

REVISTA MEXICANA DE MASTOLOGÍA

Vol. 11, Número 1, Enero - Abril 2021

Perseverancia y continuidad de la
Revista Mexicana de Mastología

Coronavirus de tipo 2 causante del
síndrome respiratorio agudo severo,
un virus que llegó para quedarse

La glucoproteína *spike*

Enfermedad por modelantes asociado a
cáncer de mama



www.mastologia.org.mx



Editor en Jefe

Dr. David Eduardo Muñoz González
Ginecólogo Oncólogo

Co-Editor en Jefe

Dr. Jesús Miguel Lázaro León
*Departamento de Oncología
Centro Médico ABC*

Consejo Editorial

Ginecología Oncológica

Ana Cristina Arteaga Gómez
Instituto Nacional de Cancerología

Oncología Médica

Alberto Alvarado Miranda
Instituto Nacional de Cancerología

Cirujano Oncólogo

Dr. Rafael Vázquez Romo
INCan

Cirugía Oncológica

María Teresa Ramírez Ugalde
Instituto Nacional de Cancerología

Genética Oncológica

Silvia Vidal Millán
Instituto Nacional de Cancerología

Patología Oncológica Médica

Verónica Bautista Piña
FUCAM AC

Radio Oncología

María Adela Poitevin Chacón
Médica Sur

Comité Editorial

Isabelle Aloi-Timeus Salvato
Fundación Salvati, AC

Raquel Gerson Cwilich
Centro Médico ABC

Carlos Daniel Robles Vidal
Instituto Nacional de Cancerología

Paula Anel Cabrera Galeana
Instituto Nacional de Cancerología

Juan Enrique Bargallo Rocha
Instituto Nacional de Cancerología

Rosa María Álvarez
Instituto Nacional de Cancerología

Patricia Cortés Esteban
*Centro Médico Nacional 20 de
Noviembre ISSSTE*

Enrique Soto Pérez De Celis
Instituto Nacional de Nutrición SZ

Carlos Alberto Domínguez Reyes
FUCAM AC

Hugo Domínguez Malagón
Instituto Nacional de Cancerología

Alberto Alvarado Miranda
Instituto Nacional de Cancerología

Antonio Maffuz Aziz
Centro Médico ABC

Erika Ruiz García
Instituto Nacional de Cancerología

Claudia Arce Salinas
Instituto Nacional de Cancerología

Juan W Zinser Sierra
Instituto Nacional de Cancerología

La Revista Mexicana de Mastología es el Órgano Oficial de la Asociación Mexicana de Mastología, AC. Publicación cuatrimestral. Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción parcial o total de este número podrá hacerse siempre que se cite a la Revista y su autor como fuente. Toda correspondencia debe dirigirse al editor de la revista a: Amsterdam 124, Despacho 102, Col. Hipódromo Condesa, Deleg. Cuauhtémoc, 06170, Ciudad de México. Editor responsable: Dr. David Eduardo Muñoz González. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No 04-2014-031413213400-102. ISSN No 1870-2821. Certificado de Licitud de Título y de Contenido (en trámite).

La Revista Mexicana de Mastología ha sido registrada en bibliotecas e índices electrónicos en internet:

LATINDEX, Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal, <http://www.latindex.org/>

Biblioteca del Instituto de Biotecnología de la UNAM, <http://www.biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>

Medigraphic, <http://www.medigraphic.org.mx>

Google Académico, <http://scholar.google.com.mx>

Arte, diseño, composición tipográfica, pre prensa, impresión y acabado por Graphimedic, SA de CV. Tels. 55 8589-8527 al 32. E-mail: emyc@medigraphic.com
Impreso en México.



Presidente

Dr. Víctor Manuel Pérez Sánchez

Vicepresidente

Dra. Isabel Alvarado Cabrero

Secretario

Dra. Eva Ruvalcaba Limón

Tesorero

Dr. David Eduardo Muñoz González

1er. Vocal

Dra. Ana Elena Martín Aguilar

2do. Vocal

Dra. Rocío Crystal Grajales Álvarez

3er. Vocal

Dra. Nereida Esparza Arias

Comisión de Honor y Justicia

Dra. Ma. Adela Poitevin Chacón
Dr. Sinuhé Barroso Bravo
Dr. Enrique Bargalló Rocha

Comisión de Cirugía Oncológica

Dra. Nereida Esparza Arias
Dr. Carlos Robles Vidal
Dr. Antonio Maffuz Aziz
Dr. Rafael Vázquez Romo
Dra. Ma. Teresa Ramírez Ugalde

Comisión de Epidemiología

Dr. Alejandro Mohar Betancourt

Comisión de Genética

Dra. Silvia Vidal Millán

Comisión de Biología Molecular

Dr. Ismael Vásquez Moctezuma

Comisión de Oncología Médica

Dra. Claudia Arce Salinas
Dr. Fernando Lara Medina
Dr. Miguel Lázaro León
Dra. Cynthia Villarreal Garza
Dra. Paula Cabrera Galeana
Dr. Jaime de la Garza Salazar
Dr. Juan Zinser Sierra
Dr. Alberto Alvarado Miranda

Comisión de Patología

Dra. Verónica Bautista Piña

Dra. Mercedes Hernández González

Dr. Héctor Santiago Payán
Dra. Fanny Porras Reyes
Dr. Gerónimo Tavares Macías
Dr. Aldo Alcaraz Wong
Dra. Gabriela Gómez Macías
Dra. Graciela Velázquez Delgado
Dra. Tania Álvarez Domínguez
Dra. Yolanda Ortiz Mancisidor
Dr. Pedro Fonz Enríquez

Citopatología

Dra. Mónica Serrano Arévalo
Dra. Lidia Villegas González
Dra. Lorena Flores Hernández

Comisión de Radiología y Ultrasonido

Dra. Yolanda Villaseñor Navarro
Dra. Lesvia Aguilar Cortázar
Dra. Ma. del Carmen Lara Tamburrino
Dra. Patricia Pérez Badillo

Comisión de Radio Oncología

Dra. Ma. Adela Poitevin Chacón
Dra. Christian Flores Balcázar
Dr. Gabriel Santiago Concha
Dr. Jesús Zamora Moreno-Varaona

Comisión de Rehabilitación y Linfedema

Dra. Verónica Cedillo Compeán

Comisión de Psicología

Psic. Lizette Gálvez Hernández

Comisión de Ginecología Oncológica

Dr. Eduardo Barragán Curiel
Dra. Cristina Arteaga Gómez
Dr. Armen Stankov Dragan

Comité de Excelencia en Gestión Oncológica

Mtra. Edith Aguilar Monroy

Comisión de Prevención de Cáncer de Mama

Dr. Rolando Flores Lázaro

Grupos de Apoyo

Sra. María del Carmen Forgach Marcor
Sra. Guadalupe Mayorga Malabehar
Lic. Enrique Contreras Barrón

Representante con los estados

Dr. Jesús Cárdenas Sánchez

Enfermería Oncológica

Enf. Sofía Cruz Romero
L.E.O María Citlaly Cruz Porras

Arte y Cultura

Mtro. Miguel Díaz Carballo
Dra. Patricia Pérez Badillo

Acción Social

Dra. Ariadna Rechy Rivera
Sra. Guadalupe Mayorga Malabehar



CONTENIDO

Editorial

Perseverancia y continuidad de la *Revista Mexicana de Mastología*

Víctor Manuel Pérez Sánchez

5

Trabajos de revisión

Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, un virus que llegó para quedarse

Eliud Salvador Aguilar Barrera,

Raquel Gómez Pliego,

Judith Espinosa Raya,

José Correa Basurto,

Jazmín García Machorro

9

La glucoproteína *spike*

Ismael Vásquez Moctezuma

18

Caso clínico

Enfermedad por modelantes asociado a cáncer de mama

Jocelyn Pumares Campos,

Luis Antonio Estrada Salazar,

Ángela Hernández Rubio,

Xicotécatl Jiménez Villanueva

22



CONTENTS

Editorial

*Perseverance and continuity of the
Mexican Journal of Mastology*

Víctor Manuel Pérez Sánchez

5

Review

*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2,
a virus that is here to stay*

Eliud Salvador Aguilar Barrera,

Raquel Gómez Pliego,

Judith Espinosa Raya,

José Correa Basurto,

Jazmín García Machorro

9

Spike glycoprotein

Ismael Vásquez Moctezuma

18

Clinical case

Modeling disease associated with breast cancer

Jocelyn Pumares Campos,

Luis Antonio Estrada Salazar,

Ángela Hernández Rubio,

Xicoténcatl Jiménez Villanueva

22



Perseverancia y continuidad de la *Revista Mexicana de Mastología*

Perseverance and continuity of the Mexican Journal of Mastology

Víctor Manuel Pérez Sánchez*

* Presidente de la
Asociación Mexicana
de Mastología
2019-2021. México.

Sólo se fracasa cuando se deja de intentar.
Abraham Lincoln

*La perseverancia no es una carrera larga,
son muchas carreras cortas una tras otra.*
Walter Elliot

Hace tres décadas, el sueño de cualquier editor era que la publicación de su revista llegase a la mayor cantidad posible de lectores en el mundo. Aunque con muchas limitaciones en su alcance mundial, sólo poco más de un centenar de revistas médicas podía presumir de haber logrado ese objetivo. En México, las revistas biomédicas tenían, en general, tirios de mil a cinco mil ejemplares, unas cuantas publicaban entre 10 mil y 20 mil, y muy pocas (menos de cinco) tenían tirajes de hasta 40 mil ejemplares; y ninguna tenía una distribución internacional significativa. Las restricciones estaban dadas por el costo de edición (papel, tiro, encuadernado) y, sobre todo, por el prohibitivo costo de la distribución postal. Pero la aparición de la Internet y la edición de revistas electrónicas terminó con esa enorme restricción. Ahora, el sueño de aquellos editores está al alcance: la publicación electrónica en línea hace posible que la publicación de sus escritos esté disponible para millones de usuarios de la red mundial. Ése es el gigantesco potencial de una revista publicada en la red.

EL MILAGRO DE LA ESCRITURA

Hace cinco mil años, de la humilde arcilla del Éufrates, nació el invento más extraordinario de todos los tiempos: la escritura. Ningún otro ha beneficiado tanto a la humanidad, ningún otro ha posibilitado tanto la evolución social del ser humano. Desde aquellas primigenias tablillas de barro, el hombre ha burlado la barrera del tiempo y le ha hablado con voz propia a la humanidad de otras épocas. La invención de la escritura no sólo hizo historia, sino que la inició. Del hombre de la prehistoria nos habla a medias, únicamente podemos suponer la forma en que vivía; del de la historia, sabemos cómo amaba y cómo odiaba, sobre sus anhelos y frustraciones, sobre sus alegrías y tristezas, cómo nacía y cómo moría. Sabemos todo eso porque poseía un instrumento que le dio voz propia para hablarle al futuro, el lenguaje escrito.

Habrían de transcurrir otros mil años para que aquellas primeras representaciones pictográficas dieran paso a las silábicas. Fue también en las tierras de Mesopotamia, entre los babilonios, donde se logró este gran avance. Se requirió de 500 años más para que la escritura diera otro gran paso en su evolución. Esta vez fue un pueblo semita del grupo de los cananeos, los ugaritas, quien aportó el gran adelanto: el desarrollo de un alfabeto. Cien

Correspondencia:
Víctor Manuel Pérez
Sánchez
E-mail: manuels98@
gmail.com



Citar como: Pérez SVM. Perseverancia y continuidad de la *Revista Mexicana de Mastología*. Rev Mex Mastol. 2021; 11 (1): 5-8. <https://dx.doi.org/10.35366/99279>



años después, otra nación cananea, los fenicios, mejoraron y simplificaron la escritura alfabética y la difundieron por todo el Cercano Oriente y por toda la Costa del Mediterráneo. Otros 100 años más tarde, hace unos 2,800 años, los griegos tomaron para sí el preciado invento y lo transformaron a su fonética, agregando las vocales al alfabeto. Con el desarrollo de un lenguaje escrito en el que un sonido fundamental del lenguaje hablado está representado por un símbolo, por un carácter alfabético, el milagro de la escritura había dado uno de sus mayores pasos: simplificarse y hacerse comprensible para un enorme número de personas.

Fenicios y griegos dieron al mundo una veintena de caracteres, cuyas posibilidades de combinación son infinitas. Dichas combinaciones permitieron a la humanidad recopilar como nunca antes sus más complejos o simples pensamientos y legarlos a la posteridad. Para lograr este gran paso, desde aquellas primigenias tablillas sumerias de barro hasta el alfabeto griego (del cual derivan todos los sistemas de escritura occidentales de la actualidad), se requirieron más de 1,500 años y serían necesarios dos mil más para el siguiente gran logro. Uno casi tan grande como la misma invención de la escritura y tan grande como el desarrollo de la escritura alfabética: la imprenta.

La escritura inicial era ideográfica, conformada por miles de símbolos, estaba sólo al alcance de unos pocos profesionales versados en ella: los escribas. Las representaciones silábicas pusieron la escritura para cientos de personas. El alfabeto fenicio y luego el griego abrieron la puerta de la transmisión del conocimiento a un sinnúmero de personas.

Alrededor de 1436, un alemán, Johannes Gutenberg, aportó al mundo uno de los mayores bienes de la humanidad: la imprenta de tipos móviles. Por primera vez en la historia humana las ideas y los pensamientos podían plasmarse una y otra y cientos de veces para llegar al alcance de un sinnúmero de personas. Al fin, la escritura tenía la posibilidad de llegar a las grandes mayorías. Todas las áreas del conocimiento humano, sin excepción alguna, se vieron beneficiadas por este extraordinario invento. Las ciencias, la filosofía, las artes, todo el pensamiento humano se difundiría por el mundo como nunca antes había ocurrido.

La imprenta revolucionó la forma de pensar y abrió las puertas que conducirían hacia el mundo moderno. Gracias a la imprenta y a la enorme difusión del conocimiento que la acompañó, la humanidad vivió una revolución cultural sin precedentes. Antes de la escritura impresa, avanzábamos con pasos lentos que requerían cientos o incluso miles de años; en tan sólo 500 años, el mundo ha vivido muchos más cambios que todos los registrados por la humanidad en los 200,000 mil años que median entre esta invención y el surgimiento del *Homo sapiens*. La escritura requirió de dos mil años para extenderse por el Cercano Oriente y el mundo Mediterráneo. La imprenta sólo necesitó de una veintena de años para igualar la misma hazaña, y de otros tantos para superarla y extenderse por todo el mundo. La imprenta posibilitó el desarrollo de las grandes revoluciones del mundo moderno. A pesar de todo, la escritura y su evolución no han dicho la última palabra...

En las últimas cuatro décadas, el avance tecnológico en telecomunicaciones, computación y microelectrónica ha brindado a la escritura una nueva opción: el que ahora podamos poner un escrito a disposición del mundo entero a través de la red mundial, la Internet. Para bien o para mal, el lenguaje escrito y todas las posibilidades de comunicación humana derivadas de él están inmersas en una nueva revolución. No a la de llegar a miles de seres humanos a través de una edición impresa cuyo límite está dado por los costos de impresión y papel, sino a la de estar disponible para cientos de millones de usuarios de la red mundial.

LA REVISTA MEXICANA DE MASTOLOGÍA EN LÍNEA

La versión electrónica de la *Revista Mexicana de Mastología* ha publicado los siguientes números en línea: de 2006 a 2008 un número por año; en 2014 tres números; de 2015 a 2017 uno por año; en 2018 no se publicó ninguno; en 2019 dos números, pero el último de éstos, para regularizar la revista, correspondió a los números 2 y 3 de 2019. Después de esto, una vez regularizada la revista, en 2020 fueron editados y publicados los tres números del año. En el primer cuatrimestre de este 2021 se edita el presente

Tabla 1: Revista Mexicana de Mastología. Número de visitas y artículos consultados en versión completa (PDF): 2011-2021.

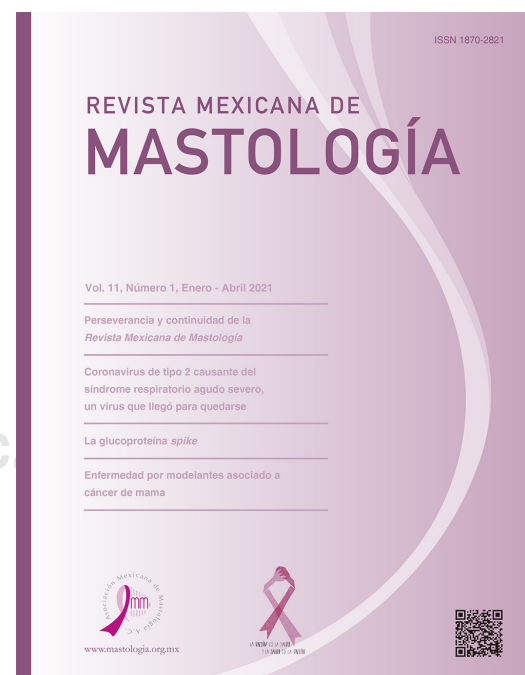
Año	Países	Visitas		Consultas	
		Total	Promedio diario	Total	Promedio diario
2011	40	8,767	24	19,117	52
2012	46	10,476	29	28,162	77
2013	43	13,794	38	30,436	83
2014	39	14,491	40	33,053	91
2015	50	20,334	56	37,330	102
2016	35	23,858	65	34,812	95
2017	39	43,966	111	40,346	110
2018	39	51,952	140	33,663	92
2019	37	72,092	198	43,315	118
2020	59	64,534	177	31,531	86
2021*	48	20,806	220	8,931	94
Total		345,070		340,696	

* Hasta marzo de 2021.

número, correspondiente a enero-abril. Así, después de una azarosa y muy irregular publicación durante los últimos 15 años, la *Revista Mexicana de Mastología* se encuentra sin retraso y con la edición de números en tiempo y forma. Este ha sido un gran logro de la actual Mesa directiva de la Asociación Mexicana de Mastología 2019-2021. Durante esta gestión también se logró que cada artículo incluya DOI (*digital object identifier*) y código QR (del inglés *Quick Response code*, «código de respuesta rápida»), ambos recursos permitirán un acceso más rápido y eficaz a los artículos de la revista. Por otro lado, a partir del presente número, los trabajos publicados aparecerán en texto completo no sólo en formato PDF, sino también en HTML; esto posibilitará que la consulta efectuada a través de celulares, tabletas y computadoras sea más fácil porque, con esta versión XML-HTML, el texto se adapta automáticamente al ancho del dispositivo. Es ahora tiempo de mantener la periodicidad, regularidad y continuidad de la publicación de nuestra revista.

Durante los últimos 10 años, la *Revista Mexicana de Mastología* (en su sitio www.medigraphic.com/revmexmastol) ha recibido más de 345 mil visitantes provenientes de más de 50 países, que en conjunto han

realizado 340 mil descargas de los artículos que conforma el acervo de la revista (Tabla 1). Resulta claro que estas cifras se incrementarían significativamente si logramos publicar un mayor número de trabajos.



La *Revista Mexicana de Mastología* se encuentra en los siguientes índices electrónicos: Medigraphic, Literatura Biomédica; LATINDEX: Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal; Biblioteca del Instituto de Biotecnología UNAM. También se encuentra incluida en Google Académico. Si pretendemos que nuestra revista sea aceptada en otros índices, primero debemos mantener su edición regular (tres números por año) y

aumentar el número de artículos publicados. Debemos mantenerla activa.

En esta era de la comunicación mundial, la Mastología tiene mucho que informar. Robert A. Day puntualiza que una investigación no está terminada, sino hasta que está publicada. Escribamos y publiquemos en nuestra *Revista Mexicana de Mastología*. Contribuyamos a la divulgación del conocimiento, a la educación médica continua y a la construcción del futuro. Mantengamos viva nuestra revista: publiquemos en ella.

www.medigraphic.org.mx



Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, un virus que llegó para quedarse

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, a virus that is here to stay

Eliud Salvador Aguilar Barrera,*[‡] Raquel Gómez Pliego,[§] Judith Espinosa Raya,[¶]
José Correa Basurto,^{||} Jazmín García Machorro[‡]

* Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud Unidad Milpa Alta, Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, Maestro en Ciencias y estudiante de doctorado.

[‡] Laboratorio de Medicina de Conservación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, Doctora en Ciencias.

[§] Departamento de Ciencias Biológicas, Sección de Ciencias de la Salud Humana, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM), Doctora en Ciencias.

[¶] Laboratorio de Neurofarmacología, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Doctora en Ciencias.

^{||} Laboratorio de Diseño y Desarrollo de Nuevos Fármacos e Innovación Biotecnológica, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Doctor en Ciencias.

Correspondencia:
Jazmín García Machorro
E-mail: jgarcia@ipn.mx

Resumen

Los coronavirus son virus que afectan principalmente a los animales y, en diferentes circunstancias, pueden afectar a humanos como sucedió con los virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de oriente medio (MERS). Dichos virus causaron alerta epidemiológica, sin desencadenar una pandemia; debido a que presentan características que los hacen menos eficientes en la infección de humano a humano. Sin embargo, el virus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) además de superar la barrera de especie, ha demostrado ser eficiente en la transmisión de humano a humano, su tiempo de incubación es de cuatro a 14 días y existen casos de personas asintomáticas, lo que permite mayor propagación. Por las características anteriores nos enfrentamos a un virus respiratorio que está provocando una pandemia con un número de muertes mayor a la causada por influenza en 1957 y 1968. La mitigación de la actual pandemia es un reto para la salud pública y las medidas de protección siguen siendo las mismas que las divulgadas en la pandemia de 1918 (antes de los antibióticos y antivirales). El presente trabajo describe los antecedentes del origen y características del SARS-CoV-2, un virus que llegó para quedarse.

Palabras clave: Coronavirus, origen, evolución, mutación, SARS-CoV-2, COVID-19.

ABSTRACT

Coronaviruses are viruses that mainly affect animals; in different circumstances they can affect humans, as did the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and the Middle East Respiratory Syndrome (MERS) viruses. These viruses caused an epidemiological alert, without triggering a pandemic; because they have characteristics that make them less efficient in human-to-human infection. However, the Severe Acute Respiratory Syndrome virus 2 (SARS-CoV-2), in addition to overcoming the species barrier, has proven to be efficient in human-to-human transmission, its incubation time is four to 14 days, and some people are asymptomatic, allowing further spread. Due to the previous characteristics, the SARS-CoV-2 is causing a pandemic with a number of deaths greater than that caused by influenza in 1957 and 1968. Mitigating the current pandemic is a challenge for public health and the protection measures remain the same as those disclosed in the 1918 pandemic (before antibiotics and antivirals). This work describes the background of the origin and characteristics of SARS-CoV-2, a virus that is here to stay.

Keywords: Coronavirus, origin, evolution, mutation, SARS-CoV-2, COVID-19.



Citar como: Aguilar BES, Gómez PR, Espinosa RJ, Correa BJ, García MJ. Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, un virus que llegó para quedarse. Rev Mex Mastol. 2021; 11 (1): 9-17. <https://dx.doi.org/10.35366/99275>



INTRODUCCIÓN

Los coronavirus (CoVs) circulan principalmente entre animales, pero han evolucionado y pueden infectar a los humanos, por lo que su transmisión se considera zoonótica. En humanos pueden causar desde un resfriado común hasta una enfermedad grave y la muerte. Los CoVs son virus envueltos y se han clasificado en el grupo IV de Baltimore, de acuerdo a las características del genoma de RNA de cadena sencilla de polaridad positiva, de 26 a 32 kilobases de longitud. Se han agrupado en una familia denominada Coronaviridae, y subfamilia coronaviridae, orden nidovirus.¹ La subfamilia, a su vez, se divide en cuatro géneros: Alphacoronavirus (α CoVs), Betacoronavirus (β CoVs), Gammacoronavirus (γ CoVs) y Deltacoronavirus (δ CoVs). Los α CoVs y β CoVs afectan principalmente a murciélagos y roedores; los γ CoVs y δ CoVs afectan a aves. Hasta diciembre 2020 se han descrito siete CoVs con capacidad de infectar a humanos, también conocidos como coronavirus humanos (HCoV): HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2; en la [Tabla 1](#) se puede apreciar la clasificación en género y linaje.

GÉNERO α CoVs CON CAPACIDAD DE INFECTAR A HUMANOS

HCoV-229E o 229E

La cepa 229E fue aislada en 1966, en conjunto con otros virus de muestras del tracto respiratorio humano de pacientes con resfriado común. Se aislaron en células de riñón y células WI38 (fibroblastos de pulmón humano), y se concluyó que no estaban relacionados antigénicamente con los myxovirus.² Fue hasta el año 2012 cuando se reportó la primer secuencia del genoma completo del virus 229E.³ Los datos clínicos de la infección incluyen malestar general, cefalea, secreción nasal, estornudos y dolor de garganta.⁴ Una pequeña porción de pacientes (10-20%) presentará fiebre y tos. Por lo anterior, es clínicamente indistinguible de las infecciones de vías respiratorias causadas por otros patógenos, como el rinovirus y la influenza A;⁵ al igual que estos virus, su localización y distribución es a nivel mundial.⁶

HCoV-NL63 o NL63

Este virus se aisló a finales del 2004 en los Países Bajos, de un niño de siete meses con bronquiolitis, coriza, conjuntivitis y fiebre.⁷ De manera

Tabla 1: Clasificación de los coronavirus por género y linaje.

Género	Hospedero natural	Cepas con afectación a humanos
α CoVs	Murciélagos y roedores	HCoV-229E (1966) HCoV-NL63 (2004)
β CoVs	Murciélagos y roedores	Linaje A HCoV-OC43 (1967) HCoV-HKU1 (2005)
		Linaje B SARS-CoV (2002) SARS-CoV-2 (2019)
		Linaje C MERS-CoV (2012)
		Linaje D No se ha detectado en humanos
γ CoVs	Aves	No se ha detectado en humanos
δ CoVs	Aves	No se ha detectado en humanos

Se muestran los cuatro géneros descritos, el principal hospedero animal o también conocido como hospedero natural y las cepas que han afectado a humanos, en paréntesis el año de aparición.

CoVs = coronavirus, HCoV = coronavirus humanos, SARS-CoV = *severe acute respiratory syndrome coronavirus*, SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, MERS-CoV = *Middle East respiratory syndrome coronavirus*.

independiente, en el mismo país, se describió el aislamiento del mismo virus de una muestra nasal de un niño de ocho meses con diagnóstico de neumonía.⁸ En el año 2005, NL63 también fue detectado en New Haven (Estados Unidos), en aproximadamente de 79 a 895 niños.⁹ A la fecha se considera un virus de distribución mundial, y se estima que representa el 4.7% de las infecciones respiratorias, principalmente en niños pequeños, ancianos y pacientes inmunodeprimidos.⁷ Las infecciones por NL63 suelen provocar una enfermedad respiratoria leve similar al resfriado común, caracterizado por tos, rinorrea, taquipnea, fiebre e hipoxia que finalmente se autolimitan.¹⁰ Adicionalmente, se ha reportado laringitis obstructiva, también conocida como crup.¹¹

GÉNERO β CoV_s CON CAPACIDAD DE INFECTAR A HUMANOS

HCoV-OC43 también nombrado OC43 (linaje A)

Con el antecedente del aislamiento de la cepa 229E en 1966, los investigadores continuaron con el estudio de los agentes patógenos que causan infección de vías respiratorias; para esa fecha estimaron que del 20 al 35% de los patógenos eran virus. En 1967 aislaron la cepa OC43 de lavados nasofaríngeos, el cultivo lo realizaron en tejido de órganos traqueales embrionados ya que no pudieron aislarla con técnicas de cultivo estándar. Estos virus exhibieron una morfología inusual muy parecida al del virus de la bronquitis infecciosa aviar (IBV). Aunque los pacientes infectados con OC43 desarrollan los mismos síntomas clínicos que los de 229E, no se presenta reactividad cruzada serológica.¹² El virus OC43 también se distribuye a nivel mundial.⁶

SARS-CoV (linaje B)

El nombre de este virus se debe a sus siglas en inglés «severe acute respiratory syndrome» (síndrome agudo respiratorio severo) y emergió en Cantón, China, en el año 2002. Provocó un brote de neumonía atípica y rápidamente se expandió a China, Hong Kong, Taiwán, Singapur, Vietnam y Canadá.

A la enfermedad que provoca se le conoce como SARS. Fue hasta el 12 de marzo de 2003 cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió una Alerta Global de la epidemia de SARS. Este virus causó aproximadamente 8,000 infecciones y 800 muertes. Los datos epidemiológicos indicaron la transmisión a partir de civetas de palmeras enmascaradas (*Paguma larvata*) en los mercados de animales vivos. Sin embargo, las civetas silvestres o fuera de los mercados de animales resultaron negativos al aislamiento del virus.¹³ Por lo anterior, se presume que las civetas eran un huésped intermedio, no un reservorio para el SARS-CoV.¹⁴ Posteriormente, se encontró en los murciélagos herradura salvaje (familia *Rhinolophidae*), niveles detectables de anticuerpos contra el SARS-CoV y un virus similar al SARS-CoV (SARSr-Rh-Bat CoV).^{15,16} Llama la atención que esta clase de murciélagos se vende en los mercados de animales de China y es alimento en algunos restaurantes. La evidencia actual sugiere que el murciélago pudo ser el origen para el SARS-CoV.⁶ Se ha descrito que después de originarse en el murciélago, pasó a un hospedero mamífero intermediario conocido como civeta (*Paguma larvata*), de este modo saltó la barrera de especie e infectó a los humanos.¹⁷

HCoV-HKU1 o HKU1 (linaje A)

Este virus se identificó por primera vez en enero de 2005 a partir de aspirados nasofaríngeos de un paciente de 71 años de Hong Kong que había viajado a Shenzhen, China. El paciente se hospitalizó con diagnóstico de neumonía y bronquiolitis. El aislamiento del virus no se logró, a pesar de emplear múltiples líneas celulares (neuronas, glía mixta e inoculación intracerebral de ratones lactantes).¹⁸ Los síntomas de la infección del tracto respiratorio por HKU1 no pueden diferenciarse de las causadas por otros virus respiratorios. La mayoría de los pacientes presenta fiebre, secreción nasal y tos por infecciones en las vías respiratorias superiores; mientras que la tos productiva y disnea son síntomas comunes en la infección del tracto respiratorio inferior.¹⁹ La mayoría de las infecciones por HKU1 son autolimitadas; sin embargo, se han notificado dos muertes en pa-

cientes con neumonía.²⁰ En niños la infección por HKU1 es clínicamente leve, pero se asocia con una alta incidencia de convulsiones y en un paciente se diagnosticó meningitis.^{21,22} Se han detectado casos fuera del continente asiático, en países como Estados Unidos, Australia, Francia y Brasil, por lo que se considera que su distribución es a nivel mundial.⁶

MERS-CoV (linaje C)

Recibe su nombre por sus siglas en inglés «Middle east respiratory syndrome coronavirus». En septiembre de 2012 se aisló por primera vez el virus a partir de muestra de esputo de un paciente saudí de 60 años con diagnóstico de neumonía aguda que desarrolló insuficiencia renal con desenlace fatal. Las manifestaciones clínicas son muy variables y van desde fiebre, tos, escalofríos, dolor de garganta, mialgia y artralgia, disnea con progresión a neumonía, síntomas gastrointestinales y lo más llamativo es la insuficiencia renal que no se había reportado para otros coronavirus.²³ Se describió que el virus fácilmente se replica en cultivo celular y en la identificación molecular se encontró que se trata de un coronavirus diferente al SARS-CoV aislado en 2003.²⁴ En estudios en dromedarios y camellos de Oriente Medio en África se describió la presencia de anticuerpos neutralizantes contra el MERS-CoV;^{25,26} adicionalmente, el virus se pudo aislar de hisopados nasales de camellos; lo que indica una fuente potencial de infección. Sin embargo, muchos casos confirmados carecen de antecedentes de contacto con camellos,²⁷ lo que sugiere transmisión directa de persona a persona, o a través del contacto con algún otro animal aún no identificado.⁶ Desde su aislamiento en el año 2012 al 31 de enero de 2020, el número total de casos de infección por MERS-CoV confirmados mediante pruebas de laboratorio y notificados a la OMS a nivel mundial es de 2,519, de los cuales 866 han sido mortales.²⁸

La evidencia disponible indica que los CoVs 229E, OC43, NL63 y HKU1 están bien adaptados a humanos; por lo que circulan ampliamente en la población y en la mayoría de los casos causan enfermedad leve. A la fecha, no se ha documentado ninguno de estos virus dentro

de un reservorio animal. Sin embargo, en el caso de SARS-CoV y MERS-CoV, los virus no están tan bien adaptados para ser mantenidos en humanos y, por lo tanto, es probable que se propaguen principalmente en reservorios zoonóticos, con transmisión ocasional en la población humana susceptible y posiblemente a través de una especie hospedadora intermedia.


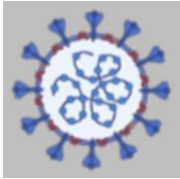
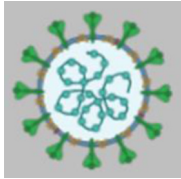

SARS-CoV-2

Este virus surge a finales del 2019, y se le denominó 2019-nCoV (del inglés 2019-novel coronavirus, «nuevo coronavirus de 2019») o también denominado HCoV-19 (del inglés, «human coronavirus 2019»).²⁹ Posteriormente, el Comité Internacional de Virus lo denominó, de acuerdo con las características del genoma, como coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, de manera abreviada SARS-CoV-2 (del inglés «severe acute respiratory syndrome coronavirus 2»).³⁰ Es un tipo de coronavirus causante de la segunda pandemia del siglo XXI. La primera pandemia del siglo actual fue causada por el virus de influenza A/H1N1 en 2009. Ambos virus (influenza y coronavirus) tienen en común el tropismo por el tejido respiratorio (*Tabla 2*).

Cronología

El 31 de diciembre de 2019, autoridades sanitarias de Wuhan, provincia de Hubei, informaron de 27 casos de pacientes hospitalizados con diagnóstico de síndrome respiratorio agudo grave de origen desconocido. La mayoría de esos pacientes estaban relacionados con el mercado de venta de animales silvestres (mercado mojado de Wuhan). Al día siguiente, decidieron clausurar el mercado de alimentos de Wuhan. Posteriormente, el 07 de enero 2020, las autoridades sanitarias de China declararon que habían descubierto la causa de la enfermedad, era un nuevo virus de la familia de los coronavirus que fue nombrado provisionalmente como 2019-nCoV (coronavirus de Wuhan). El 10 de enero 2020 se aisló el virus y se publicó la primera secuencia del nuevo coronavirus.¹⁷ Al día siguiente se reportó la primera defunción y rápidamente el virus comenzó a extenderse a diversos países asiáticos como

Tabla 2: Principales virus respiratorios que han causado alerta sanitaria y pandemias en el caso de influenza y SARS-CoV-2.

Enfermedad	Influenza	COVID-19	SARS	MERS
				
Virus	Influenza	SARS-CoV-2	SARS-CoV	MERS-CoV
Familia	<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Coronaviridae</i>	Emergió en Cantón, China 2002, transmitido por civeta, afectó a 30 países con 8,422 casos y 916 muertes	Emergió en Arabia Saudita en 2012, transmitido por dromedario, afectó Oriente Medio con 2,519 casos y 866 muertes del 2012 al 31/01/20
Género	<i>Influenzavirus</i>	<i>Betacoronavirus</i>	Género Betacoronavirus, Genoma ssRNA(+), Geometría esférica y tamaño 50-200	Género Betacoronavirus, Genoma ssRNA(+), Geometría esférica y tamaño 50-200
Genoma	ssRNA(-)	ssRNA(+)		
Geometría	Esférica	Esférica		
Tamaño (nm)	80-120	50-200		
Tiempo de incubación (días)	1-4	4-14	2-7	6
R ₀ (número reproductivo básico)	0.9-2.1	1.5-3.5	1-2.7	0.3-0.8
Tasa de letalidad (%)	0.05-0.1	4-10.0	9.6-11.0	34.4

SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV = *severe acute respiratory syndrome coronavirus*, MERS-CoV = *Middle East respiratory syndrome coronavirus*, nm = nanómetro, ssRNA(-) = virus ARN monocatenario negativo, ssRNA(+) = virus ARN monocatenario positivo.

Tailandia (13/01/2020), Japón (14/01/2020), Corea (20/01/20) y llegó al continente americano a Estados Unidos (21/01/20). Para el 16 de enero 2020, la OMS clasifica al virus como «riesgo moderado», posteriormente, y después de una reunión de expertos, el 23 de enero 2020 el virus se reclasifica como «riesgo muy alto y alto». ³¹ A la par, las autoridades sanitarias en México (INDRE 24/01/20) comienzan a difundir los lineamientos de diagnóstico, indicando el requerimiento de laboratorios nivel de bioseguridad 3 (BSL-3). El 07 de febrero ajusta los lineamientos acorde con los emitidos por la OMS. ³²

El 26 de enero 2020, Italia emite alerta sanitaria por incremento abrupto de casos y ese mismo día Brasil reporta el primer caso. Al día siguiente Italia reporta más casos que China (lugar donde se originó el brote). El 30 de enero la OMS declara emergencia internacional y el 28 de febrero México declara los dos primeros casos, ambos con antecedente

de viaje al extranjero. Es el 11 de marzo cuando la OMS declara una pandemia por el virus SARS-CoV-2 y la enfermedad la denomina COVID-19 (por sus siglas en inglés coronavirus disease 2019). ³³

Características del genoma y estructurales del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un virus de RNA de polaridad positiva (inmediatamente en el citoplasma de la célula hospedera se puede traducir a proteína como sucede con el RNA mensajero) y su genoma tiene una longitud de 30 kb. Se cree que se originó de su pariente más cercano, BatCov RaTG13 (GenBank: MN996532), ³⁴ aislado de los murciélagos herradura. En la *Figura 1* se describe la estructura del virus. Éste se compone de proteínas conocidas como estructurales: proteína S, espiga, espícula o del inglés spike; envoltura; membrana y nucleoproteína. Posteriormente

te, cuando el virus comienza su replicación requiere de proteínas no estructurales (nsp) que, como su nombre lo indica, no forman parte de la estructura del virus pero ayudan a realizar la replicación del genoma, el ensamblaje y la salida del virus.³⁵

Características de éxito del SARS-CoV-2

Desde los primeros meses del brote de neumonía en Wuhan, ya se vislumbraba que SARS-CoV-2 cumplía con las tres características de los virus causantes de pandemias (nueva cepa, romper barrera de especie, y eficiente transmisión de humano a humano). La primera característica que se reportó es que se trataba de una nueva cepa, perteneciente a los coronavirus. La segunda característica, romper la barrera de especie, quedaba en duda, pero estaba fuertemente asociada al mercado de venta de animales silvestres (Figura 2). Por último, la transmisión eficiente de humano a humano se hizo evidente al reportar casos positivos en los contactos de personas con diagnóstico de SARS-CoV-2, sin antecedente de visitar el mercado de Wuhan; posteriormente se reportaron casos positivos en personas con antecedente de viaje a China y también se reportaron casos positivos en personas sin antecedente de viaje (caso autóctono) (Figura 2).

A diferencia del SARS-CoV y del MERS-CoV, el SARS-CoV-2 tiene un periodo de incubación mayor, lo que le permite tener pacientes infectados pero asintomáticos (no enfermos) en contacto con más personas, por lo tanto, favorece la propagación del virus. La transmisión de persona a persona eficiente conocido como R0 es mayor para el SARS-CoV-2, con un valor de 1.5 a 3.5, lo que indica que una persona infectada es capaz de contagiar aproximadamente a cuatro personas. Adicionalmente, SARS-CoV-2 presenta una letalidad menor comparada con el MERS-CoV por lo que el virus se puede expandir más fácilmente. Todas estas características han permitido que el virus sea exitoso y sea el causante de una de las pandemias de este siglo.

De igual manera, el SARS-CoV-2, como todos los virus con genoma de RNA, presenta mutaciones debido a la enzima encargada de copiar el genoma (RNA polimerasa dependiente de RNA o RdRp), que comete errores cada 10,000 nucleótidos. Esta característica es una ventaja evolutiva para los virus RNA. Otra peculiaridad importante y que explica la falla de los antivirales, es la actividad de exonucleasa de la proteína nsp14 (no estructural 14) que permite retirar los análogos a los nucleótidos/nucleósidos intercalados en el tratamiento.³⁶

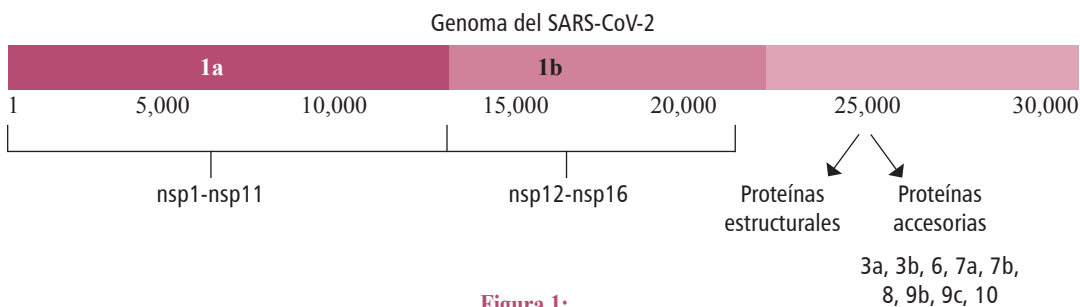
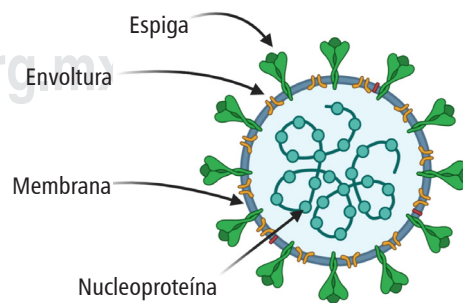


Figura 1:

Genoma y estructura del virus SARS-CoV-2. Se muestra el genoma del virus SARS-CoV-2 de 30Kb o 30,000 nucleótidos, y cuenta con diferentes marcos de lectura. El marco 1a genera las proteínas no estructurales (nsp) de nsp1 a la nsp11, marco 1b genera las proteínas nsp12 a nsp16. De la región 3' se generan las proteínas estructurales (espiga, envoltura, membrana y nucleoproteína) y proteínas accesorias. SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Figura creada con el programa BioRender.



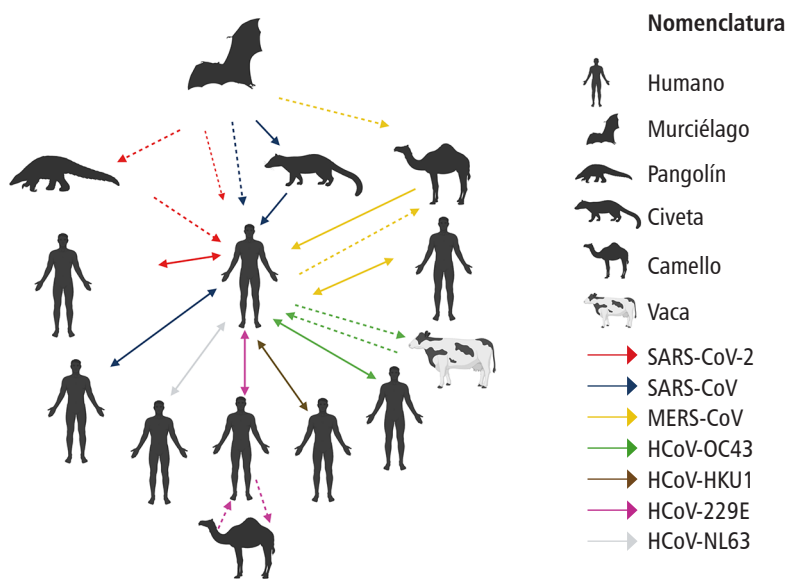


Figura 2:

Coronavirus que han afectado a humanos. Las flechas de color indican la transmisión de los virus entre los hospederos animales (murciélago, pangolín, civeta, camello, vaca) y humano. La flecha continua indica la transmisión confirmada y la flecha punteada representa sospecha de transmisión. SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV = severe acute respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV = enfermedad respiratoria vírica causada por un coronavirus, HCoV = coronavirus humanos. Figura creada con el programa BioRender.

DISCUSIÓN

En el siglo pasado, el virus de la influenza causó varias pandemias. La más severa, con más de 40 millones de fallecimientos, fue en el año 1918 a causa del virus de influenza A/H1N1 (mal denominado «gripe española»).³⁷ Posteriormente, en 1957, el virus de la influenza A/H2N2 causó otra pandemia que inició en Asia y se extendió a todo el mundo con una mortalidad de 1.1 millones.³⁸ En 1968 la pandemia fue causada por el virus de la influenza A/H3N2, que apareció por primera vez en los Estados Unidos y la cantidad estimada de muertes fue de un millón a nivel mundial. El gran número de muertes se dio principalmente en personas mayores de 65 años.³⁹ El virus de influenza A/H3N2 sigue circulando a nivel mundial como un virus de la influenza A estacional.

Recientemente, en este siglo XXI, la OMS ha emitido alerta epidemiológica por virus como el SARS-CoV en el año 2003, el virus del Ébola (2014) o el Zika (2015). La alerta de pandemia fue en 2009 por el virus de influenza A/H1N1 y en 2020 por el virus SARS-CoV-2. Con lo anterior, se denota que los virus capaces de causar pandemias son los respiratorios, por la manera de expandirse y de contagiar. La propagación de virus nuevos de animal a humano señalan eventos de enfermedades emergentes

con mayor potencial pandémico, ya que es más probable que estos virus se amplifiquen por transmisión de persona a persona con propagación a nivel mundial.⁴⁰

A la fecha, se cuenta con vacunas para combatir la influenza; sin embargo, cuando surge una nueva cepa como sucedió en 2009, se requiere de nuevos estudios y nuevas vacunas. Como se ha visto desde 1918, el virus ha mutado para adaptarse a los humanos, aunque ha causado gran número de muertes, no es tan letal como el virus del Ébola,⁴¹ ya que un virus siempre va a requerir de una célula hospedera para replicarse y al causar mayor letalidad tiene menor probabilidad de replicarse.

Al hacer una analogía con las pandemias provocadas por el virus de la influenza y la actual pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2, es posible inferir que las vacunas no terminan con las pandemias. Los virus cambian (mutan) constantemente, y una vez que saltan la barrera de especie y son eficientes en la propagación de humano a humano se establecen en el ecosistema, circulan en el ambiente por años hasta que el sistema inmunitario es capaz de reconocerlos y tener una respuesta adaptativa. Para que esto suceda se requieren años para que el virus se reconozca como estacional y entonces las vacunas lleguen a cumplir su papel preventivo. Finalmente, en las pandemias, el

responsable de cortar la cadena de contagios es el mismo humano, con las medidas adecuadas de prevención.

CONCLUSIÓN

La evolución biológica es un proceso multifactorial, por lo que es imposible predecir la aparición de nuevos virus (virus emergentes). Sin embargo, al evitar procesos de daño ecológico (tala indiscriminada, convivencia con animales silvestres y de granja, invasión de hábitats, etcétera) se reduce la posibilidad de epidemias y pandemias. Se puede anticipar el surgimiento de virus mutantes resistentes a los antivirales, por lo que es importante compartir la información científica de manera oportuna. Adicionalmente, es compromiso de la sociedad el cuidado de su propia salud (cambio en el estilo de vida, hábitos de alimentación, ejercicio, periodos de descanso y relajación).

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a CONACYT por los apoyos brindados (Grants: PAACTI 312807, CB-254600 y SEP-CONACYT-ANUIES-ECOS Francia: 296636), Instituto Politécnico Nacional (Grant: Proyectos Insignia IPN-2015), y COFAA-SIP/IPN (SIP 20200568).

REFERENCIAS

- Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res.* 2011; 81: 85-164.
- Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1966; 121: 190-193.
- Farsani SM, Dijkman R, Jebbink MF, Goossens H, Ieven M, Deijs M et al. The first complete genome sequences of clinical isolates of human coronavirus 229E. *Virus Genes.* 2012; 45: 433-439.
- Tyrrell DA, Cohen S, Schlarb JE. Signs and symptoms in common colds. *Epidemiol Infect.* 1993; 111: 143-156.
- Monto AS. Medical reviews. Coronaviruses. *Yale J Biol Med.* 1974; 47: 234-251.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016; 24: 490-502.
- Van der Hoek L, Pyrc K, Berkhout B. Human coronavirus NL63, a new respiratory virus. *FEMS Microbiol Rev.* 2006; 30: 760-773.
- Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, Niemeyer B, de Jong JC, Simon JH et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 6212-6216.
- Esper F, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and young children. *J Infect Dis.* 2005; 191: 492-498.
- Abdul-Rasool S, Fielding BC. Understanding human coronavirus HCoV-NL63. *Open Virol J.* 2010; 4: 76-84.
- Quiles MJA, Aragon DV, Monsalvo HM, Gomez DM. Non-pneumococcal bacterial pneumonias (II). Respiratory infections by Mycoplasma and Chlamydia. *Viral pneumonias. Medicine (Madr).* 2018; 12: 3186-3197.
- McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1967; 57: 933-940.
- Poon LL, Chu DK, Chan KH, Wong OK, Ellis TM, Leung YH et al. Identification of a novel coronavirus in bats. *J Virol.* 2005; 79: 2001-2009.
- Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7: 439-450.
- Tu C, Crameri G, Kong X, Chen J, Sun Y, Yu M et al. Antibodies to SARS coronavirus in civets. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 2244-2248.
- Kan B, Wang M, Jing H, Xu H, Jiang X, Yan M et al. Molecular evolution analysis and geographic investigation of severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in palm civets at an animal market and on farms. *J Virol.* 2005; 79: 11892-11900.
- Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9: 221-236.
- Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol.* 2005; 79: 884-895.
- Woo PC, Lau SK, Yip CC, Huang Y, Yuen KY. More and more coronaviruses: human coronavirus HKU1. *Viruses.* 2009; 1: 57-71.
- Woo PC, Lau SK, Tsoi HW, Huang Y, Poon RW, Chu CM et al. Clinical and molecular epidemiological features of coronavirus HKU1-associated community-acquired pneumonia. *J Infect Dis.* 2005; 192: 1898-1907.
- Lau SK, Woo PC, Yip CC, Tse H, Tsoi HW, Cheng VC et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 2063-2071.
- Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 2940-2947.
- Drosten C, Seilmaier M, Corman VM, Hartmann W, Scheible G, Sack S et al. Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13: 745-751.
- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from

- a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1814-1820.
25. Reusken CB, Haagmans BL, Muller MA, Gutierrez C, Godeke GJ, Meyer B et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 859-866.
 26. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28: 465-522.
 27. Samara EM, Abdoun KA. Concerns about misinterpretation of recent scientific data implicating dromedary camels in epidemiology of Middle East respiratory syndrome (MERS). *mBio*. 2014; 5: e01430-14.
 28. WHO. Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)-Reino de la Arabia Saudita. 2020.
 29. Jiang S, Shi Z, Shu Y, Song J, Gao GF, Tan W et al. A distinct name is needed for the new coronavirus. *Lancet*. 2020; 395: 949.
 30. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020; 5: 536-544.
 31. OMS. Declaración del Director General de la OMS relativa a la reunión del Comité de Emergencia del RSI sobre nuevos coronavirus.
 32. Martínez BM. Protocolo de bioseguridad y biocustodia para el manejo de pacientes durante la toma de muestras de casos probables por enfermedad por 2019-NCOV 2020.
 33. WHO. World Health Organization. Novel coronavirus. 2020.
 34. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579: 270-273.
 35. Yoshimoto FK. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. *Protein J*. 2020; 39: 198-216.
 36. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A structural view of SARS-CoV-2 RNA replication machinery: RNA synthesis, proofreading and final capping. *Cells*. 2020; 9 (5): 1267.
 37. Liu WJ, Bi Y, Wang D, Gao GF. On the centenary of the spanish flu: being prepared for the next pandemic. *Viol Sin*. 2018; 33: 463-466.
 38. Enfermedades CpeCylPd. Pandemia de 1957-1958 (virus H2N2). 2020.
 39. Enfermedades CpeCylPd. Pandemia de 1968 (virus H3N2). 2020.
 40. Kreuder Johnson C, Hitchens PL, Smiley Evans T, Goldstein T, Thomas K, Clements A et al. Spillover and pandemic properties of zoonotic viruses with high host plasticity. *Sci Rep*. 2015; 5: 14830.
 41. Holmes EC, Dudas G, Rambaut A, Andersen KG. The evolution of Ebola virus: Insights from the 2013-2016 epidemic. *Nature*. 2016; 538: 193-200.

La glucoproteína *spike*

Spike glycoprotein

Ismael Vásquez Moctezuma*

* Profesor e Investigador de la Maestría en Ciencias de la Salud, Escuela Superior de Medicina del IPN.

RESUMEN

La aparición de este nuevo virus patógeno ha encendido las alarmas en los sistemas de salud de todos los países y se ha convertido en un reto para la investigación biomédica. La proteína *spike* o espiga es una de las cuatro proteínas estructurales principales que cubren la superficie de cada virión. *Spike* es una proteína transmembranal de tipo I, muy glucosilada y es responsable de la entrada en la célula huésped. De manera estructural, hay dos dominios, S1 y S2, que desempeñan funciones importantes en la unión al receptor y la fusión de membranas. Dentro del dominio S1 N-terminal se encuentra el dominio de unión al receptor (llamado RBD). Este dominio se une al receptor para angiotensina llamado ACE2 de la célula huésped e inicia la infección viral. La unión del virus lleva a cambios conformacionales en el dominio *spike* S2 que permiten la fusión entre las membranas y, finalmente, la transferencia de la nucleocápside a la célula. *Spike* es el principal objetivo terapéutico debido a su papel esencial durante la infección por coronavirus.

Palabras clave: Proteína *spike*, receptor ACE2, COVID-19, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

The appearance of this new pathogenic virus has set off alarms in the health systems of all countries, becoming a challenge for biomedical research. The spike protein, or spike, is one of the four main structural proteins that cover the surface of each virion. Spike is a type I transmembrane protein, highly glycosylated and responsible for entry into the host cell. Structurally, there are two domains, S1 and S2, that play important roles in receptor binding and membrane fusion. Within the S1 N-terminal domain is the receptor-binding domain (called RBD). This domain binds to the host cell's receptor for angiotensin called ACE2 and initiates viral infection. The viral binding leads to conformational changes in the spike S2 domain that allow fusion between the membranes and, ultimately, transfer of the nucleocapsid into the cell. Due to its essential role during spike coronavirus infection, it is the main therapeutic target.

Keywords: Spike protein, ACE2 receptor, COVID-19, SARS-CoV-2.

Correspondencia:
Ismael Vásquez Moctezuma
Av. Díaz Mirón S/N,
Col. Santo Tomás, 11340,
Alcaldía Miguel Hidalgo,
Ciudad de México. México.
E-mail:
g17isma65@gmail.com



ENTRADA DEL VIRUS A LAS CÉLULAS HUMANAS

Para cumplir con su ciclo de vida un virus necesita replicarse de manera imperiosa, a la entrada de las partículas virales a la

maquinaria de las células se encuentra riqueza de moléculas intracelulares citoplasmáticas como son: aminoácidos, ribosomas, enzimas polimerasas, ribonucleótidos y toda la infraestructura de membranas y organelos como el Golgi para que este virus se pueda replicar y

Citar como: Vásquez MI. La glucoproteína *spike*. Rev Mex Mastol. 2021; 11 (1): 18-21. <https://dx.doi.org/10.35366/99276>

autoensamblar, subyugando a la célula y sus sistemas. Finalmente, los virus ensamblados salen de las estructuras celulares para invadir epitelios como el respiratorio o el alveolar. Al invadir y replicarse los viriones generan lisis y muerte celular, también afectan órganos y sistemas al generar respuestas violentas de la inflamación y del sistema inmunitario, estas respuestas pueden desencadenar un «fuego amigo» que destruye los propios tejidos.^{1,2}

SPIKE, PROGRAMADA PARA LA INVASIÓN

La investigación se ha centrado en *spike*, una proteína de 1,200 aminoácidos de la superficie viral, esta estructura es fantástica y con una función interesante, es capaz de formar trímeros, en ella radican funciones tan sorprendentes como es la región de aminoácidos que contacta al receptor de las células humanas llamado enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). También en su estructura posee secuencias de aminoácidos ya predestinadas para sufrir cortes proteolíticos activadores que utilizan enzimas del humano como la furina y la proteasa transmembranal de serina tipo II (TMPRSS2).³

Por otra parte, esta proteína viral posee aminoácidos con propiedades fusogénicas capaces de fundir la membrana del virus con la membrana de las células humanas, además de una secuencia de aminoácidos que genera un plegamiento para jalar y aproximar al virus para que haga contacto estrecho con la membrana de la célula huésped.³

Precisamente *spike* está en la mira de cientos de centros de investigación científica en el mundo con la idea de bloquear sus funciones de manera efectiva para evitar que el virus entre en contacto con la superficie de las células del huésped.

LA PROTEÍNA SPIKE BAJO LA LUPA

El coronavirus semeja una corona, de ahí su nombre, es un virus envuelto con un genoma de ARN de cadena sencilla (+), el tamaño de su genoma es de 29,881 ribonucleótidos y codifica para 9,860 aminoácidos. Los genes más importantes son los estructurales: S (de *spike*

o pico), E (envoltura), M y N que codifican para proteínas estructurales. Como si fuese un erizo marino tiene muchas espinas que salen de su cuerpo, cada espina está formada por tres subunidades u homotrímero. El extremo más exterior de la proteína *spike* es el que hace contacto con el receptor humano ACE2.^{4,5}

La estructura de la glucoproteína *spike* tiene diferentes funciones de acuerdo con la región de la que se trate, se encuentra adornada con residuos de azúcares, su extremo amino-terminal está por fuera del virus (es extraviral), tiene un dominio transmembranal que cruza la membrana del virus y un segmento intraviral carboxilo terminal. Por si fuera poco, *spike* siempre se encuentra en un estado competente y lista para la acción al contactar receptores celulares e iniciar la fusión. También se ha visto que posee dos subunidades llamadas S1 y S2, en la subunidad S1 está el dominio amino-terminal y el dominio de unión al receptor, que como habíamos descrito anteriormente es llamada la región RBD.³⁻⁵

La función de la subunidad S1 es unirse al receptor de la célula huésped, en este caso a los receptores del epitelio respiratorio humano y de los neumocitos alveolares. Como ya describimos, existe un sitio de corte proteolítico entre las subunidades S1 y S2, esta digestión la realizan enzimas del humano, como la proteasa transmembranal de serina tipo II (TMPRSS2), este procesamiento capacita a *spike* para realizar la invasión a las células. La subunidad S2 contiene al péptido de fusión (PF), la repetición de siete aminoácidos o también llamada repetición heptada 1 (HR1), una hélice central (CH), una segunda repetición heptada (HR2), un dominio transmembranal y una cola de la matriz viral (aquí muchos autores la llaman cola citoplásmica refiriéndose al interior del virus).^{6,7}

Para el caso de la subunidad S2 cumple con la tarea de fusionar las membranas del virus con la célula blanco, por medio de una región rica en aminoácidos hidrofóbicos llamada péptido de fusión. El sitio de corte sucede en la frontera de las subunidades S1 y S2, se conoce como sitio de la proteasa S1/S2. Como ya mencionamos, la furina y la proteasa de serina TMPRSS2 de las células del huésped realizan un corte proteolítico de la proteína en el sitio de corte S2 para activar a la proteína y esto es

imprescindible para fusionar las membranas del virus con la membrana de las células blanco.^{6,7}

Nunca dejaremos de sorprendernos por los mecanismos tan elaborados y asombrosos que utilizan los virus para infectarnos, evidentemente para establecer la infección necesitan una puerta de entrada a las células de un huésped animal o de un humano, esta entrada puede ser tocar la puerta de receptores celulares para darles la mano, plegarse y entrar aproximando su estructura y fusionando su membrana viral y celular. En busca de bloquear al virus se han diseñado péptidos sintéticos que se oligomerizan con las regiones de fusión y anticuerpos neutralizantes que son capaces de evitar la entrada de los virus.^{4,5}

LA FISIOLÓGÍA DE LOS RECEPTORES CON FUNCIÓN DE PROTEÍNA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

Esta nueva enfermedad ha movilizó a expertos de diferentes áreas de la medicina, epidemiológica, preventiva, clínica y de investigación básica, lo que ha permitido proezas como la elaboración de diversas vacunas y de métodos diagnósticos en un tiempo récord.

Estos desarrollos se deben a que la investigación biológica tiene un grado de avance extraordinario, la fisiología y la endocrinología humana han descrito de manera magistral los mecanismos de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina, entre ellos el ACE2. Los estudios histológicos caracterizaron la distribución en los tejidos humanos de este receptor y esto ha permitido tener una visión casi completa de la patogénesis viral.

Los alvéolos humanos están cubiertos de un epitelio de células respiratorias con diversas funciones y en la membrana de este epitelio se expresa el receptor para el SARS-CoV-2. Como se ha visto, otro órgano que es víctima de este virus es el intestino que también expresa en los enterocitos el receptor ACE2, lo que explica los síntomas como la diarrea en los pacientes. Otros órganos igualmente expresan esta proteína receptora como el riñón, las células vasculares, el tejido nervioso, etcétera. Esta gran distribución de los receptores en diferentes tejidos es la explicación de la sintomatología tan variada de esta entidad nosológica.^{7,8}

El receptor ACE2 es bifuncional y tiene acción enzimática importante del sistema renina-angiotensina-aldosterona, este sistema regula la tensión arterial, aunque en la actualidad se sabe que también participa en la regulación del crecimiento celular, inflamación, procesos de reparación y cicatrización (*Figura 1*). El angiotensinógeno sintetizado por el hígado pasa a la sangre, donde la renina circulante sintetizada por células del aparato yuxtglomerular renal lo procesa y lo convierte en angiotensina 1, la siguiente proteína del epitelio pulmonar llamada enzima convertidora de angiotensina del receptor 1 (ACE1) transforma la hormona angiotensina 1 en la angiotensina 2. La angiotensina 2 al contactar con su receptor con función de enzima convertidora para angiotensina 2 o ACE2, convierte este péptido en uno más pequeño con funciones diversas sobre la tensión arterial y actividad sobre los vasos sanguíneos. ACE2 es abundante en epitelio pulmonar, células epiteliales alveolares del tipo 2, endotelio vascular pulmonar y en otros tejidos. Como estos mediadores pueden generar vasoconstricción, los pacientes que padecen hipertensión arterial toman inhibidores de la ACE para regular su presión arterial y mantenerla en niveles aceptables.^{4,8}

Se piensa que como este eje endocrinológico y los efectos fisiológicos que regulan los péptidos tienen que ver con la cicatrización y la fibrosis, es probable que la entrada del virus altere este equilibrio y se desencadene fibrosis pulmonar, inflamación y formación de coágulos en los pacientes (*Figura 1*).^{4,8}

LA PROTEÍNA SPIKE ES UN BLANCO PARA ELABORAR VACUNAS

La proteína espiga es el blanco para la elaboración de las vacunas dirigidas para prevenir la COVID-19, que como hemos visto es un factor clave para la entrada del virus a las células. Si se bloquea la entrada de los virus, se evitará la replicación de éste y se romperá su ciclo en el humano.

Las principales vacunas que ya se están aplicando en la población humana (AstraZeneca®, Pfizer/BioNTech® y Moderna®) están basadas en introducir la información genética para obligar a las células humanas a producir la proteína

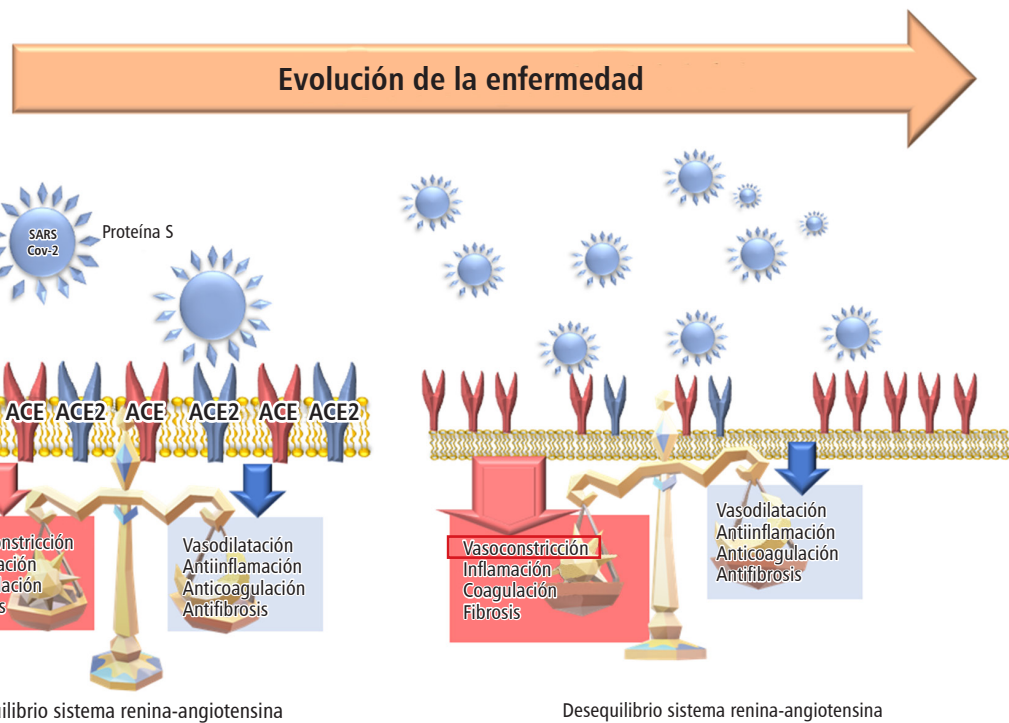


Figura 1:

Si el virus utiliza los receptores ACE2, disminuye la población de éstos en las células epiteliales, de tal forma que desplaza la balanza hacia la inflamación, fibrosis, vasoconstricción y coagulación sanguínea.

spike viral. La estrategia de la vacuna de Oxford se basa en meter a las células un ADN vector de un adenovirus que no es patógeno. Las otras vacunas mencionadas introducen el ARNm que codifica para la proteína spike envuelto en un vehículo llamado nanopartícula. La idea es que nuestras células generen esta proteína extraña que activa y alerta al sistema inmunológico para generar respuestas inmunitarias de anticuerpos y de células T para atacar al intruso.¹

Por último, hemos visto que una sola proteína muestra todo un complejo de estructuras y subestructuras capaces de coordinarse para la invasión viral. Además de que el receptor ACE2 participa en funciones importantes que tienen que ver con la inflamación y la fibrosis, lo que explica en buena parte las complicaciones de esta enfermedad en los humanos.

REFERENCIAS

1. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV-a target for vaccine and therapeutic development. Nat Rev Microbiol. 2009; 7 (3): 226-236.

2. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. Viruses. 2012; 4 (6): 1011-1033.
3. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. Annu Rev Virol. 2016; 3 (1): 237-261.
4. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky A. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020; 46 (4): 586-590.
5. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. Eur J Intern Med. 2020; 76: 14-20.
6. Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune. J Virol. 2011; 85 (9): 4122-4134.
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020; 181 (2): 271-280.
8. Delpino MV, Quarleri J. SARS-CoV-2 pathogenesis: imbalance in the renin-angiotensin system favors lung fibrosis. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10: 340.



Enfermedad por modelantes asociado a cáncer de mama

Modeling disease associated with breast cancer

Jocelyn Pumares Campos,* Luis Antonio Estrada Salazar,*
Ángela Hernández Rubio,† Xicoténcatl Jiménez Villanueva‡

* Médico Residente.

† Profesor adjunto.

‡ Profesor Titular del Curso de Ginecología Oncológica.

División del Servicio de Oncología del Hospital Juárez de México, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. México.

RESUMEN

La aloigenosis iatrogénica o enfermedad por modelantes es producida por el uso indiscriminado de sustancias alogénicas o exógenas. Es un procedimiento usado desde el siglo XIX con fines estéticos para mejorar el contorno corporal. En México, es una práctica frecuente; en la actualidad, representa un serio problema de salud pública. El desconocimiento de la fisiopatología de la aloigenosis iatrogénica y la falta de información de los pacientes y del personal médico lleva a complicaciones que empeoran o agudizan un cuadro de características inmunológicas silentes. El espectro de la enfermedad, en su presentación clínica tanto local como sistémica, es consecuencia directa de la activación del sistema inmune ante la infiltración de sustancias extrañas con alto grado de antigenicidad y bajo grado de biocompatibilidad. La evaluación de la enfermedad se puede hacer de forma cualitativa por evaluación clínica de síntomas inespecíficos de una enfermedad reumática, por evaluación histopatológica o imagenológica, o incluso de una forma cuantitativa por medición directa de reactivos de fase aguda, anticuerpos o autoanticuerpos que enfocan el diagnóstico hacia una enfermedad de causa y efecto inmunológico. Presentamos un caso de enfermedad por modelantes asociado con cáncer de mama.

Palabras clave: Enfermedad por modelantes, aloigenosis iatrogénica, enfermedad por adyuvante.

ABSTRACT

Iatrogenic aloigenosis or disease by modeling is produced by the indiscriminate use of allogenic or exogenous substances. It is a procedure used since the nineteenth century for aesthetic purposes to improve body contouring. In Mexico, it is a frequent practice; currently represents a serious public health problem. The lack of knowledge of the pathophysiology of iatrogenic aloigenosis and the lack of information of patients and medical personnel leads to complications that worsen or exacerbate a picture of silent immunological characteristics. The spectrum of the disease in its local clinical presentation as systemic, is a direct consequence of the activation of the immune system before the infiltration of foreign substances with a high degree of antigenicity and low degree of biocompatibility. The evaluation of the disease can be done qualitatively by clinical evaluation of nonspecific symptoms of a rheumatic disease, by histopathological or imaging evaluation, or even in a quantitative way by direct measurement of acute phase reactants, antibodies or autoantibodies that focus the diagnosis towards a disease of immunological cause and effect. We present a case of disease by modeling associated with breast cancer.

Keywords: Modeling disease, iatrogenic aloigenosis, adjuvant disease.

Correspondencia:

Luis Antonio Estrada Salazar

E-mail: aantonio.stdra@gmail.com



Citar como: Pumares CJ, Estrada SLA, Hernández RÁ, Jiménez VX. Enfermedad por modelantes asociado a cáncer de mama. Rev Mex Mastol. 2021; 11 (1): 22-26. <https://dx.doi.org/10.35366/99277>

INTRODUCCIÓN

Las primeras descripciones en el ámbito mundial acerca de las complicaciones originadas por la infiltración de sustancias con fines modelantes datan de hace más de tres siglos, en particular con el uso de petrolato y parafina. Desde la década de 1940, el empleo de silicón líquido en Europa y Estados Unidos, y mezclas oleosas combinadas con silicón, tenían la finalidad de mejorar o cambiar las características físicas de las personas. En los años 70 se dejaron de utilizar por las múltiples manifestaciones patológicas producidas por la introducción de estas sustancias, las cuales dan lugar a la presencia de cuadros clínicos no bien definidos en la literatura. La visión de la enfermedad en su presentación clínica, tanto local como sistémica, es consecuencia directa de la activación del sistema inmune ante la infiltración de sustancias extrañas con alto grado de antigenicidad y bajo grado de biocompatibilidad. La evaluación de la enfermedad se puede hacer de forma cualitativa por evaluación clínica de síntomas inespecíficos de una enfermedad reumática, por evaluación histopatológica o imagenológica, o incluso de una forma cuantitativa por medición directa de reactantes de fase aguda, anticuerpos o autoanticuerpos que enfocan el diagnóstico hacia una enfermedad de causa y efecto inmunológico.

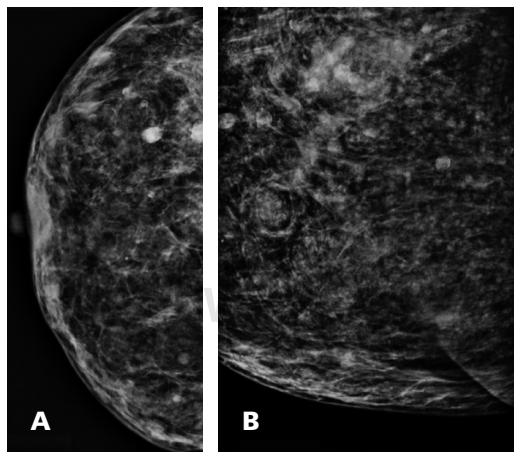


Figura 1: Aumento de la densidad por la presencia de múltiples nódulos hiperdensos. BIRADS 0.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 62 años, la cual fue conocida desde el 18 de mayo de 2015, cuenta con los antecedentes de importancia originaria y residente de la Ciudad de México, viuda, ama de casa. Tabaquismo positivo desde los 15 años, dos cajetillas diarias, alcoholismo positivo desde los 25 años de manera semanal hasta llegar a la embriaguez.

Antecedentes heredofamiliares: padre con cáncer de próstata, hermanas con cáncer cervicouterino, tías maternas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), madre con hipertensión arterial sistémica (HAS) y cirrosis hepática con leucemia.

Antecedentes personales: osteoporosis en tratamiento, migraña de 20 años, hipertensión arterial hace cinco años en tratamiento, cardiopatía isquémica crónica dos años de evolución, isquemia cerebral transitoria. Aplicación de silicón en ambas mamas y glúteos hace 20 años.

Inicia con el padecimiento actual en diciembre 2014 con dolor en glándula mamaria izquierda con aumento del tamaño, enrojecimiento, hipertemia y mastalgia.

A la exploración física, mamas asimétricas a expensas de mama izquierda, mama izquierda con fibrosis con tumor en cuadrante superior interno de 3 × 2 cm, móvil, no adherido a planos profundos. Axila y zonas linfoportadoras negativas. Mama derecha sin lesiones palpables, axila negativa.

La mastografía evidencia aumento de la densidad por la presencia de múltiples nódulos hiperdensos de diversos tamaños con extensión hasta la región retromamaria y cola de Spencer, algunos de los nódulos con calcificación discontinua de sus bordes. BIRADS 0 (Figura 1).

Resonancia magnética de mama con reporte de aumento de la densidad por la presencia de múltiples nódulos hiperdensos (Figura 2).

Se realizaron estudios de extensión (radiografía de tórax), laboratorios prequirúrgicos normales. Biopsia *trucut* con reporte de carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico grado II Scarff-Bloom-Richardson (SBR) 7.

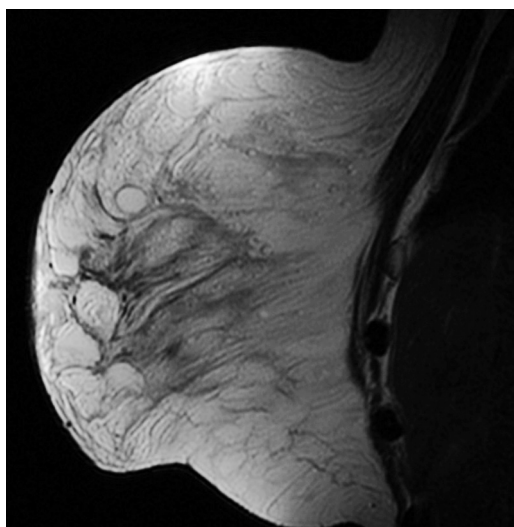


Figura 2: Resonancia magnética de la mama.

Cáncer de mama izquierda EC IIA (T2N0M0)

El 7 de marzo de 2015 se realiza mastectomía radical modificada izquierda con hallazgos: tumor de 2 × 2 cm en cuadrante superior interno, ganglios axilares positivos en los tres niveles (*Figura 3*).

Reporte histopatológico: carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico de 8 mm cuadrante superior izquierdo, permeación linfática intraneoplásica grado II SBR 7 sin necrosis. Con metástasis de un ganglio del nivel I sin ruptura capsular, del nivel II tres ganglios con metástasis y del nivel III dos con hiperplasia linforreticular, carcinoma ductal, mastitis crónica abscedada secundaria a remodelantes.

Inmunohistoquímica

Receptores de estrógenos 20%; receptores de progesterona 10%; Her 2 negativo; P53 negativo. Recibió adyuvancia con quimioterapia con AC secuencial del 10 de abril de 2015 al 03 de septiembre de 2015.

Radioterapia a mama izquierda del 03 de octubre de 2015 al 24 de noviembre de 2015 50 Gy en 25 Fx y del 02 de diciembre de 2015 al 22 de enero de 2016 BOOST 16 Gy en 8 Fx.

El 20 de febrero de 2016 inicia vigilancia por el Servicio de Tumores Mamario, trata-

miento hormonal con tamoxifeno. Durante vigilancia inicia con mastalgia derecha, se acompaña con aumento de volumen en región anterior de cuello de mes y medio de evolución, EF nódulo tiroideo derecho de 3 × 2 cm, sin adenomegalias. El mismo día se realiza mastectomía simple derecha profiláctica + hemitiroidectomía derecha. Hallazgos: lóbulo tiroideo derecho aumentado de volumen de 6 × 6 cm hipervascularizado. Mama péndula con múltiples nódulos. Reporte histopatológico: producto de mastectomía simple derecha: parénquima mamario con inflamación crónica y múltiples quistes, reacción granulomatosa e histiocitos espumosos. Piel y pezones sin alteraciones. Lobectomía tiroidea derecha: adenoma folicular de 3 cm negativo para malignidad.

DISCUSIÓN

La asociación de entidades inmunológicas y sustancias exógenas no es desconocida; Miyoshi y colaboradores describieron esta asociación para representar un espectro de enfermedades reumáticas con clínica inespecífica como artralgias, mialgias, alteraciones cognoscitivas, fatiga o incluso fiebre.^{1,2}

Los criterios diagnósticos son:

1. Antecedentes de aplicación de sustancias químicas con fines estéticos.



Figura 3: Pieza de mastectomía.

2. Manifestaciones clínicas de algunas de las enfermedades autoinmunes.
3. Demostración de algún tipo de autoanticuerpo.
4. Evidencia histológica de inflamación crónica y tipo granulomatosa a cuerpo extraño.
5. Ausencia de proceso infeccioso o neoplásico.
6. Mejoría de la sintomatología al retiro de la sustancia inyectada o al manejo médico de enfermedad autoinmune.^{1,2}

Las manifestaciones clínicas pueden generalizarse por la intensa reacción inflamatoria en los tejidos en forma local o a distancia.³

Al examen histológico se observan granulomas nodulares con histiocitos epitelioides, células gigantes multinucleadas con cuerpos asteroides y algunos linfocitos, cambios en el tejido con apariencia quística residual y la sustancia alojada dentro de las cavidades quísticas.⁴

Se clasifica por el cuadro clínico y el examen físico de la zona afectada, con cinco grados de severidad.^{5,6}

Estadio 0: pacientes con cambios locales inespecíficos en zona de infiltración, asintomáticos o sintomáticos, pero sin tumoración palpable o definida.

Estadio I: se palpa tumoración única, piel normal o con cambios discretos de coloración sin deformidad de las subunidades estéticas.

Estadio II: 1) tumoración única o múltiple, signos leves de deformidad de la subunidad con signos de retracción que no compromete la anatomía general; 2) mismas características del punto 1, pero con compromiso muscular y deformidad importante.

Estadio III: tumoración única o múltiple con infiltración de piel y cambios de esclerosis, atrofia, fístula o ulceración y solución de continuidad de la piel con salida espontánea del material.

Estadio IV: compromiso de la unidad estética completa, incluyendo piel hasta profundidad muscular u ósea.

Estadio V: paciente con enfermedad grave con síntomas sistémicos o generalizados que comprometen la calidad de vida y contraindica un procedimiento quirúrgico.

Con base en esta clasificación, se categoriza un posible tratamiento, el cual se muestra a continuación:

Estadio 0: tratamiento médico.

Estadio I: resección limitada del tejido infiltrado y cierre directo.

Estadio II: 1) resección de tumoración subcutánea con remodelación o colocación de implante si se requiere; 2) resección de tumoración subcutánea con cubrimiento con colgajos musculares y/o material aloplástico.

Estadio III: resección amplia de zona indurada con reconstrucción con colgajos musculocutáneos más material aloplástico en caso de ser necesario.

Estadio IV: cirugía paliativa con colgajos musculocutáneos.

Estadio V: tratamiento médico y observación. Sin indicaciones para tratamiento quirúrgico.^{7,8}

Se mantendrán en vigilancia los pacientes que fueron candidatos a reconstrucción quirúrgica y resuelto en el segundo nivel cada tres a seis meses.

CONCLUSIONES

La enfermedad mamaria relacionada con la infiltración de materiales modelantes continúa siendo un problema grave de salud en nuestro país. La necesidad de una evaluación y clasificación adecuada en cada caso, tratamiento médico oportuno y tratamiento quirúrgico acorde con las condiciones de cada paciente aceleran el proceso de detección, manejo sintomático y definitivo. La resonancia magnética nuclear ha demostrado ser el único estudio útil para determinar el grado de afección por el material modelante. Es de gran importancia el manejo multidisciplinario, para evitar el abandono del tratamiento por parte del paciente.

REFERENCIAS

1. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel P, Ramirez P, Gayosso-Rivera JA, Anduaga-Dominguez H et al. Human adjuvant disease induced by foreign substances: a new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Lupus*. 2012; 21 (2): 128-135.
2. Juárez A, Durán MA, Rivera AM, Tellez SE, Buitrón R, Islas LP. Enfermedad humana por adyuvante en el embarazo. *Clin Invest Gin Obst*. 2013; 40 (6): 277-278.

3. Zimmermann U, Clerici TJ. The Histological aspects of fillers complications. *Semin Cutan Med Surg.* 2004; 23: 241-250.
4. Curiel JJ. Mastitis por modelantes. *Patología Rev Latinoam.* 2010; 48 (3): 216-218.
5. Priego BRB, Cárdenas RJ, Pérez CR, Rincón LR, Torres GB, Haddad JL. Enfermedad humana por modelantes. Análisis de sustancias con espectrometría de resonancia magnética. *Cir Plast.* 2010; 20 (3): 120-123.
6. Torres GB, Burgos VR, Medrano RG, Priego BRB. Instrumento para evaluar y estadificar el daño producido por la infiltración de sustancias modelantes. *Cir Plast.* 2010; 20 (3): 105-111.
7. Ortiz-Monasterio F, Trigos I. Management of patients with complications from injections of foreign materials into the breasts. *Plast Reconstr Surg.* 1972; 50 (1): 42-47.
8. Cabral AR, Alcocer-Varela J, Orozco-Topete R, Reyes E, Fernández-Domínguez L, Alarcón-Segovia D. Clinical, histopathological, immunological and fibroblast studies in 30 patients with subcutaneous injections of modelants including silicone and mineral oils. *Rev Invest Clin.* 1994; 46 (4): 257-266.



Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas.

Extracto de la actualización de diciembre de 2019*

SOBRE LAS RECOMENDACIONES

Propósito de las Recomendaciones

El ICMJE (Siglas en inglés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas) desarrolló estas recomendaciones para revisar las mejores prácticas y normas éticas en la realización y presentación de informes de investigaciones y otros materiales publicados en revistas médicas, y para ayudar a los autores, editores y otras personas involucradas en la revisión por pares y en la publicación biomédica a crear y distribuir artículos precisos, claros, reproducibles e imparciales en revistas médicas. Las recomendaciones también pueden proporcionar información útil sobre el proceso de edición y publicación médica para los medios de comunicación, los pacientes y sus familias, y los lectores en general.

¿Quién debe utilizar las recomendaciones?

Estas recomendaciones están destinadas principalmente a ser utilizadas por los autores que envíen sus trabajos para su publicación a las revistas miembros del ICMJE. Muchas revistas no pertenecientes al ICMJE utilizan voluntariamente estas recomendaciones (ver www.icmje.org/journals-following-the-icjme-recommendations/). El ICMJE fomenta ese uso, pero no tiene autoridad para monitorearlo o hacer que se cumpla. En todos los casos, los autores deben utilizar estas recomendaciones junto con las instrucciones de las revistas individuales a los autores. Los autores también deben consultar las directrices para la presentación de informes de tipos específicos de estudios (por ejemplo, las directrices CONSORT para la presentación de informes de ensayos aleatorios); véase www.equator-network.org.

Se alienta a las revistas que siguen estas recomendaciones a que las incorporen en sus instrucciones a los autores y a que expliciten en esas instrucciones que siguen las recomendaciones del ICMJE. Las revistas que deseen ser identificadas en el sitio web del ICMJE como que siguen estas recomendaciones, deben notificar a la secretaría del ICMJE en www.icmje.org/journals-following-the-icjme-recommendations/journal-listing-request-form/. Las revistas que en el pasado han solicitado dicha identificación pero que ya no siguen las recomendaciones del ICMJE deben utilizar los mismos medios para solicitar su eliminación de esta lista.

El ICMJE alienta la amplia difusión de estas recomendaciones y la reproducción de este documento en su totalidad con fines educativos y sin fines de lucro, sin tener en cuenta los derechos de

autor, pero todos los usos de las recomendaciones y del documento deben dirigirse a www.icmje.org para obtener la versión oficial más reciente, ya que el CIDRM actualiza las recomendaciones periódicamente cuando surgen nuevas cuestiones.

Historia de las Recomendaciones

El ICMJE ha producido múltiples ediciones de este documento, anteriormente conocido como Requisitos Uniformes para los Manuscritos Presentados a Revistas Biomédicas (URMs). El URM se publicó por primera vez en 1978 como una forma de estandarizar el formato de los manuscritos y la preparación de las revistas. A lo largo de los años, surgieron problemas en la publicación que fueron mucho más allá de la preparación de manuscritos, lo que dio como resultado la elaboración de declaraciones separadas, actualizaciones del documento y su renombramiento como «Recomendaciones para la realización, presentación de informes, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas» para reflejar su alcance más amplio. Las versiones anteriores del documento se encuentran en la sección «Archivos» de www.icmje.org.

FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES DE LOS AUTORES, COLABORADORES, REVISORES, EDITORES, IMPRESORES Y PROPIETARIOS

Definición del papel de los autores y colaboradores

Por qué es importante la autoría

La autoría confiere crédito y tiene importantes implicaciones académicas, sociales y financieras. La autoría también implica responsabilidad y rendición de cuentas por el trabajo publicado. Las siguientes recomendaciones tienen por objeto garantizar que los colaboradores que han hecho contribuciones intelectuales sustantivas a un trabajo reciban crédito como autores, pero también que los colaboradores acreditados como autores comprendan su papel en asumir responsabilidades y en hacerse cargo de lo que se publica.

Debido a que la autoría no comunica qué contribuciones calificaron a un individuo para ser considerado autor, algunas revistas ahora solicitan y publican información acerca de las contribuciones de cada persona nombrada como que ha participado en un estudio presentado, al menos para la investigación original. Se recomienda encarecidamente a los editores que desarrollen e implementen una política de colaboración. Tales políticas eliminan gran parte de la ambigüedad que rodea a las contribuciones, pero dejan sin resolver la cuestión de la cantidad y calidad de la contribución que califica a un individuo para ser autor. El ICMJE ha desarrollado criterios de autoría que pueden ser utilizados por todas las revistas, incluyendo aquellas que distinguen a los autores de otros colaboradores.

* La versión oficial más reciente completa puede ser consultada en: www.icmje.org
Una traducción al español de la versión oficial completa está disponible en: www.medigraphic.com/requisitos



¿Quién es un autor?

El CIDRM recomienda que la autoría se base en los siguientes cuatro criterios:

1. Contribuciones sustanciales a la concepción o diseño de la obra; o a la adquisición, análisis o interpretación de datos para la obra; Y
2. Redactar la obra o revisarla críticamente para obtener un contenido intelectual importante; Y
3. Aprobación final de la versión que se publicará; Y
4. Acuerdo de ser responsable de todos los aspectos del trabajo para asegurar que las cuestiones relacionadas con la exactitud o integridad de cualquier parte del trabajo sean investigadas y resueltas apropiadamente.

Además de ser responsable de las partes del trabajo que ha realizado, el autor debe ser capaz de identificar qué coautores son responsables de otras partes específicas del trabajo. Además, los autores deben tener confianza en la integridad de las contribuciones de sus coautores.

Todas las personas designadas como autores deben cumplir con los cuatro criterios de autoría, y todas las que cumplen con los cuatro criterios deben ser identificadas como autores.

El autor correspondiente es la persona que asume la responsabilidad principal de la comunicación con la revista durante la presentación del manuscrito, la revisión por pares y el proceso de publicación, y por lo general se asegura de que todos los requisitos administrativos de la revista, tales como proporcionar detalles sobre la autoría, la aprobación del comité de ética, la documentación de registro de los ensayos clínicos y la recopilación de formularios y declaraciones de conflicto de intereses, estén debidamente cumplimentados, aunque estas tareas pueden delegarse en uno o más coautores.

Cuando un grupo grande de varios autores ha llevado a cabo el trabajo, lo ideal sería que el grupo decidiera quienes serán autores antes de que se inicie el trabajo y confirmara quienes son los autores antes de enviar el manuscrito para su publicación. Todos los miembros del grupo nombrados como autores deben cumplir con los cuatro criterios de autoría, incluyendo la aprobación del manuscrito final, y deben ser capaces de asumir la responsabilidad pública del trabajo y deben tener plena confianza en la exactitud e integridad del trabajo de otros autores del grupo. También se espera que, como individuos, completen formularios de declaración de conflicto de interés.

Algunos grupos grandes de varios autores designan la autoría por un nombre de grupo, con o sin los nombres de los individuos. Al presentar un manuscrito escrito por un grupo, el autor correspondiente debe especificar el nombre del grupo, si existe, e identificar claramente a los miembros del grupo que pueden asumir el crédito y la responsabilidad del trabajo como autores.

Colaboradores no autores

Los colaboradores que cumplan con menos de los cuatro criterios de autoría mencionados anteriormente no deben ser incluidos en la lista como autores, pero deben ser reconocidos. Ejemplos de actividades que por sí solas (sin otras contribuciones) no califican a un colaborador para la autoría son la adquisición de fondos, la supervisión general de un grupo de investigación o el apoyo administrativo general, y la asistencia en la redacción, la edición técnica, la edición de idiomas y la corrección de pruebas. Aquellos cuyas contribuciones no justifican la autoría pueden ser reconocidos individual o colectivamente como un grupo bajo un mismo título (por ejemplo, «Investigadores Clínicos» o «Investigadores Participantes»), y sus contribuciones deben ser especificadas (por ejemplo, «sirvió como asesores científicos», «revisaron críticamente la propuesta de estudio», «recolectaron los datos», «proporcionaron y cuidaron a los pacientes de los estudios», «participaron en la escritura o en la edición técnica de un texto de estudio»).

Debido a que el reconocimiento puede implicar la aprobación por parte de individuos reconocidos de los datos y conclusiones de un estudio, se aconseja a los editores que requieran que el autor

correspondiente obtenga un permiso por escrito para ser reconocido por parte de todos los individuos reconocidos.

Conflicto de intereses

La confianza del público en el proceso científico y la credibilidad de los artículos publicados dependen en parte de la transparencia con que se manejan los conflictos de intereses durante la planificación, implementación, redacción, revisión por pares, edición y publicación del trabajo científico.

Existe un conflicto de intereses cuando el juicio profesional sobre un interés primario (como el bienestar de los pacientes o la validez de la investigación) puede estar influenciado por un interés secundario (como la ganancia financiera). La percepción de los conflictos de intereses es tan importante como los conflictos de intereses reales.

El hecho intencional de no revelar los conflictos de intereses es una forma de mala conducta.

Reporte de conflicto de intereses

Los artículos deben publicarse con declaraciones o documentos de apoyo, como el formulario de declaración de conflicto de intereses del ICMJE, en el que se declare:

- Conflictos de intereses de los autores; y
- Fuentes de apoyo para el trabajo, incluyendo los nombres de los patrocinadores junto con explicaciones del papel de esas fuentes, si las hubiera, en el diseño del estudio; la recolección, análisis e interpretación de los datos; la redacción del informe; la decisión de presentar el informe para su publicación; o una declaración que declare que la fuente de apoyo no tuvo tal participación; y
- Si los autores tuvieron acceso a los datos del estudio, con una explicación de la naturaleza y el alcance del acceso, incluyendo si el acceso es continuo.

Protección de los participantes en la investigación

Todos los investigadores deben asegurarse de que la planificación de las actividades de investigación en seres humanos y la presentación de informes al respecto se ajusten a la Declaración de Helsinki revisada en 2013 (www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/). Todos los autores deben solicitar la aprobación de un organismo de revisión independiente local, regional o nacional (por ejemplo, un comité de ética o una junta de revisión institucional) para llevar a cabo la investigación. Si existen dudas sobre si la investigación se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki, los autores deben explicar las razones de su enfoque y demostrar que el organismo de revisión local, regional o nacional aprobó explícitamente los aspectos dudosos del estudio. La aprobación por parte de un organismo de revisión responsable no impide que los editores decidan por sí mismos si la realización de la investigación era apropiada. Los pacientes tienen el derecho a la privacidad que no debe ser violada sin el consentimiento informado. La información de identificación, incluyendo nombres, iniciales o números de hospital, no debe ser publicada en descripciones escritas, fotografías o pedigríes a menos que la información sea esencial para propósitos científicos y el paciente (o padre o tutor) dé su consentimiento informado por escrito para su publicación. El consentimiento informado para este fin requiere que se muestre, a un paciente identificable, el manuscrito que se va a publicar. Los autores deben revelar a estos pacientes si existe algún material identificable potencial disponible a través de Internet, así como en forma impresa después de su publicación. El consentimiento del paciente debe ser escrito y archivado con la revista, los autores, o ambos, según lo dicten las regulaciones o leyes locales.

Deben omitirse los datos de identificación no esenciales. Se debe obtener el consentimiento informado si existe alguna duda de que se puede mantener el anonimato. Por ejemplo, enmascarar la región de los ojos en las fotografías de los pacientes es una protección inadecuada del anonimato. Si se eliminan las

características de identificación, los autores deben asegurar, y los editores deben tener en cuenta, que tales cambios no distorsionen el significado científico.

El requisito del consentimiento informado debe incluirse en las instrucciones de la revista para los autores. Una vez obtenido el consentimiento informado, debe indicarse en el artículo publicado.

Al informar sobre los experimentos con animales, los autores deben indicar si se siguieron las normas institucionales y nacionales para el cuidado y uso de los animales de laboratorio. Puede obtenerse más información sobre la ética de la investigación en animales en el sitio web de la Asociación Internacional de Editores Veterinarios: International Association of Veterinary Editors' Consensus Author Guidelines on Animal Ethics and Welfare (<http://veteditors.org/ethicsconsensusguidelines.html>).

PREPARACIÓN Y PRESENTACIÓN DE MANUSCRITOS

A. Preparación de un manuscrito para su presentación en una revista médica

1. Principios generales

El texto de los artículos que informan sobre la investigación original suele dividirse en las secciones Introducción, Métodos, Resultados y Discusión. Esta estructura llamada «MRAD» no es un formato de publicación arbitrario, sino un reflejo del proceso de descubrimiento científico. Los artículos a menudo necesitan subtítulos dentro de estas secciones para organizar mejor su contenido. Otros tipos de artículos, como los meta-análisis, pueden requerir formatos diferentes, mientras que los informes de casos, las revisiones narrativas y los editoriales pueden tener formatos menos estructurados o no estructurados.

Los formatos electrónicos han creado oportunidades para añadir detalles o secciones, superponer información, entrecruzar o extraer partes de artículos en versiones electrónicas. El material electrónico complementario debe ser enviado para su revisión por pares simultáneamente con el manuscrito principal.

2. Líneas para la presentación de informes

Se han desarrollado pautas para la presentación de informes para diferentes diseños de estudios; ejemplos incluyen CONSORT (www.consort-statement.org) para ensayos aleatorios, STROBE para estudios observacionales (<http://stroke-statement.org/>), PRISMA para revisiones sistemáticas y meta-análisis (<http://prisma-statement.org/>), y STARD para estudios de precisión diagnóstica (www.stard-statement.org/). Se recomienda que las revistas pidan a los autores que sigan estas pautas porque ayudan a los autores a describir el estudio con suficiente detalle para que sea evaluado por editores, revisores, lectores y otros investigadores que evalúan la literatura médica. Se recomienda a los autores de los manuscritos de revisión que describan los métodos utilizados para localizar, seleccionar, extraer y sintetizar los datos; esto es obligatorio para las revisiones sistemáticas. Las buenas fuentes para las directrices de presentación de informes son EQUATOR Network (www.equator-network.org/home/) y Research Reporting Guidelines and Initiatives (www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html) de la NLM.

3. Secciones del manuscrito

Los siguientes son los requisitos generales para la presentación de informes dentro de las secciones de todos los diseños de estudios y formatos de manuscritos.

a. Página de título

La información general sobre un artículo y sus autores se presenta en la portada de un manuscrito y suele incluir el título del artículo, la información sobre el autor, las cláusulas de exención de responsabilidad, las fuentes de apoyo, el número de palabras y, a veces, el número de tablas y figuras.

Título del artículo. El título proporciona una descripción detallada del artículo completo y debe incluir información que, junto con el resumen, hará que la recuperación electrónica del artículo sea sensible y específica. Las directrices para la presentación de informes recomiendan y algunas revistas exigen que la información sobre el diseño del estudio forme parte del título (particularmente importante para los ensayos aleatorios y las revisiones y los meta-análisis sistemáticos). Algunas revistas requieren un título corto, generalmente no más de 40 caracteres (incluyendo letras y espacios) en la portada o como una entrada separada en un sistema de envío electrónico. Los sistemas de presentación electrónica pueden restringir el número de caracteres del título.

Información del autor. Se deben enumerar los grados académicos más altos de cada autor, aunque algunas revistas no los publican. Debe especificarse el nombre del departamento o departamentos y de la institución o instituciones u organizaciones a los que debe atribuirse el trabajo. La mayoría de los sistemas de presentación electrónica requieren que los autores proporcionen información de contacto completa, incluidas las direcciones de correo postal y de correo electrónico, pero la página de título debe incluir los números de teléfono y fax y la dirección de correo electrónico de los autores correspondientes. El ICMJE alienta la inclusión en la lista de autores de Open Researcher and Contributor Identification (ORCID).

Descargo de responsabilidad. Un ejemplo de renuncia de responsabilidad es la declaración de un autor de que las opiniones expresadas en el artículo presentado son las suyas propias y no una posición oficial de la institución o del financiador.

Fuente(s) de apoyo. Estos incluyen subvenciones, equipo, medicamentos y/u otro tipo de apoyo que facilitó la realización del trabajo descrito en el artículo o la redacción del artículo en sí.

Número de palabras. Un recuento de palabras para el texto del artículo, excluyendo su resumen, agradecimientos, tablas, leyendas de figuras y referencias, permite a los editores y revisores evaluar si la información contenida en el artículo justifica la extensión del mismo y si el manuscrito presentado se ajusta a los formatos y límites de palabras de la revista. Un recuento de palabras separado para el resumen es útil por la misma razón.

Número de figuras y tablas. Algunos sistemas de presentación requieren que se especifique el número de figuras y tablas antes de cargar los archivos correspondientes. Estos números permiten al personal editorial y a los revisores confirmar que todas las figuras y tablas se incluyeron realmente con el manuscrito y, dado que las tablas y figuras ocupan espacio, evaluar si la información proporcionada por las figuras y tablas justifica la extensión del trabajo y si el manuscrito se ajusta a los límites de espacio de la revista.

Declaración de conflictos de intereses. La información sobre conflictos de interés para cada autor debe formar parte del manuscrito; cada revista debe desarrollar estándares con respecto a la forma que debe adoptar la información y dónde se publicará. El ICMJE ha desarrollado un formulario uniforme de divulgación de conflictos de intereses para ser utilizado por las revistas miembros del ICMJE (www.icmje.org/coi_disclosure.pdf), y el ICMJE anima a otras revistas a que lo adopten. A pesar de la disponibilidad del formulario, los editores pueden requerir declaraciones de conflicto de intereses en la portada del manuscrito para guardar el trabajo de recopilar formularios de cada autor antes de tomar una decisión editorial o para salvar a los revisores y lectores el trabajo de leer el formulario de cada autor.

b. Resumen

La investigación original, las revisiones sistemáticas y los meta-análisis requieren resúmenes estructurados. El resumen debe proporcionar el contexto o los antecedentes del estudio y debe indicar el propósito del estudio, los procedimientos básicos (selección de los participantes del estudio, entornos, mediciones, métodos analíticos), los hallazgos principales (indicando los tamaños específicos de los efectos y su significado estadístico y clínico, si es posible), y las conclusiones principales. Debe enfatizar aspectos nuevos e importantes del estudio o de las observaciones, señalar limitaciones importantes y no sobre-interpretar los hallazgos.

Los resúmenes de los ensayos clínicos deben incluir elementos que el grupo CONSORT ha identificado como esenciales (www.consort-statement.org/resources/downloads/extensions/consort-extension-for-abstracts-2008pdf/). Las fuentes de financiamiento deben ser listadas por separado después del resumen para facilitar la correcta visualización e indexación para la recuperación de búsquedas en MEDLINE.

Debido a que los resúmenes son la única parte sustantiva del artículo indexada en muchas bases de datos electrónicas, y la única parte que muchos lectores leen, los autores necesitan asegurarse de que reflejan con precisión el contenido del artículo. Desafortunadamente, la información en los resúmenes a menudo difiere de la del texto. Los autores y editores deben trabajar en el proceso de revisión para asegurar que la información sea consistente en ambos lugares. El formato requerido para los resúmenes estructurados difiere de una revista a otra, y algunas revistas utilizan más de un formato; los autores deben preparar sus resúmenes en el formato especificado por la revista que han elegido.

El ICMJE recomienda que las revistas publiquen el número de registro del ensayo clínico al final del resumen. El ICMJE también recomienda que, cuando se disponga de un número de registro, los autores indiquen ese número la primera vez que utilizan el acrónimo de un ensayo para referirse al ensayo que están informando o a otros ensayos que mencionan en el manuscrito. Si los datos han sido depositados en un repositorio público y/o están siendo utilizados en un análisis secundario, los autores deben indicar al final del resumen el identificador único y persistente del conjunto de datos, el nombre del repositorio y el número.

c. Introducción

Proporcione un contexto o antecedentes para el estudio (es decir, la naturaleza del problema y su importancia). Indique el propósito específico u objetivo de investigación, o la hipótesis probada por el estudio o la observación. Citar sólo las referencias directamente pertinentes, y no incluir datos o conclusiones del trabajo que se está reportando.

d. Métodos

El principio rector de la sección Métodos debe ser la claridad sobre cómo y por qué se realizó un estudio de una manera particular. La sección Métodos debe ser lo suficientemente detallada como para que otros con acceso a los datos puedan reproducir los resultados. En general, la sección debe incluir sólo la información disponible en el momento en que se redactó el plan o protocolo del estudio; toda la información obtenida durante el estudio pertenece a la sección Resultados. Si se pagó o contrató a una organización para que ayudara a llevar a cabo la investigación (los ejemplos incluyen la recolección y manejo de datos), entonces esto debe ser detallado en los métodos.

La sección Métodos debe incluir una declaración que indique que la investigación fue aprobada por un órgano independiente de revisión local, regional o nacional (por ejemplo, comité de ética, junta de revisión institucional). Si existen dudas sobre si la investigación se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki, los autores deben explicar las razones de su enfoque y demostrar que el organismo de revisión local, regional o nacional aprobó explícitamente los aspectos dudosos del estudio. Véase la Sección II.E.

i. Selección y descripción de los participantes

Describir claramente la selección de participantes observacionales o experimentales (individuos o pacientes sanos, incluyendo controles), incluyendo criterios de elegibilidad y exclusión y una descripción de la población fuente. Debido a que la relevancia de variables como la edad, el sexo o la etnia no siempre se conoce en el momento del diseño del estudio, los investigadores deben tratar de incluir a las poblaciones representativas en todos los tipos de estudios y, como mínimo, proporcionar datos descriptivos para estas y otras variables demográficas relevantes. Asegurar el uso correcto de los términos sexo (al reportar factores biológicos) y género (identidad, factores psicosociales o culturales) y, a menos que sea

inapropiado, reportar el sexo y/o género de los participantes del estudio, el sexo de los animales o células, y describir los métodos utilizados para determinar el sexo y el género. Si el estudio se realizó con una población exclusiva, por ejemplo en un solo sexo, los autores deben justificar por qué, excepto en casos obvios (por ejemplo, cáncer de próstata). Los autores deben definir cómo determinaron la raza o etnia y justificar su relevancia. Los autores deben utilizar un lenguaje neutro, preciso y respetuoso para describir a los participantes del estudio y evitar el uso de terminología que pueda estigmatizarlos.

ii. Información Técnica

Especificar los objetivos principales y secundarios del estudio generalmente identificados como resultados primarios y secundarios. Identifique los métodos, el equipo (indique el nombre y la dirección del fabricante entre paréntesis) y los procedimientos con suficiente detalle para que otros puedan reproducir los resultados. Haga referencia a los métodos establecidos, incluidos los métodos estadísticos (véase más adelante); proporcione referencias y breves descripciones de los métodos que se han publicado pero que no son conocidos; describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, explique las razones por las que se utilizan y evalúe sus limitaciones. Identificar con precisión todos los medicamentos y productos químicos utilizados, incluidos los nombres genéricos, las dosis y las vías de administración. Identificar los nombres científicos y los nombres de los genes apropiados.

iii. Estadísticas

Describir los métodos estadísticos con suficiente detalle para que un lector informado con acceso a los datos originales pueda juzgar si son apropiados para el estudio y verificar los resultados reportados. Cuando sea posible, cuantificar los hallazgos y presentarlos con indicadores apropiados de error o incertidumbre en la medición (como los intervalos de confianza). Evite confiar únicamente en las pruebas de hipótesis estadísticas, como los valores P, que no transmiten información importante sobre el tamaño del efecto y la precisión de las estimaciones. Las referencias para el diseño del estudio y los métodos estadísticos deben ser trabajos estándar cuando sea posible (con las páginas indicadas). Definir términos estadísticos, abreviaturas y la mayoría de los símbolos. Especifique el/los paquete(s) de software estadístico(s) y las versiones utilizadas. Distinguir los análisis pre-especificados de los análisis exploratorios, incluyendo los análisis de subgrupos.

e. Resultados

Presente sus resultados en secuencia lógica en el texto, las tablas y las figuras, dando primero los hallazgos principales o más importantes. No repita todos los datos de las tablas o figuras del texto; destaque o resuma sólo las observaciones más importantes. Proporcionar datos sobre todos los resultados primarios y secundarios identificados en la sección Métodos. Los materiales adicionales o suplementarios y los detalles técnicos pueden incluirse en un apéndice donde serán accesibles pero no interrumpirán el flujo del texto, o pueden publicarse únicamente en la versión electrónica de la revista.

Dar resultados numéricos no sólo como derivados (por ejemplo, porcentajes) sino también como los números absolutos a partir de los cuales se calcularon los derivados, y especificar el significado estadístico que se les atribuye, si lo hubiera. Restringir las tablas y las cifras a las necesarias para explicar el argumento del documento y evaluar los datos de apoyo. Use gráficas como una alternativa a las tablas con muchas entradas; no duplique datos en gráficas y tablas. Evite los usos no técnicos de términos técnicos en estadística, tales como «aleatorio» (que implica un dispositivo de aleatorización), «normal», «significativo», «correlaciones» y «muestra».

La notificación separada de los datos por variables demográficas, como la edad y el sexo, facilita la agrupación de los datos para los subgrupos de los estudios y debe ser rutinaria, a menos que haya razones convincentes para no estratificar la notificación, lo que debe explicarse.

f. Discusión

Es útil comenzar la discusión resumiendo brevemente los hallazgos principales, y explorar posibles mecanismos o explicaciones para estos hallazgos. Enfátice los aspectos nuevos e importantes de su estudio y ponga sus hallazgos en el contexto de la totalidad de la evidencia relevante. Indique las limitaciones de su estudio y explore las implicaciones de sus hallazgos para la investigación futura y para la práctica clínica o la política. Discuta la influencia o asociación de variables, tales como sexo y/o género, en sus hallazgos, cuando sea apropiado, y las limitaciones de los datos. No repita en detalle los datos u otra información dada en otras partes del manuscrito, como en la Introducción o en la sección Resultados.

Vincular las conclusiones con los objetivos del estudio, pero evitar declaraciones sin reservas y conclusiones que no estén adecuadamente apoyadas por los datos. En particular, distinga entre la significación clínica y estadística, y evite hacer declaraciones sobre los beneficios y costos económicos a menos que el manuscrito incluya los datos y análisis económicos apropiados. Evitar reivindicar la prioridad o aludir a un trabajo que no se ha completado. Indique nuevas hipótesis cuando sea necesario, pero etiquételas claramente.

g. Referencias

i. Consideraciones generales

Los autores deben proporcionar referencias directas a las fuentes originales de la investigación siempre que sea posible. Las referencias no deben ser utilizadas por autores, editores o revisores para promover sus propios intereses. Aunque las referencias a los artículos de revisión pueden ser una manera eficaz de guiar a los lectores hacia un cuerpo de literatura, los artículos de revisión no siempre reflejan con precisión el trabajo original. Por otra parte, las listas extensas de referencias a trabajos originales sobre un tema pueden ocupar un espacio excesivo. Un menor número de referencias a los artículos originales clave a menudo sirven como así también listas más exhaustivas, particularmente porque ahora se pueden agregar referencias a la versión electrónica de los artículos publicados, y porque la búsqueda electrónica de literatura permite a los lectores recuperar la literatura publicada de manera eficiente.

No utilice resúmenes de conferencias como referencia: pueden citarse en el texto, entre paréntesis, pero no como notas al pie de página. Las referencias a los trabajos aceptados pero aún no publicados deben designarse como «en prensa» o «de próxima publicación». La información de los manuscritos presentados pero no aceptados debe citarse en el texto como «observaciones inéditas» con el permiso escrito de la fuente.

Los artículos publicados deben hacer referencia a los identificadores únicos y persistentes de los conjuntos de datos empleados.

Evite citar una «comunicación personal» a menos que proporcione información esencial que no esté disponible en una fuente pública, en cuyo caso el nombre de la persona y la fecha de la comunicación deben citarse entre paréntesis en el texto. Para artículos científicos, obtenga permiso escrito y confirmación de la exactitud de la fuente de una comunicación personal.

Algunas revistas, pero no todas, verifican la exactitud de todas las citas de referencia; por lo tanto, los errores de citas a veces aparecen en la versión publicada de los artículos. Para minimizar estos errores, las referencias deben verificarse utilizando una fuente bibliográfica electrónica, como PubMed, o imprimir copias de fuentes originales. Los autores son responsables de comprobar que ninguna de las referencias citan artículos retirados, excepto en el contexto de la referencia a la retractación. Para los artículos publicados en revistas indexadas en MEDLINE, el ICMJE considera a PubMed como la fuente autorizada de información sobre las retracciones. Los autores pueden identificar los artículos retractados en MEDLINE buscando en PubMed «Retracted publication[pt]», donde el término «pt» entre corchetes significa tipo de publicación, o yendo directamente a la lista de publicaciones retractadas de PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=retracted+publication+pt).

Las referencias deben numerarse consecutivamente en el orden en que se mencionan por primera vez en el texto. Identificar

las referencias en el texto, tablas y leyendas mediante números arábigos entre paréntesis.

Las referencias citadas sólo en las tablas o en las leyendas de las figuras deberán numerarse de acuerdo con la secuencia establecida por la primera identificación en el texto de la tabla o figura en cuestión. Los títulos de las revistas deben ser abreviados de acuerdo con el estilo utilizado para MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). Las revistas varían en función de si piden a los autores que citen referencias electrónicas entre paréntesis en el texto o en referencias numeradas que siguen al texto. Los autores deben consultar con la revista a la que piensan enviar su trabajo.

ii. Estilo y formato

Las referencias deben seguir los estándares resumidos en las Recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (CIDRM) de la NLM para la Conducción, Presentación de Informes, Edición y Publicación de Trabajos Académicos en Revistas Médicas: Ejemplo de Referencias (www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) página web y detallado en Citing Medicine de la NLM, 2ª edición (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/). Estos recursos se actualizan periódicamente a medida que se desarrollan los nuevos medios de comunicación, y actualmente incluyen orientación para documentos impresos, material inédito, medios audiovisuales, material en CD-ROM, DVD o disco, y material en Internet.

h. Tablas

Las tablas capturan la información de manera concisa y la muestran de manera eficiente; también proporcionan información a cualquier nivel de detalle y precisión que se desee. La inclusión de datos en las tablas en lugar de en el texto permite a menudo reducir la longitud del texto.

Preparar tablas de acuerdo a los requerimientos específicos de la revista; para evitar errores es mejor que las tablas puedan ser importadas directamente al software de publicación de la revista. Numere las tablas consecutivamente en el orden de su primera cita en el texto y proporcione un título para cada una. Los títulos de las tablas deben ser cortos pero auto-explicativos, conteniendo información que permita a los lectores comprender el contenido de la tabla sin tener que volver al texto. Asegúrese de que cada tabla se cite en el texto.

Dé a cada columna un título corto o abreviado. Los autores deben colocar el material explicativo en notas a pie de página, no en el encabezamiento. Explique todas las abreviaturas no estándar en las notas al pie de página, y utilice símbolos para explicar la información si es necesario. Los símbolos pueden variar de una revista a otra (letra del alfabeto o símbolos como *, †, ‡, §), por lo tanto, consulte las instrucciones de cada revista para los autores en cuanto a la práctica requerida. Identificar medidas estadísticas de las variaciones, como la desviación estándar y el error estándar de la media.

Si utiliza datos de otra fuente publicada o no publicada, obtenga permiso y reconozca esa fuente completamente.

Los cuadros adicionales que contienen datos de respaldo demasiado extensos para publicarlos en forma impresa pueden ser apropiados para su publicación en la versión electrónica de la revista, depositados en un servicio de archivo o puestos a disposición de los lectores directamente por los autores. Se debe añadir una declaración apropiada al texto para informar a los lectores que esta información adicional está disponible y dónde se encuentra. Presente dichas tablas para su consideración junto con el documento, de modo que estén disponibles para los revisores pares.

i. Ilustraciones (Figuras)

Las imágenes digitales de las ilustraciones manuscritas deben presentarse en un formato adecuado para su publicación impresa. La mayoría de los sistemas de envío tienen instrucciones detalladas sobre la calidad de las imágenes y las comprueban después de la carga del manuscrito. Para las presentaciones impresas, las figuras deben ser dibujadas y fotografiadas profesionalmente, o enviadas como impresiones digitales de calidad fotográfica.

Para imágenes radiológicas y otras imágenes clínicas y diagnósticas, así como imágenes de muestras de patología o fotomicrografías, envíe archivos de imágenes fotográficas de alta resolución. Las imágenes de antes y después deben tomarse con la misma intensidad, dirección y color de luz. Dado que las manchas se utilizan como evidencia primaria en muchos artículos científicos, los editores pueden requerir la deposición de las fotografías originales de las manchas en el sitio web de la revista.

Aunque algunas revistas redibujan las cifras, muchas no lo hacen. Por lo tanto, las letras, los números y los símbolos de las figuras deben ser claros y consistentes en todo momento, y lo suficientemente grandes como para permanecer legibles cuando la figura se reduce para su publicación. Las figuras deben ser lo más auto-explicativas posible, ya que muchas de ellas se utilizarán directamente en las presentaciones de diapositivas. Los títulos y las explicaciones detalladas pertenecen a las leyendas, no a las ilustraciones mismas.

Las fotomicrografías deben tener marcadores de escala interna. Los símbolos, flechas o letras utilizados en las fotomicrografías deben contrastar con el fondo. Explicar la escala interna e identificar el método de tinción en las fotomicrografías.

Las figuras deben numerarse consecutivamente según el orden en que han sido citadas en el texto. Si una figura ha sido publicada previamente, reconozca la fuente original y envíe un permiso por escrito del titular de los derechos de autor para reproducirla. Se requiere permiso independientemente de la autoría o el editor, excepto para los documentos de dominio público.

En el manuscrito, las leyendas de las ilustraciones deben estar en una página separada, con números arábigos que correspondan a las ilustraciones. Cuando se utilicen símbolos, flechas, números o letras para identificar partes de las ilustraciones, identifique y explique cada una de ellas claramente en la leyenda.

j. Unidades de medida

Las mediciones de longitud, altura, peso y volumen deben reportarse en unidades métricas (metro, kilogramo o litro) o sus múltiplos decimales.

Las temperaturas deben estar en grados centígrados. La presión arterial debe estar en milímetros de mercurio, a menos que otras unidades sean específicamente requeridas por la revista.

Las revistas varían en las unidades que utilizan para informar sobre hematología, química clínica y otras mediciones. Los autores deben consultar la Información para Autores de la revista en particular y deben reportar información de laboratorio tanto en el Sistema de Unidades (SI) local como internacional.

Los editores pueden solicitar que los autores añadan unidades alternativas o que no sean SI, ya que las unidades SI no son de uso universal. Las concentraciones de drogas pueden reportarse ya sea en SI o en unidades de masa, pero la alternativa debe proporcionarse entre paréntesis cuando sea apropiado.

k. Abreviaturas y símbolos

Utilice sólo abreviaturas estándar; el uso de abreviaturas no estándar puede ser confuso para los lectores. Evite las abreviaturas en el título

del manuscrito. La abreviatura en palabras seguida de la abreviatura entre paréntesis se utilizará en la primera mención, a menos que la abreviatura sea una unidad de medida estándar.

B. Envío del manuscrito a la revista

Los manuscritos deben ir acompañados de una carta de presentación o de un formulario de envío de diario completo, que debe incluir la siguiente información:

Una declaración completa al editor sobre todas las presentaciones e informes anteriores que puedan ser considerados como una publicación redundante del mismo trabajo o de trabajos muy similares. En el nuevo documento se debería hacer referencia específica a esos trabajos y se debería hacer referencia a ellos. Se deben incluir copias de dicho material junto con el trabajo presentado para ayudar al editor a abordar la situación.

Una declaración de las relaciones financieras o de otro tipo que puedan dar lugar a un conflicto de intereses, si esa información no se incluye en el propio manuscrito o en un formulario de los autores.

Una declaración sobre la autoría. Las revistas que no utilizan declaraciones de contribución para todos los autores pueden exigir que la carta de presentación incluya una declaración de que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores, que se han cumplido los requisitos de autoría, tal y como se ha indicado anteriormente en este documento, y que cada autor cree que el manuscrito representa un trabajo honesto si esa información no se proporciona de otra manera.

Información de contacto del autor responsable de comunicarse con otros autores sobre las revisiones y la aprobación final de las pruebas, si esa información no está incluida en el manuscrito mismo.

La carta o formulario debe informar a los editores si se han planteado inquietudes (por ejemplo, a través de organismos institucionales y/o reguladores) con respecto a la realización de la investigación o si se han recomendado medidas correctivas. La carta o formulario debe proporcionar cualquier información adicional que pueda ser útil para el editor, como el tipo o formato del artículo en la revista en particular que el manuscrito representa. Si el manuscrito ha sido enviado previamente a otra revista, es útil incluir los comentarios del editor y revisores anteriores con el manuscrito enviado, junto con las respuestas de los autores a dichos comentarios. Los editores animan a los autores a enviar estas comunicaciones previas. Esto puede acelerar el proceso de examen y fomentar la transparencia y el intercambio de conocimientos especializados.

Muchas revistas proporcionan una lista de verificación previa a la presentación para ayudar al autor a asegurarse de que se hayan incluido todos los componentes de la presentación. Algunas revistas también requieren que los autores completen listas de verificación para los informes de ciertos tipos de estudios (por ejemplo, la lista de verificación CONSORT para los informes de ensayos controlados aleatorios). Los autores deben comprobar si la revista utiliza dichas listas de verificación y enviarlas junto con el manuscrito si se solicitan.

El manuscrito debe estar acompañado de permiso para reproducir material previamente publicado, usar ilustraciones previamente publicadas, reportar información sobre personas identificables, o para reconocer a las personas por sus contribuciones.

