PT y las CE varían según las alteraciones moleculares tempranas en el desarrollo tumoral, pudiendo llegar a ser el microambiente responsable de la sobreexpresión de determinadas cascadas de señalización. Además de la amplia gama de interleucinas con acción autocrina y paracrina (p.ej. IL-6, IGF-1, VEGF, TNF), las moléculas de adhesión homotípica y heterotípica entre PT-CE (p.ej. VLA-4) y PT-proteínas de la matriz extracelular (PME) (p.ej. syndecan-1, MPC-1) intervienen en la resistencia al tratamiento, proliferación, angiogénesis, supresión de apoptosis y la reabsorción ósea. En el MM, los PT establecen una íntima relación con el microambiente de la médula ósea, donde logra establecer las circunstancias ideales para la progresión tumoral. Con el advenimiento de nuevas tecnologías y conocimientos en la fisiopatología molecular del MM, se han logrado establecer mejores estrategias terapéuticas que abordan de manera más eficiente y eficaz el desafío que representa esta enfermedad hasta los momentos considerada incurable.

Palabras Clave: Mieloma múltiple, microambiente, nuevas estrategias terapéuticas, médula ósea.
(fuente: MeSH)

Abstract

[Multiple Myeloma: An approach to molecular alterations of microenvironment and its interactions with tumoral plasmocytes]

In Multiple myeloma (MM) is a malign tumor that develops predominantly intramedullary; except in most advanced stages when it can have extramedullary compromise, in such a way that most part of its evolution it remains in intimate relationship with bone marrow microenvironment, where tumor plasmocytes (PT) and stromal cells (CE) interact in a complex net of molecular mechanisms. Through certain mechanisms; so far not completely clarified, it has been demonstrated that molecular pathways implied in interactions between PT and CE may vary according to early alterations in tumor development, being the microenvironment able to take part in overexpression of some signaling cascades. Besides the wide range of interleukins of autocrine and paracrine actions (p. ex. IL-6, IGF-1, VEGF, TNF), homotypic and heterotypic adhesion molecules between PT-CE (p. ex. VLA-4) and PT-extracellular matrix proteins (PME) (p. ex. syndecan-1, MPC-1) play a role in treatment resistance, proliferation, angiogenesis, apoptosis suppression and bone reabsorption. In MM, PT establishes an intimate relationship with bone marrow microenvironment, where it manages to set the ideal circumstances for tumor progression. With the development of new technologies and knowledge on molecular physiopathology of MM, it has been possible to develop better therapeutic strategies that approximate to the challenge of this disease; so far considered incurable, in a more efficient and effective way.

Key Words: Multiple myeloma, microenvironment, new therapeutic strategies, bone marrow.
(source: MeSH)

Introducción

En condiciones normales las células se mantienen en constante comunicación con los tejidos, moléculas y otras células que se encuentran cercanas, estableciendo así un vínculo mediante moléculas de señalización tanto autocrina como paracrina e incluso hormonal, todo esto con el fin de mantener un equilibrio u homeostasis en el organismo [1,2].

De igual manera ocurre con las células tumorales, las cuales logran modificar su entorno para así crear un microambiente que se adecue a sus necesidades y le suministre las señales de proliferación, evasión a la apoptosis y resistencia al tratamiento [3-10].

Durante este proceso, las demás líneas celulares también son el blanco de la acción de los plasmocitos tumorales (PT), estableciendo una influencia bidireccional que permite la creación de un ambiente propicio para la proliferación neoplásica. A pesar de que en algunas ocasiones favorecen la progresión tumoral, en otras; como en el caso de las células inmunológicas, permiten el reconocimiento y presentación de antígenos específicos del tumor, siendo esta respuesta insuficiente ya que es bloqueada parcialmente y no se produce su destrucción [10-18].

Por otro lado, la interacción de los plasmocitos también afecta las células endoteliales, las células óseas (osteoblastos y osteoclastos) y las células del mesénquima, favoreciendo la creación del microambiente necesario para la síntesis tumoral y la diseminación extramedular [19-35].

Todo este complejo mecanismo de comunicación que comprende moléculas de adhesión, factores de crecimiento y señales intercelulares ha sido estudiado ampliamente con la finalidad de desarrollar fármacos que inhiben o modulan la respuesta de las células neoplásicas con el microambiente. De esta manera se busca garantizar una terapéutica adecuada que incremente la calidad de vida a los pacientes con MM [33-46].

Moléculas de adhesión: papel de las uniones con el microambiente

Las moléculas de adhesión permiten el asentamiento de las células al medio en que se encuentran, permitiéndoles establecer íntimas relaciones homotípicas y heterotípicas con los componentes del microambiente, en especial con las células del estroma y la matriz extracelular. En el MM las uniones intercelulares toman particular

importancia puesto que inducen alteraciones en las cascadas de señalización intracelular que regulan el ciclo celular, alterando la susceptibilidad a las drogas antineoplásicas que actúen sobre dicho proceso [1].

En el caso del microambiente del MM, las uniones intercelulares de mayor trascendencia de los plasmocitos tumorales (PT) son las establecidas con las células del estroma de la médula ósea (CEMO) y la matriz extracelular de la médula ósea (MECMO) [1].

- **Interacción plasmocito tumoral-células del estroma**

Las CEMO son un grupo heterogéneo de células mesenquimáticas semejantes a fibroblastos [1] que expresan en su superficie algunas moléculas de adhesión como las ICAM-1 y VCAM-1, que al reconocer sus ligandos en el PT (LFA-1 y MUC-1 para ICAM-1 y VLA-4 para VCAM-1) estimulan la vía del NF- κ B [2-4], lo cual tiene tres consecuencias de gran relevancia. Una de ellas es la secreción de IL-6 por parte de la CEMO, que manera paracrina induce la proliferación del PT [2,5-10]. La segunda es el aumento de la expresión de las moléculas de adhesión tanto en la CEMO como en el PT formando un círculo vicioso que fomenta la unión intercelular [11]. Otro efecto importante de dicha interacción es la estimulación de la vía del CDKN1B (antiguamente llamado p27Kip1 en la nomenclatura previa); que entre otros factores; como la IL-6, que contribuye al fenómeno de resistencia al tratamiento mediada por adhesión celular (RT-MAC) [12-14].

Estudios recientes han permitido establecer la teoría de que las CEMO ejercen un papel importante como reguladoras del microambiente necesario para la hematopoyesis, estimulando la proliferación, supervivencia y diferenciación de las células parenquimatosas de la médula ósea (MO) [15-16], mediante una serie de estímulos y mecanismos que el PT van a tener una acción un poco diferente, favoreciendo la malignización celular y disminuyendo su sensibilidad a estímulos proapoptóticos [1].

- **Interacción plasmocito tumoral-matriz extracelular**

La MECMO está constituida por una gran cantidad de sustancias, entre las cuales resaltan los colágenos I y IV, la laminina, el heparansulfato, condroitin sulfato, la fibronectina (FN) y ácido hialurónico (AH), siendo éstos dos últimos los más importantes inductores de resistencia adquirida e

innata al tratamiento [17]. Estas sustancias son reconocidas por el PT a través de una amplia gama de moléculas de adhesión (integrinas β 1: VLA-1, VLA-4 y VLA-5, integrinas β 2: LFA-1, LFA-3, moléculas de adhesión intercelular: ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3, NCAM, syndecan-1, Receptor para Motilidad Mediada por AH: RHAMM y CD44) [17].

A pesar de que la mayoría de éstas moléculas de superficie son expresadas por los plasmocitos normales, existen otras que son exclusivas de los PT (NCAM y LFA-3) [18], mientras que algunas encontradas en ambos, sufren puntos de cortes diferentes en la célula tumoral, dando origen a otras isoformas propias de estas formas malignas (RHAMM y CD44) [19-21]. Lo cual da a entender que estas complejas interacciones PT-MECMO varían a lo largo de la progresión del MM.

○ **Ácido hialurónico**

Los niveles muy elevados y bajos de AH han sido vinculados con estadios avanzados de la enfermedad y con un pronóstico más sombrío [22]. El AH induce la proliferación y supervivencia de líneas celulares de MM, tanto por vías dependientes como independientes de IL-6, antagonizando el efecto proapoptótico de la Dexametasona a través de la disminución de la expresión del inhibidor de la cinasa dependiente del CDKN1B e hiperfosforilación de la RB (en células dependiente de IL-6) y por el aumento de los niveles de BCL2 y la activación de NF- κ B.

El AH; al igual que otros glicosaminoglicanos, fija citocinas y aumenta su concentración en lugares adyacentes a donde fueron secretados favoreciendo su acción autocrina y paracrina [23-25].

○ **Fibronectina**

La FN promueve la supervivencia del PT a través de su unión a las integrinas, en especial las del tipo β 1, las cuales transducen señales que disminuyen la susceptibilidad a drogas citotóxicas [26,27].

La interacción integrina β 1-FN confiere cierta resistencia a estímulos apoptóticos, a través de la disminución de los niveles intracelulares de BCL2L1 [28-29] y regulación de la localización celular de CFLAR (cFLIPL) para evitar su interacción con FAS [30]. La modulación del ciclo celular; otro efecto de la activación de la integrina β 1, se basa en el aumento del CDKN1B y en la inhibición de las ciclinas cinasas A y E de CDK2 [28].

Otra estrategia de RT-MAC es la disminución de la inhibición de la topoisomerasa II por fármacos, posiblemente mediante la inhibición de la actividad de

dicha enzima y modificando su distribución intracelular [17,31]. La adhesión a la FN también promueve la expresión de por lo menos 53 genes, entre los cuales figuran los de ciertas citocinas [31] y de la HMG-CoA reductasa [32].

A pesar de que inicialmente todos estos eventos puedan ser de poca relevancia, existe un riesgo elevado de que vayan tomando un papel más influyente a medida que se produce la progresión tumoral a la vez que la quimioterapia promueve una selección de clones resistentes que se encuentren mejor adaptados al microambiente [7].

Angiogenesis

El desarrollo de nueva vasculatura juega un rol fundamental permitiendo el crecimiento tumoral por incremento del oxígeno local, distribución de las células neoplásicas al exterior de la MO y mayor circulación de células estromales que conforman el nicho tumoral. La angiogénesis permite a la superficie tumoral obtener mayores niveles de nutrientes, lo que se ha evidenciado mayormente en el MM en estadios avanzados en comparación con los MGUS [33,34].

• **Interacción plasmocito tumoral-célula endotelial**

Además de la remodelación vascular, se ha demostrado in vitro, que la interacción entre las células endoteliales y los PT permite la supervivencia y proliferación tumoral, además de la resistencia a fármacos [33,34]. Esto es debido a que las células endoteliales producen factores de crecimiento como VEGF-1 e IGF-1, la activación de cascadas como la vía IGFs/IGF-1R/Ak, producción moléculas de adhesión como ICAM-1 y citoquinas (IL-6 y TNF) que incrementan señales intracelulares que activan la síntesis y proliferación celular, suceso que ha sido observado en los tumores sólidos en la mayoría de los casos. Esta serie de estímulos producidos por la interacción entre ambos tipos de célula ha sido estudiada con fines terapéuticos destinados a la inhibición de la angiogénesis [33].

Reabsorción ósea

En el MM, existe un desbalance entre la formación de hueso nuevo por los osteoblastos y la resorción ósea realizada por los osteoclastos ocurridas en el tejido óseo normal. Este desacoplamiento es debido al aumento de la actividad osteoclástica y la depleción de los osteoblastos en la MO [33-35]. Diversas

investigaciones demuestran cierta relación entre líneas celulares del MM y la actividad osteoclástica, asociándose la expresión de factores de crecimiento al aumento en la proliferación celular y maduración de los osteoclastos en áreas específicas de la MO. El producto final de este desbalance es la aparición de lesiones osteolíticas focales, dolores óseos, osteopenia difusa y fracturas patológicas [33,34].

- **Interacción plasmocito tumoral-osteoclasto**

Para lograr el aumento de resorción ósea, las células tumorales activan factores estimulantes sobre los osteoclastos. Algunos factores que han sido estudiados son la osteoprotegerina, el ligando de unión al receptor activador de NF- κ B (RANKL) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), entre otros. Un componente fundamental en este proceso es el eje RANKL / RANK [33]. Al activarse ligando y receptor se produce un incremento de una serie de señales intracelulares que disparan la actividad osteoclásticas. Los PT y las células del estroma en la MO, producen MIP-1 α , citoquinas, osteoprotegerina, VEGF, TNF α , HGF e IL-6; que incrementa el desarrollo del osteoclasto [34].

La expresión de citoquinas, la adhesión molecular y la alteración del remodelamiento óseo resultan de la interacción entre las células tumorales y el microambiente en la médula ósea. El resultado de esta actividad es un proceso simbiótico donde el osteoclasto permite a su vez la proliferación y resistencia de la célula tumoral [33-35]. La expresión de factores de crecimiento aumenta la proliferación tumoral y promueven la diseminación de la enfermedad, por lo que las características del microambiente son fundamentales en la patogenia de la enfermedad en los estadios iniciales. Otras investigaciones sugieren que inhibidores de factores de crecimientos controlan las alteraciones tumorales en la médula ósea, pero estos no son suficientes en las etapas avanzadas de la enfermedad, donde las células tumorales tienen un patrón de crecimiento diferente y no requieren del microambiente para sobrevivir. El estudio del microambiente y su posible control, serían claves en la mejoría de la enfermedad en sus estadios iniciales [35].

- **Interacción plasmocito tumoral-osteoblasto**

El desacoplamiento entre resorción y remodelación de hueso no sólo es debido a la

actividad aumentada de los osteoclastos sino también al déficit de los osteoblastos. Los PT se unen mediante integrinas a las células precursoras de osteoblastos (VLA4 unida a la VCAM-1), secretan IL-3, IL-7 e inhiben la señal transcripcional Runx2/Cbfa1, por lo que las células precursoras no maduran a osteoblastos. Otro de los procesos que disminuyen cuantitativamente a las células precursoras es el antagonista DKK1 que se encuentra sobreexpresado en pacientes con MM y produce la inhibición de la maduración del osteoblasto a partir de la célula pre-osteoblástica. Estos eventos han sido identificados como futuros blancos terapéuticos [33,34].

Asentamiento tumoral en la médula ósea

A pesar de que en estadios iniciales del mieloma múltiple no es evidenciable una leucemia de células plasmáticas, existen algunos PT circundado por el torrente sanguíneo [36-38], desde donde migran hacia otras áreas de la médula ósea. El porqué de esta predilección del PT por asentarse en la MO todavía no ha sido del todo esclarecido, pero se sospecha que es amplia la gama de sustancias encargadas de llevar a cabo esta quimiotaxis y asentamiento en la MO (SDF-1 [39], HGF [40], VEGF [41], IGF-1[42], entre otros).

De éste grupo uno de los más importantes es el SDF-1, el cual al activar el receptor CXCR4 en el PT induce su migración hacia la MO, donde interacciones directas e indirectas con CEMO, células del endotelio (CVMO) y MECMO, mediante sus moléculas de superficie permitirían el asentamiento del PT por mecanismos previamente descritos.

Respuesta inmunológica contra los plasmocitos tumorales

Se ha demostrado que los linfocitos T (LinT) recién aislados de la MO de pacientes con MM presentan una supresión de la respuesta inmunológica selectiva a antígenos tumorales autólogos, manteniéndose la producción de IFN- γ ante otros estímulos como péptidos del virus de la influenza [8]. El mismo estudio demostró que a pesar de que la respuesta inmunológica in vivo es insuficiente para evitar la progresión de la enfermedad, no existe una tolerancia inmunológica a los antígenos tumorales, puesto que tanto los LinT CD8+ como las células dendríticas (CD) poseen la capacidad para responder contra los PT autólogos, mas no alogénicos ni tampoco contra los linfocitos B

Acta Científica Estudiantil

Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la UCV
ISSN 1856-8157

normales, lo cual sugiere que los antígenos reconocidos son muy específicos del tumor de cada individuo y no se hayan presentes en células sanas [44,45].

Esta falta de reactividad in vivo puede deberse a la falta de presentación de los antígenos por parte de las CD, bien sea por falta de acceso hacia los PT o defectos en su activación [44,45] o a la supresión por parte de los linfocitos T reguladores (LinT reg) [43], los cuales se ven afectados por la gran cantidad de citocinas en el microambiente tumoral, encontrándose disminuidos y disfuncionales tanto en la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) como en el MM, lo cual le sugiere cierta importancia en el desarrollo tumoral desde sus estadios tempranos [46].

A pesar de que los LinT CD8+ conforman el 70% de la población celular responsable de la respuesta inmunológica contra los PT [43], se reconoce que las demás líneas celulares (NK, NKT, Lin B) pudiesen tener un papel importante en la patogenia del MM, lo cual los hace blancos interesantes para nuevas estrategias terapéuticas [34,43-46].

Estrategias terapéuticas

Debido a la relevancia que tiene el microambiente y las interacciones celulares en el desarrollo del mieloma múltiple, los últimos estudios terapéuticos han sido enfocados en las diversas interacciones acontecidas en la médula ósea. Las cascadas de señalización intracelular, integrinas, interacciones célula-célula y todos aquellos mecanismos que permiten la interacción celular, han sido blanco de numerosos modelos experimentales, con la finalidad de conseguir una terapia adecuada que aumente la calidad de vida de los pacientes [33,34].

Entre los modelos destinados a los procesos intracelulares del MM se encuentran los aplicados sobre la cascada de RAS/MEK/MAPK, que naturalmente estimula el crecimiento celular y la resistencia a medicamentos. Los últimos avances en este tópico han sido enfocados en la inhibición de las señales mediante los inhibidores de la transferiltransferasa (encima fundamental en la transcripción de señales de la cascada RAS/MEK/MAPK) como el Tipifarnib, inhibidores de multikinasa que actúan sobre el Raf-1 como Sorafenid e inhibidores del receptor MEK 1/2, que inhiben el crecimiento celular y la reabsorción ósea. Otros objetivos han sido: la inhibición de la cascada

mediante la vía PI3K/Akt (mecanismo que permite la proliferación y migración celular) por Perifosina y la inhibición de MEK y stat3 (traductor de señal y activador de transcripción) por acción de diversos medicamentos aún en investigación [34].

La terapéutica hoy en día se encuentra tan avanzada que existen fármacos antioxidantes, proteínas y polipéptidos, que han sido estudiados como inhibidores de numerosos mecanismos que están vinculados directamente con la producción de interleucinas como la IL-6 o la interacción célula-célula. Prueba de ello, son los avances obtenidos con Bortezomib en la cascada de señalización del factor de señalización kappa B (NF-kB) y la cascada de Wnt/B catenina, directamente vinculadas a la proliferación y migración celular [34]. El Bortezomib, induce también la apoptosis de las células resistentes a fármacos, mediante la desregulación de IL-6 y aumento de la regulación del gen p53 en la célula tumoral [33].

El tratamiento no solamente se encuentra enfocado en las células tumorales, sino que también está dirigido al control del resto de las células que intervienen en la médula ósea, tal como el linaje hematopoyético y mesenquimáticos y sus células precursoras [33,34]. Se han estudiado fármacos dirigidos al control de la adhesión celular mediada por integrinas mediante la inhibición de CD40 (activada por IL-6 y VEGF en las células tumorales), fármacos que modificarían las células madres y precursoras en el nicho de la médula ósea, medicamentos reguladores de las células T y B, controladores de las células NK para modular el crecimiento tumoral, fármacos como el Bortezomib que normalizan la función de las células dendríticas e inhiben su soporte a las células tumorales, y además, medicamentos antiangiogénicos como la Talidomida combinada con inmunomoduladores (por ejemplo Dexametasona), Bortezomib, Lenalidomina y Bevacisumab para impedir la neovascularización ocurrida durante la progresión tumoral, entre otros [34]. La combinación de Talidomina y Dexametasona ha demostrado tasas significativas de mejoría en algunos estudios con remisión parcial del MM usándose como terapia de primera línea (sobrevida media de 12, 8 meses) [33].

Otras líneas de investigación han sido dedicadas a la actividad osteoclástica evidenciada en la médula ósea. Se han identificado medicamentos con acción directa sobre la célula tumoral con el fin de evitar enfermedad ósea. Entre estos se encuentran los aminobifosfonatos y otros fármacos,

Acta Científica Estudiantil

Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la UCV
ISSN 1856-8157

que disminuyen la osteólisis y son bien tolerados, además de estimular la remodelación ósea [34].

Por último, también se han logrado avances en el control de algunos mecanismos no celulares que intervienen en la médula ósea, como por ejemplo las moléculas de fibrinas, integrinas, glucosaminoglicanos, colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular. Entre las proteínas más importantes se encuentran las interleucinas, en especial la IL-6 (clave para la diferenciación y crecimiento de la célula tumoral), siendo la nueva tendencia terapéutica la inhibición directa de la interleucina o de su receptor mediante anticuerpos [34]. Este tipo de terapia también ha sido utilizada en contra de CD40 (uno de los miembros de la familia TNF- α) y VEGF-1 (altamente expresada por las células tumorales del MM), siendo el principal anticuerpo monoclonal el Bevacizumab [33,34]. La Talidomida, Bortezomib e inmunomoduladores han sido empleados en mediar los factores de crecimiento relacionados con el TNF, mientras que inhibidores del receptor de IGF-1 bloquean las cascadas celulares que permiten la proliferación celular y la resistencia a medicamentos [34].

Conclusiones

El microambiente es el lugar ideal de asentamiento e interacción de las células tumorales del MM. Las interacciones más importantes son las acontecidas entre las PT y las células del estroma y la matriz extracelular. Cada una de las comunicaciones entre las células tumorales y los componentes externos involucran una serie de factores, moléculas y señales que producen cambios conformacionales en la misma célula neoplásica que permiten su proliferación y migración contribuyendo así al avance tumoral [1].

La interacción entre PT y las células del estroma, está fundamentada en la unión de moléculas de adhesión ICAM-1 y V-CAM-1 que aumenta la producción de interleucinas en las células del estroma, incrementa la síntesis de moléculas de adhesión en ambas líneas celulares y produce la disminución de respuesta de la célula a las terapias farmacológicas [2-4]. Por su parte, la interacción entre el PT y la matriz extracelular se encuentra mediada por componentes del tejido conjuntivo como colágeno, laminina y los más importantes: ácido hialurónico y fibronectina. El ácido hialurónico produce proliferación y supervivencia de las células tumorales del MM, siendo de mal pronóstico en estadios avanzados cuando existe un nivel

sumamente elevado o cuando hay déficit muy marcado. Mientras que la fibronectina estimula la sobrevida del PT a través de su unión a las integrinas, en especial las del tipo β 1 [17,22-25].

Además del asentamiento y proliferación tumoral permitida por la interacción PT-estroma, las células neoplásicas del MM tienden a aumentar sus requerimientos en cuanto a espacio y nutrientes y es por ello, que basándose en el proceso de angiogénesis, también interactúan con las células endoteliales. Este proceso produce un aumento de la sobrevida tumoral, proliferación celular hacia otras localizaciones y aumento de la resistencia a fármacos [33,34].

Otras de las líneas celulares íntimamente vinculadas con los PT son las células de la MO. En el MM, existe un desbalance entre la formación y resorción de hueso nuevo desencadenando alteraciones óseas dolorosas y deformantes. Este desbalance se origina por el aumento de resorción ósea, debido a la producción de algunos factores como osteoprotegerina, el ligando RANKL y M-CSF que favorecen la actividad osteoclástica. Mientras que la unión de los PT a los osteoblastos impide la maduración de las células precursoras hacia nuevos osteoblastos [33-35].

Por último, dada la importancia del microambiente y la amplia gama de interacción celulares ocurridas en la MO, se han estudiado diversos modelos experimentales destinados a controlar este serie de eventos pro-neoplásicos. La Talidomida combinada con inmunomoduladores, Bortezomib, Lenalidomina y Bevacizumab son algunos de los medicamentos empleados para la inactivación y bloqueo de las señales intracelulares e interacciones célula-célula que permiten el desarrollo tumoral. Es de vital importancia la continuación de estudios experimentales que permitan dar a conocer nuevos y mejores avances terapéuticos en este tópico [33-35].

Referencias

1. Mitsiades CS, Mitsiades N, Munshi NC, Anderson KC. Focus on multiple myeloma. *Cancer Cell* 2004; 6(5): 439-44.
2. Chauhan D, Uchiyama H, Akbarali Y, Urashima M, Yamamoto K, Libermann TA et al. Multiple myeloma cell adhesion-induced interleukin-6 expression in bone marrow stromal cells involves activation of NF- κ B. *Blood* 1996; 87:1104-12.
3. Uchiyama H, Barut BA, Chauhan D, Cannistra SA, Anderson KC. Characterization of adhesion

- molecules on human myeloma cell lines. *Blood* 1992; 80(9): 2306–14.
4. Uchiyama H, Barut BA, Mohrbacher AF, *et al.* Adhesion of human myeloma-derived cell lines to bone marrow stromal cells stimulates interleukin-6 secretion. *Blood* 1993; 82(12): 3712–20.
 5. Chauhan D, Kharbanda S, Ogata A, *et al.* Interleukin-6 inhibits Fas-induced apoptosis and stress-activated protein kinase activation in multiple myeloma cells. *Blood* 1997;89(1): 227–34.
 6. Kawano M, Hirano T, Matsuda T, *et al.* Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. *Nature* 1988; 332(6159): 83–5.
 7. Kawano M, Kuramoto A, Hirano T, *et al.* Cytokines as autocrine growth factors in malignancies. *Cancer Surv* 1989; 8(4): 905–19.
 8. Kawano M, Tanaka H, Ishikawa H, *et al.* Interleukin-1 accelerates autocrine growth of myeloma cells through interleukin-6 in human myeloma. *Blood* 1989; 73(8): 2145–8.
 9. Shimizu S, Yoshioka R, Hirose Y, *et al.* Establishment of two interleukin 6 (B cell stimulatory factor 2/interferon beta 2)-dependent human bone marrow-derived myeloma cell lines. *J Exp Med* 1989; 169(1): 339–44.
 10. Klein B, Zhang XG, Jourdan M, *et al.* Interleukin-6 is the central tumor growth factor in vitro and in vivo in multiple myeloma. *Eur Cytokine Netw* 1990; 1(4): 193–201.
 11. Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 2004; 104(3): 607-18.
 12. Damiano JS, Cress AE, Hazlehurst LA, Shtil AA, Dalton WS. Cell adhesion mediated drug resistance (CAM-DR): Role of integrins and resistance to apoptosis in human myeloma cell lines. *Blood* 1999; 93: 1658-1667.
 13. Hazlehurst LA, Damiano JS, Buyuksal I, Pledger WJ, Dalton WS. Adhesion to fibronectin via beta1 integrins regulates p27kip1 levels and contributes to cell adhesion mediated drug resistance (CAMDR). *Oncogene*. 2000; 19: 4319-4327.
 14. Hazlehurst LA, Enkemann SA, Beam CA, *et al.* Genotypic and phenotypic comparisons of de novo and acquired melphalan resistance in an isogenic multiple myeloma cell line model. *Cancer Res*. 2003; 63: 7900-7906.
 15. Werts ED, DeGowin RL, Knapp SK, *et al.* Characterization of marrow stromal (fibroblastoid) cells and their association with erythropoiesis. *Exp Hematol* 1980; 8(4):423–33.
 16. Greenberg BR, Wilson FZ, Woo L. Granulopoietic effects of human bone marrow fibroblastic cells and abnormalities in the “granulopoietic microenvironment”. *Blood* 1981; 58(3): 557–64.
 17. Vincent T, Mechti N. Extracellular matrix in bone marrow can mediate drug resistance in myeloma. *Leuk Lymphoma* 2005; 46(6): 803-11.
 18. Barker HF, Hamilton MS, Ball J, Drew M, Franklin IM. Expression of adhesion molecules LFA-3 and N-CAM on normal and malignant human plasma cells. *Br J Haematol* 1992; 81: 331-5.
 19. Crainie M, Belch AR, Mant MJ, Pilarski LM. Overexpression of the receptor for hyaluronan-mediated motility (RHAMM) characterizes the malignant clone in multiple myeloma: identification of three distinct RHAMM variants. *Blood* 1999; 93: 1684-96.
 20. Van Driel M, Gunthert U, Stauder R, Joling P, Lokhorst HM, Bloem AC. CD44 isoforms distinguish between bone marrow plasma cells from normal individuals and patients with multiple myeloma at different stages of disease. *Leukemia* 1998; 12: 1821-8.
 21. van Driel M, Gunthert U, van Kessel AC *et al.* CD44 variant isoforms are involved in plasma cell adhesion to bone marrow stroma cells. *Leukemia* 2002; 16: 135-43.
 22. Dhal IM, Turesson I, Holmberg E, Lilja K. Serum hyaluronan in patients with multiple myelom: correlation with survival and Ig concentration. *Blood* 1999; 93: 4144-8.
 23. Gordon MY, Riley GP, Watt SM, Greaves MF. Compartmentalization of a haematopoietic growth factor (GM-CSF) by glycosaminoglycans in the bone marrow microenvironment. *Nature* 1987; 326: 403-5.
 24. Ramsden L, Rider CC. Selective and differential binding of interleukin (IL)-1 alpha, IL-1 beta, IL-2 and IL-6 to glycosaminoglycans. *Eur J Immunol* 1992; 22: 3027-31
 25. Han ZC, Belluci S, Shen ZX *et al.* Glycosaminoglycans enhance megakaryocytopoiesis by modifying the activities of hematopoietic growth regulations. *J Cell Physiol* 1996; 168: 97-104.
 26. Damiano JS, Cress AE, Hazlehurst LA, Shtil AA, Dalton WS. Cell adhesion mediated drug resistance to apoptosis in human myeloma cell lines. *Blood* 1999. 93: 1658'67.

27. Hazlehurst LA, Dalton WS. Mechanisms associated with cell adhesion mediated drug resistance (CAM-DR) in hematopoietic malignancies. *Cancer Metastasis Rev* 2001; 20(1-2):43-50.
28. Hazlehurst LA, Damiano JS, Buyuksal I, Pledger WJ, Dalton WS. Adhesion to fibronectin via beta1 integrins regulates p27kip1 levels and contributes to cell adhesion mediated drug resistance (CAM-DR). *Oncogene* 2000; 19: 4319-27.
29. Hazlehurst LA, Enkermann SA, Beam CA *et al.* Genotypic and phenotypic comparisons of de novo and acquired melphalan resistance in an isogenic multiple myeloma cell line model. *Cancer Res* 2003; 63: 7900-06.
30. Krueger A, Baumann S, Krammer PH, Kirchhoff S. FLICE-inhibitory proteins: regulators of death receptor-mediated apoptosis. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 8247-54.
31. Hazlehurst LA, Valkov N, Wisner L *et al.* Reduction in drug-induced DNA double-strand breaks associated with {beta} 1 integrin-mediated adhesion correlates with drug resistance in U937 cells. *Blood* 2001; 98: 1897-903.
32. Landowski TH, Olashaw NE, Agrawal D, Dalton WS. Cell adhesion-mediated drug resistance (CAM-DR) is associated with activation of NF-kappa B (RelB/p50) in myeloma cells. *Oncogene* 2003; 22: 2417-21.
33. Mitsiades CS, McMillin DW, Klippel S, Hideshima T, Chauhan D, Richardson PG, *et al.* The role of the bone marrow microenvironment in the pathophysiology of myeloma and its significance in the development of more effective therapies. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; 21(6):1007-34
34. Podar K, Chauhan D, Anderson KC. Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy. *Leukemia* 2009; 23(1): 10-24.
35. Yaccoby S, Wezeman M, Henderson A, Cottler-Fox M, Yi Q, Barlogie B, Epstein J. Myeloma-Osteoclast Interactions as a Model. *Cancer Res.* 2004 Mar 15;64(6):2016-23.
36. Bergsagel PL, Masellis Smith A, Belch AR, *et al.* The blood B-cells and bone marrow plasma cells in patients with multiple myeloma share identical IgH rearrangements. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995; 194: 17-24.
37. Bergsagel PL, Smith AM, Szczepek A, *et al.* In multiple myeloma, clonotypic B lymphocytes are detectable among CD19 β peripheral blood cells expressing CD38, CD56, and monotypic Ig light chain. *Blood* 1995; 85(2):436-47.
38. Kiel K, CremerFW, Rottenburger C, *et al.* Analysis of circulating tumor cells in patients with multiple myeloma during the course of high-dose therapy with peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(10): 1019-27.
39. Podar K, Tai YT, Lin BK, *et al.* Vascular endothelial growth factor-induced migration of multiple myeloma cells is associated with beta 1 integrin- and phosphatidylinositol 3-kinasedependent PKC alpha activation. *J Biol Chem* 2002; 277(10):7875-81.
40. Hov H, Holt RU, Ro TB, *et al.* A selective c-met inhibitor blocks an autocrine hepatocyte growth factor growth loop in ANBL-6 cells and prevents migration and adhesion of myeloma cells. *Clin Cancer Res* 2004; 10(19): 6686-94.
41. Hideshima T, Chauhan D, Hayashi T, *et al.* The biological sequelae of stromal cell-derived factor-1alpha in multiple myeloma. *Mol Cancer Ther* 2002; 1(7): 539-44.
42. Vanderkerken K, Asosingh K, Braet F, *et al.* Insulin-like growth factor-1 acts as a chemoattractant factor for 5T2 multiple myeloma cells. *Blood* 1999; 93(1): 235-41.
43. Dhodapkar MV, Krasovskiy J, Olson K. T cells from the tumor microenvironment of patients with progressive myeloma can generate strong, tumor-specific cytolytic responses to autologous, tumor-loaded dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(20): 13009-13.
44. Brown RD, Pope B, Murray A, Esdale W, Sze DM, Gibson J *et al.* Dendritic cells from patients with myeloma are numerically normal but functionally defective as they fail to up-regulate CD80 (B7-1) expression after huCD40LT stimulation because of inhibition by transforming factor-beta1 and interleukin-10. *Blood* 2001; 98(10): 2992-8.
45. Ratta M, Fagnoni F, Curti A, Vescovini R, Sansoni P, Oliviero B *et al.* Dendritic cells are functionally defective in multiple myeloma: the role of interleukin-6. *Blood* 2002; 100(1): 230-7.
46. Prabhala RH, Neri P, Bae JE, Tassone P, Shammas MA, Allam CK *et al.* Dysfunctional T regulatory cells in multiple myeloma. *Blood* 2006; 107(1): 301-4.

Declaración de Intereses: No se declararon conflictos de intereses.

ARTÍCULO DE REVISIÓN – REVIEW ARTICLE

Curso Regional Zona C FELSOCEM 2010

Mieloma Múltiple: Translocaciones más importantes y sus implicaciones en el pronóstico de la enfermedad

Belkis J. Menoni-Blanco^{1,2,3}, Adrián J. Da Silva-De Abreu^{1,2,4,5}

¹Estudiante de Medicina, Escuela de Medicina “Luis Razetti”, Facultad de Medicina (FM), Universidad Central de Venezuela (UCV).

²Comité Editorial, Acta Científica Estudiantil.

³Investigador, Laboratorio de Patología Molecular. Cátedra de Anatomía Patológica. Instituto Anatomopatológico José O’Dally. FM. UCV.

⁴Presidencia, Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la UCV (SOCIEM-UCV).

⁵Tesista-Asistente de Investigación, Laboratorio de Investigación de Hemoglobinas Anormales, Instituto Anatómico “José Izquierdo”, FM, UCV.

*E-mail: belkis_mb@yahoo.es

Acta Científica Estudiantil 2010; 8(1):15-22.

Recibido 02 May 10 – Aceptado 21 May 10

Resumen

Las alteraciones genéticas del Mieloma Múltiple (MM) han sido estudiadas con profundidad, siendo las translocaciones cromosómicas eventos relevantes en la patogenia de la enfermedad. Las translocaciones aparecen desde los estadios iniciales de esta patología. Se ha comprobado que existen eventos primarios no aleatorios que desestabilizan al cromosoma y provocan otras alteraciones secundarias. Entre dichas alteraciones primarias destacan aquellas que comprometen las cadenas pesada y ligera de las inmunoglobulinas, que ocurren en los procesos de modificación de ADN de los linfocitos B. A su vez, estas translocaciones están relacionadas a la expresión de diversos oncogenes como CCDN1, CCDN3, FGFR3 y familia MAF, cuya expresión produce otras alteraciones genéticas, como la expresión de MYC, que no se encuentran relacionadas con el proceso de diferenciación de las células B. Las translocaciones constituyen un evento común en casi la totalidad de las líneas celulares del MM (alrededor del 90%). La expresión exacerbada de oncogenes; como consecuencia de dichas translocaciones, está relacionada con un aumento en la proliferación celular e inhibición de apoptosis. Algunos oncogenes; entre ellos el CCDN1, tienen un rol fundamental en la progresión de la enfermedad que no ha sido del todo esclarecido, mientras que otros mejor estudiados; como FGFR3 tienen una relación clínico-molecular conocida, asociándose a un pronóstico más sombrío con una disminución significativa de la supervivencia (21 vs 43 meses). El conocimiento de estas alteraciones genéticas es esencial en el manejo y pronóstico de los pacientes con MM.

Palabras Clave: Mieloma múltiple, alteraciones moleculares, translocaciones, pronóstico.

(fuente: MeSH)

Abstract

[Multiple Myeloma: Most important translocations and their implications in the prognosis of the disease]

Genetic alterations in Multiple Myeloma (MM) have been deeply studied, being chromosomal translocations early relevant events in the pathogenesis of the diseases. Translocations appear since early stages of this sort of cancer. It has been proved the existence of primary non random events that destabilize the chromosome and develop other secondary alterations. Among such primary alterations those of heavy and light immunoglobulin chains stand out, which occur in the process of modification of the DNA in Lymphocytes B. At the same time, these translocations are related to the expression of multiple oncogenes such as CCDN1, CCDN3, FGFR3 and MAF family, whose expression lead to other genetic alterations, like the expression of MYC, which does not relate to the process of B cell differentiation. Translocations constitute a common event in almost all MM cell lines (about 90%). Oncogene overexpression; as consequences of these alterations, is related to an increased rate of cellular proliferation and inhibition of apoptosis. Some oncogenes; among them CCDN1, have a fundamental role in the progression of the disease that has not been completely clarified, meanwhile other better studied; like FGFR3 have a well known clinical-molecular relationship, being associated to a worse prognosis with a significant decrease of survival (21 vs 43 months). Knowledge of these genetic alterations is essential for the treatment and prognosis of patients with MM.

Key Words: Multiple myeloma, molecular alterations, translocations, prognosis.

(source: MeSH)

Introducción: Generalidades de las translocaciones de IgH

Las translocaciones, junto con las hiperdiploidías, son alteraciones genéticas de gran relevancia en la patogenia del MM [1,2]. En los últimos años, se han desarrollado investigaciones que han sido enfocadas en la identificación de las alteraciones cromosómicas y su posible relación con el pronóstico en la evolución de la enfermedad [1-3]. Dentro de las anomalías genéticas que se presentan en la mayoría de los MM se encuentran las translocaciones en las regiones variables de la cadena pesada (IgH) y ligera (IgL) de las inmunoglobulinas (Ig) [1].

Las translocaciones cromosómicas constituyen un evento temprano en el origen del MM [1,2], siendo las más destacadas las translocaciones del locus 14q32 de IgH y en los loci de Igλ (2p12) e Igκ (22q11) de IgL [1,3]. Las translocaciones en el locus 14q32 de IgH son identificadas en diversos tipos de MM, encontrándose en aproximadamente 40-50% de los pacientes con MGUS o MM asintomático, mientras que un 55-70% se encuentran en tumores MM intramedulares, 70-80% en MM extramedular y en desde un 80% hasta más del 90% de las líneas celulares humanas del MM [4-6]. Debido a que se observa un aumento en la cantidad de translocaciones en la evolución de la enfermedad, existe la tendencia a emplear este parámetro como posible valor pronóstico en la evolución de los MM [4,6].

Las translocaciones ocurridas en 14q32 de IgH y de otras regiones no aleatorias han sido estudiadas exhaustivamente, comprobándose que existen eventos primarios que desestabilizan al cromosoma y provocan otras alteraciones secundarias [2,5]. Las alteraciones cromosómicas primarias ocurren en los procesos de modificación de ADN de las células B como es el caso de la conmutación del isotipo de la IgH en la mayoría de los casos, y con menor frecuencia, durante la recombinación VDJ y la hipermutación somática de las Ig [2,7-9]. Debido a la conmutación isotípica de IgH, se expresan IgG en un 60% de los casos, mientras que 20-25% expresa IgA y en raros casos (alrededor del 1%), IgD, IgE ó IgM [8]. En el 10-15% de casos restantes, se expresan cadenas ligeras (proteínas de Bence Jones que son excretadas por el glomérulo debido a su bajo peso molecular) [8,10].

Como resultado de estas alteraciones, se produce un incremento en la expresión de oncogenes cercanos a secuencias potenciadoras de los genes de las IgH [9,11]. La translocación de

14q32 de la IgH se encuentra relacionada a otras translocaciones recurrentes y a diversos oncogenes: t(11;14)(q13;q32) de CCDN1; t(6;14)(p21.1;q32.3) de CCDN3; t(4;14)(p16.3;q32) del FGFR3 y t(14;16) de la familia MAF (t(14;16)(q32;q23) relacionado a MAF, t(14;20)(q32;q12) que involucra MAFB y más recientemente, la del locus 8q24.3 que involucra MAFA) [3,11]. Estas translocaciones recurrentes han sido detectadas en la mitad de los pacientes con MM, mientras que en la otra parte de los casos se ha evidenciado la presencia de trisomías [30]. La translocación de la IgH, junto con la hiperdiploidías, está relacionada con la sobreexpresión de ciclina D1, que es producto del gen BCL-1 o CCDN1; el cual tiene un relevante valor pronóstico [5,12].

Posterior a estos eventos primarios, se desencadenan otras alteraciones genéticas como consecuencia de la inestabilidad genómica de las células tumorales. Una de las principales translocaciones secundarias ocurre en 8q24, donde está localizado el gen MYC [9,13]. Estas alteraciones secundarias no se encuentran relacionadas en el proceso de diferenciación de los linfocitos B [3].

La translocación de la IgH tiene un significado trascendental en la patogenia del MM, puesto que es un evento común detectado en casi la totalidad de las líneas celulares relacionadas al MM [3,5]. Si bien, las translocaciones expresan distintos oncogenes, se ha propuesto la teoría de que es posible que todas estas alteraciones finalicen en una vía común, provocando un bloqueo en la diferenciación celular, regulación de la apoptosis y el incremento en la proliferación celular [3]. El conocimiento de estos aspectos, puede ser fundamental en el manejo y pronóstico de los pacientes con MM [1-3].

Principales translocaciones:

- **t(11;14)(q13;q32): CCDN1**

La incidencia de aparición de la translocación t(11;14)(q13;q32) se encuentra alrededor de 15-20% de los casos, constituyendo una de las alteraciones cromosómicas recurrentes más frecuentemente observadas en los pacientes con MM [14,15]. Junto con la t(4;14)(p16.3;q32) del FGFR3, es una alteración común que ocurre fundamentalmente durante la conmutación del isotipo de IgH [2], y ambas pueden ser identificadas en 40-50% de los MM [14-16]. La t(11;14)(q13;q32) puede ser detectada mediante técnica de FISH y por citogenética convencional

[17].

Como el resto de las translocaciones que promueven la expresión excesiva y anormal de ciertos genes y sus productos, la $t(11;14)(q13;q32)$ promueve la sobreexpresión continua del protooncogén de ciclina D1 (CCDN1; anteriormente BCL-1, PRAD1), que no se encuentra elevada en las células plasmáticas normales [16]. La ciclina D1 suele ser detectada mediante inmunofluorescencia indirecta en la mayoría de los casos, existiendo un 20-30% de las células de MM en donde no es identificada [3,18]. Algunos autores han estudiado los cambios producidos durante el proceso de conmutación isotípica de la IgH y señalan que la sobreexpresión de oncogenes, como CCDN1, no solamente depende de la translocación $t(11;14)(q13;q32)$, sino que podrían estar involucradas deleciones o adiciones genéticas durante la conmutación [2].

La expresión de CCDN1 tiene una implicación importante en la patogenia del MM, y a pesar de que los mecanismos no están del todo esclarecidos, se cree que este oncogén tiene relación directa sobre el crecimiento celular y a su vez, con la progresión de la enfermedad [2,16]. Reportes señalan que la ciclina D1 promueve, mediante la unión a cinasa ciclina dependiente y la fosforilación del producto del gen retinoblastoma (RB), la progresión de la fase G1 a la fase S de la célula plasmática; acortando el ciclo celular y promoviendo la proliferación celular [2,16,18]. Aún existe controversia en cuanto a los efectos de esta translocación en el pronóstico de la enfermedad del MM [4,19].

Los primeros estudios que relacionaron $t(11;14)(q13;q32)$, la expresión de CCDN1 y la progresión de la enfermedad arrojaban resultados desfavorables para los pacientes, y encontraron una asociación entre la presencia de la translocación y mayor cantidad de células plasmáticas anormales circulando [14,20]. No obstante, investigaciones recientes demuestran que no existe relación entre la translocación y el estadio del MM, a pesar de que se observó alta prevalencia de la alteración en MGUS (alrededor de 15-30%) [2,4,19]. Por el contrario, otras investigaciones señalan que aún sin encontrar relación estadística entre la translocación y el pronóstico clínico, se ha hallado paradójicamente que los MM que portan la translocación tienen menor proliferación en comparación a otros tumores. También se ha encontrado relación entre la translocación y una variante oligosecretora de MM [3,21]. En conclusión, a pesar de que no se ha determinado relación evidente, se continúan

realizando estudios con la finalidad de obtener resultados más contundentes [2,19].

Otro producto de $t(11;14)(q13;q32)$ es el oncogén MYEOV que ha sido identificado mediante FISH en tres de siete líneas celulares relacionadas a MM con translocaciones de IgH; y que también ha sido estudiado para posible valor pronóstico; encontrándose el mismo valor neutral en la predicción de la evolución de la enfermedad [22].

- **$t(4;14)(P16.3;Q32):$ FGFR3 Y MMSET/WHSC1**

Esta alteración genética ha sido descrita tanto en la Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (MGUS) como en células del Mieloma Múltiple (MM), con una frecuencia de 0-10% en la primera [4,23,24] y de 15-20% en el segundo [2,25-30]. Esta translocación ocurre en la región telomérica del cromosoma 4 (4p16.3), involucrando alrededor de 200 kb centroméricas al gen del FGFR3, abarcando parte del gen MMSET/WHSC1, desregulándolo en todos los casos [31], lo cual ha llevado a postular que sea éste y no el FGFR3 el más relevante para la malignización de la célula, dado que en alrededor de un tercio de los casos éste último se inactiva con la translocación. Sin embargo, esto no implica que no cumpla un papel importante tanto en estadios iniciales como tardíos de la progresión tumoral [3], dado que cuando sufre mutaciones activadoras puede activar una cascada intracelular que le otorgaría a la célula independencia de factores de crecimiento; dichas mutaciones activadoras se presentan en alrededor de un tercio de estas translocaciones [32].

La mayoría de las veces esta translocación se acompaña de alteraciones del cromosoma 13, por lo cual algunos autores creen que éstas favorezcan la aparición de la primera, aunque otros consideran lo contrario [3].

El cuadro clínico de los pacientes con esta alteración es más agresivo y presentan IgA y la cadena ligera λ con mayor frecuencia [27,3]. Su pronóstico suele ser más sombrío, tanto en pacientes tratados con terapia convencional como aquella de altas dosis [27,33,34], además de un menor beneficio del trasplante de células madres [30]. La supervivencia estimada para estos pacientes se reduce a la mitad (21 vs 43 meses), independientemente de la activación o no del FGFR3 [34].

- **$t(6;14)(p21.1;q32.3):$ CCND3**

La $t(6;14)(p21.1;q32.3)$ tiene una incidencia de alrededor de un 4-5% en los casos

de MM, siendo identificada por FISH y cariotipo en metafase [35]. La t(6;14)(p21.1;q32.3) es una de las translocaciones primarias que ocurre en 14q32 de IgH recientemente descubiertas, por lo que aún se desarrollan líneas de investigación dedicadas a revelar su importancia en la evolución del MM [12,32,36,38,39]. Estudios han encontrado que esta translocación ocurre en 1 de cada 30 líneas celulares del MM, y que éstas sobreexpresan el oncogén CCND3 [35].

El punto de interrupción de esta translocación se encuentra en la región centromérica del gen de la ciclina D3 en el cromosoma 6p21, que produce la desregulación de CCND3 [35]. La ciclina D3, puede ser identificada mediante Western blot, Northern blot e inmunohistoquímica [36]. Reportes sugieren que CCND3 regula la fosforilación del producto del gen retinoblastoma (RB), que promueven la evolución de la fase G1 a S del ciclo celular [39,40]. Sin embargo, no hay evidencia contundente de que afecte la proliferación celular en el MM, por lo que su valor pronóstico sigue siendo desconocido [41].

- **t(14;16)(q32.3;q23): MAF**

Los genes de la familia MAF con frecuencia se ven comprometidos en un grupo de translocaciones que involucran el locus 14q32 de IgH (31-32). Estas translocaciones son: t(14;20)(q32;q12) que involucra al oncogén MAFB, la translocación del locus 8q24.3 relacionado a la sobreexpresión de MAFA, siendo t(14;16)(q32.3;q23) que expresa el oncogén MAF (anteriormente C-MAF) la más importante [31]. La translocación es evidenciada por FISH y es difícil su identificación mediante cariotipo en metafase [3,42]. La incidencia de aparición de MAF oscila entre un 2-10% en células relacionadas a MM [31,32], evidenciándose la expresión de MAFB en un 7% en MGUS y MM asintomático; y en menor porcentaje en MM (alrededor del 2%) [31,39]. Autores han encontrado la presencia de la translocación en 6 de 21 líneas celulares relacionadas al MM [3,43].

La t(14;16)(q32.3;q23) involucra la región de MAF, produciendo su desregulación [31,32,43]. La translocación afecta, además, al intrón de un gen de la oxidoreductasa que se ha implicado en la supresión celular en algunos tumores sólidos denominado WWOX/FOR; inactivando a uno de sus alelos [44].

La relación entre MAF y la evolución del MM aún es desconocida [31,32]. Sin embargo, algunos autores lo relacionan con un pronóstico adverso en la evolución del MM en pacientes

sometidos a quimioterapia convencional [3,27]. Se sabe que MAF es un factor de transcripción básico con cremallera para interleucinas y se encuentra involucrado en la activación de factores de transcripción, que a su vez se relacionan con la proliferación, diferenciación y respuesta a la producción de interleucina 6 (IL-6) y a la aparición de otros factores de transcripción de las células T (por lo que también se ha asociado con otros tumores) [31,43]. Además, se cree que tiene participación en el crecimiento celular anormal al ser comparado con su análogo viral (oncogén V-MAF), que ha demostrado in vitro la acción sobre la transformación de fibroblastos [32,42,45].

- **t(8;14)(q24;q32): MYC**

Existen evidencias de que estas translocaciones son alteraciones tardías o secundarias en la génesis del MM, por lo que no tienen interferencia en los procesos de modificación de ADN de las células B [32,46]. El locus 14q32 de IgH no siempre se encuentra involucrado en esta translocación, puesto que en otros casos se encuentran afectados los loci de la IgL (mayormente el locus de Igl en comparación con el locus de Igk) y otros cromosomas [31,46-48]. La t(8;14)(q24;q32) tiene una incidencia muy baja de aparición; encontrándose en casos excepcionales de MGUS (0-5% de los casos) y hasta un 15% de los tumores de MM [13,32]. No obstante, se pueden encontrar en hasta 90% de líneas células relacionadas al MM (HMCL) [2,32].

Estudios han encontrado la t(8;14)(q24;q32), en 19 de 20 líneas celulares relacionadas al MM y en alrededor de 50% de las líneas celulares en tumores avanzados, mediante técnica de FISH y cariotipo convencional [32,46]. Esta translocación ha sido evidenciada en otros tipos de tumores como linfoma de Burkitt, en donde a diferencia del MM, es un evento primario y tiene una alta incidencia [32,46].

La t(8;14)(q24;q32) produce la sobreexpresión del oncogén MYC, que a su vez produce la desregulación de otros mecanismos y por ende, una serie de translocaciones secundarias [46]. Además de MYC se han encontrado, en menor proporción, otras translocaciones que afectan los loci de MYCL1 y MYCN [2]. La influencia de estos procesos sobre la evolución del MM es desconocida. Sin embargo, se presume que MYC tiene un papel importante en el crecimiento, proliferación y apoptosis celular por su relación con la IL-6 [31,32]. Se cree que la expresión de MYC tiene relación con la proliferación o crecimiento celular extramedular en

Tabla 1. Principales translocaciones y sus implicaciones pronósticas.

Translocación	Gen expresado	Incidencia	Implicación pronóstica
t(11;14)(q13;q32)	Oncogén <i>CCDN1</i>	15-20% de los casos	Controversial. Algunos estudios demuestran peor pronóstico, otros no hallan relación significativa. Valor neutral en evolución de la enfermedad.
t(4;14)(P16.3;Q32)	Oncogén <i>MYEOV</i> <i>FGFR3</i>	0-10% de MGUS y 15-20% en MM.	La sobrevida estimada para estos pacientes se reduce a la mitad (21 vs 43 meses), independientemente de la activación o no del <i>FGFR3</i>
t(6;14)(p21.1;q32.3)	<i>MMSET/WHSC1</i> <i>CCND3</i>	4-5% en los casos de MM.	Valor pronóstico desconocido hasta la actualidad.

los estadios avanzados de la enfermedad [2]. Existen hipótesis que explican que en estadios primarios ocurre la expresión bi-alélica de MYC inducida por la IL-6, lo que a su vez produce diversas alteraciones cromosómicas, mientras que otra de las teorías sugiere que las translocaciones secundarias desregulan MYC, MYCL1 y/o MYCN contribuyendo al crecimiento celular anormal y a la progresión de la enfermedad [2,32].

Se han desarrollado estudios en búsqueda de la relación de la expresión irregular de MYC y la evolución del MM; algunos estudios señalan que los pacientes portadores de altos niveles de expresión de MYC tienen peor supervivencia, mientras que otros demuestran que MYC no tiene influencia sobre el pronóstico de la enfermedad [31,49].

Conclusiones

Las translocaciones constituyen eventos relevantes en la evolución y pronóstico del MM, ya que han sido evidenciadas en la mayoría de las líneas celulares de esta patología [1-6]. Las translocaciones más importantes son las ocurridas en variables de la cadena pesada y ligera de las inmunoglobulinas, y éstas han sido estudiadas exhaustivamente en búsqueda de una correlación entre su presencia y el pronóstico clínico de la enfermedad [1-3]. Las translocaciones del locus 14q32 de IgH y en los loci 2p12 y 22q11 de IgL son las más importantes [1,3].

Las alteraciones cromosómicas primarias se encuentra relacionada a otras translocaciones recurrentes y a diversos oncogenes: t(11;14)(q13;q32) de *CCDN1*; t(6;14)(p21.1;q32.3) de *CCND3*; t(4;14)(p16.3;q32) del *FGFR3* y t(14;16) de la familia *MAF* [3,11]. La t(11;14)(q13;q32) del *CCDN1* y la t(4;14)(p16.3;q32) del *FGFR3* son alteraciones más comunes y pueden ser identificadas en casi más de la mitad de los MM [14-16]. La t(11;14)(q13;q32), y la posterior expresión de

CCDN1, ha sido estudiada con profundidad y en un primer momento, se creía que su aparición era de mal pronóstico por la presencia de mayor cantidad de células tumorales circulantes [14,20]. Sin embargo, las últimas investigaciones demuestran paradójicamente que no hay mayor proliferación celular [3,21].

La t(4;14)(p16.3;q32) involucra la región de *FGFR3*, abarcando parte del gen *MMSET/WHSC1*, siendo ambos importantes en la malignización de la célula [31,32]. Los pacientes portadores de esta alteración presentan una clínica más agresiva y un pronóstico de vida más sombrío (sobrevida estimada se reduce aproximadamente al 50%) [27,33,34]. Existen otras alteraciones relevantes como la t(6;14)(p21.1;q32.3) que afecta a *CCND3* y la t(14;16)(q32.3;q23) que compromete a *MAF*, ambas reconocidas como factores importantes en la proliferación celular, sin aclararse su relación en el pronóstico de la enfermedad [31,32,39-41].

La t(8;14)(q24;q32) del oncogén *MYC*, a pesar de ser una translocación secundaria o no relacionada a la maduración celular de los linfocitos B, ha sido observada en la mayoría de las células del MM y se le ha atribuido una importancia en la proliferación celular debido a su relación en la producción de IL-6 en el microambiente celular, pero aún no se ha determinado su valor pronóstico [2,31,32,49].

La discrepancia en cuanto al diseño metodológico de los diversos estudios dificulta la interpretación y comparación de los resultados, haciendo necesaria la realización de investigaciones más controladas y bajo condiciones más estandarizadas, cuyos criterios de inclusión y exclusión permitan la adecuada selección de los pacientes en los diversos estadios de la enfermedad, lo cual indudablemente otorgará resultados más fidedignos y representativos, facilitando el análisis de las correlación clínico-molecular [2,19].

Referencias

1. Kupperts R, Dalla-Favera R. Mechanisms of chromosomal translocations in B cell lymphomas. *Oncogene* 2001; 20(40): 5580–94
2. Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene* 2001; 20(40): 5611–22.
3. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M *et al.* Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 2004; 64(4): 1546–58.
4. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, Rajkumar SV, Hoyer JD, Lust JA *et al.* Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2002; 100(4): 1417–24.
5. Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, Magrangeas F, Rapp MJ, Harousseau JL *et al.* Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood* 2002; 99(6): 2185–2191.
6. Nishida, K., Tamura, A., Nakazawa, N., Ueda, Y., Abe, T., Matsuda, F. *et al.* The Ig heavy chain gene is frequently involved in chromosomal translocations in multiple myeloma and plasma cell leukemia as detected by in situ hybridization. *Blood* 1997; 90(2): 526–534.
7. Pasqualucci L, Neumeister P, Goossens T, Nanjangud G, Chaganti RS, Küppers R, *et al.* Hypermutation of multiple proto-oncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphomas. *Nature* 2001 19;412(6844): 341–6.
8. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23(26): 6333–8.
9. Gabrea A, Leif Bergsagel P, Michael Kuehl W. Distinguishing primary and secondary translocations in multiple myeloma. *DNA Repair (Amst)* 2006; 5(9–10): 1225–33.
10. Kumar V, Cotran R, Robbins S. Neoplasias. En: Kumar V, Cotran R, Robbins S. Robbins Patología Humana. 7ª ed. Madrid: Elsevier; 2005. p. 165–210.
11. Kuehl M, Bergsagel P. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(3): 177–89.
12. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy J Jr. Cyclin D dysregulation: An early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(1): 296–303.
13. Avet-Loiseau H, Gerson F, Magrangeas F, Minvielle S, Harousseau JL, Bataille R. Rearrangements of the c-myc oncogene are present in 15% of primary human multiple myeloma tumors. *Blood*; 98(10): 3082–6.
14. Fonseca R, Hoyer JD, Aguayo P, Jalal SM, Ahmann GJ, Rajkumar SV *et al.* Clinical significance of the translocation (11;14)(q13;q32) in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 1999; 35(5–6): 599–605.
15. Avet-Loiseau H, Li JY, Facon T, Brigaudeau C, Morineau N, Maloisel F, *et al.* High incidence of translocations t(11;14)(q13;q32) and t(4;14)(p16;q32) in patients with plasma cell malignancies. *Cancer Res* 1998; 58(24): 5640–5
16. Williams ME, Swerdlow SH, Rosenberg CL, Arnold A. Chromosome 11 translocation breakpoints at the PRAD1/cyclin D1 gene locus in centrocytic lymphoma. *Leukemia* 1993; 7(2): 241–5
17. Lai JL, Zandecki M, Mary JY, Bernardi F, Lzydorzcyk V, Flactif M *et al.* Improved cytogenetics in multiple myeloma: a study of 151 patients including 117 patients at diagnosis. *Blood* 1995; 85(9): 2490–7.
18. Hoyer JD, Hanson CA, Fonseca R, Greipp PR, Dewald GW, Kurtin PJ. The (11;14)(q13;q32) translocation in multiple myeloma. A morphologic and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 2000; 113(6): 831–7.
19. Avet-Loiseau H, Facon T, Daviet A, Godon C, Rapp MJ, Harousseau JL *et al.* 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. *Cancer Res* 1999; 59: 4546–50.
20. Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, Bracy D, Mattox S, Vesole DH *et al.* Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood* 1995; 86(11): 4250–6.
21. Fonseca R, Harrington D, Oken M, Kyle R, Dewald G, Bailey R *et al.* Myeloma and the t(11;14)(q13;q32) represents a uniquely defined biological subset of patients. *Blood* 2002; 99: 3735–3741
22. Janssen JW, Vaandrager JW, Heuser T, Jauch A, Kluin PM, Geelen E *et al.* Concurrent activation of a novel putative transforming gene, myeov, and cyclin D1 in a subset of multiple myeloma cell lines with

- t(11;14)(q13;q32). *Blood* 2000; 95(8): 2691-8.
23. Malgeri U, Baldini L, Perfetti V, Fabris S, Vignarelli M C, Colombo G *et al.* Detection of t(4;14)(p16.3;q32) chromosomal translocation in multiple myeloma by reverse transcription-polymerase chain reaction analysis of IGH-MMSET fusion transcripts. *Cancer Res* 2000; 60(15): 4058-61.
 24. Perfetti V, Coluccia A, Intini D, Malgeri U, Colli-Vignarelli M, Casarini S *et al.* Translocation t(4;14)(p16.3;q32) is a recurrent genetic lesion in primary amyloidosis. *Leukemia* 2001; 15(5): 1599-603.
 25. Chesi M, Nardini E, Brents LA, Schrock E, Ried T, Kuehl WM *et al.* Frequent translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet* 1999; 7 16(3): 260-4.
 26. Fonseca R, Oken M, Greipp P. The t(4;14)(p16.3;q32) is strongly associated with chromosome 13 abnormalities in both multiple myeloma and monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Blood* 2001; 98(4): 1271-2.
 27. Fonseca R, Blood E, Rue M, Harrington D, Oken MM, Kyle RA *et al.* Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003; 101(11): 4569-75.
 28. Chesi M, Nardini E, Lim R, Smith K, Kuehl W, Bergsagel P. The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts. *Blood* 1998; 92(9): 3025-34.
 29. Richelda R, Ronchetti D, Baldini L, Cro L, Viggiano L, Marzella R *et al.* A novel chromosomal translocation t(4;14)(p16.3;q32) in multiple myeloma involves the fibroblast growth-factor receptor 3 gene. *Blood* 1997; 90(10): 4062-70.
 30. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Greipp PR, Litzow MR, Henderson KJ *et al.* Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* 2005; 106(8): 2837-40.
 31. Chng W, Glebov O, Bergsagel P, Kuehl W. Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20(4): 571-96.
 32. Pratt G. Molecular aspects of multiple myeloma. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2002; 55(5): 273-83.
 33. Moreau P, Facon T, Leleu X, Morineau N, Huyghe P, Harousseau JL *et al.* Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood* 2002; 100 (5): 1579-83.
 34. Keats JJ, Reiman T, Maxwell CA, Taylor BJ, Larratt LM, Mant MJ *et al.* In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression. *Blood* 2003; 101(4): 1520-9.
 35. Shaughnessy J Jr, Gabrea A, Qi Y, Brents L, Zhan F, Tian E *et al.* Cyclin D3 at 6p21 is dysregulated by recurrent chromosomal translocations to immunoglobulin loci in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98(1): 217-23.
 36. Shaughnessy J Jr, Gabrea A, Qi Y, Brents L, Zhan F, Tian E, *et al.* Cyclin D3 at 6p21 is dysregulated by recurrent chromosomal translocations to immunoglobulin loci in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98(1): 217-23.
 37. Sonoki T, Harder L, Horsman DE, Karran L, Taniguchi I, Willis TG *et al.* Cyclin D3 is a target gene of t(6;14)(p21.1;q32.3) of mature B-cell malignancies. *Blood* 2001; 98(9): 2837-44.
 38. Hinds PW, Dowdy SF, Eaton EN, Arnold A, Weinberg RA. Function of a human cyclin gene as an oncogene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(2):709-713.
 39. Lahti JM, Li H, Kidd VJ. Elimination of cyclin D1 in vertebrate cells leads to an altered cell cycle phenotype, which is rescued by overexpression of murine cyclins D1, D2, or D3 but not by a mutant cyclin D1. *J Biol Chem* 1997; 272(16): 10859-10869
 40. Sherr CJ. The Pezcoller Lecture: cancer cell cycles revisited. *Cancer Res* 2000; 60(14): 3689- 3695.
 41. Doglioni C, Chiarelli C, Macrí E, Dei Tos AP, Meggiolaro E, Dalla Palma P *et al.* Cyclin D3 expression in normal, reactive and neoplastic tissues. *J Pathol*1998;185(2): 159-66.
 42. Sawyer JR, Lukacs JL, Munshi N, Desikan KR, Singhal S, Mehta J *et al.* Identification of new nonrandom translocations in multiple myeloma with multicolor spectral karyotyping. *Blood* 1998; 92(11): 4269-4278, 1998
 43. Chesi M, Bergsagel PL, Shonukan OO, Martelli ML, Brents LA, Chen T, *et al.* Frequent dysregulation of the c-maf proto-oncogene at 16q23 by translocation to an Ig locus in multiple myeloma. *Blood* 1998 15; 91(12): 4457-63.
 44. Bednarek AK, Keck-Waggoner CL, Daniel RL, Laflin KJ, Bergsagel PL, Kiguchi K, *et al.* WWOX, the FRA16D gene, behaves as a



- suppressor of tumor growth. *Cancer Res.* 2001; 61(22): 8068-73.
45. Nishizawa M, Kataoka K, Goto N, Fujiwara KT, Kawai S. v-maf, a viral oncogene that encodes a "leucine zipper" motif. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(20): 7711-5.
 46. Shou Y, Martelli ML, Gabrea A, Qi Y, Brents LA, Roschke A, *et al.* Diverse karyotypic abnormalities of the c-myc locus associated with c-myc dysregulation and tumor progression in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(1): 228-33.
 47. Sawyer JR, Lukacs JL, Thomas EL, Swanson CM, Goosen LS, Sammartino G *et al.* Multicolour spectral karyotyping identifies new translocations and a recurring pathway for chromosome loss in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 112(1): 167-74.48.
 48. Dib A, Gabrea A, Glebov OK, Bergsagel PL, Kuehl WM. Characterization of MYC translocations in multiple myeloma cell lines. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008; (39): 25-31.
 49. Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C *et al.* Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007; 109(8): 3489-95.

Declaración de Intereses: No se declararon conflictos de intereses.



CARTA AL EDITOR – LETTER TO THE EDITOR

Discurso de apertura del “I Congreso de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela”

Alicia Ponte-Sucre¹

¹Coordinación de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

**E-mail: aiponte@gmail.com*

Acta Científica Estudiantil 2010; 8(1):31.

Recibido 03 Jun 10 – Aceptado 20 Jul 10

[Opening speech of the “I Research Congress of the Faculty of Medicine of the Universidad Central de Venezuela”]

Como Coordinador de Investigación de la Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, me complace darle la más cordial bienvenida a nuestro “I Congreso de Investigación de la Facultad de Medicina”.

Como miembro de nuestra comunidad reciban un afectuoso saludo y nuestra atenta invitación a participar en el “Congreso de Investigación de la Facultad de Medicina”. Queremos hacer del mismo EL FORO de discusión de las actividades de investigación que se llevan a cabo en nuestra Facultad, incluyendo en un mismo evento el abanico de conocimiento que se genera en la misma, desde básica hasta tradicional e investigación en servicios de la salud de nuestras disciplinas académicas.

En el marco de varios aniversarios memorables, como los de las Escuelas Bioanálisis, Nutrición y Vargas, la Facultad de Medicina presenta su congreso, el cual le ofrecerá el mejor escenario para compartir los logros de las diversas líneas de investigación con colegas investigadores y estudiantes de Medicina.

La información relativa al congreso la pueden ampliar en los siguientes links:
<http://www.ucv.ve/medicinacongresoinvestigacion> y
<http://www.cimedicina.info/>

Declaración de Intereses: No se declararon conflictos de intereses.

CARTA AL EDITOR – LETTER TO THE EDITOR

Medicina tradicional: ¿Una puerta a la charlatanería?

Tulio Jesús Ramírez¹

¹Estudiante de Medicina, Escuela “Luis Razetti”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

**E-mail: tjramirez@gmail.com*

Acta Científica Estudiantil 2010; 8(1):32-33

Recibido 11 Jun 10- Aceptado 22 Jun 10

[Traditional medicine: A gate to quackery?]

La medicina es una práctica milenaria que ha alcanzado un elevado nivel de especialización, y gracias a los avances científicos y tecnológicos a lo largo de los siglos, sigue transitando ese camino. Históricamente, se reconoce que el conocimiento médico de la medicina alopática se deriva, como todos los campos del saber en proceso de evolución, de prácticas terapéuticas utilizadas por nuestros antepasados, las cuales muchas de ellas aún persisten en el saber de los pueblos indígenas de Latinoamérica, así otras poblaciones de profundas raíces históricas en todo el mundo que conforman una vasta cultura que le da identidad a cada nación [1]. En el caso de Venezuela, el capítulo VIII de la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela de 1999, eleva a su propio rango el derecho de los pueblos indígenas a practicar su cultura y proteger sus tradiciones y lenguajes característicos, incluyendo la práctica médica [2].

En muchas poblaciones alejadas del toque de la “civilización” y el “desarrollo”, la medicina todavía está cubierta de un halo de misticismo propio de culturas antiguas. Atribuyéndose la dolencia de un paciente a la ira de un determinado dios, o grupo de dioses, el sacerdote, chamán, gurú, o líder de esa comunidad, aplica no solo una serie de rezos y danzas en torno al paciente a fin de que recupere su salud, sino que también apela al uso de hierbas consideradas medicinales por su tradición para tratar de reponer la salud del afectado. En aquellas ciudades o países considerados “del primer mundo”, algunas de estas prácticas aún se observan, como por ejemplo la medicina Ayurvédica, basada en las creencias de la India, y la acupuntura, perteneciente a una tradición china de más de cinco mil años de antigüedad, teniendo aval no solo por el enorme peso que le otorga la tradición, sino también por las sociedades médicas establecidas en diversas partes del mundo.

Sin embargo, esta aceptación es un arma de doble filo. Personas inescrupulosas suelen aprovecharse de este tipo de creencias para tratar de vender sueños y esperanzas de forma embotellada, con el único objetivo de obtener lucro a costa de los pacientes que buscan una solución definitiva a sus males.

Usualmente se confunde el término de Medicina Tradicional por el de Medicina Naturista. Esta industria, amparada en la ya mencionada tradición ancestral, fomenta una práctica con cierto toque mercantilista (sin mucha diferencia de la industria farmacéutica actual) en el que la palabra mágica “natural” suele tener el mismo poder que en la mercadotecnia posee la palabra “gratis”. Así tenemos servido un lucrativo comercio de hierbas que, sin ningún basamento científico o tergiversando investigaciones afines, son comercializados como medicinales o energéticos, mismos que no son sometidos a rigurosos análisis farmacológicos que determinen un efecto similar o superior al tratamiento usual de una enfermedad, o la ocurrencia de efectos secundarios nocivos que pueden concluir con la muerte del paciente. En este tipo de comercio, las descripciones generalistas suelen ser comunes: son capaces de curar o prevenir todo tipo de enfermedades que la alopática no puede, desinfectan cualquier objeto contaminado y, como es sabido, agregan la clásica coletilla: Sin efectos secundarios. Así se ha visto en las atribuciones a determinadas plantas y en pseudociencias como la homeopatía y la Medicina Sistemática [3-6].

Las artes marciales como el Tai Chi pueden producir una sensación de bienestar en la persona que las practica. El ejercicio físico que conlleva y la enseñanza filosófica que pueda aprender pueden tener un enorme efecto beneficioso en la salud física y mental de la persona. Así mismo, las técnicas de meditación como el yoga pueden ayudar a la persona a encontrar la sensación de paz que tanto anhela, más aún en el mundo agitado en el

que vivimos [3]. Sin embargo, contrario a las afirmaciones de los autodenominados “iluminados” de la meditación, este tipo de práctica no cura enfermedades, y en el caso de prevenirlas, se asocia a la disminución del impacto negativo del stress sobre el sistema inmunológico, además de evitar el desencadenamiento de dolencias asociadas a estados emocionales negativos.

Debido al alto nivel de especialización tecnológica de la medicina alopática, los pacientes perciben una mayor agresividad en la terapéutica y una menor calidad en la atención por parte del médico, mientras que en las terapias alternativas, suelen percibir una mayor calidez en el trato humano y una mejor calidad en la atención [6]. El respeto a la autonomía del paciente es fundamental en la relación médico-paciente. La herencia cultural del paciente determina el tipo de atención que busca y espera recibir, por lo que la tradición médica de su cultura o pueblo cobra un peso esencial. Sin embargo, es necesario informar al paciente acerca de la ineffectividad o la falta de evidencias de determinadas actividades tradicionales en el tratamiento de enfermedades complejas como el cáncer, además de recomendar las que son aceptadas por ambos, como la nutrición balanceada, un buen descanso, el ejercicio físico y la supresión o disminución de actividades viciosas [7]. De esta forma, la decisión final que tome el paciente será informada, cumpliéndose con el compromiso ético que tiene el médico con su paciente. Solo así se podrá combatir contra ese enemigo terrible de la sociedad, que es la ignorancia.

No en balde, el concepto de salud según la Organización Mundial de la Salud enfatiza el estado de bienestar del paciente, más que la ausencia de enfermedad.

Referencias

1. Barquero, A. “Plantas medicinales: pasado, presente y futuro”. Revista Química Viva. 2007; 2.
2. Constitución de la República Bolivariana de Venezuela. 1999.
3. Varios Autores. “Enciclopedia práctica de las medicinas alternativas”. Buenos Aires: Lea. 2005.
4. Olalde, J. “Systemics y la revolución de los adaptógenos en la salud”. Caracas: Adaptógenos Internacionales C. A. 2001.
5. Olalde, J. “El cáncer si se cura”. Caracas: Adaptógenos Internacionales C. A. 2003
6. Eynman, A. et al. “Utilización de medicina alternativa o complementaria en una población

pediátrica de un hospital de comunidad”. *Argc Argent Pediatr.* 2009; 107(4): 321-8.

7. Cañedo Andalia, R. et al. “De la medicina popular a la medicina basada en evidencia: estado de la investigación científica en el campo de la medicina tradicional”. *ACIMED.* 2003; 11(5).

Declaración de Intereses: No se declararon conflictos de intereses.