



**ÓRGANO DE DIFUSIÓN
CIENTÍFICA DE LA ESCUELA
DE MEDICINA
“DR. JOSÉ SIERRA FLORES”
DE LA UNIVERSIDAD DEL
NORESTE**

Rector

C.P. Fernando R. Chung Hernández

Decano

Fundador y Editor Emérito
Dr. José Sierra Flores

**Director de la Escuela de
Medicina y del Área de Ciencias
de la Salud**

Dr. Jesús Ramírez Martínez

**Decano de la Escuela de
Medicina**

Dr. Jaime Olvera Zozaya

Editor

Dr. Mario Zambrano González

Co-Editor

Dr. Víctor Manuel Gómez López

**Coordinador de Postgrado
Escuela de Medicina**

Dr. Víctor Manuel Escobar Meza

Consejo Editorial

Dr. Rubén Sobrevilla Cruz

Dr. José G. Sierra Díaz

Dr. Antonio Escobedo Salinas

Dr. José Martínez Romero

Corrección de Estilo en Inglés

Dra. Alma Alicia Peña Maldonado

**Arte, Diseño y Composición
Tipográfica**

Lic. Ramiro Martínez Rostro

Lic. Fabiola Moreno López

Impresión

Printink Conceptos Gráficos

ISSN 1870-9028

**REVISTA DE LA ESCUELA DE MEDICINA
“DR. JOSÉ SIERRA FLORES”
UNIVERSIDAD DEL NORESTE**

S.E.P. 04-2006-061513532900-102

Contenido

Editorial	1
Dr. Mario Zambrano González	
Dr. Alfonso G. Alarcón Martínez	2
Dr. Gabino Ramos Hernández	
Aprendizaje Basado en Problemas Una Propuesta Educativa Innovadora en Medicina	4
Dr. José Luís García Galaviz Dr. Jesús Ramírez Martínez Dr. Víctor Manuel Gómez López Dr. Rubén Sobrevilla Cruz	
Hormonas Esteroides y Tejido Pancreático	8
Dra. Angélica Morales Miranda Dra. Sumiko Morimoto	
Diabetes Mellitus: Aptitud Clínica del Médico de Atención Primaria	13
Dr. Víctor Manuel Gómez López Dra. Martha Elena García Ruiz Dr. Carlos Barrientos Guerrero	
Nuevos Enfoques en el Estudio y Diagnóstico de la Infertilidad Masculina	18
Dra. Mayel Chirinos	
“Und so weiter...”	24
Dr. Horacio Chivacuán Martínez	

EDITORIAL

Entre los múltiples compromisos que adquiere el médico desde que recién egresa de la escuela, se encuentra el de mantenerse actualizado. Durante la carrera se enfrenta a la agobiante carga de almacenar en la memoria datos, cifras, conceptos, flujogramas, experiencias y todo tipo de conocimiento que le permita, primero, acreditar las materias, y después ponerlos en práctica al momento de iniciar su actividad profesional. Pero el ejercicio de la medicina no es el mismo ahora que antaño. Como toda ciencia y todo arte, se va remodelando y generando nuevos paradigmas, de modo que el conocimiento de hoy es distinto al de ayer, y será distinto al de mañana. Incluso el ritmo de esta remodelación va cambiando, y hasta la fecha, lo ha hecho volviéndose cada vez más acelerado, de modo que cada día, el médico ve sus nuevos aprendizajes como algo cuyo tiempo de vida útil es cada vez más corto, desechables, podríamos decir. ¿En qué nos refugiamos ante este problema?.

La compra y lectura de libros ha sido una respuesta, que, sin embargo tiene a cronos en su contra: para que un conocimiento tenga suficiente validez, requiere de tiempo y soporte en estudios que lo confirmen; después es recogido junto con otros de su misma naturaleza por el que edita un libro, y ese proceso resulta minucioso y prolongado a pesar de la utilización de computadoras; mas adelante, debe ser autorizado y una casa editorial adoptar el interés en su publicación; el tiempo de imprenta y comercialización, y por último el acreditarse entre los lectores. Cuando llega a ese destino final, algunos conocimientos son ya caducos.

La compra y lectura de revistas es otra alternativa, que puede brincarse algunos de los escalones que el camino del libro tiene que subir, de modo que estudios relativamente recientes tardan poco tiempo en llegar a las manos del lector interesado, casi siempre especializado en la materia, que generalmente tiene suscripción o es asiduo a su lectura en alguna biblioteca.

Los artículos en red resultan aún más rápidos, pues pueden omitir el tiempo de imprenta y distribución. La sensación de leer y no tener una copia dura (a menos que se impriman) puede ser da alguna manera angustiante, como la de confiar en un fantasma al que podemos invocar con el correo electrónico (como si el ratón fuera el puntero de una ouija) pero que no deja de ser algo inmaterial. Baste pensar que el conocimiento día a día adquirido es tan fantasmal como la información virtual que lo genera, y en poco tiempo de utilidad escasa.

Los congresos son otra arma, y resulta más práctica y divertida. En ellos se exponen experiencias de compañeros de oficio de la región, o del país, o incluso de nivel internacional en donde muchas veces encontramos trabajos adelantados que aún están en proceso de admisión por alguna revista de modo que el tiempo de entrega difícilmente podría ser menor. Por otro lado, muchos de esos trabajos son de personas cercanas, que viven los problemas tangibles a los que nosotros mismos nos enfrentamos. Además, el congreso es una forma de encuentro de viejos amigos con quienes compartimos no solo el interés y preocupaciones del oficio, sino otras inquietudes culturales, deportivas, sociales, tanto las que son de naturaleza elevada como las banales, que otorgan sin duda reposo sencillo y simple al espíritu.

Dr. Mario Zambrano González

*Profesor de Técnica Quirúrgica y Coloproctología
de la Esc. de Medicina "Dr. José Sierra Flores" UNE.*

NUESTROS MÉDICOS



Dr. Alfonso G. Alarcón Martínez

Foto: Tomada del libro Florilegio de Poetas y Escritos Poblanos

Titulado como Médico en 1911 en el Colegio del Estado de Puebla, hoy Universidad de Puebla, Alfonso G. Alarcón se unió a la causa revolucionaria junto a Francisco I. Madero. Fue diputado y al asesinato del Mártir de la Revolución, se opuso a la designación del general Victoriano Huerta como Presidente y fue encarcelado a punto de morir a manos de otro médico, Aureliano Urrutia.

Su estancia en París al lado del profesor Antonin Bernard_Jean Marfan consolidó su formación profesional y a su regreso a la patria, se estableció en Tampico dedicándose por entero a la pediatría.

Alfonso G. Alarcón Martínez nació en Chilpancingo Guerrero el 25 de junio de 1884, hijo de don Andrés Alarcón y doña Taide Martínez . Su hermano menor Donato, nació en Acapulco y también trabajó en Tampico, destacando su labor como neumólogo.

Desde estudiante tuvo inclinaciones literarias. En Puebla escribe poemas, prosa como en: Si yo fuera viejo "El severo pórtico de arcaica manufactura, por debajo del cual han pasado tantas y tantas cabezas coronadas con el laurel del triunfo, y tantos y tantos corazones estremecidos de entusiasmo ante visiones color de rosa de la risueña imaginación juvenil; el pórtico aquel ante el cual muchos de nuestros viejos maestros habrán sentido húmedos los ojos de emoción tras de azaroso éxodo en la arena de la lucha por la existencia, aún es grave y de continente paternal; aún tiene aquella su benévola majestad que me hiciera temer y creer a un tiempo mismo en horas de la pubertad". En Tampico funda las revistas Labor Médica y La gaceta Médica de Tampico y una literaria llamada Don Quijote, además mantiene una página completa semanal en el periódico El Mundo.

Sus inquietudes sociales las canaliza a través del Sindicato de Médicos de Tampico como dirigente principal. El 27 de marzo de 1927 en ocasión de la visita del científico alemán Muehelens escribe: "Naturalmente los médicos del primer puerto de la república acudiremos para mostrarle el estado sanitario de la ciudad; no dudamos que quede asombrado de nuestra higiene pública, del bello espectáculo que ofrece nuestro hospital civil y del eficientísimo servicio de la Cruz Roja".

Precisamente en el Hospital Civil, sentó las bases para la estructuración formal de la pediatría. Tomó minuciosa nota de la observación clínica diaria hasta publicarla en 1929 con el título "La dispepsia transitoria de los lactantes".

Como suele suceder, pasó ignorada. Marfán, su maestro lo animó a publicarla en francés: Alarcón AG, *Le dispepsia transitoire des nourrissons*. Paris: J.B. Bailliere, 1929 y entonces el mundo científico adoptó este síndrome.

Otros trabajos El Cuidado del niño, Bajo el régimen vago, Estudios clínicos y terapéuticos acerca del paludismo infantil, la poliomielitis anterior aguda, Pseudo sonambulismo fisiológico de la maternidad y Motivos de pediatría, que valieron le fuera otorgada la Corona Olímpica del Trabajo suscrita por los gobiernos de 23 naciones ante los reyes de Bélgica.

El Dr. Jesús Hernández Baez, maestro de historia y ética de la medicina en la Escuela de Medicina de la UAT, me mostró un libro "Bajo el Régimen Vago, El vagotonismo fisiológico del lactante", autografiado por el Dr. Alarcón y del prefacio tomaré textualmente sus palabras:

"Bajo la denominación original de dispepsia transitoria de los lactantes describí en 1929 un padecimiento infantil que siempre me llamó la atención por sus caracteres tan bien definidos, su duración precisa y su benignidad, que en mi concepto, como traté de demostrarlo, tiene como base patológica un equilibrio especial del sistema nervioso que es propio de esa edad, clínicamente comparable a la condición vagotónica de la edad adulta"

"...pretendo demostrar que esa condición le conviene el nombre de vagotonismo para distinguirla de la otra, que es patológica y propia de edades mayores y que en la nosología ha merecido el nombre de vagotonía. Diferencia insignificante entre vocablos, pero que permite separar dos estados aparentemente semejantes y que en el fondo se distinguen por ser el uno, una condición normal, el vagotonismo; y, el otro, un desequilibrio, un estado patológico: la vagotonía"

"...considerable sería mi satisfacción si estas ideas llegaran a tener confirmación y alcanzaran la sanción de ser adoptadas como verdades certificadas".

Ya en el texto señala "el reflejo palmo-mentoniano es un testimonio valioso de la insuficiencia piramidal en el recién nacido...he emprendido la observación del reflejo en el mayor número posible de recién nacidos contando con el contingente numeroso que proporciona el pabellón de maternidad del Hospital Civil de Tampico y he podido corroborar la mayor parte de las observaciones de los autores citados".

En 1932, Alfonso G. Alarcón es invitado a la ciudad de México para desempeñar el cargo de Jefe de Higiene Infantil y secretario general del Departamento de Salubridad, así como profesor y jefe del departamento de pediatría de la Escuela Nacional de Medicina.

En 1938 es nombrado Rector de la Universidad de Puebla, segundo en su historia hasta 1941. Continúa su valiosa trayectoria en la ciudad de México como Senador (1952). En su lecho de enfermo, cuenta su esposa doña

**Investigación:
Dr. Gabino Ramos Hernández**

Aprendizaje Basado en Problemas Una Propuesta Educativa Innovadora en Medicina

* *Dr. José Luis García Galaviz*

** *Dr. Jesús Ramírez Martínez*

*** *Dr. Víctor Manuel Gómez López*

**** *Dr. Rubén Sobrevilla Cruz*

RESUMEN

El Aprendizaje Basado en Problemas, desde sus inicios en la Escuela de Medicina de la Universidad de McMaster (Canadá), se presentó como una propuesta educativa innovadora, que se caracteriza porque el aprendizaje está centrado en el estudiante, promoviendo que este sea significativo, además de desarrollar una serie de habilidades y competencias indispensables en el entorno profesional actual. El proceso se desarrolla en base a grupos pequeños de trabajo, que aprenden de manera colaborativa en la búsqueda de resolver un problema inicial, complejo y retador, planteado por el docente, con el objetivo de desencadenar el aprendizaje autodirigido de sus alumnos. El rol del profesor se convierte en el de un facilitador del aprendizaje.

Aunque la propuesta educativa se originó y se adoptó primero en las escuelas de medicina de diferentes universidades de prestigio, los logros alcanzados han motivado que sea adoptada en una gran variedad de instituciones y especialidades en todo el mundo.

PALABRAS CLAVES: Aprendizaje Basado en Problemas, educación, aprendizaje centrado en el estudiante.

SUMMARY

From its beginnings, in the Medicine School at McMaster University (Canada), the Problem-Based Learning appears like an innovating educative proposal that is characterized so that the learning is student centered, promoting significant learning as well as the development of a number of important skills and abilities in the present professional surroundings. The process is developed on the basis of small work groups which go through a cooperative learning process, in order to search for a track to solve an initial complex and challenging problem, proposed by the teacher, with the objective to propitiate the self-learning of the students. The professor becomes a facilitator of the learning process.

Although this educative proposal was originated and it was adopted first in the Medicine Schools of different prestigious universities, the reached achievements of the method have motivated its implementation in a great variety of institutions and careers anywhere in the world.

KEYWORDS: PBL, education, student-centered learning.

* *Coordinador del Centro de Enseñanza de Destrezas y Aptitudes Médicas de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores" Universidad del Noreste*

** *Director de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores" Universidad del Noreste*

*** *Asesor en Investigación Educativa de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores" Universidad del Noreste*

**** *Secretario Académico de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores" Universidad del Noreste*

INTRODUCCIÓN

LOS ORÍGENES DEL ABP

En las décadas de los 60's y 70's un grupo de educadores médicos de la Universidad de McMaster (Canadá) reconoció la necesidad de replantear tanto los contenidos como la forma de enseñanza de la medicina, con la finalidad de conseguir una mejor preparación de sus estudiantes para satisfacer las demandas de la práctica profesional.

La educación médica, que se caracterizaba por seguir un patrón intensivo de clases expositivas de ciencia básica, seguido de un programa exhaustivo de enseñanza clínica, fue convirtiéndose gradualmente en una forma inefectiva e inhumana de preparar estudiantes, en vista del crecimiento explosivo de la información médica y las nuevas tecnologías, además de las demandas rápidamente cambiantes de la práctica profesional. Era evidente, para estos educadores, que el perfil de sus egresados requería habilidades para la solución de problemas, lo cual incluía la habilidad para adquirir información, sintetizarla en posibles hipótesis y probar esas hipótesis a través de la adquisición de información adicional.

Ellos denominaron a este proceso como de Razonamiento Hipotético Deductivo, sobre esta base, la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de McMaster estableció una nueva escuela de medicina, con una propuesta educacional innovadora que fue implementada a lo largo de los tres años de su plan curricular y que es conocida actualmente en todo el mundo como Aprendizaje Basado en Problemas (ABP) (Problem Based Learning, PBL) (1, 2,3).

La primera promoción de la nueva escuela de medicina de la Universidad de McMaster se graduó en 1972. Por el mismo tiempo, la especialidad de Medicina Humana de la Universidad de Michigan implementó un curso basado en resolución de problemas en su currículo preclínico. También a inicios de los años 70's las universidades de Maastricht (Holanda) y Newcastle (Australia) crearon escuelas de medicina implementando el Aprendizaje Basado en Problemas en su estructura curricular. A inicios de los 80's, otras escuelas de medicina que mantenían estructuras curriculares convencionales empezaron a desarrollar planes paralelos estructurados en base al ABP. La universidad que lideró esta tendencia fue la de New Mexico, en los Estados Unidos. Un poco más tarde otras escuelas asumieron el reto de transformar su plan curricular completo en una estructura ABP. Las universidades líderes en esta empresa fueron la de Hawai, Harvard y Sherbrooke (Canadá) (4).

En los últimos treinta años el aprendizaje basado en problemas ha sido adoptado por escuelas de medicina en todo el mundo. Más recientemente ha sido aplicado en una diversidad de escuelas profesionales y el interés en su incorporación en la

En las últimas décadas hemos sido testigos de los grandes cambios producidos en casi todos los aspectos de nuestra vida: la manera como nos comunicamos, se dirigen los negocios, se accede a la información y se utiliza la tecnología, son ejemplos claros. Actualmente nuestros estudiantes deben prepararse para incorporarse a un entorno laboral muy diferente al que existía hace solo diez años atrás.

Los problemas que estos futuros profesionales deberán enfrentar cruzan las fronteras de las disciplinas y demandan enfoques innovadores y habilidades para la resolución de problemas complejos.

Muy pocos docentes en la educación superior tenemos algún tipo de formación en pedagogía, simplemente enseñamos como nos enseñaron, es decir, a través de clases expositivas. Esta modalidad de enseñanza normalmente está focalizada hacia los contenidos, priorizando los conceptos abstractos sobre los ejemplos concretos y las aplicaciones. Las técnicas de evaluación se limitan a comprobar la memorización de información y de hechos, ocupándose muy rara vez de desafiar al estudiante a alcanzar niveles cognitivos más altos de comprensión. De esta manera, tanto profesores como alumnos refuerzan la idea de que en el proceso de enseñanza aprendizaje el profesor es el responsable de transferir contenidos y los estudiantes son receptores pasivos del conocimiento.

En junio de 1994 se llevó a cabo la Conferencia de Wingspread, la cual congregó a autoridades estatales y federales, así como a líderes de comunidades reconocidas, corporativas, filantrópicas y de educación superior, con el fin de debatir en torno a la calidad de la educación en el nivel de pre-grado en Norteamérica, ya que se reconocía la necesidad de mejorar la preparación de los estudiantes para que puedan desempeñarse adecuadamente en el ámbito bursátil e industrial de hoy. Esta conferencia fue patrocinada por la Comisión Educativa de los Estados Unidos (Education Commission of the States ECS), la Fundación Johnson, la Asociación de Gobernadores Nacionales y la Conferencia Nacional de Legislaturas Estatales. Una importante conclusión de este evento fue la identificación de las principales características que se requerían para mejorar la calidad de los graduados universitarios (Duch et al., 2001):

1.- Habilidades de alto nivel en comunicación, computación, manejo tecnológico y búsqueda de información, que permitan al individuo obtener y aplicar los nuevos conocimientos y habilidades cuando se requiera.

2. Capacidad para llegar a juicios y conclusiones sustentadas, lo cual significa definir efectivamente los problemas; recoger y evaluar la información relativa a esos problemas y desarrollar soluciones.

3. Capacidad de funcionar en una comunidad global a través de la posesión de actitudes y disposiciones que incluyen la flexibilidad y adaptabilidad; la valoración de la diversidad; la motivación y trabajar con otros, especialmente en equipo.

4. Competencia técnica en un campo determinado.

5. Demostrada capacidad para desplegar todas las características anteriores para enfrentar problemas específicos en situaciones reales y complejas, en los que se requiera desarrollar soluciones viables.

La enseñanza tradicional muy difícilmente contribuye a desarrollar estas habilidades, capacidades y competencias en los estudiantes. Es evidente entonces la necesidad de cambio en la concepción del proceso de enseñanza-aprendizaje, sin que esto signifique que la clase expositiva deje de ser eficiente. Se trata simplemente de complementar la adquisición de contenidos con el desarrollo de habilidades, capacidades y actitudes indispensables en el entorno profesional actual. Para Hemlo-Silver, la evidencia actual sugiere que el ABP es un enfoque educativo que puede ayudar a que los alumnos desarrollan capacidad de comprensión flexible y habilidades de aprendizaje de por vida. (4)

¿QUÉ ES EL ABP?

Barrows (1986) define al ABP como "un método de aprendizaje basado en el principio de usar problemas como punto de partida para la adquisición e integración de los nuevos conocimientos". Desde que fue propuesto en la Escuela de Medicina de la Universidad de McMaster, el ABP ha ido evolucionando y adaptándose a las necesidades de las diferentes áreas en las que fue adoptado, lo cual ha implicado que sufra muchas variaciones con respecto a la propuesta original. Sin embargo, sus características fundamentales, que provienen del modelo desarrollado en McMaster, son las siguientes (5):

El aprendizaje está centrado en el alumno

Bajo la guía de un tutor, los estudiantes deben tomar la responsabilidad de su propio aprendizaje, identificando lo que necesitan conocer para tener un mejor entendimiento y manejo del problema en el cual están trabajando, y determinando dónde conseguir la información necesaria (libros, revistas, profesores, Internet, etc.). Los profesores de la facultad se convierten en consultores de los estudiantes. De esta manera se permite que cada estudiante personalice su aprendizaje, concentrándose en las áreas de conocimiento o entendimiento limitado y persiguiendo sus áreas de interés.

El aprendizaje se produce en grupos pequeños de estudiantes

En la mayoría de las primeras escuelas de medicina que implementaron el ABP, los grupos de trabajo fueron conformados por 5 a 8 ó 9 estudiantes. Al finalizar cada unidad curricular los estudiantes cambiaban aleatoriamente de grupo y trabajaban con un nuevo tutor. Esto les permitía adquirir práctica en el trabajo intenso y efectivo, con una variedad de diferentes personas.

Los profesores son facilitadores o guías

En McMaster el facilitador del grupo se denominaba tutor. El rol del tutor se puede entender mejor en términos de comunicación meta cognitiva. El tutor plantea preguntas a los estudiantes que les ayude a cuestionarse y encontrar por ellos mismos la mejor ruta de entendimiento y manejo del problema.

Eventualmente los estudiantes asumen este rol ellos mismos, exigiéndose así unos a otros. Con el fin de inhibir el riesgo de que el tutor caiga en la práctica tradicional de enseñanza y proporcione información y guía directa a los estudiantes, McMaster promovió el concepto del tutor no-experto, esto significaba que los profesores asumían la tutoría en unidades curriculares con contenidos en los que no eran expertos. Actualmente se ha comprobado que los mejores tutores son aquellos que son expertos en el área de estudio y además expertos en el difícil rol de tutor.

Los problemas forman el foco de organización y estímulo para el aprendizaje

En el ABP para medicina normalmente un problema de un paciente o de salud comunitaria se presenta a los estudiantes en un determinado formato, como un caso escrito, un paciente simulado, una simulación por computadora, un videotape, etc. El problema representa el desafío que los estudiantes enfrentarán en la práctica y proporciona la relevancia y la motivación para el aprendizaje. Con el propósito de entender el problema, los estudiantes identifican lo que ellos tendrán que aprender de las ciencias básicas. El problema así les da un foco para integrar información de muchas disciplinas. La nueva información es asociada también con problemas de pacientes presentes. Todo esto facilita que posteriormente ellos recuerden y apliquen lo aprendido en futuros pacientes.

Los problemas son un vehículo para el desarrollo de habilidades de resolución de problemas clínicos

En el contexto de la educación médica, para que esto suceda, el formato del problema tiene que presentar el caso del paciente de la misma manera que ocurre en el mundo real, en donde sólo se tiene información de los signos y síntomas manifestados.

Cuando la metodología ABP se adapta a otras especialidades, esta característica se traduce en presentar un problema del mundo real o lo más cercano posible a una situación real, relacionada con aplicaciones del contexto profesional en el que el estudiante se desempeñará en el futuro.

La nueva información se adquiere a través del aprendizaje autodirigido

Como corolario a todas las características antes descritas (el currículo centrado en el estudiante y el profesor como facilitador del aprendizaje), se espera que los estudiantes aprendan a partir del conocimiento del mundo real y de la acumulación de experiencia por virtud de su propio estudio e investigación. Durante este aprendizaje autodirigido, los estudiantes trabajan juntos, discuten, comparan, revisan y debaten permanentemente lo que han aprendido.

El ABP provoca conflictos cognitivos en los estudiantes

Según Piaget (6), los aprendizajes más significativos, relevantes y duraderos se producen

como consecuencia de un conflicto cognitivo, en la búsqueda de la recuperación del equilibrio perdido (homeostasis).

Si el individuo no llega a encontrarse en una situación de desequilibrio y sus esquemas de pensamiento no entran en contradicción, difícilmente se lanzará a buscar respuestas y a plantearse interrogantes, a investigar, a descubrir, es decir, a aprender. El conflicto cognitivo se convierte en el motor afectivo indispensable para alcanzar aprendizajes significativos y además garantiza que las estructuras de pensamiento se vean modificadas. (7,8)

En México, empezó la introducción de los principios del ABP desde los años 1980's y lo empezaron a utilizar de manera formal desde 1990, algunas Escuelas y Facultades de Medicina del País, en la actualidad ha ido creciendo el número de instituciones que utilizan esta técnica didáctica en sus programas de estudio, la Escuela de Medicina de la Universidad del Noreste esta dando los pasos necesarios para su introducción, lo cual representa un reto para el personal docente y alumnos.

Referencias:

- 1.- Barrel J. Aprendizaje basado en Problemas, un Enfoque Investigativo. Buenos Aires, Argentina: Editorial Manantial. 1999
- 2.-De Goeij A.F.P.M. Problem-based learning: what is it? What is it not? What about the basic sciences? Biochemical Society Transactions 1997; 25:288-293.
- 3.-Barrows.H. A Taxonomy of problem based learning methods, Medical Education, 1986: 20:481-486.
- 4.-Hmelo-Silver CE. Problem-Based Learning: What and How Do Students Learn? Educational Psychology Review 2004.16(3):235-266.
- 5.-Barrows H. Problem-Based learning in medicine and beyond: A brief overview. In Wilkerson L., Guselaers W.H. (eds) Bringing Problem-Based Learning to Higher Education: Theory and Practice, San Francisco: Jossey-Bass Publishers, pp. 3-12. 1996
- 6.-Piaget J. Psicología de la Inteligencia, Madrid: Ed. Psique. 1999.
- 7.- Schmidt H.G. Problem-based learning: rationale and description. Medical Education. 1983; 17:11-16.
- 8.- Schmidt H.G. Foundations of problem-based learning: some explanatory notes. Medical Education. 1993; 27, 422-432.

Hormonas Esteroides y Tejido Pancreático

* Dra. Angélica Morales Miranda

* Dra. Sumiko Morimoto

RESUMEN

El páncreas es una glándula de secreción mixta, su fisiología esta regulada por hormonas peptídicas y hormonas esteroides. En el tejido pancreático tanto fetal como adulto normal se ha reportado la actividad de varios complejos enzimáticos que transforman hormonas esteroides es el caso del complejo de la aromatasa y de la 5- α -reductasa las cuales han sido localizadas en homogenados de tejido pancreático y en organelos subcelulares. En un modelo experimental de páncreas canino la actividad de las enzimas 17- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y la 3- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa fueron reportadas. Los datos obtenidos apoyan la hipótesis que el páncreas tiene la maquinaria enzimática para la biotransformación de hormonas esteroides.

La actividad funcional del órgano se realizó en un modelo de páncreas canino el cual se perfundió con testosterona marcada radiactivamente [3H] obteniéndose metabolitos intermedios como la androstendiona y estrona, lo cual sugirió fuertemente la participación de los andrógenos en la función pancreática.

Receptores y/o globulinas que unen a estrógenos, progesterona y andrógenos han sido descritos en páncreas humano normal tanto fetal como en adulto. En resumen los datos presentados en esta revisión en modelos experimentales así como en el tejido pancreático humano normal además de la expresión de receptores para esteroides en ciertos tumores pancreáticos nos indican el comportamiento sexualmente dimórfico y es una clara evidencia de que los esteroides sexuales juegan un papel fundamental en la fisiología y la fisiopatología del páncreas.

Palabras clave: tejido pancreático; esteroides sexuales; hormonas; complejos enzimáticos; receptores y/o globulinas.

SUMMARY

The pancreas is a mixed secretion gland, under the influence of peptide and steroid hormones. In human pancreatic tissue (adult and fetal), the activity of several sex steroid transforming enzymes such as the aromatase complex and 5 α -reductase have been found in cell free total tissue homogenates as well as in the mitochondrial fraction of subcellular preparations. In canine pancreas the activity of the 17- β -hydroxysteroid-dehydrogenase, the 3- β -hydroxy-steroid dehydrogenase have been reported. These findings taken together are strong evidence that in the human as well as in the dog pancreatic tissue, there is a very active biotransformation of steroid hormones. Furthermore in dynamic studies such as the isolation perfused canine pancreas, infused [3H] testosterone is readily transformed into other [3H] C-19 (mainly androstenedione) and [3H] C-18 steroid metabolites the demonstration of testosterone biotransformation by the isolated perfused pancreas strongly suggest the participation of androgen in the pancreatic function. Receptors and/or binding globulins for estrogens, progesterone and androgens have been described in normal and malignant pancreatic tissue. These data concurrent with the description of the presence of ligand regulated steroid receptors, as well as the sexually dimorphic behavior of some pancreatic tumors, are clear evidence in support of the participation of steroid hormones in the pancreatic function.

Keywords: pancreatic tissue; sex steroid; hormones; enzymes steroid; receptors and/or binding globulins.

* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán" Departamento de Biología de la
Reproducción

INTRODUCCIÓN

El páncreas es considerado una glándula de secreción mixta bajo la influencia de hormonas peptídicas y esteroides para su funcionamiento 1-4.

En los mamíferos existen principalmente tres órganos endocrinos que se especializan en la producción de hormonas esteroides: la corteza adrenal, el ovario y el testículo. Durante el embarazo la placenta es una fuente adicional para la producción de hormonas esteroideas.

Los esteroides son una subclase de lípidos que contienen una estructura básica de 4 anillos unidos referidos como ciclopentanoperhidrofenantreno. Los esteroides comprenden una subcategoría de compuestos químicos que forman parte de una larga familia de sustancias que incluyen entre otras a las vitaminas A, E, K y al colesterol.

El colesterol (Chole=bilis stereos=sólido) contiene 27 átomos de carbono y todas las hormonas esteroides se sintetizan a partir de éste. Las células específicas en los tejidos esteroideogénicos pueden sintetizar colesterol de novo a partir de acetato, ó pueden movilizar ésteres de colesterol intracelular o importar lipoproteínas del plasma. Cerca del 80% del colesterol celular proviene de lipoproteínas circulantes.

Existen dos tipos principales de lipoproteínas, las de baja densidad (LDL) y las de alta densidad (HDL). Cada una se une a receptores específicos localizados en la superficie celular, éstos se expresan en pequeñas vesículas que unen a las LDL en circulación y se internalizan a la célula por endocitosis.

En condiciones fisiológicas el 20% de la capacidad esteroideogénica depende de la biosíntesis de colesterol intracelular. El colesterol intracelular libre es regulado por las lipoproteínas de baja densidad LDL, estas lipoproteínas inhiben la síntesis de colesterol reduciendo la actividad de la enzima hidroximetilglutaril Co-A reductasa (HMG-CoA), responsable de la biosíntesis del colesterol.

La esterificación de colesterol importado así como el número de receptores para LDL, en la superficie celular se regula a la baja. Se conoce que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) no son usadas para la biosíntesis de esteroides 5-6.

Un gran número de factores intervienen en la regulación del acceso del colesterol a la membrana interna en la mitocondria. Participan una proteína acarreadora de ésteres, de 13.5 kd, un péptido activador de esteroideogénesis de 3.2 kd y una proteína de 8.0 kd. Este conjunto de proteínas son capaces de enlazar al colesterol y transferirlo a la membrana interna en la mitocondria y subsecuentemente iniciar el primer paso de la esteroideogénesis 7-9.

La pregnenolona se forma a partir del colesterol. El proceso se realiza eliminando al carbono 20 a través de una vía de varios pasos intermedios, 20-hidroxicolesterol, 22-hidroxicolesterol y 20-22 hidroxicolesterol. Tres diferentes enzimas están involucradas, sin embargo una sola proteína cataliza la reacción completa. Esta enzima es la misma en todos los tejidos esteroideogénicos, se localiza en la membrana interna de la mitocondria y recibe el nombre de citocromo P450scc (side chain cleavage) 10-13.

Durante la ruptura del colesterol los electrones son transferidos por esta enzima a través de un sistema que transporta electrones constituido por una proteína que no contiene un grupo heme y que une al hierro el cual existe en forma soluble en la matriz mitocondrial.

Esta proteína acepta los electrones de NADPH y los transfiere a la adrenodoxina reductasa localizada en la membrana mitocondrial 14. El humano tiene un solo gen que codifica a la adrenodoxina reductasa, aunque existen productos de corte y empalme que producen dos formas de RNA mensajero. Una vez iniciada la síntesis a partir del colesterol, los productos finales dependen de las enzimas en el tejido específico, así se forman las cuatro clases principales: glucocorticoides, mineralcorticoides, androgenos y estrógenos. (Figura 1).

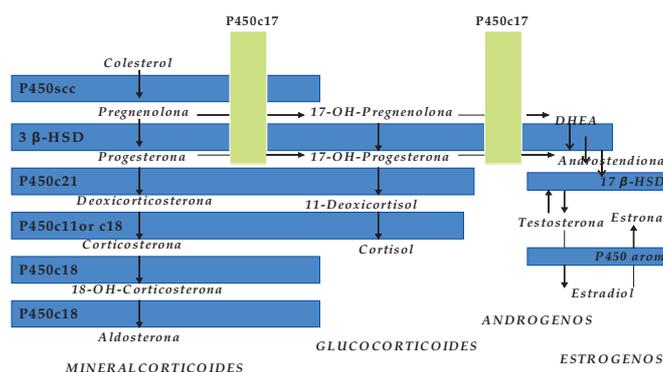


Figura 1. Diagrama donde se muestran las enzimas que intervienen en la síntesis de las hormonas esteroides en la corteza adrenal y en las células gonadales. Las flechas marcan la conversión de los substratos a productos por las enzimas listadas en las cajas. El citocromo P450scc, P450c11 y P450c18 se localizan en la mitocondria, las otras enzimas en el retículo endoplásmico.

Los esteroides sintetizados son vertidos a la circulación o al sistema linfático donde son transportadas por proteínas como la SHBG (globulina de unión a las hormonas esteroides), también llamada TeBG (proteína transportadora de hormonas esteroides sexuales). La SHBG o TeBG es una glicoproteína de origen hepático que pertenece a la familia de las globulinas, es regulada entre otros factores por glucocorticoides, insulina, y prolactina. Otros tejidos donde se ha demostrado su expresión son la placenta humana y el cerebro 15-16.

La ABP (proteína de unión a andrógenos), es otro miembro de las proteínas transportadoras de esteroides. Es regulada por la hormona estimulante del folículo (FSH) y los andrógenos, mientras que las hormonas tiroideas y los estrógenos aumentan su síntesis.

Ambas globulinas (SHBG y ABP), se encuentran codificadas en un mismo gen, pero esta última es de origen testicular (sintetizada por las células de Sertoli), las diferencias entre ambas son debidas a la glucosilación en el sitio de síntesis 17. La SHBG y la ABP interactúan con proteínas localizadas en la membrana plasmática de los tejidos hormono dependientes generando señales de transducción que estimulan la actividad de la adenilato ciclasa y la acumulación de AMPc intracelular.

Existen factores que generan una modificación en la capacidad de unión de la proteína con sus receptores, como los ácidos grasos y los carbohidratos, los cuales se requirieron para el reconocimiento del receptor con la membrana 18.

El mecanismo de difusión de las hormonas esteroides a un órgano blanco depende de la velocidad del flujo sanguíneo, y de la velocidad de disociación unidireccional del complejo entre la proteína y el receptor, así como la permeabilidad de la membrana a cada uno de los esteroides 19.

En 1990 se describió por primera vez en el tejido pancreático de diversas especies, incluido el humano la actividad conjunta de las enzimas 5--reductasa (que biotransforma la conversión de la testosterona a la dihidrotestosterona), la aromatasas (que biotransforma testosterona a estradiol), la 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa (que cataliza la oxidorreducción entre la androstendiona y la testosterona), estos datos sugieren que el páncreas puede ser considerado como un sitio extragonadal de la biosíntesis de esteroides 20-22.

Estas evidencias experimentales se ampliaron demostrando la actividad de la 17- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, por la conversión in vivo de testosterona en androstendiona, 5- α -dihidrotestosterona y estradiol en un modelo de perfusión en páncreas canino 23.

Los efectos de las hormonas esteroides en el tejidos blanco, están mediados por la interacción a proteínas específicas denominadas receptores, los cuales se regulan negativamente por el ligando. En el páncreas han sido detectados receptores a glucocorticoides, estrógenos, progesterona y andrógenos por diferentes técnicas; inmunohistoquímica, unión a ligandos y biología molecular 24.

Particularmente para el receptor de andrógenos se ha reportado una regulación negativa por su ligando natural como sucede en otros tejidos blanco 25-26.

Otra evidencia de la acción de las hormonas esteroides en la función del páncreas la proporcionan los estudios sobre la participación de los esteroides gonadales en la homeostasis de la glucosa y la insulina, se ha observado que la progesterona y el estradiol en concentraciones fisiológicas provocan un incremento en la secreción de insulina en la rata. Además la testosterona provoca un aumento en la expresión del gen de la insulina así como la secreción de esta en cultivos de islotes pancreáticos de rata 27.

En algunos modelos animales de diabetes como el ratón diabético no obeso (NOD) se han reportado que los andrógenos disminuyen la incidencia de esta enfermedad 28.

En modelos de cáncer de páncreas se ha reportado que los estrógenos juegan un papel inhibitorio y los andrógenos un papel promotor en la carcinogenesis pancreática en la rata 29.

Un gran número de funciones biológicas han sido asignadas al páncreas, las evidencias se han obtenido principalmente en modelos experimentales, pero también en observaciones clínicas de procesos patológicos 30-33. Sin embargo queda mucho por conocer sobre la función de las hormonas esteroides en el páncreas lo cual abre un área de investigación básica, clínica pero fundamentalmente terapéutica.

Referencias:

1. P.C. Freeny, TL. Lawson. The pancreas. En: Charles Putman & Carl E Ravin Vol: 12a Ed. Philadelphia: WB Saunders Company. (1994) pp. 961-986
2. FS. Greenspan, GJ. Strewler. Endocrinología básica y clínica. Ed. Manual Moderno 4a. Ed. (2000) pp. 685-687
3. G. Adler. Regulation of human pancreatic secretion. *Digestion* 58 (1997) pp. 39-42
4. DF. Steiner, G.I. Bell, HS. Tager, AH. Rubenstein. Chemistry and biosynthesis of the islet hormones: insulin, islet amyloid polypeptide (amylin), glucagon, somatostatin, and pancreatic polypeptide. En: De Groot LJ (Ed). *Endocrinology*. 3rd. ed. Chicago: WB Saunders, (1995) pp. 1296-1299
5. A. Bist, PE. Fielding, CJ. Fielding. The sterol regulatory element-like sequences mediate up-regulation of caveolin gene transcription in response to low density lipoprotein free cholesterol. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94 (1997) pp. 10693-10698
6. Y. Lange, J. Ye, J. Chin. The fate of cholesterol of exiting lysosomes. *J. Biol. Chem.* 272 (1997) pp. 17018-17022
7. F. Martínez, A. Uribe, MT. Espinosa-García, O. Flores-Herrera. Las mitocondrias de tejidos esteroidogénicos. *Mensaje Bioquímico*, XIX. Ed. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma México. (1995) pp. 65-98
8. LW. Miller. Mitochondrial specificity of the early steps in steroidogenesis. *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.* 55 (1995) pp. 607-616
9. D. Ardail, JP. Privat, M. Egret-Charlier, C. Levrat, F. Lerme, P. Louisot. Mitochondrial contact sites lipid composition and dynamics. *J. Biol. Chem.* 265 (1990) pp. 18797-18802
10. D. Nelson, L. Koymans, T. Kamataki. P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 6 (1996) pp. 1-42
11. AV. Grinberg, F. Hannemann, B. Schiffer, J. Muller, U. Heinemann, R. Bernhardt. Adrenodoxin structure stability and electron transfer properties. *Prot. Struct. Func. Genet.* 40 (2000) pp. 590-612
12. JJ. Muller, A. Lapko, G. Bourenkov, K. Ruckpaul, U. Heinemann. Adrenodoxin reductase-adrenodoxin complex structure suggests electron transfer path in steroid biosynthesis. *J. Biol. Chemistry.* 276 (2001) pp. 2786-2789
13. C.R. Jefcoate, B.C. McNamara, I. Artemenko, T. Yamazaki. Specific aspects of electron transfer from adrenodoxin to cytochromes P450_{ssc} and P450_{11β}. *J. Biol. Chemistry.* 272 (1997) pp. 4883-4888
14. AV. Grinberg, F. Hannemann, B. Schiffer, J. Muller, U. Heinemann, R. Bernhardt. Adrenodoxin structure stability and electron transfer properties. *Prot. Struct. Func. Genet.* 40 (2000) pp. 590-612
15. G. Queipo, M. Deas, C. Arranz, F. Larrea. Sex hormone-binding globulin stimulates chorionic gonadotrophin secretion from human cytotrophoblasts in culture. *Hum. Reprod.* 13 (1998) pp. 1368-1371
16. GL. Hammond, GV. Avvakumov, YA. Muller. Structure function analyses of human sex hormone-binding globulin effects of zinc on steroid-binding specificity. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 85 (2003) pp. 195-200
17. SM. Kahn, DJ. Hryb, AM. Nakhla, NA. Romas, W. Rosner. Sex hormone-binding globulin is synthesized in target cells. *J. Endoc.* 175 (2002) pp. 113-120
18. LJ. DeGroot, M. Besser, HG. Burger, JL. Jameson, DL. Loriaux, JC. Marshall, WD. Odell, JT. Potts, AH. Rubenstein. *Endocrinology*. Ed. Saunder, Philadelphia, 1995
19. WM. Partridge. The transport of protein-bound hormones into tissue in vivo. *Endo. Rev.* 2 (1981) pp. 103-123

20. MJ. Iqbal, B. Greenway, ML. Wilkinson, PJ. Johnson, R. Williams. Sex steroid enzymes aromatase and 5- α reductase in the pancreas a comparison of normal adult, foetal and malignant tissue. *Mol. Science* 65 (1983) pp. 71-75
21. G. Mendoza-Hernández, I. López-Salache, JL. Rendón. Delta-5-3- β -hydroxysteroid dehydrogenase isomerase activity in canine pancreas. *Life Sciences*. 47 (1990) pp. 467-475
22. E. Lhoste, B. Roebuck, J. Stern, D. Longnecker. Effect of orchietomy and testosterona on the early stages of azaserine induced pancreatic carcinogenesis in the rat. *Pancreas* 1 (1987) pp. 38-43
23. C. Fernández-del Castillo, V. Díaz-Sánchez, G. Varela-Fascineto, A. Altamirano, A. Odor-Morales, RM. López-Medrano, G. Robles-Díaz. Testosterona biotransformation by the isolated perfused canine pancreas. *Pancreas*. 6 (1991) pp. 104-111
24. Lenzen S, Bailey CS. Thyroid hormones, gonadal and adrenocortical steroids and the function of islets of Langerhans. *Endocrine Rev.* 5 (1984) pp. 411-434
25. Díaz-Sánchez V, Morimoto S, Morales A, Robles-Díaz G, Cerbón M. Androgen receptor in rat pancreas: genetic expression and steroid regulation. *Pancreas* 11 (1995) pp. 241-245
26. DA. Wolf, T. Herzingert, H. Hermenking, D. Blaschenke, W. Hörz. Transcriptional and posttranscriptional regulation of the human androgen receptor expression by androgen. *Molec. Endocrinol.* 7 (1993) pp. 924-936
27. Morimoto S, Fernandez-Mejia C, Romero-Navarro G, Morales-Peza N, Diaz-Sanchez V. Testosterona effect on insulin content, mRNA levels promoter activity and secretion in the rat. *Endocrinology* 142 (2001) pp. 1442-1447
28. Fox HS. Androgen treatment prevents diabetes in nonobese diabetic mice. *J. Experimental Med.* 175 (1992) pp. 1409-1412
29. Sumi C, Brinck-Johnsen T, Longnecker DS. Inhibition of a transplantable pancreatic carcinoma by castration and estradiol administration in rats. *Cancer Res.* 49 (1989) pp. 6687-6692
30. A. Morales, JM. Ruiz-Molina, H. Orozco, G. Robles-Díaz, V. Díaz-Sánchez. Papillary-cystic neoplasm of the pancreas a sex steroid dependent tumor. *Int. J. Pancreatol.* 24 (1998) pp. 219-225
31. A. Carbone, OF. Ranelletti, A. Rinelli, MF. Vecchio, L. Lauriola, M. Piantelli, A. Capelli. Type II estrogen receptors in the papillary cystic tumor of the pancreas. *Am. J. Clin. Pathol.* 92 (1989) pp. 572-576
32. A. Andren-Sandberg, D. Hoem, PL. Backman. Other risk factors for pancreatic cancer: hormonal aspects. *Annals. Oncology.* 10 (1999) pp. 131-135
33. H.T. Lynch, O. Neb. Genetics and pancreatic cancer. *Arch Surg.* 129 (1994) pp. 266-268

Diabetes Mellitus: Aptitud Clínica del Médico de Atención Primaria

* Dr. Victor Manuel Gómez López

** Martha Elena García Ruiz

*** Carlos Barrientos Guerrero

RESUMEN

Objetivo: Comparar la aptitud clínica del médico de las Unidades de Medicina Familiar, en la atención de la diabetes mellitus.

Material y métodos. Diseño transversal y comparativo. Se aplicó un instrumento de evaluación validado previamente por un grupo de expertos, a 78 médicos familiares que se desempeñan en el primer nivel de atención. Dentro de los indicadores explorados con el instrumento de evaluación se incluyen: I Reconocimiento de factores de riesgo, II Reconocimiento de signos y síntomas, III Utilización e interpretación de recursos de laboratorio y gabinete, IV Integración diagnóstica, V Utilización de medidas terapéuticas y VI Medidas de seguimiento.

Para el análisis estadístico, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis y la Ji cuadrada con un nivel de significancia de 0.05

Resultados. El puntaje que correspondió a lo explicable por efectos del azar fue 24 en la calificación global. De acuerdo a la escala utilizada, el 64 % (IC 95 % de 53 a 70 %) de los resultados de las calificaciones, se ubicó en la escala baja (49-73) En general no hubo diferencias significativas en los resultados de la aptitud clínica por indicador y grado académico.

De acuerdo a los objetivos del estudio, la asociación entre grado académico y aptitud clínica utilizando la Ji cuadrada fue de 1.331 (p=NS).

Conclusiones: No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la aptitud clínica entre los médicos generales, especialistas en medicina familiar y especialistas certificados.

Palabras clave: Aptitud clínica, diabetes mellitus, primer nivel de atención.

SUMMARY

Objective: to compare the clinic aptitude of the doctor in the unities of familiar medicine in the attention of the diabetes mellitus.

Material and Methods: Transversal and comparative pattern. A evaluation previously validated by a group of experts was apply to 78 specialist in familiar medicine who redeem in the first level of attention. The indicators explored in the evaluation are. I recognition of cause of risk. II recognition of signs and symptoms. III utilization and interpretation of laboratory studies and consultation studies. IV diagnostic integration. V utilization of therapeutic measures and VI following measures.

For the statistical analysis, it was used the Kruskal-Wallis and chi-square with a level of important of 0.05

Results: the points to the explainable for effects of chance were of 24 in global grade. According to the scale used, the 64 % (IC 95 % de 53 a 70 %) of the results in the grades was situated in the low scale (49-73). In general it didn't appear significative differences in the results of clinic aptitude by indicator and academic degree. According to objectives of the study, the association between academic degree and the clinic aptitude using the chi-square was 1.331 (p = NS)

Conclusions: We didn't find statistically significative difference in the clinic aptitude among the general doctors, specialists in familiar medicine and certificated specialist.

Key words: Clinic aptitude, diabetes mellitus first level of attention.

* Asesor en Investigación Educativa. Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores", Universidad del Noreste, Tampico, Tamps.

** Profesor de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores", Universidad del Noreste, Tampico, Tamps.

*** Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud. UMF 77 IMSS Cd. Madero, Tamaulipas.

INTRODUCCIÓN

La visión tradicional del médico, lo identifica como un clínico, es decir, como un profesional que atiende pacientes. La clínica se puede conceptualizar como la parte práctica de la medicina, la aplicación del conocimiento médico a la solución de los problemas de los pacientes, la habilidad para atender a los pacientes, o como una competencia o un conjunto de competencias. (1)

En su concepción más simple, evaluar es comparar una medida con un estándar o patrón y emitir un juicio valorativo basado en esa comparación. La evaluación ha sido y continuará siendo un gran desafío para los educadores en virtud de la diversidad de modificaciones que sufren los educandos como resultado de su exposición a numerosas experiencias de aprendizaje. (2)

En México, Viniegra y colaboradores (3-5) han desarrollado y perfeccionado instrumentos orientados a la medición de competencias clínicas, profundizando en la utilidad de exámenes escritos para medir capacidad clínicas complejas.

La competencia clínica que constituye una parte trascendental del desempeño de los profesionales clínicos también es entendida como una determinante de este; se expresa en el grado de pericia de los médicos para afrontar con éxito problemas clínicos con base en la reflexión y la crítica aplicadas a distintas situaciones clínicas; es decir constituye el conjunto de capacidades involucradas con la detección y resolución de problemas clínicos suscitados en la práctica clínica cotidiana, en sus aspectos de prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. (6)

Para evaluar la competencia clínica se requiere de una estrategia de indagación estructurada en base a lo que llamamos problematización de las situaciones clínicas descritas (casos clínicos reales); esto significa que el respondiente de los instrumentos utilizados debe poner en juego su propio criterio al reconocer con mayor o menor claridad las particularidades de cada situación clínica que enfrenta, identificar las alternativas que se proponen con fines de diagnóstico tratamiento o prevención y diferenciar las que a su juicio resultan apropiadas, útiles, oportunas o beneficiosas, de las inapropiadas, inútiles, extemporáneas, inconvenientes o perjudiciales. Es en este sentido que los instrumentos de medición de la competencia clínica nos permiten reconstruir la experiencia de aprendizaje de quien responde. (7)

Reconocemos que la aptitud clínica debe explorarse en el sitio donde se desarrolla la actividad clínica. Sin embargo los instrumentos aquí utilizados están orientados a medir la aptitud clínica y constituyen una alternativa adecuada y factible para los propósitos que aquí se persiguen. Los instrumentos utilizados por nosotros fueron validados y sobre todo tienen pertinencia en cuanto a los indicadores que exploran como son reconocimiento de factores de riesgo, reconocimiento de signos y síntomas, integración diagnóstica, uso de estudios de laboratorio y recursos terapéuticos, comisión u omisión de conductas iatrogénicas perjudiciales. (8,9)

Ya se ha investigado la competencia y desempeño clínico de médicos del primer nivel de atención en el diagnóstico y manejo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (10), por lo que el propósito principal en la presente investigación es comparar la aptitud clínica del médico en la atención de la diabetes mellitus, según grado académico alcanzado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para efectos de este trabajo se entiende por aptitud clínica la competencia del médico para identificar y resolver apropiadamente las situaciones clínicas problema, representadas por casos clínicos reales de pacientes con diabetes mellitus, contenidos en un instrumento de medición construido con este fin. Cuando la calificación obtenida estuvo ubicada en el rango de competencia alta (99-123 puntos), se consideró que el médico es apto para la atención de los pacientes con diabetes mellitus.

Para llevar a cabo este estudio se construyó un instrumento (ver anexo 1) con cuatro casos clínico reales, condensados, seleccionados de la consulta externa de la unidad de atención primaria, más grande del estado de Tamaulipas, México, el cual fue aplicado a 78 médicos que laboran como médicos familiares en cuatro unidades de medicina familiar de una institución de asistencia pública del mismo estado, de los cuales 23 correspondieron a médicos generales, quienes son médicos que solo cursaron la carrera de medicina, 22 a especialistas en medicina familiar y 33 a especialistas en medicina familiar certificados. La Certificación para ejercer la especialidad de medicina familiar la otorga el Consejo Mexicano de Certificación en Medicina Familiar A.C. El contenido del instrumento aplicado correspondió a aspectos que el médico debe realizar en el primer nivel de atención.

Se exploraron indicadores que se relacionan con los niveles de atención del proceso salud enfermedad tales como; I Reconocimiento de factores de riesgo, II Reconocimiento de signos y síntomas, III Utilización e interpretación de recursos de laboratorio y gabinete, IV Integración diagnóstica, V Utilización de medidas terapéuticas y VI Medidas de seguimiento. El cuestionario incluyó opciones de respuestas de verdadero, falso y no sé, del cual una respuesta correcta suma un punto, una incorrecta resta un punto y la respuesta no sé ni sumaba ni restaba puntos. La calificación se obtuvo al restar el número de respuestas incorrectas al número de respuestas correctas. Inicialmente el instrumento diseñado estuvo constituido por 180 enunciados, el cual después de someterlo a dos rondas con expertos (Un Endocrinólogo, un Nefrólogo, dos Internistas, un Internista adscrito al servicio de Urgencias y un Médico Familiar con experiencia en la atención de la diabetes mellitus) se llegó por consenso a la descripción de los casos clínicos así como a 148 enunciados, de los cuales 78 correspondieron con respuesta correcta verdadero y 70 con respuesta correcta falso. El número de aseveraciones para cada uno de los indicadores del I al VI que fueron evaluados fue de 19, 10, 20, 37, 44 y 18 respectivamente.

Para el análisis de la aptitud clínica se estimó la distribución de los resultados por efecto del azar (11) y a partir de estos se construyó una escala de competencia de 24 a 148 puntos. Se utilizó la prueba de Kruskal Wallis para estimar las diferencias entre los tres grados académicos comparados (12). Para estimar la asociación entre el grado académico y aptitud clínica, se utilizó la Ji cuadrada con un nivel de significancia de 0.05

RESULTADOS

La consistencia interna del instrumento de medición utilizado en este estudio se calculó mediante la prueba de Kuder-Richardson que arrojó un coeficiente de 0.84

En la tabla 1 se observa la distribución de los médicos de acuerdo a su calificación, en donde se aprecia que el 64 % (IC 95 % de 53 a 70 %) de ellos obtuvieron un resultado bajo, de acuerdo a la escala utilizada. El puntaje que correspondió a lo explicable por efectos del azar fue < 24 en la calificación global.

En la tabla 2 se anotan las calificaciones de la aptitud clínica (AC) en función de los indicadores evaluados. La calificación global de cada grupo estuvo constituida por la suma del puntaje del total de indicadores que constituyeron el instrumento de evaluación utilizado. En general no hubo diferencias significativas en los resultados de la aptitud clínica por indicador y grado académico.

Por último, de acuerdo a los objetivos del estudio, la asociación entre grado académico y aptitud clínica utilizando la Ji cuadrada fue de 1.331 ($p=NS$).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se comparó la aptitud clínica en diabetes mellitus que muestran los médicos de la atención primaria.

La exploración de la aptitud clínica, se basó en la idea de que es la reflexión sobre la experiencia clínica la que puede hacer la diferencia en cuanto al grado de utilización de dicha aptitud y no solamente el grado académico alcanzado.

En el análisis global de los resultados de la aptitud clínica, no se encontró diferencias significativas en la comparación de los tres grupos. Se esperaría que el médico familiar certificado por el Consejo correspondiente, mostrara mayor aptitud partiendo del supuesto de que ha estado expuesto a un mayor grado de formación académica. Sin embargo estos hallazgos pueden explicarse por el hecho de que la formación de nuestros médicos, está basada en el recuerdo, lo que evidentemente dificulta la capacidad para la reflexión (13) ante situaciones clínicas problemáticas a las que se enfrenta cotidianamente, ya que su quehacer es rutinario sin analizar al paciente como individuo.

Es preciso reconocer sin embargo, que aunque la aptitud clínica aquí identificada se ubica en el rango de baja (49-73) en un porcentaje del 64 %, es superior a la obtenida por otros autores (14).

Evidentemente que los casos clínicos no agotaron la diversidad de aquellos que acuden a la consulta; más bien representan a los que más comúnmente se atienden en unidades de primer contacto. Al ser extraídos de la consulta de ese tipo de unidades, el médico se enfrenta desde el punto de vista teórico a su solución y deberá considerar todos los factores propios de ese caso, desde la edad, etapa del curso clínico del padecimiento, patología concomitante, etc. para tomar decisiones.

Dado que la competencia clínica es una actividad compleja que comprende un conjunto de atributos multidimensionales y no solo un aspecto unidimensional (15), los resultados encontrados tienen implicaciones educativas y operativas, puesto que manifiestan la necesidad de modificar las estrategias educativas utilizadas en la educación médica continua hacia otras tendencias donde se desarrolle la capacidad de la reflexión (crítica) de manera preponderante y además la supervisión del quehacer médico cotidiano (16).

Referencias:

- 1.- Laredo-Sánchez F, Lifshitz A. Introducción al estudio de la medicina clínica. Un nuevo enfoque. Editorial Prado. México. 2001
- 2.- Viniegra-VL, Jiménez JL, Pérez-Padilla JR. El desafío de la evaluación de la competencia clínica. Rev Invest Clin. 1991; 43(1): 87-95
- 3.- Viniegra L, Lisker R. Utilidad de los exámenes de selección múltiple en la evaluación del aprendizaje ocurrido durante el adiestramiento clínico intensivo. Rev Invest Clin 1979; 31: 407-12
- 4.- Viniegra L, Ponce de León S, Lisker R. Efectos de la práctica clínica sobre los resultados de los exámenes de opción múltiple. Rev Invest Clin 1981; 33: 313-7
- 5.- Viniegra L, Montes J, Sifuentes J, Uscanga L. Comparación de la utilidad de dos tipos de exámenes teóricos para evaluar el aprendizaje clínico. Rev Invest Clin 1982; 34: 73-8
- 6.- García HA, Viniegra VL. Competencia clínica del médico familiar en hipertensión arterial sistémica. 1999; 51(2): 93-98.
- 7.- Viniegra L Evaluación de la competencia clínica: describir o reconstruir. Rev Invest Clin 2000; 52(2): 109-110
- 8.- Rivera ID, Aguilar ME, Viniegra VL. Evaluación de la aptitud clínica de médicos residentes de medicina física y rehabilitación. Rev Invest Clin 1998; 50(4): 341-6
- 9.- Viniegra L, Jiménez JL. Nuevas aproximaciones a la medición de la competencia clínica. Rev Invest Clin 1992; 44(2): 269-75
- 10.- Sabido SC, Viniegra VL. Competencia y desempeño clínicos en diabetes. Rev Invest Clin 1998; 50(3): 211-6
- 11.- Pérez-Padilla JR, Viniegra Velázquez L. Método para calcular la distribución de las calificaciones esperadas por azar en un examen del tipo falso, verdadero y no sé. Rev Invest Clin 1989; 41: 375-379
- 12.- Dawson BS, Trapp RG. Bioestadística médica. México: Manual Moderno; 1997: 263
- 13.- Viniegra VL. Hacia otra concepción del currículo. México. IMSS. 1999. pp 13-23
- 14.- Trujillo-Galván FD, González- Cobos R, Munguía-Miranda C. Competencia clínica en diabetes mellitus. Rev Med IMSS 2002; 40(6): 467-472
- 15.- Norman GR. Defining competence: a methodological review. En Neufeld VR, Norman GR. Editors Assessing Clinical Competence. New York. Springer Publishing Company; 1985 pp.15-37
- 16.- Viniegra VL. La crítica: aptitud olvidada por la educación. México. IMSS. 2000. pp 3-4

Tabla 1. Distribución de calificaciones de la aptitud clínica en diabetes mellitus, según grado académico

Escala de AC*	M. G. n=23	Esp. en M.F n=22	Esp. en M.F. certificado. n=33	Total n=78
Muy alta(124-148)	0	0	0	0
Alta(99-123)	0	0	0	0
Media(74-98)	5	4	10	19
Baja(49-73)	15	15	20	50
Muy baja (24-48)	3	3	3	9
Explicable por azar	0	0	0	78

* Aptitud clínica.

MG: Médico general

MF: Medicina familiar

Tabla 2. Aptitud Clínica por indicador y grado académico

Indicador	Enunciados	MG n=23	MF n=22	MFC n=33	p*
Resultado global	148	59	59	66	ns
Reconocimiento de factores de riesgo	19	14	14	14	ns
Reconocimiento de signos y síntomas	10	6	7	6	ns
Utiliz. e Inter. de rec. de lab. y gabinete	20	16	15	16	ns
Integración diagnóstica	37	27	27	28	ns
Medidas terapéuticas	44	31	31	32	ns
Medidas de seguimiento	18	10	9	9	ns

*p prueba de Kruskal - Wallis

Nuevos Enfoques en el Estudio y Diagnóstico de la Infertilidad Masculina

** Dra. Mayel Chirinos*

RESUMEN

Palabras clave: Infertilidad, factor masculino, reproducción humana.

En años recientes se ha observado un marcado aumento en la incidencia de problemas de fertilidad de pareja en los países desarrollados, e incluso en algunos en países en vías de desarrollo como México. Los causantes de infertilidad pueden ser muy variados pero se estima que en aproximadamente la mitad de los casos atendidos está involucrado el factor masculino de infertilidad, a pesar de lo cual la investigación en materia de diagnóstico y tratamiento de la infertilidad en el hombre ha avanzado poco. Una de las etapas más importantes de la fertilización la constituye el reconocimiento de la zona pelúcida (ZP) por el espermatozoide, ya que la ZP actúa como una barrera entre el gameto masculino y femenino. La interacción entre el espermatozoide y la ZP está mediada por receptores y ligandos específicos que al unirse desencadenan cambios en el espermatozoide que lo habilitan para penetrar la ZP para finalmente fusionarse con el ovocito. Por lo tanto, alteraciones en el mecanismo de reconocimiento de esta estructura por parte del espermatozoide impedirían la formación del cigoto. Estudiar esta etapa de la fertilización podría ser de gran relevancia para ayudar al médico tratante a seleccionar el tratamiento más adecuado para cada pareja infértil, pero la dificultad para obtener ZP humana nativa para su estudio ha limitado los avances de esta área de la investigación en medicina reproductiva. En esta revisión, se resumen los esfuerzos realizados hasta ahora para diagnosticar disfunciones en el reconocimiento entre el espermatozoide y la ZP en humanos, así como los nuevos enfoques que se están empleando para estudiar y comprender esta etapa de la fertilización.

** Departamento de Biología de la Reproducción.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"*

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es un problema de salud que actualmente afecta entre 10 y 15% de las parejas en edad reproductiva en el mundo, donde aproximadamente el 50% de los casos presenta alteraciones de la función reproductiva del hombre como su causante primario o en combinación con problemas de la pareja femenina [1]. En los últimos 30 a 50 años, la incidencia de problemas de infertilidad masculina se ha incrementado considerablemente, lo cual se ha manifestado como una disminución de la cuenta espermática en la población y un aumento de la incidencia de ciertas anomalías del desarrollo como hipospadias y criptorquidia. Muchos son los causantes que se han postulado como responsables de este detrimento en el éxito reproductivo, entre los cuales se cuentan el aumento de la edad reproductiva promedio, factores ambientales y el estrés [2].

A pesar de la alta incidencia de problemas de fertilidad en el hombre, poco se conoce sobre la naturaleza de las disfunciones en el espermatozoide humano [3]. Hasta hace unos años, este fenómeno era parcialmente ocasionado por la frecuente renuencia masculina a aceptar un diagnóstico de infertilidad y someterse a tratamiento por ello. Posteriormente, el éxito de algunas técnicas de reproducción asistida como la inyección intracitoplasmática de espermatozoide (conocida como ICSI, por sus siglas en inglés), donde sólo se requiere de un espermatozoide para ser introducido directamente en el citoplasma del ovocito y formar un cigoto, contribuyó a solventar un elevado número de casos de infertilidad sin necesidad de impulsar la investigación básica y clínica del campo. Sin embargo, el uso indiscriminado de esta técnica está comenzando a ser cuestionado, ya que no existe un criterio válido para la selección del espermatozoide a emplear y aún se desconocen las consecuencias que esto puede traer a largo plazo.

La infertilidad o subfertilidad masculina es un problema común con una etiología compleja. Usualmente el diagnóstico del hombre infértil se basa en la realización de una espermatobioscopia, la cual consiste en un estudio descriptivo de la

calidad del semen donde fundamentalmente se evalúan el número de espermatozoides presentes en el eyaculado, su movilidad y su morfología.

Mediante esta prueba es posible detectar disfunciones asociadas con una baja concentración de espermatozoides (oligozoospermia), baja movilidad espermática (astenozoospermia) o abundancia de morfología anormal (teratozoospermia), si bien es relativamente frecuente encontrar una alteración simultánea de las tres variables (oligoastenoteratozoospermia). Hasta ahora, parece que la variable morfológica con mejor valor predictivo de fertilidad es la presencia de una alta proporción de espermatozoides con morfología normal en el semen [4]. Sin embargo, el potencial diagnóstico de la espermatobioscopia es limitado ya que muchos hombres infértiles presentan valores normales en la evaluación espermática y con los métodos diagnósticos disponibles en la actualidad no resulta posible encontrar la causa de su disfunción, calificada entonces como infertilidad idiopática. En estos casos se infiere que el problema es de origen molecular, por lo que para atender de manera adecuada a estos pacientes ha sido necesario impulsar el desarrollo de nuevas aproximaciones diagnósticas que permitan evaluar la función espermática y detectar la raíz de estos problemas. Para ello, se han desarrollado ensayos in vitro que evalúan diferentes variables asociadas al buen funcionamiento espermático, tales como la integridad del ADN nuclear y mitocondrial, la capacidad de penetrar el moco cervical o de fusionarse con el ovocito.

Interacción entre el espermatozoide y la zona pelúcida: etapa crítica durante la fertilización

Una de las etapas más importantes durante la fertilización la constituye el reconocimiento y penetración de la zona pelúcida. La zona pelúcida (ZP) es una matriz extracelular que rodea al ovocito, y para que la fusión de gametos tenga lugar es indispensable que el espermatozoide sea capaz de atravesar dicha matriz para finalmente alcanzar la membrana plasmática del huevo. En vista de que el reconocimiento de la ZP por los espermatozoides es un paso crucial para la formación del cigoto, alteraciones de este proceso podrían ser limitantes del éxito de la fertilización. Algunas investigaciones apuntan a que este tipo de disfunciones pueden ser relativamente comunes. Por ejemplo, un estudio ha demostrado que en individuos oligozoospermicos hay una alta incidencia de defectos en la interacción espermatozoide-ZP [5].

Además, existe evidencia de que la causa principal del fracaso en los ensayos de fertilización in vitro (FIV) realizados en las clínicas de reproducción asistida es la presencia de alteraciones en el espermatozoide que limitan su capacidad para reconocer y penetrar esta estructura [6]. Por otra parte, se ha determinado que los análisis de unión de espermatozoides a la ZP tienen el mayor valor predictivo de éxito de la fertilización de todas las pruebas disponibles en las clínicas de reproducción asistida, si bien más del 75% de los espermatozoides de una muestra de semen proveniente de un hombre fértil y sano no es capaz de unirse a la ZP [7]. Todo esto sugiere que existe una población considerable de hombres que sufre de infertilidad como consecuencia de una disminución en la cantidad de espermatozoides en el semen capaz de interactuar con la ZP, la cual requiere de un apropiado diagnóstico y tratamiento para resolver su problema.

Mecanismo de penetración del la ZP por el espermatozoide y moléculas involucradas

Para poder detectar defectos en la interacción entre el espermatozoide y la ZP, es necesario comprender la secuencia de eventos que ocurren durante la fertilización. Antes de que la fusión de gametos ocurra, el espermatozoide debe pasar por un proceso de maduración en el tracto femenino que lo habilita para fertilizar conocido como capacitación, cuya principal característica es la aparición de un tipo de movilidad vigorosa y no progresiva denominada hiperactivación. Luego, cuando el espermatozoide alcanza la ZP, el reconocimiento de esta estructura desencadena la reacción acrosomal, la cual es un evento excitotico que permite la liberación al medio extracelular de enzimas contenidas en el acrosoma del espermatozoide, las cuales son necesarias para la digestión y penetración de la ZP. Si bien se ha observado que este fenómeno puede ser inducido por otras moléculas (como la progesterona), la adecuada estimulación de la reacción acrosomal por parte de ligandos ubicados en la ZP permite que las enzimas liberadas actúen sobre el sustrato indicado para que el espermatozoide pueda finalmente alcanzar el ovocito [8, 9].

Además de su participación durante el proceso de excitosis acrosomal, la ZP cumple otras funciones importantes, como bloquear la entrada de otros espermatozoides al espacio perivitelino, evitando así la polispermia, y proteger al embrión hasta el momento de la implantación en el útero.

A pesar de las múltiples funciones que cumple, la ZP en humanos está conformada básicamente por cuatro proteínas, conocidas como ZP1, ZP2, ZP3 y ZP4 [10]. Estas proteínas se caracterizan por estar altamente glicosiladas y presentar un elevado grado de homología, tanto entre ellas como con las proteínas ZP de otras especies, lo que ha llevado a identificar y caracterizar familias de proteínas cuya nomenclatura ha sido recientemente revisada [11]. Los carbohidratos son responsables de la elevada heterogeneidad observada en las proteínas ZP y han sido implicados en el mecanismo de reconocimiento de la ZP por el espermatozoide en otras especies. En ratones, la bioactividad de la ZP3 como receptora del espermatozoide se ha atribuido a la presencia de residuos de α 1-3-galactosa en el extremo carboxilo terminal de la proteína [12] y a la presencia de N-acetilglucosamina [13]. Sin embargo, estos resultados obtenidos *in vitro* se contradicen con otros provenientes de estudios *in vivo* con ratones knockout, donde se ha encontrado que ratones hembra carentes de la enzima glicosiltransferasa, necesaria para glicosilar residuos terminales con α 1-3-galactosa, son fértiles [14]. De igual modo, ratones macho privados del receptor putativo para la N-acetilglucosamina en la superficie del espermatozoide son capaces de fecundar [15]. En todo caso, existe evidencia de que el esqueleto peptídico es esencial para el reconocimiento espermático de la ZP, ya que al expresar proteínas de la ZP de primates en bacterias (donde las proteínas no se glicosilan), éstas han demostrado su capacidad de unirse a espermatozoides de la misma especie [16].

La ZP del ratón ha sido el modelo más utilizado para el estudio de la estructura de la ZP y su papel en el reconocimiento por el gameto masculino [17]. Sin embargo, no obstante la alta homología de las proteínas que conforman la ZP se ha observado que posee características específicas para cada especie. Por ejemplo, mientras en ratones existen numerosas evidencias que indican que la proteína ZP3 es el receptor espermático capaz de inducir la reacción acrosomal del espermatozoide [8, 18], en conejo se ha demostrado que la ZP4 recombinante (r55) se une a la superficie anterior del acrosoma y que anticuerpos contra esta proteína inhiben la unión espermática [19], y en el cerdo se ha visto que la ZP4 (ZPB) se une al esperma sólo formando un complejo con la proteína ZP3 (ZPC) [20]. En vista de la complejidad observada en el mecanismo de unión entre el espermatozoide y la ZP y sus variantes según la especie analizada, no es posible extrapolar al humano los resultados observados en otros mamíferos.

Sin embargo, el estudio de los mecanismos de reconocimiento entre el espermatozoide y la ZP en humano se ha enfrentado a una limitante derivada de la dificultad de obtener material biológico para la realización de estudios básicos y clínicos, con las posibles implicaciones éticas y legales derivadas de su uso para investigación. Como consecuencia de ello, pocos son los estudios sobre la estructura y funcionamiento de la ZP realizados en humanos y ha sido necesario el desarrollo e implantación de modelos biológicos alternos adecuadamente validados para su estudio.

El advenimiento de nuevas metodologías en biología molecular ha abierto la posibilidad de diseñar nuevas estrategias experimentales para el estudio y caracterización funcional de las proteínas que constituyen la ZP humana. Así, estas proteínas han sido clonadas y expresadas en diferentes sistemas de expresión con el objeto de estudiar su bioactividad sobre el espermatozoide. De este modo, se ha visto que la ZP3 humana recombinante expresada en células de ovario de hámster chino (CHO) es capaz de inducir la reacción acrosomal e iniciar el proceso de fusión del espermatozoide con ovocitos de hámster [21]. De igual modo, existen evidencias que sugieren que la proteína ZP4 humana recombinante es capaz de unirse al espermatozoide y desencadenar la exocitosis acrosomal [22, 23]. Por otra parte, se ha observado que anticuerpos contra la región aminoterminal de la ZP2 (ZPA) humana inhiben la unión de espermatozoides humanos a la zona pelúcida nativa homóloga [24]. Todo lo anterior sugiere la existencia de varios ligandos en la zona pelúcida para diferentes receptores espermáticos, los cuales aún no han sido plenamente identificados y se desconoce el papel que cada uno jugaría durante la fertilización.

Algunas de las moléculas espermáticas identificadas capaces de unirse a la ZP son la p66 de origen epididimal [25], la SLLP1 intra-acrosomal [26] y el antígeno de fertilización FA-1 [27]. Un estudio sobre el receptor de glicina del espermatozoide (GlyR) ha determinado que tiene la habilidad de unirse a la ZP3 humana recombinante y que ambas moléculas participan durante la reacción acrosomal inducida por la ZP [28], pero para la mayoría las moléculas espermáticas analizadas se desconoce su contraparte en la superficie de la ZP.

De todo esto se concluye que la investigación sobre los mecanismos que regulan la interacción espermatozoide-ZP en humanos ha avanzado poco, y sin embargo sus posibles implicaciones para comprender las etapas tempranas de la fertilización son innumerables, conocimiento que además es esencial para el desarrollo de metodología diagnóstica para el hombre infértil así como para la implementación de tratamientos más apropiados para asistirlo.

Métodos para el diagnóstico de infertilidad masculina derivada de disfunciones en el espermatozoide para reconocer la ZP

En las clínicas de reproducción asistida, la técnica de fertilización in vitro (FIV) suele ser la primera opción de tratamiento en los casos de infertilidad idiopática, pero si la muestra de semen empleada no cuenta con suficientes espermatozoides capaces de atravesar la ZP para alcanzar el ovocito sus posibilidades de éxito son prácticamente nulas. En estos casos, las parejas tendrían mayores posibilidades de éxito si fueran tratadas mediante ICSI, lo cual además les evitaría mayores trastornos psicológicos derivados del sometimiento a repetidos ciclos fallidos de FIV. Por otra parte, hay que considerar que estas técnicas son generalmente costosas y la correcta canalización hacia una técnica de reproducción asistida u otra repercutiría en beneficios económicos tangibles para los pacientes. Por lo tanto, y en vista de que las disfunciones espermáticas que limitan su capacidad de reconocer la ZP son frecuentes en hombres infértiles, las clínicas de reproducción asistida requieren de una prueba que les permita diagnosticar esta patología de una forma sencilla y confiable.

Hasta ahora, la metodología que se ha empleado más comúnmente para estudiar la capacidad de una muestra de semen de unirse a la ZP y diagnosticar defectos en este proceso ha sido el ensayo de hemizona, donde a partir de un ovocito se recupera la ZP y se divide en dos mitades (hemizonas) para incubar una con una muestra de semen problema y la otra con una muestra de semen de fertilidad probada (control), con el objeto de tener una medida relativa de la habilidad de los espermatozoides problema de unirse a la ZP [29]. Este ensayo ha sido de gran utilidad en innumerables estudios, pero ha caído en desuso debido a la laboriosidad de la técnica y a la limitada disponibilidad de ZP nativa para su realización.

Por esta razón, en los últimos años investigadores en todo el mundo han intentado desarrollar nuevos métodos que permitieran diagnosticar de una manera más sencilla las deficiencias de una muestra de semen para interactuar con la ZP, evaluando para ello alguna de los eventos necesarios para la culminación de esta etapa de la fertilización (unión, reacción acrosomal o penetración de la ZP) o varias de ellas al mismo tiempo. Cabe destacar algunas de las técnicas desarrolladas con el objeto de obtener el máximo aprovechamiento de las ZP nativas disponibles como la prueba de inducción de la reacción acrosomal con ZP solubilizada (ZIAR, por sus siglas en inglés) [30], en la que se puede emplear hasta un cuarto de ZP por muestra pero aún requiere del uso de un micromanipulador y destrezas técnicas sofisticadas. Sin embargo, como ya se mencionó, todos los ensayos que requieren de la obtención ZP nativa tienen el inconveniente del limitado acceso a este recurso. Además, la idoneidad del uso de ZP nativa en ensayos de unión de espermatozoides es motivo de controversia, ya que generalmente se obtienen a partir de ovocitos inmaduros o embriones que no se desarrollan adecuadamente luego de ensayos de fertilización in vitro (FIV) y se ha descrito que existen diferencias entre las proteínas de la ZP provenientes de estas dos fuentes [31]. Antes de usar este material, no es posible hacer un control de calidad para determinar si las ZP son defectuosas y por ende responsables del fracaso en los ensayos de unión. Todo lo anterior ha impedido que este tipo de pruebas se instauraran como ensayos de rutina clínica y por consiguiente los casos de infertilidad ocasionados por problemas de reconocimiento entre la ZP y el espermatozoide aún hoy contribuyen al abultado grupo de parejas infértiles sin diagnóstico.

Por esta razón, en la actualidad las investigaciones se inclinan más hacia el empleo de proteínas recombinantes de la ZP como sondas para estudiar la responsividad de los espermatozoides a las mismas. La principal ventaja de emplear proteínas ZP recombinantes es la posibilidad de obtener grandes cantidades de proteína, del orden de los miligramos lo que equivale a extraer ZP a partir de 200,000 ovocitos. Sin embargo, es imprescindible determinar la bioactividad de las proteínas recombinantes sobre espermatozoides de hombres fértiles, ya que los diferentes sistemas de expresión existentes dan lugar a proteínas con diferencias sutiles pero que pueden ser cruciales para la función que deben cumplir.

Para evaluar su actividad sobre las diferentes etapas de la interacción espermatozoide-ZP se han empleado diversos abordajes experimentales, llevando a cabo incubaciones en fase sólida o líquida y detectando la respuesta espermática mediante la evaluación directa o indirecta de los efectos de estas proteínas sobre el espermatozoide. Por ejemplo, distintos estudios han utilizado la ZP3 humana expresada en células de ovario de hámster chino (CHO) para evaluar su efecto sobre la reacción acrosomal en fase líquida, encontrando que es capaz de inducir la reacción acrosomal en espermatozoides capacitados de manera equivalente al ensayo de ZIAR [32]. Si bien el peso molecular de la ZP3 expresada en estas células es inferior al observado en la proteína nativa a causa de diferencias en el patrón de glicosilación, se ha demostrado que esas discrepancias no influyen en la capacidad del reconocimiento de esta molécula por parte de la superficie del espermatozoide [21].

Sin embargo, el deseo de desarrollar pruebas diagnósticas que sean rápidas, confiables y de bajo costo están llevando a los científicos a emplear otras aproximaciones. Por ejemplo, se han empleado sistemas de transcripción y traducción simultánea sobre perlas de agarosa para sintetizar ZP3 humana y usarlas en ensayos de unión de espermatozoides [33], lo que sugiere que es posible el desarrollo de un método diagnóstico en fase sólida para evaluar la capacidad fertilizante de una muestra de semen basados en su habilidad para unirse a proteínas de la ZP. Los ensayos de unión en fase sólida representan un sistema prometedor para la evaluación de la capacidad de unión de espermatozoides a proteínas recombinantes de la ZP, ya que rápidos, sencillos y permiten asociar un marcador al complejo espermatozoide-ZP, que en última instancia podría utilizarse para establecer el rango de valores de unión característicos de la población masculina fértil.

Perspectivas y Conclusiones

El estudio de la interacción entre el espermatozoide y la zona pelúcida ha sido motivo de estudio desde hace algunos años, debido principalmente al papel fundamental de este evento para que el proceso de fertilización sea exitoso. Sin embargo, el conocimiento de los sucesos que ocurren en esta etapa de la unión de gametos en el humano es escaso, debido a la dificultad para obtener suficiente ZP nativas para su estudio.

Estudiar e identificar las moléculas involucradas en el reconocimiento entre la ZP y el espermatozoide en humanos repercutiría en un mejor conocimiento del fenómeno de la fertilización, cuyo valor desde un enfoque básico es indiscutible. Pero además, estos estudios pueden abrir la puerta para el diagnóstico y tratamiento de alteraciones que afectan el proceso reproductivo en el humano que en la actualidad se desconocen.

Gracias al uso de proteínas ZP humanas recombinantes que pueden ser producidas en grandes cantidades, ahora es posible hacer estudios exhaustivos sobre esta estructura y su función en el reconocimiento de gametos, además de que pueden ser utilizadas para la identificación de los receptores espermáticos correspondientes, información que podría ser de provecho tanto para la comprensión y diagnóstico de algunas patologías reproductivas como para el desarrollo de nuevas aproximaciones en el desarrollo de anticonceptivos. El grado y tipo de glicosilación que se produce en las proteínas recombinantes difiere según el tipo celular utilizado para su expresión, razón por la cual es esencial la selección de un sistema adecuado, caracterizar los productos de expresión y determinar la actividad biológica de las proteínas obtenidas, tras lo cual se puede dar luz verde a su uso para el diseño y estandarización de pruebas diagnósticas.

Desarrollar metodología que permita estudiar la unión de espermatozoides a proteínas recombinantes de la ZP permitiría tener una medida del reconocimiento de los espermatozoides por diferentes proteínas, permitiendo así asistir a un sector de la población masculina que sufre de infertilidad y que actualmente no es diagnosticada ni tratada adecuadamente.

Referencias:

- 1.- Turek PJ. Practical approaches to the diagnosis and management of male infertility. *Nat Clin Pract Urol* 2005; 2: 226-238.
- 2.- Pasqualotto FF, Lucon AM, Sobreiro BP, Pasqualotto EB, Arap S. Effects of medical therapy, alcohol, smoking, and endocrine disruptors on male infertility. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004; 59: 375-382.
- 3.- Barratt CL, Publicover SJ. Interaction between sperm and zona pellucida in male fertility. *Lancet* 2001; 358: 1660-1662.
- 4.- Liu DY, Baker HW. Evaluation and assessment of semen for IVF/ICSI. *Asian J Androl* 2002; 4: 281-285.
- 5.- Liu de Y, Baker HW. High frequency of defective sperm-zona pellucida interaction in oligozoospermic infertile men. *Hum Reprod* 2004; 19: 228-233.

- 6.- Liu DY, Baker HW. Defective sperm-zona pellucida interaction: a major cause of failure of fertilization in clinical in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000; 15: 702-708.
- 7.- Liu DY, Garrett C, Baker HW. Low proportions of sperm can bind to the zona pellucida of human oocytes. *Hum Reprod* 2003; 18: 2382-2389.
- 8.- Bleil JD, Wassarman PM. Sperm-egg interactions in the mouse: sequence of events and induction of the acrosome reaction by a zona pellucida glycoprotein. *Dev Biol* 1983; 95: 317-324.
- 9.- Saling PM, Sowinski J, Storey BT. An ultrastructural study of epididymal mouse spermatozoa binding to zonae pellucidae in vitro: sequential relationship to the acrosome reaction. *J Exp Zool* 1979; 209: 229-238.
- 10.- Lefievre L, Conner SJ, Salpekar A, Olufowobi O, Ashton P, Pavlovic B, Lenton W, Afnan M, Brewis IA, Monk M, Hughes DC, Barratt CL. Four zona pellucida glycoproteins are expressed in the human. *Hum Reprod* 2004; 19: 1580-1586.
- 11.- Conner SJ, Lefievre L, Hughes DC, Barratt CL. Cracking the egg: increased complexity in the zona pellucida. *Hum Reprod* 2005; 20: 1148-1152.
- 12.- Bleil JD, Wassarman PM. Galactose at the nonreducing terminus of O-linked oligosaccharides of mouse egg zona pellucida glycoprotein ZP3 is essential for the glycoprotein's sperm receptor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 6778-6782.
- 13.- Miller DJ, Macek MB, Shur BD. Complementarity between sperm surface beta-1,4-galactosyltransferase and egg-coat ZP3 mediates sperm-egg binding. *Nature* 1992; 357: 589-593.
- 14.- Thall AD, Maly P, Lowe JB. Oocyte Gal alpha 1,3Gal epitopes implicated in sperm adhesion to the zona pellucida glycoprotein ZP3 are not required for fertilization in the mouse. *J Biol Chem* 1995; 270: 21437-21440.
- 15.- Lu Q, Shur BD. Sperm from beta 1,4-galactosyltransferase-null mice are refractory to ZP3-induced acrosome reactions and penetrate the zona pellucida poorly. *Development* 1997; 124: 4121-4131.
- 16.- Gahlay GK, Srivastava N, Govind CK, Gupta SK. Primate recombinant zona pellucida proteins expressed in *Escherichia coli* bind to spermatozoa. *J Reprod Immunol* 2002; 53: 67-77.
- 17.- Rankin T, Talbot P, Lee E, Dean J. Abnormal zonae pellucidae in mice lacking ZP1 result in early embryonic loss. *Development* 1999; 126: 3847-3855.
- 18.- Bleil JD, Wassarman PM. Structure and function of the zona pellucida; identification and characterization of the proteins of the mouse oocyte's zona pellucida. *Dev Biol* 1980; 76: 185-202.
- 19.- Prasad SV, Wilkins B, Skinner SM, Dunbar BS. Evaluating zona pellucida structure and function using antibodies to rabbit 55 kDa ZP protein expressed in baculovirus expression system. *Mol Reprod Dev* 1996; 43: 519-529.
- 20.- Yurewicz EC, Sacco AG, Gupta SK, Xu N, Gage DA. Hetero-oligomerization-dependent binding of pig oocyte zona pellucida glycoproteins ZPB and ZPC to boar sperm membrane vesicles. *J Biol Chem* 1998; 273: 7488-7494.
- 21.- Van Duin M, Polman JE, De Breet IT, van Ginneken K, Bunschoten H, Grootenhuis A, Brindle J, Aitken RJ. Recombinant human zona pellucida protein ZP3 produced by chinese hamster ovary cells induces the human sperm acrosome reaction and promotes sperm-egg fusion. *Biol Reprod* 1994; 51: 607-617.
- 22.- Caballero-Campo P, Chirinos M, Fan XJ, Gonzalez-Gonzalez ME, Galicia-Chavarria M, Larrea F, Gerton GL. Biological Effects of Recombinant Human Zona Pellucida Proteins on Sperm Function. *Biol Reprod* 2006; (in press).
- 23.- Chakravarty S, Suraj K, Gupta SK. Baculovirus-expressed recombinant human zona pellucida glycoprotein-B induces acrosomal exocytosis in capacitated spermatozoa in addition to zona pellucida glycoprotein-C. *Mol Hum Reprod* 2005; 11: 365-372.
- 24.- Tsubamoto H, Hasegawa A, Nakata Y, Naito S, Yamasaki N, Koyama K. Expression of recombinant human zona pellucida protein 2 and its binding capacity to spermatozoa. *Biol Reprod* 1999; 61: 1649-1654.
- 25.- Lasserre A, Gonzalez-Echeverria F, Moules C, Tezon JG, Miranda PV, Vazquez-Levin MH. Identification of human sperm proteins involved in the interaction with homologous zona pellucida. *Fertil Steril* 2003; 79 Suppl 3: 1606-1615.
- 26.- Mandal A, Klotz KL, Shetty J, Jayes FL, Wolkowicz MJ, Bolling LC, Coonrod SA, Black MB, Diekman AB, Haystead TA, Flickinger CJ, Herr JC. SLLP1, A Unique, Intra-acrosomal, Non-bacteriolytic, c Lysozyme-Like Protein of Human Spermatozoa. *Biol Reprod* 2003; 68: 1525-1537.
- 27.- Kadam AL, Fateh M, Naz RK. Fertilization antigen (FA-1) completely blocks human sperm binding to human zona pellucida: FA-1 antigen may be a sperm receptor for zona pellucida in humans. *J Reprod Immunol* 1995; 29: 19-30.
- 28.- Bray C, Son JH, Kumar P, Harris JD, Meizel S. A role for the human sperm glycine receptor/Cl(-) channel in the acrosome reaction initiated by recombinant ZP3. *Biol Reprod* 2002; 66: 91-97.
- 29.- Burkman LJ, Coddington CC, Franken DR, Krugen TF, Rosenwaks Z, Hogen GD. The hemizona assay (HZA): development of a diagnostic test for the binding of human spermatozoa to the human hemizona pellucida to predict fertilization potential. *Fertil Steril* 1988; 49: 688-697.
- 30.- Franken DR, Bastiaan HS, Oehninger SC. Physiological induction of the acrosome reaction in human sperm: validation of a microassay using minimal volumes of solubilized, homologous zona pellucida. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 156-161.
- 31.- Bercegeay S, Jean M, Lucas H, Barriere P. Composition of human zona pellucida as revealed by SDS-PAGE after silver staining. *Mol Reprod Dev* 1995; 41: 355-359.
- 32.- Brewis IA, Clayton R, Barratt CL, Hornby DP, Moore HD. Recombinant human zona pellucida glycoprotein 3 induces calcium influx and acrosome reaction in human spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 583-589.
- 33.- Whitmarsh AJ, Woolnough MJ, Moore HD, Hornby DP, Barratt CL. Biological activity of recombinant human ZP3 produced in vitro: potential for a sperm function test. *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 911-919.

"Und so weiter..."

** Dr. Horacio Chivacuán Martínez*

La Primera Voz Cantante Desde el Pasado

Cualquier amante de la ópera con alguna información contestaría si se le preguntara quién fue el primer cantante grabado en términos de fecha de nacimiento, que el barítono Antonio Cotogni (nacido en 1831), pero alguien con más información sabría de Jean - Baptiste Fauré (nac. 1830) que grabó "Viens Lénore..." de la versión francesa de La Favorita de Donizetti. Sin embargo, estos notables cantantes no fueron los primeros realmente... Hay una historia fascinante casi detectivesca en la búsqueda de la voz cantada y grabada más antigua. El título le corresponde al barítono-bajo Peter Schram (1819-1895), cantante-actor danés que es poco conocido fuera de Dinamarca pero hizo una histórica grabación en un cilindro de cera Edison alrededor de 1889-1890, tal vez inmediatamente después de su despedida como cantante, aunque siguió actuando hasta poco antes de su muerte. Había iniciado su carrera a los 13 años en una obra de teatro haciendo un pequeño papel, pero al descubrirse su talento para el canto recibió lecciones nada menos que de Manuel García Jr., hijo de Manuel Vicente del Popolo García, el primer Conde Almaviva en el estreno del Barbero de Sevilla (elegido por Rossini mismo), que era no solamente cantante, compositor, empresario, si no el padre de tres talentosísimos hijos: Manuel García Jr. (que sería cantante pero sobre todo maestro de toda una generación de cantantes), María Felicitas García Malibrán de Berrito (hermosa y con una de las voces más espléndidas de la historia que murió prematuramente a la edad de 28 años) y Pauline Viardot García (cantante celebrada y maestra de la siguiente generación de cantantes. Manuel García Sr. tuvo la suerte de estrenar en el continente americano Don Giovanni y encontró (manes de Mozart) por casualidad a Lorenzo da Ponte el libretista de la ópera que se ganaba la vida como profesor de italiano en una universidad.

¿Porque es importante la conexión Mozart-da Ponte-García sr.-García jr.? Porque en la grabación que afortunadamente existe de Schram se pueden escuchar algunos detalles interpretativos que no se practican actualmente pero con seguridad se acercan más al Don Giovanni original.

Un cantante más conocido Julius Stockhausen, amigo de Brahms y maestro de muchos cantantes distinguidos de principios del siglo XX también hizo algunas grabaciones en la última década del siglo XIX pero desgraciadamente desaparecieron y aunque alguien las descubriera eso no afectaría el lugar de Peter Schram en la historia porque Stockhausen era siete años más joven.

Agradecimientos especiales al Sr. Henrik Engelbrecht del Teatro Real de Dinamarca por su amable ampliación de la información disponible sobre el tema.

** Anestesiólogo, Beneficencia Española de Tampico.*

** Dr. Horacio Chivacuán Martínez*



Antonio Cotogni



Jean-Baptiste Fauré



Manuel García Sit Jes
(1805-1906)

** Anestesiólogo, Beneficencia Española de Tampico.*