

Capítulo 9

Género y garantías sexuadas en salud reproductiva

Lourdes Enríquez Rosas

Correo-e: lourdes_enriquez@cieg.unam.mx

Resumen: Este ensayo intenta descifrar algunas de las barreras e implicaciones que tienen las desigualdades y exclusiones de género en el acceso a servicios de salud reproductiva para las mujeres. Y dentro de un marco constitucional de derechos y libertades fundamentales, propone explorar el concepto de garantías sexuadas como vía de exigibilidad para la implementación y cumplimiento de políticas públicas no discriminatorias.

Palabras clave: Género, salud reproductiva, garantías sexuadas, igualdad, derechos humanos de las mujeres.

Abstract: The purpose of this essay is to try to unravel the barriers and implications that gender inequalities and exclusions have regarding women access to reproductive health services as well as to explore the concept of sexuated guarantees within a constitutional frame of fundamental rights and liberties as a pathway of exigibility towards the implementation and fulfillment of nondiscriminatory public policies.

Keywords: Gender, reproductive health, sexuated guarantees, equality, women human rights.

Introducción, resultados y discusión

Garantías sexuadas en salud reproductiva

Para analizar el concepto de garantías sexuadas que promuevan el derecho a la salud reproductiva a partir de la diferencia sexual, es importante entrar a la discusión del principio de igualdad y del derecho a la diferencia, que ha sido abordado por varias corrientes de pensamiento dentro de la filosofía del derecho y del discurso de los derechos humanos. Entre quienes han estudiado a profundidad el tema se encuentra el jurista italiano Luigi Ferrajoli que escribe “...podemos decir que el principio de igualdad ha cambiado muchas veces en el transcurso de los doscientos treinta años que nos separan de la declaración de los derechos del hombre y del ciudadano de 1789, gracias a innumerables luchas que han denunciado graves violaciones a los derechos de las personas” (Ferrajoli, L, 2012) en especial, a la población femenina o de la diversidad sexual, por lo que este autor acuña el término derecho a la diferencia o derecho sexuado (Ferrajoli, L, 2004), ya que, para el tema que nos ocupa, existen derechos exclusivos de las mujeres como la autodeterminación reproductiva, la inviolabilidad de sus cuerpos o la obligación gubernamental de proporcionar información en anticoncepción, reproducción humana y educación integral en sexualidad.

Como resultado de reconocer la presencia de los derechos sexuados dentro de la discusión de la diferencia, entendida como la significación de habitar un cuerpo diferente al paradigma masculino de lo humano, existe la obligación no sólo de respeto y reconocimiento de estos derechos, sino también de que se garantice su cumplimiento, es decir, de garantías sexuadas para lograr que su cumplimiento pueda ser exigible y justiciable.

Por lo tanto, es imprescindible argumentar y definir las maneras como “...el problema jurídico, teórico y práctico planteado por la diferencia sexual es la elaboración y puesta a punto de garantías, que se podrían llamar garantías sexuadas idóneas para reducir la divergencia que siempre existe entre normas y hechos, entre normatividad y efectividad, entre valores jurídicos y realidad práctica” (Ferrajoli, L, 2004). Por ello las distinciones razonables y objetivas que hagan las leyes y las políticas públicas en materia de educación y salud reproductiva, constituirán verdaderas garantías

sexuadas que resguardan los derechos y libertades fundamentales, buscando combatir las desventajas históricas y estructurales de mujeres vulnerables, excluidas y subordinadas.

Constitucionalidad y convencionalidad de las garantías sexuadas en salud reproductiva

En el ámbito de la salud es importante tener presente que la reforma constitucional en materia de Derechos Humanos publicada en el Diario Oficial de la Federación el 10 de junio del 2011, constituye una operación política largamente preparada por amplios sectores de la sociedad mexicana, que después de superar obstáculos de múltiples actores, se tradujo en la modificación sustantiva de once artículos constitucionales que delinean un nuevo paradigma en el constitucionalismo mexicano, ya que por un lado, introducen el concepto de derechos humanos como eje central de la articulación estatal, sustituyendo la figura de las garantías individuales (Carbonell & Salazar, 2011), y por el otro, incorporan las disposiciones en materia de derechos de origen internacional como normas de máximo rango en el ordenamiento jurídico mexicano, circunstancia que ha beneficiado la legitimación de la llamada armonización legislativa con perspectiva de género.

Para argumentar en materia de salud reproductiva, es vital tomar en cuenta que no se trata solamente de un cambio semántico, refiere un nuevo constitucionalismo moderno, progresista y abierto, que señala que una cosa son los derechos y otra sus medios de tutela con sus debidos mecanismos de garantía para hacerlos efectivos y justiciables.

Esta reforma tiene un impacto profundo en cuanto a las concepciones de las libertades y derechos fundamentales de las mujeres. Las modificaciones que aporta al constitucionalismo mexicano no son solamente de forma, sino que afectan al núcleo central de comprensión de lo que significan los derechos a la no discriminación, a la autonomía personal, a la privacidad, al libre desarrollo de la personalidad, a vivir libre de cualquier tipo o modalidad de violencia, a ser tratadas

dignamente y al que Rodolfo Vázquez (2015) denomina como derecho a una igualdad diferenciada.¹

El Artículo 1º Constitucional no evoca por una parte los derechos humanos y por la otra, las conocidas garantías individuales, sino que se refiere a los derechos humanos, y técnicamente, a los instrumentos que le sirven de garantía, en especial, de tipo judicial. No se trata de un simple ajuste o actualización, sino que hay un reconocimiento constitucional pleno a la denominación universal de los derechos básicos de la persona, lo que impedirá sustentar la falsa dicotomía que señalaba que una cosa son los derechos humanos y una muy distinta son las garantías individuales. A partir de la entrada en vigor de la reforma, no hay dudas de que la Constitución prevé derechos humanos, lo que para la defensa de los derechos sexuales y reproductivos es fundamental.

Es por ello que el diseño constitucional de la reforma para aplicar los tratados internacionales en materia de derechos humanos de las mujeres constituye una gran interpelación a la práctica jurídica mexicana. Es un gran reto, ya que se están asumiendo criterios que han hecho avanzar el discurso jurídico desde un enfoque de desigualdades y exclusiones de género en otros países, y que requiere de soportes teóricos y epistemológicos que no hemos movilizado en nuestro derecho interno. Es decir, nos estamos abriendo a un sistema de una mayor garantía y protección de los derechos de las diferencias, comenzando por las mujeres, bajo estructuras y paradigmas aún anquilosados, verticales, androcéntricos y anacrónicos (Raphael y Priego, 2013).

El texto constitucional no hace referencia únicamente a los tratados internacionales de derechos humanos, sino a los derechos humanos previstos en tratados internacionales, es decir, se amplía el espectro tomando en cuenta el criterio de los derechos y no el de los instrumentos que los contienen.

Es en esa ampliación del espectro, y formulando una crítica de género, cabe argumentar y defender, el derecho a una igualdad diferenciada, que

¹ En un sentido negativo tal derecho debe entenderse como un derecho a la no discriminación, y así entendido se emparenta con el derecho a la dignidad; pero en un sentido positivo, el derecho a la igualdad debe entenderse como un derecho a la diferencia.

atienda la urgente necesidad de prevenir, atender, sancionar y erradicar la violencia y la discriminación que viven una gran parte de las mujeres mexicana en el ámbito de la salud reproductiva (Enríquez, L., 2017).

Derecho a la salud reproductiva

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece un concepto de salud que va más allá del énfasis en las enfermedades (o la falta de ellas) y se enfoca en el bienestar físico, mental y social de las personas. Además, hace especial énfasis en la relevancia de incorporar los determinantes sociales que condicionan el estado de salud de una población, así como la dimensión subjetiva y social de buena salud, por lo que se podría considerar que contextualiza el derecho a la salud tanto desde una perspectiva social, como desde la individualidad de cada persona.

En las últimas dos décadas, se ha relacionado el concepto de salud con la aportación de las personas a sus contextos, principalmente al señalar que la salud es el grado en que un individuo o un grupo puede, por un lado, llevar a cabo sus aspiraciones, satisfacer sus necesidades y, por el otro, relacionarse con el ambiente o modificarlo. La OMS establece el goce del grado máximo de salud como uno de los derechos fundamentales de todo ser humano, por lo que se traduce en una serie de obligaciones para los Estados en términos de exigibilidad y respeto, garantía, protección y promoción de derechos humanos, sin distinción de género, etnia, religión, edad, lengua, ideología, condición socioeconómica u orientación sexual.

Considerar la salud desde un marco de derechos implica la articulación del derecho a la salud con una amplia gama de derechos ya que el derecho a la salud es interdependiente de los derechos a la vida, a la dignidad, a la autonomía, a la libertad, al libre desarrollo de la personalidad, a la información, a la no discriminación, a la igualdad, a la intimidad, a la privacidad, así como a estar libre de tratos crueles, inhumanos y degradantes.

El Fondo de Población de las Naciones Unidas ha señalado que la salud reproductiva es un estado general de bienestar físico, mental y social en todos los aspectos relacionados con el sistema reproductor sus funciones y sus procesos. Incluye el conjunto de métodos, técnicas y servicios que

contribuyen a la salud y el bienestar reproductivos, así como el acceso a información científica y a métodos de regulación de fertilidad. Hace hincapié en que es la capacidad de las personas y de las parejas para disfrutar de una vida sexual y reproductiva satisfactoria, saludable y sin riesgos, con la absoluta libertad de decidir de una manera libre, responsable e informada el número y espaciamiento de sus hijos/as.

Los servicios de salud reproductiva comprenden información, educación y consejería en sexualidad, planificación familiar, cuidado de las prácticas reproductivas como son el embarazo, el parto, el puerperio y la lactancia; prevención y tratamiento adecuado de la infertilidad; prevención de aborto inseguro y manejo de consecuencias de aborto; la exposición a embarazos no intencionados o en condiciones de riesgo; prevención, cuidado y tratamiento de enfermedades de transmisión sexual y de cáncer cervicouterino y mamario; prevención y vigilancia de violencias contra mujeres y niñas, cuidado de sobrevivientes de violencia sexual y acciones para eliminar prácticas tradicionales dañinas.

Teoría crítica de género

Para comprender teórica y metodológicamente las barreras, implicaciones e impactos diferenciados que tiene el orden binario y jerárquico de género en el acceso a servicios de salud reproductiva, es preciso acercarse a la teoría crítica de género, ya que los servicios médicos y las políticas públicas en la materia no deben ser asimiladas como neutrales, les corresponde brindar un tratamiento especial sin estereotipos ni estigmas, basado en el principio de igualdad en libertad de las mujeres, respetando su dignidad, revalorando sus particularidades y atendiendo a su condición en todos los ámbitos de su vida, con el fin de evitar discriminación, injusticias, daño, sufrimiento y/o violaciones a derechos humanos.

La teoría crítica de género es una herramienta analítica que muestra el carácter construido y no natural de las representaciones de lo masculino y lo femenino. En ese sentido, ha teorizado respecto a las maneras en que las diferencias biológicas entre hombres y mujeres han sido utilizadas para asignar poderes desiguales que explican la relación de dominio/opresión

como relaciones naturales. Y además, esta teoría transdisciplinaria, ha profundizado en la situación de sujeción de las mujeres a una relación de poder desigual, con sus variantes de lugar, tiempo y cultura. Ya que tal desigualdad ha sido descrita con argumentos naturalistas basados en las diferencias anatómicas entre los cuerpos (Gutiérrez, G, 2002).

Las relaciones de género codifican y algunas veces invisibilizan las relaciones desiguales de poder entre los sexos y entre las mujeres y el Estado. Dichas relaciones sociales entre sujetos han sido producto de un proceso histórico en donde la dominación ha sido siempre de carácter concreto. Es decir, estas relaciones producen a los hombres y a las mujeres como una dicotomía, en la que ellas viven una subordinación que se legitima de tal modo que llega a institucionalizarse en todas las esferas de su vida, tanto en el espacio público, como en el privado.

Entre muchos de sus postulados la teoría señala que concebir el género como producto de las diferencias sexuales, nos permite entender cómo, de manera continua, se construye desde diversos ámbitos y discursos sociales el género mismo, de ahí que esta noción debe concebirse más allá de su artificial anclaje en las diferencias sexuales, ya que un sujeto constituido en el género lo ha sido no sólo a partir de tales diferencias, sino también a través de representaciones lingüísticas, culturales e ideológicas; es decir, las diferencias sexuales no son la única fuente artificial del género, este es también producto de determinadas representaciones sociales (De Lauretis, T, 2000).

Es así como la teoría crítica referida, mediante una consideración política del concepto moderno de sujeto, parte de la afirmación de que el género es producido socio-cultural, política y económicamente. Y que esta producción implica la división jerarquizada y excluyente del trabajo, de la propiedad y en general, de todo tipo de relaciones de intercambio (Martínez de la Escalera & Linding, 2013).

El vocablo género, como categoría analítica, se refiere a los procesos sociales y culturales que convierten la diferencia sexual en la base de la desigualdad entre hombres y mujeres. La desigualdad a la que se hace referencia es estructural e histórica, es decir, se puede rastrear en la historia y contextualiza (Lamas, M, 2002). Y es clave para entender las formas en que las diferencias han sido utilizadas para determinar las pautas de

comportamiento socialmente esperado, normalizado por las personas e instituciones, reforzando así las situaciones de desigualdad y exclusión (Izquierdo, M, 2000).

Tanto los saberes de la academia como los del activismo feminista han sistematizado saberes críticos a partir de sus preocupaciones políticas y han hecho de la construcción social del género su objetivo analítico. Han encaminado su crítica a desmontar un dispositivo que genera, sobre las diferencias y la pluralidad de los individuos, una oposición jerárquica y relaciones de dominación complejas, que normalizan la desigualdad y la violencia hacia las mujeres (Martínez de la Escalera y Linding, 2013).

Por otro lado, es importante destacar que el modelo occidental de ciudadanía encarna ciertas características que privilegian lo masculino, heterosexual, blanco, propietario y no indígena. Lo masculino es entendido como categoría central, aquélla que representa al sujeto, mientras que lo femenino como categoría límite representa el objeto deseo, temor y desprecio; situarse en una categoría límite, se traduce en encontrarse en una situación de desventaja (Serret, E. 2011). En el discurso jurídico y principalmente en la política pública en materia de salud reproductiva se encuentra incrustada la pareja simbólica de género, reforzada con mandatos que determinan el *<deber ser>* de las mujeres, diseñan sus cuerpos, su sexualidad y subjetividad con funciones y fines superiores a las mujeres mismas; entre ellos se encuentra el mandato de maternidad.

El binomio de mujer-madre fue introducido desde las leyes españolas que estuvieron vigentes en la época colonial y posteriormente con las leyes napoleónicas que sirvieron de modelo a las leyes del México independiente. En este modelo, es a través de la maternidad que la mujer cumple íntegramente con su destino fisiológico, es su vocación natural, ya que su organismo está orientado hacia la perpetuación de la especie (Serret, E., 2002).

La reproducción como proceso biológico es a su vez un proceso cultural. En este sentido, la mujer que no es madre no ha cumplido su deber ante la sociedad. El mandato de género es reforzado por la carga biológica de la maternidad, pero el peso cultural es el que le dota de sentido y lo incorpora en la Ley. Así, el mandato de maternidad se inserta en el discurso jurídico como natural. Se trata de un mandato complejo en el que

el proceso biológico de la reproducción se conecta con las significaciones culturales teniendo consecuencias muchas veces negativas en la vida de las mujeres. La sexualidad aparece entonces como inseparable de la reproducción y el no-control de la misma constituye una de las razones por las cuales las mujeres han estado históricamente en desventaja.

Para que las mujeres vivan en igualdad, con libertad y su acceso a la salud reproductiva sea real, el discurso de la medicina, sus instituciones y sus prácticas deben incorporar a su quehacer la teoría crítica de género y cumplir con los estándares internacionales que en materia de salud reproductiva ha firmado el Estado mexicano.

Estándares internacionales que protegen los derechos y libertades fundamentales de las mujeres en relación con la salud reproductiva

Es necesario hacer una revisión de los instrumentos internacionales para identificar los contenidos mínimos que el derecho positivo mexicano debe introducir para estar en concordancia con los tratados internacionales ratificados por nuestro país, y cuyo objetivo primordial es mejorar las condiciones de vida de las mujeres mexicanas y su salud, pues debido a que el marco jurídico nacional no se encuentra en relación y concordancia con esos tratados de derechos humanos, se contribuye a la perpetración de injusticias, discriminación y diversas vulneraciones a derechos.

Con la adopción de la Carta de las Naciones Unidas en 1945, los Estados reafirmaron su compromiso con la justicia, en la dignidad inherente y el valor de la persona humana y en la igualdad de derechos entre hombres y mujeres. Se comprometieron desde entonces, a trabajar unidos para promover el progreso social y elevar el nivel de vida dentro de un concepto más amplio de la libertad. Tres años más tarde, la proclamación de la Declaración Universal de Derechos Humanos por la Organización de las Naciones Unidas, confirmó el interés de los Estados de conferir al tema de la protección y defensa de los derechos humanos un lugar importante en la agenda internacional. La Declaración plasmó los ideales por los que todos los pueblos y naciones deben esforzarse. Estableció un catálogo

de derechos comunes a toda persona humana, independientemente de su sexo, religión, origen étnico o condición social, y confirmó por primera vez, la interdependencia e indivisibilidad de todos los derechos humanos y la obligación de los Estados de garantizar su protección y promoción de manera permanente.

No obstante, que la Carta de las Naciones Unidas y la Declaración Universal de los Derechos Humanos se refieren en términos genéricos a la persona humana, como sujeto central de esos derechos y libertades fundamentales y tienen como uno de sus postulados básicos el principio de igualdad y el derecho a la no discriminación, lo cierto es que, en la realidad, subsisten enormes desigualdades entre hombres y mujeres en todos los ámbitos y esferas de su vida, tanto la política, como la social, económica y cultural. De ahí la imperiosa necesidad de hablar de derechos humanos de las mujeres² y la responsabilidad de tutelarlos de manera específica a través de la creación de normas internacionales vinculantes para los Estados y que aseguren su vigencia y aplicación real.

Los primeros instrumentos específicos de derechos humanos destinados a las mujeres fueron adoptados a mediados del siglo pasado y giraron en torno a la nacionalidad y al reconocimiento de derechos civiles y políticos. A la fecha, los diversos sistemas internacionales de derechos humanos han identificado la discriminación y la violencia como dos ejes temáticos principales para desarrollar una protección específica hacia las mujeres. Bajo esta visión, los movimientos de mujeres y la comunidad internacional han desarrollado un arduo trabajo para garantizar la plena vigencia de estos derechos.

En 1979 se abrió a firma la Convención sobre la Eliminación de Todas las Formas de Discriminación contra las Mujeres (CEDAW) y en 1999 su Protocolo Facultativo. Actualmente, 177 Estados son parte del primer instrumento y 75 del segundo. En el ámbito regional americano, los Estados

² Fue hasta 1993 en la Conferencia Mundial sobre los Derechos Humanos de Viena, que un documento jurídico avaló que los derechos y libertades fundamentales de las mujeres también eran derechos humanos. Hace una mención expresa de otorgar a la mujer la igualdad en todos los derechos humanos, señalando que ésta debe ser una prioridad para los gobiernos y para las Naciones Unidas. Subraya la importancia de eliminar la violencia contra la mujer en la vida pública y privada y de eliminar los prejuicios sexistas.

del hemisferio adoptaron la Convención Interamericana para Prevenir, Sancionar y Erradicar la Violencia contra la Mujer, conocida como Convención de Belém do Pará, misma que entró en vigor en 1995 y de la que actualmente son parte 31 Estados. México ratificó ambos instrumentos y su observancia es jurídicamente obligatoria por precepto constitucional. Ambas convenciones internacionales, son los referentes más importantes en la protección de los derechos humanos de las mujeres.

Para entender la significación del derecho a la igualdad diferenciada (Vazquez R, 2015), son indispensables los postulados de la Convención sobre la Eliminación de Todas las Formas de Discriminación Contra la Mujer (CEDAW), ya que impone la obligación de tomar todas las medidas apropiadas para eliminar la discriminación contra las mujeres, no sólo en el ámbito público, sino también en la esfera privada. Asimismo, es el instrumento jurídicamente vinculante más completo, universal y específico que existe hasta hoy en materia de no discriminación y derechos de las mujeres, y que sirve de base para el quehacer gubernamental en materia de igualdad sustantiva.

Son tres los principios básicos que rigen este instrumento jurídico: El primero es el principio de igualdad: Concepto que se entiende no sólo como igualdad formal (en la ley o de jure, igualdad de oportunidades), sino también como igualdad sustantiva (en los hechos o resultados). El segundo es el principio de no discriminación, que se basa en el entendimiento de que la discriminación es socioculturalmente construida y que no es un principio esencial o natural de la interacción humana. Y el tercero es el principio de responsabilidad del Estado, ya que al ratificar la convención adquiere responsabilidades hacia las mujeres que no puede rehuir. Los Estados parte deben respetar, proteger y garantizar los derechos y libertades fundamentales de las mujeres. Esto es, el Estado es legalmente responsable por las faltas a las obligaciones internacionales asumidas en esta Convención.

El sistema de la CEDAW se basa en un abordaje correctivo o sustantivo de la igualdad, parte de que para redistribuir los beneficios equitativamente entre mujeres y hombres, los intentos de promover los derechos humanos de las mujeres, deben, en el proceso, transformar las relaciones desiguales de poder entre ambos sexos. El Estado debe crear condiciones que hagan posible que los obstáculos que impiden el acceso a la igualdad, basada

en el hecho de ser mujeres, se eliminan. En consecuencia, la convención también reconoce que para que la igualdad de resultados sea posible, podría ser necesario que hombres y mujeres reciban trato diferente. Además, como la igualdad debe garantizarse para todas las mujeres, la posición desventajosa de diferentes grupos de mujeres debido a condiciones como la raza, la etnia, nacionalidad, la lengua, la condición socio/económica, la orientación sexual, la religión o la ideología, etc, comprenden otro nivel de igualdad que la CEDAW toma en cuenta. Y además, exige que la discriminación se entienda en su sentido más amplio, es decir, busca que se reconozcan aquellos tipos de discriminación que no son tan obvios o directos.

En relación al acceso a la justicia y la eliminación de estereotipos, su Recomendación General N° 33, menciona que “los estereotipos distorsionan las percepciones y dan lugar a decisiones basadas en creencias preconcebidas y mitos, en lugar de hechos. Con frecuencia, los servicios de salud reproductiva adoptan normas rígidas sobre lo que consideran un comportamiento apropiado de la mujer y castigan o estigmatizan a las que no se ajustan a estos estereotipos. La Recomendación General N° 24, está enfocada a la mujer y la salud, establece que es primordial dar prioridad a la prevención del embarazo no deseado mediante la planificación familiar y la educación sexual, al igual que enmendar la legislación que castigue el aborto, a fin de abolir las medidas punitivas impuestas a mujeres que se hayan sometido a abortos. Es por ello que el acceso a los servicios de salud sexual y reproductiva es reconocido como derecho fundamental, incluido el aborto legal y seguro, ya que de lo contrario se atenta contra la autonomía reproductiva y se abre la puerta a la práctica de abortos clandestinos que pueden desencadenar problemas de mortalidad y morbilidad materna. Cabe mencionar que el 99% de la mortalidad materna corresponde a los países en desarrollo, entre ellos México, donde los abortos inseguros representan una de las principales causas (OMS, 2018).

En la Conferencia Internacional de Población y Desarrollo (CIPD) realizada en El Cairo en 1994 se adopta un enfoque de salud reproductiva, y la IV Conferencia Mundial sobre la Mujer realizada en Beijing en 1995 reafirma la agenda del primero y por lo tanto se incluye implícitamente lo relativo a los derechos sexuales y reproductivos. Su programa de acción define que la salud reproductiva es un estado completo de bienestar físico,

mental y social y no simplemente la ausencia de enfermedad o dolencia, en todo lo relacionado con el sistema reproductivo sus funciones y procesos. Respecto a la salud sexual señala que es la capacidad de disfrutar de una vida sexual responsable, satisfactoria y segura; es decir, sin temores ni riesgos de embarazos no deseados, ni infecciones de transmisión sexual, y con una vida libre de violencia, coacción, discapacidad o riesgos de muerte.

En esta importante Conferencia se acordaron puntos trascendentales en la defensa de los derechos humanos de las mujeres. Uno de los más importantes argumenta que para lograr la igualdad entre hombres y mujeres en la vida productiva y reproductiva, con especial atención en las tareas del cuidado, son necesarias medidas políticas que procuren el acceso a una vida segura y a recursos económicos que generen su participación en la vida pública y que se realicen programas de educación que ayuden a eliminar estereotipos. Otro de ellos habla de que la igualdad entre niños y niñas es un primer paso para asegurar que la mujer pueda desarrollarse en condiciones de igualdad durante su vida. Y especifica la necesidad de potenciar el valor de las niñas para sus propias familias y para la sociedad, al considerarlas no sólo futuras madres, sino seres humanos que se moverán dentro de espacios públicos y no únicamente en los privados. Habla también de que los Estados deben promover la igualdad entre los sexos, alentando a que los hombres se responsabilicen de sus prácticas sexuales y asuman su función social y familiar.

Autonomía reproductiva

Cuando hablamos de salud sexual y reproductiva el principio ético fundamental es la autonomía. La autonomía personal se concreta en el derecho a la libertad sexual y reproductiva, y de manera muy general, en el derecho al libre desarrollo de la personalidad, o bien, en el derecho a planear y decidir un propio plan de vida y llevarlo a cabo, se trata de entender la autonomía personal en términos de autorrealización, de capacidad y de libertad positiva.

En parámetros de un marco liberal de derechos, los derechos sexuales y reproductivos deben garantizar la libertad para decidir y controlar

asuntos relacionados con la sexualidad, el uso de métodos anticonceptivos, el embarazo y la crianza. Por lo que podemos esbozar que la autonomía es la habilidad para controlar cuándo, cómo y cuántos hijos/as tener, es decir, el cumplimiento a cabalidad de las intenciones reproductivas como la habilidad ejercida para el control y la toma de decisiones sobre el uso de métodos anticonceptivos, el embarazo y la interrupción del mismo. Aunque no se puede soslayar que las decisiones reproductivas se darán en función de las determinantes sociales y de las condiciones estructurales que muchas veces impiden acceder con igualdad, equidad, justicia y autonomía al derecho a la salud tanto sexual como reproductiva.

En la agenda mundial de Objetivos de Desarrollo Sostenible para el año 2030, se señala que una de las dimensiones del empoderamiento es la autonomía reproductiva.³ El Banco Mundial ha señalado que el empoderamiento es un proceso en el que ocurre la expansión de la habilidad de las mujeres para tomar decisiones estratégicas en su vida, en ámbitos donde antes estaba restringida. Se trata así, del poder para lograr metas y desenlaces en su plan de vida e implica un cambio en tres vías paralelas: La primera se refiere a la modificación del contexto, la segunda hace énfasis en el acceso a recursos tanto materiales como inmateriales y la tercera tiene que ver con la transformación subjetiva para el ejercicio de derechos.

Echar a andar el proceso de autonomía reproductiva implica la exigencia al Estado de garantías sexuadas. Es decir, que la política pública de género en salud garantice dos cuestiones fundamentales, por un lado, que existan fuentes de empoderamiento, como la educación integral en sexualidad, disponibilidad de métodos anticonceptivos, consejería, servicios de salud reproductiva, prevención, atención y sanción de la violencia sexual, etc. Y que se trabaje en desaparecer las barreras que impiden el acceso a dichas fuentes. Por el otro lado, que exista agencia o acción individual y/o colectiva para su aprovechamiento.

Históricamente en México las mujeres han mostrado agencia para el ejercicio de sus derechos, pero el acceso a las fuentes es altamente restringido u obstaculizado a lo largo de toda su vida. El Estado es responsable

³ La agenda señala que la autonomía reproductiva necesita *fuentes y agencia* de las mujeres

de garantizar el mayor acceso posible de las mujeres a una vida digna, saludable y libre de violencia, por lo que el ejercicio de la autonomía reproductiva será posible sólo cuando se hayan procurado las condiciones para que ninguna mujer muera por causas maternas, todas tengan relaciones sexuales consensuadas y nadie quede embarazada cuándo no es su intención y no lo desea.

Conclusiones

Las barreras, implicaciones e impactos diferenciados que tiene el orden binario y jerárquico de género en el acceso a servicios de salud reproductiva, hace necesaria la invención en el terreno de la argumentación jurídica que refiera a nuevos vocabularios, como el concepto de garantías sexuadas en el ámbito de la política pública en salud, con la exigencia de que los servicios de salud reproductiva brinden un tratamiento especial sin estereotipos ni estigmas, basado en la igualdad sustantiva, la libertad y la dignidad de las mujeres, atendiendo a su condición y revalorando sus particularidades, con el fin de evitar discriminación, injusticias, daño, sufrimiento y/o violaciones a derechos humanos.

Para que las mujeres vivan en igualdad, con libertad y su acceso a la salud reproductiva sea real, el discurso de la medicina, sus instituciones y sus prácticas deben incorporar a su quehacer la teoría crítica de género y además, cumplir con los derechos constitucionalmente adquiridos y con las obligaciones contraídas ante la comunidad internacional y que son Ley Suprema de la Unión.

Desde que las mujeres mexicanas fueron reconocidas como ciudadanas en el año de 1953, el marco jurídico no ha dejado de reformarse principalmente para derogar las disposiciones que contienen estereotipos a través de los cuales se producen y fortalecen las desigualdades y las exclusiones. Las posturas que invalidan que las mujeres pueden tomar decisiones libres e informadas sobre su sexualidad y reproducción, se suman a la negación histórica de reconocerlas como sujetos de derechos. El reconocimiento de la lucha por el aborto legal y seguro se inserta en los grandes pendientes que tiene nuestro país.

La autonomía reproductiva a la que hacen referencia los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la agenda mundial 2030, marca las pautas de un reconocimiento estatal pleno de los derechos reproductivos y del libre ejercicio de la sexualidad sin ningún tipo de coacción, discriminación o violencia.

Un Estado constitucional, democrático y laico en el que el respeto a los derechos humanos y la integralidad de sus principios sean bienes jurídicamente protegidos, y en el que la salud reproductiva de sus mujeres sea reconocida y exigible mediante garantías sexuadas, está en el camino de realizar profundas transformaciones socioculturales para nuevas prácticas de la experiencia de lo humano y un mejor porvenir, más justo, incluyente e igualitario.

Referencias

- Carbonell, Miguel y Pedro Salazar, (coords), *La Reforma Constitucional de Derechos Humanos: Un nuevo paradigma*. Editado por el Instituto de Investigaciones Jurídicas UNAM. México. 2011 pp. 44-46
- De Lauretis, Teresa, *La tecnología del género. En Diferencias, etapas de un camino a través del feminismo*. Editorial Horas y Horas. Madrid, España. 2000 pp. 68-70
- Enríquez, Lourdes, “Derechos reproductivos y violencia feminicida contra las mujeres mexicanas”, en Galeana, Patricia (coord.) *Por la descriminalización de las mujeres en México*. Colección Política y Sociedad. Editado por la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. México. 2017 pp. 147-149
- Ferrajoli, Luigi, “El principio de igualdad y la diferencia de género”, en *Debates constitucionales sobre derechos humanos de las mujeres*, Suprema Corte de Justicia de la Nación y Editorial Fontamara, México. 2012 pp. 23-26
- Ferrajoli, Luigi, *Derechos y garantías. La Ley del más débil*. Editorial Trotta, Madrid España, 2004 pp. 83-86
- Gutiérrez, Griselda, *Perspectiva de género: Cruce de caminos y nuevas claves interpretativas: Ensayos sobre feminismo, política y filosofía*. Editado por el Programa Universitario de Estudios de Género UNAM, México. 2002. Pp. 33-39
- Izquierdo, María Jesús, *Estructuras de la violencia y la desigualdad*. Editorial Fondo Hispano. Barcelona, España. 2000 pp. 34-38

- Lamas, Marta, *Cuerpo: Diferencia sexual y género*. Editorial Taurus. México. 2002 pp.85-86
- Martínez De La Escalera, Ana María y Erika Lindig, *Alteridad y exclusiones: Vocabulario para el debate social y político*, Editado por la Facultad de Filosofía y Letras de la UNAM y Juan Pablos Editor. México. 2013 pp. 27-50
- Raphael, Lucia y María Teresa Priego, coords., *Arte, justicia y género*. Editado por la Suprema Corte de Justicia de la Nación y Editorial Fontamara. México. 2013 pp. 20-23
- Serret, Estela, *Identidad femenina y proyecto ético. Las ciencias sociales y estudios de género*. Editado por el Programa Universitario de Estudios de Género UNAM. México. 2002 pp.61-63
- Vázquez, Rodolfo, *Derechos Humanos. Una lectura liberal igualitaria*. Editado por el Instituto de Investigaciones Jurídicas de la UNAM y el Instituto Tecnológico Autónomo de México, 2015 pp.65-68

- Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 129. (25 suppl 2). S1-45.
- Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, *et al.* (2010). ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 56. 1864-94.
- Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, *et al.* (2012) Clinical features, management and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*. 126(15) 579-88
- Valenti V, O'Hartaigh B, Heo R, *et al.* (2015). A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: a prospective follow-up of 9715 individuals. *JACC Cardiovasc Imaging*. 8. 900-9.
- Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. (2006). Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 47(8s1). C13-C18.
- Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD, *et al.* (2003). Risk factors and secondary prevention in woman with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*. 138 (2). 81-89.
- von Mering GO, Arant CV, Wessel TR *et al.* (2004). Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the NHLBI-sponsored Women's Ischemic Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 109(6) 722-25.
- Willett WC, Green A, Stampfer MJ, *et al.* (1987). Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*. 317(21). 1303-9.
- Wong TY, Klein R, Sharrett AR *et al.* (2002). Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA*. 287(9). 1153-9.
- Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Bastian BA. (2016). Deaths: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep*. 64(2).1-119.

Capítulo 20

Aminoestrógenos con actividad antitrombótica

*Aurora de la Peña Díaz • Mirthala Flores García • Georgina Gonzáles Zárate
• Luisa Guadalupe Pineda Bahena*

Correo-e (e-mail): aurorad@unam.mx

Resumen: La trombosis arterial y/o venosa es un efecto adverso frecuente con el empleo de anticonceptivos orales. Aun cuando los estrógenos naturales modifican favorablemente el perfil de colesterol incrementando las lipoproteínas de alta densidad y disminuyendo las de baja densidad, favorecen la vasodilatación y disminuyen la expresión de moléculas de adhesión, con su empleo se estima un riesgo relativo de 1.2 IC₉₅ (1.0-1.5) y 3.5 IC₉₅ (2.9-4.3) para trombosis arterial y venosa respectivamente.

La trombosis se presenta principalmente durante el primer año de su empleo y se asocia a la presencia de trombofilia. Como una medida para disminuir la trombosis con el empleo de estrógenos, estudiamos una serie de compuestos cuyas características estructurales se distinguen por diferentes substituyentes en la posición 17 beta de un anillo esteroideal.

Los compuestos se diseñaron, sintetizaron y caracterizaron por el Dr. Juan Manuel Fernández González en el Instituto de Química de la UNAM. Se identificó el efecto anticoagulante, antiagregante plaquetario y la producción de óxido nítrico, resaltando el efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario de los aminoestrógenos sintéticos. En particular, Prolame que induce la síntesis de óxido nítrico tanto en las plaquetas como en las células endoteliales, favorece una vasodilatación sostenida que evita la trombosis.

Palabras clave: Aminoestrógenos. Prolame. Trombosis.

Summary: Arterial or venous thrombosis could be an adverse effect with the use of oral contraceptives (OC). Even when natural estrogens favorably modify the cholesterol profile, increases vasodilation and decrease the expression of adhesion molecules, the use of OC induce a relative risk of 1.2 IC₉₅ (1.0- 1.5) and 3.5 IC₉₅ (2.9-4.3) for arterial and

venous thrombosis respectively. It occurs mainly during the first year of its use and is associated with the presence of thrombophilia.

As a measure to reduce thrombosis with the use of estrogens, we studied a series of compounds whose structural characteristics are distinguished by different substituents in the 17 beta position of a steroidal ring.

The compounds were designed, synthesized and characterized by Dr. Juan Manuel Fernández González at the Chemistry Institute of the UNAM. The anticoagulant effect, platelet antiaggregant and nitric oxide production were identified, highlighting the platelet antiaggregating and vasodilator effect. Particularly, Prolame, which induces the synthesis of nitric oxide in both platelets and endothelial cells, promotes sustained vasodilation that prevents thrombosis.

Abreviaciones: TEV=Tromboembolia venosa, AO= Anticonceptivos orales, FVL=Factor V Leiden, NO= Óxido nítrico, PC= Proteína C, AT= Antitrombina, RMN= Resonancia magnética nuclear, IR= Infrarrojo, EM=Espectrometría de masas, KBr= Bromuro de potasio, IL-1= Interleucina-1, TNF- α =Factor de necrosis tumoral alfa, SC= Vía subcutánea, IP= Vía intraperitoneal, L-NAME= L-nitro-arginina metil ester.

Introducción, resultados y discusión

En términos generales, se considera que las mujeres, antes de los 50 años, tienen un mayor riesgo de padecer trombosis venosa en comparación con los hombres (Naess *et al.*, 2007). La tromboembolia venosa (TEV) es la complicación vascular más frecuente con el uso de los anticonceptivos orales (AO) y se estima de 1 a 5 casos por cada 10,000 mujeres-año durante la edad reproductiva. (Heinemann LA *et al.*, 2007).

Sin embargo, también se considera que su uso es pertinente y necesario a pesar de esta circunstancia si se compara con el alto riesgo trombótico que representa en el embarazo y puerperio temprano, en el que se

estiman de 20 a 30 y de 40 a 65 por 10,000 mujeres-año, respectivamente. (Heit JA *et al.*, 2005).

Desde el inicio de su empleo, hace 50 años, con la intención de disminuir los efectos adversos y mantener la eficacia, se han hecho numerosos cambios en su composición, dosificación, vías de administración y esquema de tratamiento. (van Hylckama Vlieg A *et al.*, 2009).

En particular no todos los cambios fueron favorables para disminuir los eventos tromboticos, específicamente cuando se emplearon progestágenos de tercera generación en su formulación (Blickstein *et al.*, 2006).

Actualmente, puede considerarse que la reducción de la concentración de compuestos esteroidales ha disminuido los efectos adversos en general, pero el riesgo de TEV, no ha desaparecido por completo (De Bastos M *et al.*, 2014).

No existe riesgo de TEV con las hormonas sexuales endógenas considerando a hombres y mujeres en general (Holmegard *et al.*, 2013), sin embargo cuando el estudio se centra únicamente en mujeres menores de 45 años, se pone de manifiesto que el incremento en hormonas esteroidales endógenas favorecen los eventos tromboticos venosos, el estudio muestra evidencia suficiente para modificar la percepción de que los esteroides endógenos son inocuos, aún cuando favorezcan algunas funciones endoteliales y el perfil lipídico, manifiestan un efecto final de incremento del riesgo trombotico y señala como biomarcadores predictivos al estradiol y la globulina fijadora de hormonas sexuales (Scheres IJJ *et al.*, 2019).

Es en este sentido, el interés de encontrar compuestos con efecto estrogénico y que simultáneamente disminuyan la trombosis es de gran importancia.

Anticonceptivos orales y hemostasia

Los mecanismos fisiopatológicos por lo que los estrógenos provocan un desbalance en la hemostasia son múltiples, en el endotelio, el tono vascular, el flujo sanguíneo, las plaquetas, la coagulación, la fibrinólisis y los mecanismos de la regulación antitrombótica. La edad o el sobrepeso participan, incrementando los riesgos.

Favorecen la fragilidad capilar por sus acciones sobre el endotelio vascular, es probable que las hemorragias cerebrales que se han observado

con su empleo se deban a este mecanismo, (Bloemenkamp KWM *et al.*, 1998). Los estrógenos disminuyen el tono vascular y favorecen la estasis, retardando el flujo sanguíneo y facilitando la trombosis, (Bellert FK, 1985).

Los anticonceptivos orales incrementan la concentración plasmática de los factores de la coagulación: fibrinógeno, factor XII, protrombina, factor VII y el factor IX, estos cambios se traducen en una eficiente formación de trombina, (Kluft C *et al.*, 1997).

En relación con los mecanismos que participan en la regulación antitrombótica destaca la frecuencia con la que se presentan eventos trombóticos en personas con resistencia a la proteína C activada congénita o adquirida, los portadores heterocigotos del Factor V Leiden (FVL) muestran un riesgo relativo de TEV de 35 y los homocigotos de 100, (Vandenbroucke JP *et al.*, 1994).

Existen guías e indicaciones precisas de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) por sus siglas en inglés, para el empleo de anticonceptivos orales en caso, de ser necesarios, en mujeres portadoras de trombofilia congénita o adquirida, (Baglin T *et al.*, 2012).

También se ha descrito que la deficiencia de tipo II de la antitrombina, concentración de la AT determinada en el laboratorio por métodos antigénicos es normal, pero su actividad, determinada por métodos funcionales se puede encontrar disminuida en mujeres que toman anticonceptivos orales. La deficiencia aparece un mes después de haber iniciado el tratamiento y desaparece un mes después de haberlo suspendido y es mayor en las presentaciones que contienen de 75 a 150µg de mestranol o etinilestradiol que las que contienen 50µg. Los progestágenos no disminuyen la actividad de la antitrombina, a excepción del lynestrenol que genera numerosos metabolitos con actividad estrogénica, (Pabinger I *et al.*, 1994).

Durante el empleo de AO se ha descrito una disminución de la concentración total de proteína S y un aumento significativo de la concentración plasmática de la proteína C, (Olivieri O *et al.*, 1995).

Entre los portadores que tienen la mutación de la Protrombina 20210A, se incrementa 16 veces el riesgo de trombosis comparados con los portadores que no consumen AO, (Poort SR *et al.*, 1996).

Aminoestrógenos

Los 17 β -aminoestrógenos son un grupo de estrógenos esteroides sintéticos derivados del estradiol que tienen una sustitución de amina en lugar del grupo hidroxilo en la posición C17 β . Son compuestos estrogénicos, que, a diferencia del estradiol, muestran una actividad anticoagulante sostenida mediada, al menos parcialmente por mecanismos no genómicos. Por lo que representan una alternativa estrogénica sin un riesgo de tromboembolismo venoso.

La Figura 1, muestra la estructura base y de los principales sustituyentes que se han estudiado. En el año de 1983, el Dr. Juan Manuel Fernández González, inició un capítulo que aún no concluye, que ha interesado a diferentes grupos de investigación en México. En la búsqueda de compuestos con actividad anticancerígena sintetizó diamino estrógenos para formar complejos con platino y paladio. En esa época el cis-platino había demostrado su utilidad en el tratamiento de cáncer de próstata y la presencia de un estrógeno permitiría tener un doble efecto benéfico, incidiendo en dos mecanismos en el cáncer andrógeno dependiente, (Fernández G JM *et al.*, 1983).

Sin embargo, los complejos de platino y paladio mostraron características fisicoquímicas poco favorables para realizar pruebas biológicas, como baja solubilidad. El siguiente paso fue emplear únicamente los ligantes diamino, sin embargo, mostraron efectos adversos en sistema nervioso central, (Rubio Poo C *et al.*, 1983). Es en este momento que se propone el cambio de un grupo amino por un alcohol terminal del grupo sustituyente en la posición 17 Beta.

Existen diferentes sustituyentes que han introducido:

1. Cambios en la longitud de la cadena del amino-alcohol en posición 17 Beta:

	R
A. Etolame	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$
B. Prolame	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$
C. Buolame	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$
D. Pentolame	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5-\text{OH}$
E. Hexolame	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_6-\text{OH}$

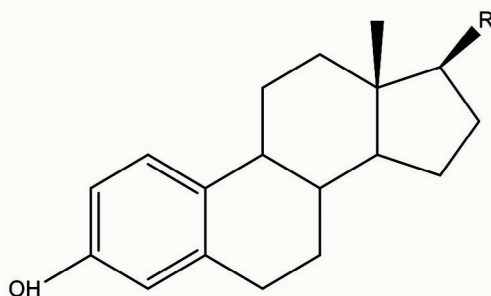


Figura 1 Estructura general de los amino estrógenos.

2. Diferentes grupos funcionales

A. Proacame, ácido carboxílico	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$
B. Taurame. Ácido sulfónico	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{SO}_3\text{H}$
C. Tirame. Tiramina	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$

3. Compuestos diméricos

A. Bisebudia

Biscbudia
P.M. 596
p.f. 260-262 C

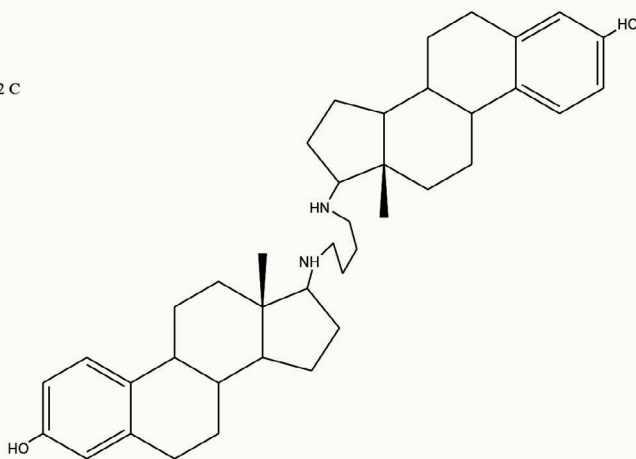


Figura 2. Estructura general de un aminoestrógeno dimérico. (Flores M *et al.*, 2008)

4. Compuestos isoméricos

A. R- y S- Fenetame Metil-fenetil-amina

(Flores M *et al.*, 2013)

Este amplio grupo de compuestos nos permitieron distinguir que los amino-alcoholes tuvieron una mayor actividad anticoagulante, (Mandoki *et al.*, 1991), (Perusquía *et al.*, 1992), (de la Peña *et al.*, 1994), (Marin *et al.*, 1996), (de la Peña *et al.*, 2009), (Flores García *et al.*, 2012). Si se modificaba el grupo terminal, como en el caso de Proacame se perdía la actividad completamente, (Rubio-Poo *et al.*, 1990). De esta selección de compuestos, el que más actividad ha mostrado, en los modelos experimentales empleados ha sido Prolame, N- (3-hidroxi-1,3,5 (10) -estratrien-17 ~ B-il) -3-hidroxipropilamina, cuya síntesis se describe brevemente (Fernández *et al.*, 1985), como el resultado de una reacción de condensación entre estrona y 3-amino-1-propanol, seguido por una reducción con borohidruro de sodio. Se caracterizó mostrando: el espectro de masas $M + = 329 \text{ m / e}$ y 114 m / e (pico base). El espectro de H-RMN (DMSO- d_6) muestra señales a 0.65 (s, C-18), 1.15-2.25 (m), 2.62 (t, C-19), 3.15 (s, OH), 3.42 (t, C) -21), 6.45 (d, C-4 y C-2),

7.0 (d, C-1). El espectro de IR (olea de KBr) muestra bandas a 3422 cm⁻¹ (OH), 3272 cm⁻¹ (NH). Análisis elemental para C₂₁H₃ ~ O₂N.

Aminoestrógenos y mecanismo de acción

Se han hecho pruebas de cernimiento farmacológico de todos los compuestos descritos, siendo las que se orientan a demostrar su actividad anticoagulante (Rubio Poo *et al.*; 1985), estrogénico (de la Peña *et al.*, 1991) y antiagregante plaquetario (de la Peña *et al.*, 1993) las más exhaustivas. Prolame despertó gran interés desde el momento de su síntesis y sobre todo cuando se comprobó la capacidad que tenía para generar óxido nítrico (NO), tanto en células endoteliales como en plaquetas, a través de mecanismos de acción tanto genómicos en las células endoteliales, como no genómicos en las plaquetas, (González *et al.*, 2010).

Estrógenos y óxido nítrico

La interleucina-1 (IL-1) o el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) activan a las células endoteliales y favorecen que se expresen las moléculas de adhesión. El endotelio, antes de manifestar lesiones aterosclerosas evidentes tiene alteraciones funcionales, disminuye la producción de óxido nítrico (NO). El NO produce relajación y dilatación vascular, disminuye la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y en los neutrófilos, inhibe la agregación plaquetaria. El NO se sintetiza en el interior de las células a partir de L-arginina por la enzima NO-sintetasa, participan varios cofactores entre ellos tetrahidrobiopterina, en ausencia de este cofactor, la NO-sintetasa produce en lugar de NO compuestos reactivos de oxígeno incluyendo peroxinitrito. Los estrógenos incrementan la producción de óxido nítrico y modulan la expresión de las moléculas de adhesión en los leucocitos y la migración de las células vasculares lisas, (Cid *et al.*, 2002).

Consideramos que nuestro grupo de investigación contribuyó esclareciendo el mecanismo de acción antitrombótico de Prolame (González *et*

al., 2010), por lo que detallaremos con mayor precisión los experimentos realizados para identificar la producción de NO, empleamos la citometría de flujo tanto en células endoteliales cultivadas como en plaquetas. Los metabolitos de NO, los determinamos por el método de Griess modificado, la formación de NO *in vivo* con espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica, y en la expresión de ARNm de la sintasa endotelial de NO (eNOS) utilizamos la técnica RT-PCR, como se describe en la publicación (González *et al.*, 2010). También estudiamos el impacto de las células endoteliales (CE) tratadas con Prolame en la agregación plaquetaria inducida por ADP, así como la capacidad de prevenir trombos oclusivos en un modelo de trombosis de ratones *in vivo*.

Los ensayos *in vivo* se hicieron empleando 30 ratones macho, cepa CD1, 30 – 40 g de peso, durante todas las fases experimentales, se mantuvieron en las instalaciones del Bioterio de la Facultad de Medicina, de la UNAM, alimento y agua *ad libitum*, con ciclos de luz-obscuridad de 12 h, y temperatura controlada entre 21°-24°C. El protocolo de los experimentos fue aprobado por la Comisión de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM y siguió todos los puntos que se encuentran descritos en la Ley de Protección Animal para el Distrito Federal, publicado en el *Diario Oficial de la Federación* el 26 de febrero de 2002.

Se administró el aminoestrógeno (2mg/100g de peso) y/o L-NAME (por sus siglas en inglés de L-nitro-arginine methyl ester), un inhibidor de la sintasa de óxido nítrico tipo endotelial, a ratones macho cepa CD1 durante 7 y 15 días por vía SC. La muestra de sangre se obtuvo bajo anestesia con pentobarbital (50 mg/Kg) IP. La técnica que evalúa el estrés oxidativo, identifica la capacidad del plasma para reducir iones férricos, los resultados se extrapolan en una curva patrón. El óxido nítrico se determinó en sangre por la técnica de espectroscopia de resonancia electrónica paramagnética (EPR).

Nuestros resultados mostraron que: (a) Prolame induce la producción de NO en EC, plaquetas y en un modelo de ratón *in vivo*. (b) El incremento de NO por efecto de Prolame solo puede atribuirse parcialmente a los receptores nucleares de estrógeno (RE), ya que el óxido nítrico sintasa endotelial (e-NOS) se induce parcialmente, 37%, por las células endoteliales. (c) Disminuye la agregación plaquetaria inducida por ADP 10 μ M en 60%,

después de incubar las plaquetas con células endoteliales pretratadas con Prolame (d). Prolame reduce la formación de trombos en un modelo de trombosis in vivo.

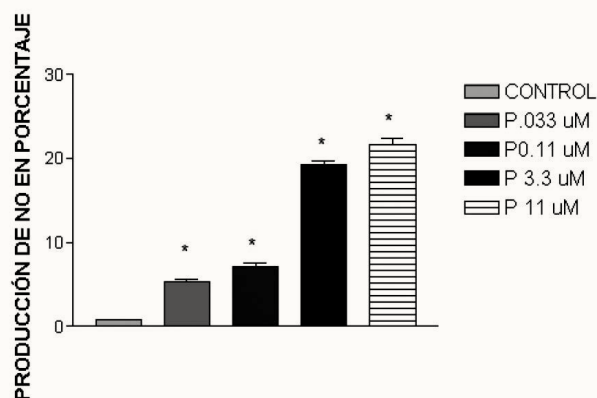


Figura 3. Los aminoestrógenos incrementan el porcentaje de células que producen óxido nítrico de una manera dosis-dependiente. Imagen tomada de (González *et al.*, 2010).

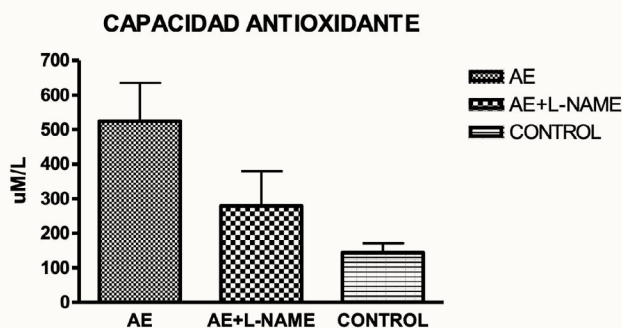


Figura 4. Efecto del aminoestrógeno sobre la capacidad antioxidante. Promedio $\pm$ ES. Se analizaron los datos con las pruebas estadísticas de ANOVA y Dunnet. * Valores de $P < 0.05$ se consideraron significativos comparados con el control. Imagen tomada de (González *et al.*, 2010).

Perspectivas

Este hecho despertó el interés sobre otras posibles acciones y se describe su efecto sobre el aprendizaje (Nissen *et al.*, 2012) y su capacidad de evitar el daño por reperfusión (Hernández-Reséndiz *S et al.*, 2015), que causa el deterioro del endotelio vascular. Recientemente se demostró su efecto en la plasticidad del hipocampo y el beneficio farmacológico en algunos padecimientos en donde se comprometa la memoria a largo plazo. (Díaz *A et al.*, 2017).

Poniendo en relieve la importancia de Prolame como un protector del endotelio vascular, se ha protegido a través de una patente.

PATENTE 289370. Uso del N-(3-hidroxi-1,3,5(10)-estratrien-17B-il)-3-hidroxipropilamina para la preparación de formulaciones farmacéuticas como protector del endotelio mediante su efecto simultáneo de vasodilatador e inhibidor de la formación de trombos.

INVENTORES Juan Manuel Fernández González, Aurora de la Peña Díaz, Enrique Pinzón Estrada, Luis Felipe Montaña, David Cruz Robles, Georgina González Zárate, Noé Alvarado Vásquez, Emma Rodríguez, Manuel Rubio Arroyo, Leonardo del Valle Mondragón, Fermín Alejandro Tenorio López, Genevieve Lucet, Estrella Zapata.

Agradecimientos

Al Instituto de Química, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Patente: 289370 por el financiamiento a este proyecto. Uso del N-(3-hidroxi-1,3,5(10)-estratrien-17B-il)-3-hidroxipropilamina para la preparación de formulaciones farmacéuticas como protector del endotelio mediante su efecto simultáneo de vasodilatador e inhibidor de la formación de trombos.

Referencias

- Baglin T, Bauer K, Douketis J, Buller H, Srivastava A, Johnson G; SSC of the ISTH. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2012 Apr;10(4):698-702. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04662.x>.
- Bellert FK, Ebert C. Effects of oral contraceptives on blood coagulation: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1985; 40: 425-436.
- Blickstein I. Thrombophilia and women's health: an overview. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006;33:347-356.
- Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Koster T, Bertina RM, Vandenbroucke JP. Hemostatic effects of oral contraceptives in women who developed deep-vein thrombosis while use oral contraceptives. *Thromb Haemost* 1998; 80: 382-387.
- Cid MC, Schnaper HW and Kleinman HK. Estrogens and the Vascular Endothelium. *Ann N.Y. Acad Sci* 2002; 966: 143-157.
- de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD010813.
- de la Peña A, López y López L, Ibáñez R, Rubio-Póo C, Mandoki JJ. Comparative Effect of Prolame a Synthetic Amino-estrogen, with Estradiol and Estrone on the Contractility of Isolated Rat Myometrium. *P W Pharmacol Soc.* 1991; 34: 85-187.
- de la Peña A, Baños G, Izaguirre R, Mandoki J J. and Fernández-G JM. Comparative effect of synthetic amino-estrogens with estradiol on platelet aggregation. *Steroids* 1993; 58: 407-409.
- de la Peña A, Baños G, Izaguirre R, Tobon-Cervantes A, Fernández-G JM. Comparative Effect of three synthetic alkanol-amino-estrogens etolame, buolame and pentolame, on platelet aggregation. *Med Sci Res* 1994; 22: 119-120
- de la Peña A, Flores M, Valente-Acosta B, Quintanar-Trejo L, Hernández-Méndez C, Muñoz Martínez S, Gatica-Lavin F, Pinzon E. Platelet aggregation in whole blood, a new approach for understanding the antiplatelet effect of N-(3-hydroxy-1,3,5 (10)-estratrien-17b-yl) butylamine (buame). *Proc. West Pharmacol Soc.* 2009; 52:50-3. ISSN. 0083-8969.

- de la Peña A, Fernandez-G JM, Flores-García M, Marin-Ocampo R, Uribe-Lezama C, Pinzon E, Fortoul T, Torres I and Salgado V. Antiplatelet effect of Tyrame [N-(3-hydroxy-1:3:5(10)-estratrien-17b-yl)-4-hydroxy-phenethylamine]. *J Thromb Haemost* 2013; (Suppl 2):1096.
- Díaz A, Treviño S, Vázquez-Roque R, Venegas B, Espinosa B, Flores G, Fernández-G JM, Montañó LF, Guevara J. The aminoestrogen prolame increases recognition memory and hippocampal neuronal spine density in aged mice. *Synapse*. 2017 May 25. <https://doi.org/10.1002/syn.21987>.
- Fernández G JM, Rubio-Arroyo MF, Rubio-Poo C, De la Peña A. Palladium (II) and Platinum (II) dichloro complexes containing diamine-estrone derivatives. *Monatshefte für Chemie* 1983; 114: 535-540.
- Fernández-G JM, MF Rubio-Arroyo, M Soriano-García, RA Toscano, MC Pérez-César, C Rubio-Poo, JJ Mandoki, A de la Peña, C Lemini, N Mendoza-Patiño, F Cruz. Synthesis and Molecular Structure of Prolame, N-(3-hydroxy-1,3,5(10) estratrien-17B-yl)-3-hydroxypropylamine. An amino-estrogen with prolonged anticoagulant and brief estrogenic effects. *Steroids* 1985; 45: 151-57. ISSN. 0039-128X.
- Flores M, Gatica F, Fernández-G JM, de la Peña A. Los Bis-amino-estrógenos disminuyen la agregación plaquetaria y el flujo de ATP en las mitocondrias de las plaquetas. *Memorias del Congreso de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología*. Monterrey, Nuevo León 2008.
- Flores M, Fernandez JMG, Marin R, Uribe-Lezama EC, Herrero-Díaz F, Fourtoul van der TG, Pinzon E, Torres I, Salgado V and De la Peña-Díaz A. Anticoagulant effect of two new estrogens (R- and S-Fenetame). *J Throm Hemost* 2013; (Suppl.2): 715.
- Flores-García M, Fernández-G JM, León-Martínez M, Hernández-Ortega S, Pérez-Méndez O, Correa-Basurto J, Carreón-Torres E, Tolentino-López L, Ceballos-Reyes G, de la Peña-Díaz A*. The structures and inhibitory effects of Buame [N-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-yl)-butylamine] and Diebud [N,N'-bis-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-yl)-1,4-butanediamine] on platelet aggregation. *Steroids* 2012; 77:512-20. FI 3.106 ISSN. 0039-128X.
- González G, Alvarado-Vasquez N, Fernández-G JM, Cruz-Robles D, del Valle L, Pinzón E, Torres I, Rodríguez E, Zapata E, Gómez-Vidales V, Montañó LF, de la Peña A. The antithrombotic effect of the aminoestrogen prolame(N-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17B-YL)-3-hydroxypropylamine) is linked to an

- increase in nitric oxide production by platelets and endothelial cells. *Atherosclerosis* 2010; 208: 62–68.
- Heinemann LA, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception* 2007, 75:328.
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, *et al.* Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30 year population based study. *Ann Intern Med* 2005, 143:697.
- Hernández-Reséndiz S, Palma-Flores C, De los Santos S, Román-Anguiano, Flores M, de la Peña A, Flores PL, Fernández-G JM, Coral-Vazquez RM, Zazueta C. Reduction of no-reflow and reperfusion injury with the synthetic 17 β -aminoestrogen compound Prolame is associated with PI3K/Akt/eNOS signaling cascade. *Basic Res Cardiol* (2015) 110:1. DOI 10.1007/s00395-015-0464-y
- Holmegard HN, Nordestgaard BG, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J Thromb Haemost.* 2014;12(3):297-305. <https://doi.org/10.1111/jth.12484>.
- Kluft C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost* 1997; 78: 315-326.
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 692–9
- Nissen I, Estrada F, Nava-Kopp A, Irls C, de la Peña-Díaz A, Fernández G JM, Govezensky T, Zhang L. Prolame ameliorates anxiety and spatial learning and memory impairment induced by ovariectomy in rats. *Physiology & Behavior* 2012;106: 278-84. FI 2.891 ISSN. 9931-9384.
- Mandoki JJ, Rubio-Póo C, Lemini C, de la Peña A, Fernández-G JM, García-Mondrgón J, Zavala E, Silva G, Mendoza-Patiño N. The effects of five 17 β -aminoestrogens, Endiame, Etolame, Buame, Proacame and Picae on blood clotting time. *Proc Western Pharmacol Soc* 1991; 34: 99-106.
- Olivieri O, Friso S, Manzato F, Guella A, Bernardi F, Lunghi B, Girelli D, Azzini M, Brocco G, Russo C. Resistance to activated protein C in healthy women taking oral contraceptives. *Br J Haematol* 1995; 91: 465-470.
- Perusquia M, de la Peña A, Fernández-G JM, Ibañez-Camacho R. and Kubli-Garfias C. Synthesis and uterotrophic activity of two novel aminoestrogens, buame and proacame. *Med. Sci. Res.* 1992; 20: 453-454.

- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and a increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-3703.
- Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No.: CD011054.
- Rubio-Poo C, Mandoki JJ, Jayme V, Mendoza Patiño N, Alvarado C, Silva G, Zavala E, Fernández-G JM and Rubio-Arroyo MF. *Proc West Pharmacol Soc* 1983; 26: 111.
- Rubio-Poo C, JJ Mandoki, N Mendoza-Patiño, C Lemini, A de la Peña, F Cruz, E Zavala, G Silva, J García-Mondragón, JM Fernández-G, M Soriano-García, RA Toscano. The anticoagulant effect of Prolame, N-(3-hydroxy-1,3,5(10) estratrien-17beta-yl)-3- hydroxypropylamine, a novel amino-estrogen. *Steroids*, 1985; 45: 159-70. ISSN.
- C Rubio-Poo, C Lemini, J García-Mondragón, A de la Peña, V Jayme, N Mendoza-Patiño, E Zavala, G Silva, RT Blickenstaff, JM Fernández-G, JJ Mandoki. The anticoagulant effect of Hexolame, N-(3-hydroxy-1,3,5(10) estratrien-17β-yl)-6-hydroxyhexylamine, another amino-estrogen with prolonged anticoagulant effect. *Steroids* 1990; 55: 83-86.
- Scheres LJJ, van Hylckama Vlieg A, Ballieux BEPB, Fauser BCJM, Rosendaal FR, Middeldorp S, Cannegieter SC; CREW consortium. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in young women. *J Thromb Haemost.* 2019 May 4. <https://doi.org/10.1111/jth.14474>
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009; 339:b2921. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2921>.
- JP Vandenbroucke, T Koster, E Briët, PH Reitsma, RM Bertina, FR Rosendaal. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)90286-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90286-0).
- Y Marín, R Fernández-Mas, A Cuéllar, A De la Peña, JM Fernández-G, G Baños. Uterotrophic activity and effect on the contractility of the isolated rat myometrium of three synthetic alkanol-amino-estrogens. *Med Sci Res* 1996; 24: 247-249. ISSN. 0269-8951.

Capítulo 21

El yodo molecular como adyuvante antitumoral y cardioprotector en los tratamientos convencionales de cáncer mamario

Carmen Aceves • Brenda Anguiano • Evangelina Delgado-González

Correo-e (e-mail): caracev@unam.mx

Resumen: El yodo es un componente crucial para la síntesis de las hormonas tiroideas, y se han establecido políticas de salud pública para suministrar a las poblaciones deficientes la cantidad necesaria de este elemento para erradicar enfermedades como el bocio endémico y el cretinismo. Por otro lado, numerosos estudios indican que el yodo en su forma molecular (I_2) puede mejorar las fisiopatologías de varios órganos que lo captan y puede actuar como antioxidante en todo el organismo si este elemento se ingiere en concentraciones milimolares. En la glándula mamaria suprime el desarrollo y el tamaño de las neoplasias malignas, y atenúa la inflamación y síntomas de la fibrosis-quística o mastalgia. Estos efectos concuerdan con datos epidemiológicos que muestran que el alto consumo de yodo en las comunidades asiáticas (25 veces más que en Occidente) se correlaciona con una baja incidencia de enfermedades benignas y cancerosas mamarias en la población japonesa. En estudios recientes, nuestro grupo ha mostrado que el suplemento oral de I_2 junto con la terapia convencional, evita la instalación de quimio-resistencia, activa la respuesta inmune y disminuye la severidad de los efectos secundarios en modelos preclínicos (roedores y caninos) y clínicos de cáncer mamario. El hallazgo de que la combinación I_2 /quimioterapia alarga considerablemente el periodo libre de enfermedad y la sobrevivencia de las pacientes, nos ha permitido postularlo como una terapia novedosa para el tratamiento de cánceres mamarios avanzados.

Palabras clave: Cáncer mamario, yodo molecular, quimiorresistencia

Abstract: Iodine is a crucial component for the synthesis of thyroid hormones, and public health policies have been established to supply

deficient populations with the necessary amount of this element to eradicate diseases such as endemic goiter and cretinism. On the other hand, numerous studies indicate that iodine in its molecular form (I_2) can improve the physiopathology's of various organs that take it and can act as an antioxidant in the whole organism if this element is ingested in millimolar concentrations. In the mammary gland it suppresses the development and size of the malignant neoplasms and attenuates the inflammation and symptoms of fibrosis-cystic or mastalgia. These effects are consistent with epidemiological data showing that the high consumption of iodine in Asian communities (25 times more than in the West) correlates with a low incidence of benign and cancerous breast diseases in the Japanese population. In recent studies, our group has shown that oral I_2 supplementation, together with conventional therapy, avoids the installation of chemoresistance, activates the immune response and reduces the severity of side effects in preclinical (rodent and canine) and clinical cancer models. The finding that the combination I_2 /chemotherapy considerably lengthens the disease-free period and the survival of the patients, has allowed us to postulate it as a novel therapy for the treatment of advanced breast cancers.

Keywords: Breast cancer, molecular iodine, chemoresistance

Abreviaciones: 6-IL= 6-yodolactona, IL= interleucina, AA= ácido araquidónico, AIF= factor inductor de apoptosis, ATP= Trifosfato de adenosina, DMBA= 7, 12 dimetilbenz [a] antraceno, DOX= Doxorubicina, Fe+2= ferrosa, Fe+3= hierro férrico, FEC= 5-Fluorouracilo, Epirubicina, Ciclofosfamida, FRAP= ferric reducing/antioxidant power, H₂O₂=peróxido de hidrógeno, HI= yoduro de hidrógeno, HIO= ácido hipoyodoso, I+= ion yodínio, I-= yoduro, IO= radical libre de yodo, I₂= yodo molecular, ID50= concentración letal 50, IO= hipoyodito, KI= yoduro de potasio, LPO= lactoperoxidasa, MCF-7= línea celular de cáncer mamario, MDR1= proteína de resistencia a drogas, MNU= metil-nitrosourea, NAC= N-acetilcisteína, NIS= transportador de sodio-yodo, PMM= potencial de membrana mitocondrial, PPARγ= receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo gamma, ROS= especies reactivas de oxígeno, T3= triyodotironina, T4= tiroxina, TPO= tiroperoxidasa, TPTZ= 2,4,6-tri(2-piridil)-s-triazina, uPA= uroquinasa activadora de plasminógeno

Introducción, resultados y discusión

El yodo puede tener varias funciones, que van desde una acción antioxidante ancestral en todas las células concentradoras de yodo, hasta formar parte estructural de las moléculas portadoras de información involucradas en el desarrollo y la diferenciación de los vertebrados. En forma de yoduro (I⁻) actúa como un donante de electrones en presencia de H₂O₂ y peroxidasa; el átomo de yodo resultante es un radical libre que se pega fácilmente a los aminoácidos tirosina, histidina y ciertos lípidos específicos. De hecho, el yodo puede reaccionar con los dobles enlaces de algunos ácidos grasos poliinsaturados en las membranas celulares, lo cual le confiere su conocido efecto bactericida, o bien evitar la oxidación en cadena de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos ejerciendo efectos antioxidantes (Venturi, 2011). Además, se ha demostrado que la distribución de yodo en el organismo depende de la forma química en que es ingerido y que el yodo molecular (I₂) no se reduce totalmente a yoduro cuando se absorbe del

tracto gastrointestinal (Thrall y Bull, 1990). En condiciones de deficiencia de yodo, el I^- parece ser más eficiente en el restablecimiento de la función de la glándula tiroides a un estado normal, disminuyendo los procesos de bocio, mientras que I_2 es claramente más eficaz para disminuir la displasia y atipia mamaria secundarias a la deficiencia de yodo (Eskin *et al.*, 1995). En este artículo, revisamos los reportes relacionados con los efectos del I_2 en glándula mamaria normal y neoplásica, y mostramos datos que nos permiten proponer a la combinación I_2 /quimioterapia como una alternativa novedosa para el tratamiento de cánceres mamaros avanzados.

Yodo en tejidos normales

Varios tejidos comparten con la glándula tiroides la capacidad de acumular activamente yoduro, incluidas las glándulas salivales, la mucosa gástrica, la glándula mamaria lactante, los plexos coroideos, el cuerpo ciliar del ojo, la glándula lagrimal, el timo, la piel, la placenta, el ovario, el útero, la próstata y el páncreas; además, pueden mantener o perder esta capacidad en condiciones patológicas. El sistema de transporte de yoduro en todos los tejidos implica la expresión del transportador de yoduro específico denominado transportador de sodio-yodo (NIS por sus siglas en inglés: NaI symporter) y, en algunos casos, también es internalizado por otro transportador conocido como pendrina (De la Vieja y Santiesteban, 2018). En reportes anteriores, nuestro grupo mostró que la tiroides, la glándula mamaria y la próstata pueden captar tanto yoduro como yodo molecular, donde el I^- es internalizado por NIS (inhibido por $KClO_4$), mientras que la captura de I_2 es independiente de este transportador (Aceves *et al.*, 2013). Eskin *et al.* (1995) mostró que una deficiencia de yodo altera la estructura y función de la glándula mamaria de ratas vírgenes, y que el I_2 es eficaz para disminuir la hiperplasia ductal y la fibrosis perilobular secundaria a esta deficiencia de yodo. De manera similar, el suplemento de I_2 en pacientes con enfermedad mamaria benigna (fibrosis mamaria) se acompaña de una reducción significativa en los procesos inflamatorios, además de causar una remisión de los síntomas de la enfermedad, que no se observa cuando se administra el yodo como yoduro o unido a proteínas (Ghent

et al., 1993; Kessler, 2005). En las poblaciones asiáticas, la baja incidencia de enfermedades benignas y malignas de la mama se ha asociado con la ingesta cotidiana de algas marinas, que contienen altas cantidades de yodo en varias formas químicas; I^- , I_2 , yodatos (IO_3^-), y unido a proteínas (Teas *et al.*, 2004). El consumo promedio de yodo en la población japonesa es de 1,000-3,000 $\mu\text{g}/\text{día}$ en comparación con 200-250 $\mu\text{g}/\text{día}$ en países occidentales (Zava y Zava, 2011). La importancia del I_2 como antioxidante se demuestra al comparar esta forma química con el yoduro de potasio (KI) en el ensayo de FRAP (por sus siglas en inglés: ferric reducing/antioxidant power), que evalúa la capacidad antioxidante de un compuesto en base a su potencial para aceptar electrones y reducir el hierro férrico (Fe^{+3}) a la forma ferrosa (Fe^{+2}). Se muestra como el I_2 es 10 veces más activo que el ácido ascórbico (control positivo) y 200 veces más que el KI (Figura 1).

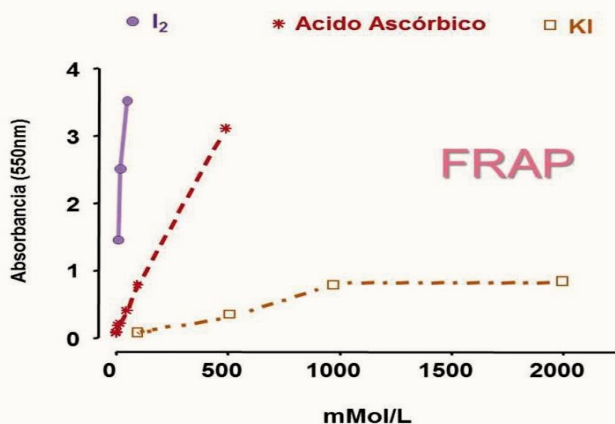


Figura 1. Capacidad antioxidante. El yodo en su forma molecular es un activo aceptor de electrones generando un poderoso efecto antioxidante. El ensayo de FRAP (ferric reducing/antioxidant power) analiza la capacidad de una muestra para reducir el hierro férrico (Fe^{+3}) presente en un complejo con la 2,4,6-tri(2-piridil)-s-triazina (IPTZ) a la forma ferrosa (Fe^{+2}). Se muestra que el yodo molecular es 10 veces más antioxidante que el ácido ascórbico (control positivo) y 200 veces más que el yodo en forma de yoduro de potasio (KI). (modificado de Alfaro *et al.*, 2013)

Esta capacidad se corrobora *in vivo* al encontrar tasas de lipoperoxidación significativamente menores en homogenados de glándulas mamarias provenientes de animales suplementados con I_2 , pero no con KI (Alfaro *et al.*, 2013). La incapacidad del I^- para disminuir la lipoperoxidación puede explicarse por la ausencia en las glándulas mamarias vírgenes de la enzima lactoperoxidasa (LPO), que normalmente está presente en esta glándula sólo durante el embarazo y la lactancia. LPO es un homólogo de la tiroperoxidasa (TPO); ambas enzimas son capaces de oxidar I^- para unirse covalentemente a proteínas o lípidos. Todavía no se ha identificado la especie específica generada por la actividad de estas enzimas, pero existen varios candidatos, como I_2 , ion yodinio (I^+), radical libre de yodo (I^0) e hipoyodito (IO^-) (Davies *et al.*, 2008; Soriano *et al.*, 2011). Otra posible fuente de yodo oxidado es la desyodación de hormonas tiroideas. La glándula mamaria expresa enzimas desyodasas que convierten localmente la prohormona tiroxina (T_4) en la hormona tiroidea activa, triyodotironina (T_3) mediante la remoción de uno de sus átomos de yodo. Esta conversión da como resultado concentraciones intracelulares variables de yodo libre: niveles más altos durante la pubertad, el embarazo y la lactancia y niveles más bajos, pero relativamente constantes en condiciones vírgenes o posparto (Aceves y Anguiano, 2009). En resumen, como se describe en la figura 2, el yodo en su forma molecular puede actuar como un radical libre generando su conocida acción bactericida, uniéndose a los lípidos de la membrana bacteriana y alterando su permeabilidad, o como un activo antioxidante neutralizando las especies reactivas de oxígeno (ROS). A través de su unión a aminoácidos (hormonas tiroideas) o lípidos (6-yodolactona) adquiere actividad de mensajero interviniendo en la diferenciación, metabolismo y ciclo celular.

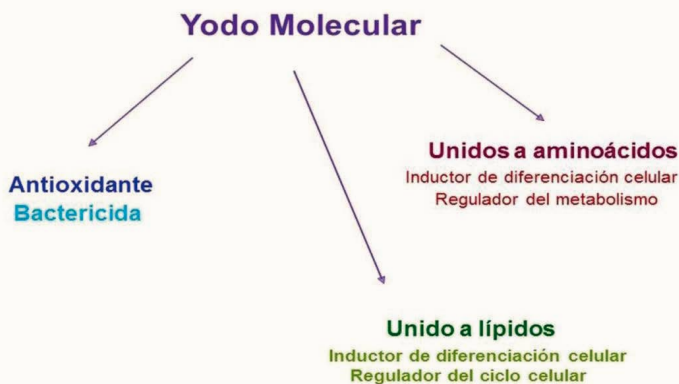


Figura 2. Acciones del yodo molecular. En forma directa actúa como antioxidante neutralizando las especies reactivas de oxígeno y como bactericida uniéndose a las membranas bacterianas. En forma indirecta uniéndose al aminoácido tirosina conformando las hormonas tiroideas; esenciales en la diferenciación celular y el metabolismo energético. Unido a lípidos conforma mensajeros que participan en la diferenciación celular y regulando el ciclo celular.

Yodo en cáncer mamario

La primera descripción de que el I_2 tenía un efecto antineoplásico en el cáncer mamario fue realizada por Kato *et al.* (1994) en el modelo de rata inducido por el carcinógeno 7,12 dimetilbenz [α] antraceno (DMBA). Este efecto supresor fue ejercido por la solución de Lugol (una mezcla de I^- y I_2). Posteriormente, nuestro grupo analizó en este modelo, la participación específica de cada forma química de yodo. Mostramos que el KI, I_2 , o una combinación de ambos, pueden inducir efectos antineoplásicos sólo si la concentración (como suplemento en el agua de beber) se incrementa a 0.1%, y que el efecto protector de KI se pierde cuando la LPO, que está presente en estas células tumorales, es inhibido por el agente anti-tiroideo Metimazol (inhibidor de la TPO), corroborando que I^- de KI necesita ser oxidado para tener el efecto apoptótico (Soriano *et al.*, 2011). Estos resultados concuerdan con datos obtenidos en las células tiroideas o tirocitos donde el paso limitante para estos efectos es la conversión de I^- a una especie más reactiva como el I_2 catalizada por la TPO. Vitale *et al.*

(2000) demostraron que un exceso de KI induce apoptosis en cultivos de tirocitos; pero si la actividad de TPO se bloquea con propiltiouracilo, se elimina el efecto apoptótico. Diversos estudios que analizan los mecanismos celulares inducidos por el I_2 proponen dos posibles hipótesis: 1) una acción directa que involucra las propiedades antioxidantes/oxidantes del I_2 y 2) un efecto indirecto a través de la formación de yodolípidos (Figura 3).

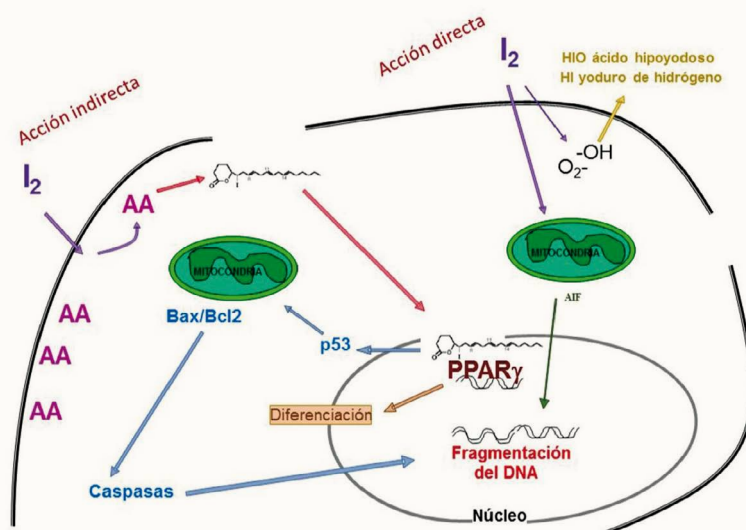


Figura 3. Mecanismos de acción propuestos para el yodo molecular. Las acciones directas involucran la capacidad oxidativa del yodo neutralizando a las especies reactivas de oxígeno o bien en su acción oxidativa mediante la disrupción del potencial membranar mitocondrial liberando al factor inductor de apoptosis (AIF) e induciendo la muerte celular. La acción indirecta involucra la formación de yodo lípidos como la 6-yodolactona (6-IL), a partir de la yodación del ácido araquidónico (AA) y activando a los receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo gamma ($PPAR\gamma$), los cuales dependiendo del contexto celular inducirán la activación de apoptosis mediada por caspasas o la diferenciación celular impidiendo la invasión y la quimio resistencia.

En el caso de los efectos directos, se han obtenido dos conjuntos de datos que muestran que: a) en concentraciones bajas o moderadas, el I_2 reduce significativamente la oxidación de lípidos compitiendo con las ROS por

varios componentes celulares o directamente neutralizando radicales $\cdot\text{HO}$, mediante su acoplamiento y generando especies yodadas sin actividad oxidante v. gr ácido hipoyodoso (HIO), o yoduro de hidrogeno (HI) (Venturi, 2011), y b) en altas concentraciones que actúan como oxidante directo, donde el I_2 disipa el potencial de membrana mitocondrial (PMM), induciendo la apoptosis mediada por mitocondria. El PMM se requiere para una variedad de funciones mitocondriales que incluyen la importación de proteínas, la producción de ATP y la regulación del transporte de metabolitos. El espacio intermembranal mitocondrial contiene varias proteínas que pueden inducir apoptosis que involucra caspasas (por ejemplo, citocromo C) o pueden ejecutar un programa de muerte apoptótica independiente de caspasa a través del factor inductor de apoptosis (AIF, apoptosis-induced factor). La liberación de estos factores requiere la reducción del PMM, y el agotamiento de tioles es un desencadenante poderoso. El tratamiento con I_2 (10-40 μM) está acompañado por el agotamiento del contenido de tioles y la disipación del PMM en células en cultivo. La incubación celular con N-acetil-cisteína (NAC), un agente que contiene tioles, evitó el efecto apoptótico del I_2 (Shrivastava *et al.*, 2006). Además, los estudios comparativos de mitocondrias aisladas de tejido mamario humano tumoral versus tejido extra-tumoral mostraron que el tratamiento con I_2 aumentó la permeabilidad mitocondrial en el tejido tumoral y la redujo en el extra-tumoral, lo que sugiere una sensibilidad diferencial hacia el yodo en las dos condiciones celulares (Upadhyay *et al.*, 2002).

El efecto indirecto se postuló originalmente para el tejido tiroideo e involucra la formación de yodolípidos como el ácido 6-yodo-5-hidroxi-8,11,14-eicosatrienoico (también llamado 6-yodolactona; 6-IL) o alfa-yodohexadecanal derivados de la yodación del ácido araquidónico (AA) o del ácido eicosapentaenoico, respectivamente (Dugrillon *et al.*, 1994). En relación con la glándula mamaria, está descrito que tumores inducidos por metil-nitrosourea (MNU) contienen concentraciones de AA cuatro veces más altas que el tejido normal, y que posterior al tratamiento crónico (1 semana) con I_2 , se detectan cantidades de 6-IL 15 veces más altas que en el tejido mamario normal, lo que sugiere un papel de la 6-IL en el efecto antiproliferativo de I_2 (Aceves *et al.*, 2009). Estos hallazgos también se han corroborado en la línea celular tumoral humana MCF-7 donde, después

del tratamiento con I_2 , se detectan lípidos similares a 6-IL (Arroyo *et al.*, 2006) o la adición de I_2 o 6-IL desencadena la apoptosis (Nava-Villalba *et al.*, 2015). En este sentido, nuestro grupo describió, que la concentración letal 50 (ID_{50}) de las células tumorales es 4 veces menor que la requerida para las células de origen normal, lo que sugiere que las células tumorales contienen componentes específicos, no presentes o disponibles en las células normales, que pueden ser yodados y luego ejercer un efecto anti-proliferativo (Aceves *et al.*, 2013). Es posible que altos niveles de AA, y los yodolípidos formados a partir de ellos, puedan explicar el efecto específico de I_2 en las células tumorales.

Yodo en coadyuvancia con terapias convencionales

El cáncer mamario es la malignidad femenina más común a nivel mundial y a pesar de su eficaz diagnóstico, la severidad de los efectos secundarios y la rápida instalación de resistencia a los tratamientos convencionales mantiene el interés en la búsqueda de innovaciones significativas en el manejo terapéutico. Nuestro grupo ha incursionado en el análisis del suplemento de I_2 con fármacos ampliamente utilizados en cáncer mamario. En modelos preclínicos (tumores mamarios inducidos con MNU en ratas, en xenotransplantes de diversas células cancerosas en ratones inmunodeprimidos o en caninos con cáncer mamario espontáneo) mostraron que el suplemento oral y continuo de I_2 sensibiliza a las células tumorales permitiendo una mejor respuesta antineoplásica, disminuyendo el tamaño tumoral y evitando la quimiorresistencia (Alfaro *et al.*, 2013, Bontempo *et al.*, 2017; Zambrano *et al.*, 2018). De hecho, en el modelo murino, permitió disminuir las dosis del anticancerígeno Doxorubicina (DOX) hasta 4 veces, manteniendo el efecto antineoplásico y ejerciendo efectos cardioprotectores, y en la salud en general. El análisis molecular de estos efectos mostró que la dosis menor de DOX (4 mg/kg de peso) genera un “escape” en el crecimiento del tumor acompañado de la expresión de genes relacionados con quimio resistencia como Bcl2 y Survivina en los grupos con DOX. Este escape se previno en los animales tratados con DOX + I_2 , donde además de mantener el efecto antineoplásico, se presentó una

elevada expresión de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo gamma (PPAR γ). En el estudio en caninos, el suplemento de I₂ en conjunto con la terapia neoadyuvante de DOX, permitió disminuir significativamente la severidad de los efectos secundarios (vómito, diarrea, anorexia), mejorando la respuesta tumoral tanto en el crecimiento tumoral (disminución del tamaño en un 18%) como en la inhibición en la expresión de genes de resistencia/invasión como survivina, la proteína de resistencia a drogas 1 (MDR1) y la uroquinasa activadora de plasminógeno (uPA). El análisis de sobrevida a 10 meses mostró que el suplemento de I₂ permitió un incremento significativo en el tiempo libre de enfermedad (73%) y una supervivencia del 90% (Zambrano *et al.*, 2018).

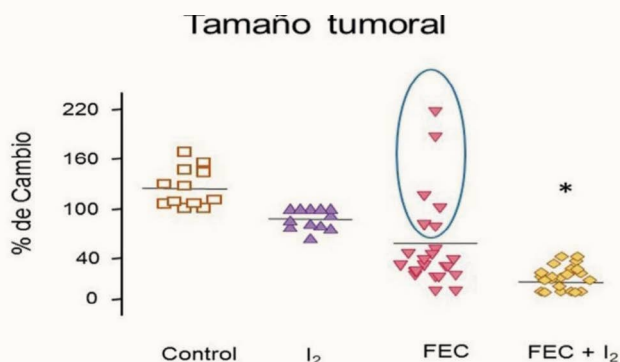


Figura 4. Respuesta tumoral en cáncer mamario humano. Se muestra el porcentaje de cambio (tamaño tumoral) observado después de los tratamientos correspondientes, cada punto representa una muestra individual. Control (suplemento oral de agua coloreada: placebo), I₂ (suplemento oral de yodo molecular; 5 mg/día); FEC (5'Fluorouracilo, Epirrubicina, Ciclofosfamida; 4 ciclos/21 días) y FEC + I₂ (Ciclos de quimioterapia + suplemento de I₂) antes de la mastectomía. Ovalo engloba las respuestas de quimiorresistencia (respuesta tumoral < 50%). * Diferencias significativas con respecto al control ($p < 0.05\%$) (Modificado de Moreno-Vega *et al.*, 2019)

En estudios clínicos en pacientes con cáncer mamario, nuestro grupo mostró que la coadministración de I₂ con quimioterapia FEC (5'Fluorouracilo, Epirrubicina, Ciclofosfamida), se acompañó de una mayor respuesta anti-neoplásica (disminución del tamaño tumoral de 25%) y de la ausencia de

procesos de quimiorresistencia, observada en el 30% de los pacientes tratados sólo con FEC (Figura 4). Este efecto correlacionó con la activación de vías de señalización inmune antitumoral Th1 y con la sobreexpresión de los receptores PPAR γ en las muestras de tumores FEC + I₂. Igualmente corroboramos que el suplemento de yodo ejerce efectos antioxidantes generales atenuando significativamente los efectos secundarios intestinales, cardíacos y de salud en general. Recientemente publicamos los datos de seguimiento a 5 años y mostramos que la mayoría de los pacientes se mantienen libres de enfermedad cuando recibieron el suplemento durante todo el protocolo versus las que lo recibieron sólo después de la mastectomía (92% vs 63%, respectivamente) (Moreno-Vega *et al.*, 2019). Estos datos nos han permitido registrar un protocolo internacional fase III para el análisis del suplemento de I₂/FEC en pacientes con cáncer mamario avanzado y/o quimio resistente.

Conclusión

El yodo es un micronutriente esencial para la vida y numerosos estudios indican que el yodo en su forma molecular (I₂) puede mejorar las fisiopatologías de varios órganos que lo captan y puede actuar como antioxidante en todo el organismo si este elemento se ingiere en concentraciones milimolares. En la glándula mamaria cancerosa ejerce efectos diferenciadores disminuyendo la proliferación, evitando la quimiorresistencia y activando la respuesta inmune antitumoral. Los datos revisados nos permiten proponer a la combinación I₂/quimioterapia como una alternativa novedosa para el tratamiento de cánceres mamarios avanzados que presentan el peor pronóstico en mujeres mayores de 50 años.

Agradecimientos

Las autoras agradecen a Laura Inés García por la asistencia técnica. Este trabajo fue parcialmente apoyado por PAPIIT-UNAM (203919, 209717) y CONACYT (235961).

Referencias

Artículos

- Aceves, C. y Anguiano, B. (2009). Is iodine an antioxidant and antiproliferative agent for the mammary and prostate glands? In: Comprehensive Handbook of Iodine. V.R. Preedy, G.N. Burrow y R.R. Watson (Eds.), Nutritional, endocrine and pathological aspects (pp. 249-257). USA: Academic Press.
- Aceves, C., García-Solís, P., Arroyo-Helguera, O., Vega-Riveroll, L., Delgado, G. y Anguiano, B. (2009) Antineoplastic effect of iodine in mammary cancer. Participation of 6-iodolactone (6-IL) and peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR). *Molecular Cancer*, 8, 33-36. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-8-33>
- Aceves, C., Anguiano, B. y Delgado, G. (2013). The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. *Thyroid*, 23, 938-46. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0579>
- Alfaro, Y., Delgado, G., Cárabez, A., Anguiano, B. y Aceves, C. (2013). Iodine and doxorubicin, a good combination for mammary cancer treatment: antineoplastic adjuvancy, chemoresistance inhibition, and cardioprotection. *Molecular Cancer*. 24, 12-45. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-45>
- Arroyo-Helguera, O., Delgado, G., Anguiano, B., Aceves, C. (2006). Uptake and antiproliferative effect of molecular iodine in the MCF-7 breast cancer cell line. *Endocrine Related Cancer*, 13, 1147-1158. <https://doi.org/10.1677/erc.1.01250>
- Bontempo, A., Ugalde-Villanueva, B., Delgado-González, E., Rodríguez, Á.L. y Aceves, C. (2017). Molecular iodine impairs chemoresistance mechanisms, enhances doxorubicin retention and induces downregulation of the CD44+/CD24+ and E-cadherin+/vimentin+ subpopulations in MCF-7 cells resistant to low doses of doxorubicin. *Oncology Reports*, 38, 2867-2876. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5934>. Epub 2017 Sep 1
- Davies, M.J., Hawkins, C.L., Pattison, D.I. y Rees, M.D. (2008). Mammalian heme peroxidases: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxidants and Redox Signaling*, 10, 1199-1234. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1927>
- De la Vieja, A. y Santisteban, P. (2018). Role of iodide metabolism in physiology and cancer. *Endocrine Related Cancer*, 25, R225-R245. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0515>

- Dugrillon, A., Uedelhoven, W.M., Pisarev, M.A., Bechtner, G. y Gärtner, R. (1994). Identification of delta-iodolactone in iodide treated human goiter and its inhibitory effect on proliferation of human thyroid follicles. *Hormone and Metabolic Research*, 26, 465-469. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1001734>
- Eskin, B.A., Grotkowski, C.E., Connolly, C.P. y Ghent, W.R. (1995). Different tissue responses for iodine and iodide in rat thyroid and mammary glands. *Biological Trace Elements Research*, 49, 9-18. <https://doi.org/10.1007/BF02788999>
- Ghent, W.R., Eskin, B.A., Low, D.A. y Hill, L.P. (1993). Iodine replacement in fibrocystic disease of the breast. *Canadian Journal of Surgery*, 36, 453-460.
- Kato, N., Funahashi, H., Ando, K. y Takagi, H. (1994). Suppressive effect of iodine preparations on proliferation of DMBA-induced breast cancer in rat. *Journal of Japanese Society of Cancer Therapy*, 29, 582-588
- Kessler, J.H. (2004). The effect of supraphysiologic levels of iodine on patients with cyclic mastalgia. *Breast Journal*, 10, 328-336. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2004.21341>
- Moreno-Vega, A., Vega-Riveroll, L., Ayala, T., Peralta, G., Torres-Martel, J.M., Rojas, J., Mondragón, P., Domínguez, A., De Obaldía, R., Avecilla-Guerrero, C., Anguiano, C., Delgado-González, E., Zambrano-Estrada, X., Cuenca-Micó, O., De La Puente-Flores, O., Varela-Echavarría, A., Aceves, C. (2019). Adjuvant effect of molecular iodine in conventional chemotherapy for breast cancer. Randomized pilot study. *Nutrients*. 11, 1623-42. <https://doi.org/10.3390/nu11071623>
- Nava-Villalba, M., Nuñez-Anita, R.E., Bontempo, A. y Aceves, C. (2015). Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma is crucial for anti-tumoral effects of 6-iodolactone. *Molecular Cancer*. 17, 14:168. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0436-8>
- Shrivastava, A., Tiwari, M., Sinha, R.A., Kumar, A., Balapure, A.K., Bajpai, V.K., Sharma, R., Mitra, K., Tandon, A. y Godbole, M.M. (2006). Molecular iodine induces caspase-independent apoptosis in human breast carcinoma cells involving the mitochondria-mediated pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 281, 19762-71. <https://doi.org/10.1074/jbc.M600746200>
- Soriano, O., Delgado, G., Anguiano, B., Petrosyan, P., Molina-Servín, E.D., Gonssebat, M.E. y Aceves, C. (2011). Antineoplastic effect of iodine and iodide in DMBA- induced mammary tumors. Association between lactoperoxidase

- and estrogen- adduct production. *Endocrine Related Cancer*, 18, 529-539. <https://doi.org/10.1530/ERC-11-0065>
- Teas, J., Pino, S., Critchley, A. y Braverman, L.E. (2004) Variability of iodine content in common commercially available edible seaweeds. *Thyroid*, 14, 836-841. <https://doi.org/10.1089/thy.2004.14.836>
- Thrall, K.D. y Bull, R.J. (1990). Differences in the distribution of iodine and iodide in the Sprague-Dawley rat. *Fundamental and Applied Toxicology*, 15, 75-81.
- Upadhyay, G., Singh R., Ramesh Sharma, R., Anil K., Balapure, A.K. y Godbole, M.M. (2002). Differential action of iodine on mitochondria from human tumoral- and extra-tumoral tissue in inducing the release of apoptogenic proteins. *Mitochondrion*, 2, 199-210.
- Venturi, S. (2011). Evolutionary Significance of Iodine. *Current Chemical Biology*, 5, 155- 176.
- Vitale, M., Di Matola, T., D'Ascoli, F., Salzano, S., Bogazzi, F., Fenzi, G., Martino, E., y Rossi, G. (2000). Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53- independent mechanism involving oxidative stress. *Endocrinology* 141, 598-605. <https://doi.org/10.1210/endo.141.2.7291>
- Zambrano-Estrada, X., Landaverde-Quiroz, B., Dueñas-Bocanegra, A.A., De Paz-Campos, M.A., Hernández-Alberto, G., Solorio-Perusquia, B., Trejo-Mandujano, M., Pérez-Guerrero, L., Delgado-González, E., Anguiano, B. y Aceves, C. (2018). Molecular iodine/doxorubicin neoadjuvant treatment impair invasive capacity and attenuate side effect in canine mammary cancer. *BMC Veterinary Research*, 14, 87. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1411-6>
- Zava, T.T. y Zava, D.T. (2011). Assessment of Japanese iodine intake based on seaweed consumption in Japan: A literature-based analysis. *Thyroid Research*, 4, 14-21. <https://doi.org/10.1186/1756-6614-4-14>

VI. EL SEXO Y EL
GÉNERO ANTE LOS
RETOS INFECCIOSOS
Y AMBIENTALES

Capítulo 22

La enfermedad de Chagas, un problema de salud para las mujeres gestantes que viven en zonas endémicas

Enedina Jiménez Cardoso • Guillermina Campos Valdez • Adrián Cortés Campos • Rene de la Luz Sánchez • Leticia Eligio García • María del Pilar Crisóstomo Vázquez • María de Lourdes Caballero García • Luz Ofelia Franco Sandoval • Víctor A. Maravélez Acosta • Carlos Rivera Mendoza • Arturo Plascencia Hernández • María Hernández Ramírez • Joel Ruiz Habana • Edmundo Bonilla González • Pablo Damián Matzumura • Yves Carlier

Correo-e (e-mail): enedina@unam.mx, jimenezce@yahoo.com.mx

Resumen: El primer caso de Chagas neonatal se informó en México en 1998, pero no se han realizado estudios desde entonces. Por lo tanto, en esta investigación llevamos a cabo un estudio para conocer las tasas de infección congénita de *Trypanosoma cruzi* mediante el examen de la seroprevalencia en 1 448 mujeres embarazadas de Oaxaca, Jalisco y la Ciudad de México. Realizamos pruebas ELISA para detectar antígenos recombinantes y totales en madres y examinamos la frecuencia de transmisión congénita de *T. cruzi* mediante PCR con sangre del cordón umbilical y pruebas de anticuerpos en niños cuando cumplieron 2 años de edad. Nuestros resultados mostraron que la prevalencia de infección en mujeres embarazadas fue de 7.32% (106/1448) en general y de 4.4% (35/794) en Oaxaca, de 12.02% (67/557) en Jalisco y de 4.12% (4/97) en la Ciudad de México. En Oaxaca, la infección por *T. cruzi* se detectó mediante PCR en 20% (7/35) de los bebés nacidos de madres serorreactivas y 11.9% (8/67) en Jalisco, pero no se identificaron infecciones en lactantes de la Ciudad de México; de éstos sólo en 11 se llevó a cabo un seguimiento serológico, en los que los padres no estuvieron de acuerdo en tomar sangre de sus hijos. Por lo tanto, la tasa de transmisión general materno-fetal fue de 4.08% (4/98) en Oaxaca y de 9.1% (3/33), en Jalisco de 1.5% (1/65) de niños con serología positiva y después de 2 años ellos recibieron tratamiento específico de Chagas. En conclusión, éstos son los primeros informes de las tasas de enfermedad de Chagas congénita en México. A su vez, la seroprevalencia fue mayor en las madres de Jalisco y podría relacionarse con que no se

realiza la fumigación periódica del vector transmisor realizado en ese estado; además, las altas tasas de transmisión materno-fetal encontradas en Oaxaca podrían estar relacionadas con las diferencias de patogenicidad del tripanosoma. Asimismo, no se observó asociación entre la tasa de transmisión congénita y los datos antropométricos ginecológicos.

Palabras clave: mujeres gestantes, zonas endémicas y Chagas.

Abstract: The first case of neonatal Chagas was reported in Mexico in 1998, but there have been no studies since then. Therefore, we investigated the rates of congenital infection of *Trypanosoma cruzi* by examining the seroprevalence among 1448 pregnant women in Oaxaca, Jalisco and Mexico City. We performed ELISAs to screen for recombinant and total antigens in mothers and examined the frequency of congenital *T. cruzi* transmission by PCR with cord blood and antibody testing in children when they reached two years old. Our results showed that the prevalence of infection in pregnant women was 7.32% (106/1448) overall, and 4.4% (35/794) in Oaxaca, 12.02% (67/557) in Jalisco and 4.12% (4/97) in the Mexico City. In Oaxaca, *T. cruzi* infection was detected by PCR in 20% (7/35) of infants born to seroreactive mothers and 11.9% (8/67) in Jalisco. No infections were identified in infants from Mexico City. From these only eleven serological follow up their children agree to take blood. Therefore, the maternal–fetal overall transmission rate was 4.08% (4/98) in Oaxaca and 9.1% (3/33) in Jalisco, 1.5% (1/65) children with positive serology were given specific Chagas treatment. In conclusion, these are the first reports of the rates of congenital Chagas disease in Mexico. The seroprevalence was higher in mothers from Jalisco and could be due because there is no periodic fumigation against the transmitting vector performed in that state. The high rates of maternal–fetal transmission found in Oaxaca could be related to the differences of pathogenicity of trypanosome. No association between both the rate of congenital transmission and the gynecologic anthropometric data was observed.

Keywords: *Trypanosoma cruzi*, Congenital Chagas disease, Maternal transmisión.

Abreviaciones: ADN = ácido desoxirribonucleico, ELISA = ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, NO = óxido nítrico, PCR = reacción en cadena de la polimerasa, SPSS = paquete estadístico para ciencias sociales, *T. cruzi* = *Trypanosoma cruzi*

Introducción, resultados y discusión

Se ha reportado transmisión materno-fetal de *Trypanosoma cruzi* en varios países latinoamericanos, como Argentina (Zaidenberg, 1997; Altcheh y cols., 2005; Gürtler y cols., 2003), Bolivia (Azogue y cols., 1985; Torrico y cols., 2004; Bern y cols., 2009; Brutus y cols., 2007), Brasil (Nisida y cols., 1999; Rassi y cols., 2004; Thiermann y cols., 1985; Bittencourt y cols., 1985), Chile (Thiermann y cols., 1985; Schenone y cols., 1991; Apt y cols., 2010) y Paraguay (Russomando y cols., 2005), hasta tasas de hasta 12% de las madres infectadas (Carlier y Torrico, 2003; Carlier y Truyens, 2010). Sin embargo, dicha ruta de transmisión ha sido poco estudiada en México, donde sólo se ha notificado un caso de enfermedad de Chagas congénita (Guzmán y cols., 1998), mientras que la prevalencia de la infección por *T. cruzi* en mujeres embarazadas se ha estimado en 5% en Chiapas, 3.5% en Veracruz, 0.6% en Yucatán y 0.4% en Guanajuato (Olivera Mar y cols., 2006; Sosa-Estani y cols., 2008; Gamboa-León y cols., 2011). Los estudios realizados en 1989 por la Encuesta Nacional de Serología de México reportaron un promedio de 1.6% de seroprevalencia de *T. cruzi* en bancos de sangre (Velasco y cols., 1992), mientras que Cruz-Reyes (Cruz-Reyes y Pickering-López, 2006) mencionaron una seroprevalencia de 5.9% en 2006. A su vez, el Instituto Nacional de Estadísticas de México registró 2.6 millones de nacimientos en 2005 (Nacional de Geografía e Informática, 2000), considerando que 5.9% de las mujeres embarazadas podrían estar infectadas con *T. cruzi* y una tasa de transmisión materno-fetal de 5% (6136 bebés) podría estimarse con una infección congénita de este parásito cada año en México.

Esta ruta de transmisión podría contribuir significativamente a la infección de los 155 000 niños menores de 5 años que se consideran en riesgo de infección en México (Guzmán-Bracho, 2001).

En la mayoría de los estudios realizados en países de América del Sur, entre 60% y 90% de los casos de enfermedad de Chagas congénita son asintomáticos, lo cual dificulta que el diagnóstico de la infección se realice de manera oportuna y en peligro para la salud de los bebés (Carlier y Torrico, 2003; Carlier y Truyens, 2010); además, los síntomas de la enfermedad de Chagas congénita no son específicos ni diversos, incluidos los nacimientos rematados de bajo peso al nacer, el síndrome de trastorno respiratorio, anasarca, puntuaciones de Apgar inferiores a 7 (a un minuto), hepatoesplenomegalia, eningoencefalitis y miocarditis, que pueden causar la muerte infantil (Carlier y Torrico, 2003; Carlier y Truyens, 2010; Freilij y Altcheh, 1995). Por otra parte, la detección de anticuerpos específicos contra *T. cruzi* en suero se usa actualmente para diagnosticar la infección por *T. cruzi* en mujeres embarazadas, mientras que las pruebas parasitológicas (que determinan la presencia de parásitos vivos en la sangre) se recomiendan para investigar infecciones en recién nacidos. La infección congénita también se puede confirmar mediante la detección de anticuerpos en bebés a partir de 8 meses después del nacimiento, es decir, luego de la desaparición de los anticuerpos maternos transferidos (Carlier y Truyens, 2010; Carlier y cols., 2012). Igualmente, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se puede usar para detectar la presencia de ADN parásito en la sangre del recién nacido (Svoboda y cols., 2011; Virreira y cols., 2003); sin embargo, la infección congénita debe confirmarse más tarde por la persistencia de PCR positiva, parasitológica o serológica o pruebas a los 8 meses de edad (Carlier y cols., 2012; Svoboda y cols., 2011).

El objetivo de este estudio fue investigar lo siguiente: *a*) la seroprevalencia de la infección por *T. cruzi* en mujeres embarazadas en distintas instituciones pertenecientes a los estados de Oaxaca, Jalisco y la Ciudad de México, *b*) buscar la presencia de ADN parásito en el cordón umbilical y de sangre del cordón umbilical de sus recién nacidos (PCR) y *c*) investigar anticuerpos específicos de *T. cruzi* en la sangre de estos bebés cuando tienen 2 años de edad, para identificar posibles casos de transmisión congénita.

Materiales y métodos

Cohortes de pacientes, colecciones de muestras e historias obstétricas maternas

Un total de 1 448 mujeres embarazadas y 1458 (10 gemelos) recién nacidos se inscribieron desde septiembre de 2006 hasta junio de 2008 en diferentes áreas de México: 794 parejas en el estado de Oaxaca (60 del Hospital General de Oaxaca, 545 del Hospital Regional de Pochutla y 189 del Hospital General Doctor Pedro Espinoza en Santiago Pinotepa Nacional); 558 pares en Jalisco (Hospital Civil Fray Antonio Alcalde en Guadalajara) y 97 pares en la Ciudad de México (Instituto Nacional de Perinatología). Todas las madres embarazadas accedieron voluntariamente a participar en el estudio, para lo cual firmaron un protocolo de ética aprobado por el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

La sangre materna (3 ml) se recolectó antes del parto cuando éste era normal y en el momento en que se realizó por cesárea. La sangre del cordón umbilical (3 ml) se recolectó en todos los bebés en el momento del parto para la investigación de la PCR.

Todas las mujeres embarazadas inscritas respondieron a un cuestionario, en el cual se les preguntó su edad, domicilio actual, lugar de nacimiento, transfusiones de sangre, número, resolución y edad gestacional de los embarazos anteriores. Después del nacimiento se realizó un examen clínico para cada bebé y se registraron los datos siguientes: fecha de nacimiento, sexo, edad gestacional (Capurro y cols., 1978), puntuaciones APGAR (puntuación de Apgar, 2001), peso al nacer, tamaño, circunferencia de la cabeza y anomalías en el hígado, el corazón y/o el tracto digestivo (en busca de pruebas clínicas y biológicas).

Investigaciones de anticuerpos específicos contra *T. cruzi* en madres

Chagas Stat-Paks y ELISA se utilizaron para determinar la seroprevalencia de la infección por *T. cruzi* en las madres, la primera antes del parto y la segunda después de éste. Chagas StatPac (Chembio Diagnostic Systems,

Inc., Medford, NY) se realizó con 10µL de sangre entera materna y los resultados se analizaron después de 15 minutos, según las instrucciones del fabricante. El ELISA se efectuó como se describió previamente (Jiménez y cols., 2000), para lo cual se utilizó un extracto antigénico de una cepa mexicana previamente aislada de *T. cruzi*, suero materno diluido 1: 250 en PBS y un conjugado de IgG antihumana marcado con peroxidasa (diluido 1: 10000; BIOSOURCE, CA, Estados Unidos). Ambas pruebas se aplicaron a todas las mujeres embarazadas y se consideraron positivas. Cuando hubo discrepancias entre ambas pruebas se repitieron las pruebas serológicas. A su vez, los resultados serológicos positivos obtenidos en las madres al momento del parto con las dos pruebas mencionadas se confirmaron 19-43 meses después del parto, mediante un ELISA disponible comercialmente con un antígeno recombinante de *T. cruzi* (prueba de microELISA recombinante Accutrack Chagas, Lemos Laboratory SRL, Buenos Aires, Argentina) según las instrucciones del fabricante.

Los análisis de las muestras se realizaron por triplicado y los resultados se promediaron. Para ambas pruebas ELISA, las absorbancias de umbral se establecieron utilizando 25 muestras de suero de control obtenidas de personas sanas sin historial de visitas a áreas endémicas (media + 2 DE), mientras que las muestras de suero se consideraron positivas para absorbancias > 0.167 y 0.162 para el ELISA recombinante casero y la Accutrack Chagas, respectivamente.

Análisis por PCR de la sangre del cordón umbilical

El ADN se extrajo de muestras de sangre del cordón umbilical (300µL) con fenol, cloroformo y etanol. El ADN de *T. cruzi* se amplificó, para lo cual se siguió el método de Virreira (Virreira y cols., 2003), empleando los cebadores Tcz1 (50-GA-GCT-CTT-GCC-CAC-ACG-GGT- GCT-30) y Tcz2 (50- CCT-CCA-AGC-AGC-GGA-TAG-TTC-AGG-30). El control positivo fue ADN extraído de tripomastigotes de *T. cruzi* (cepa mexicana) y los controles negativos fueron ADN extraído de mujeres embarazadas no infectadas y ADN extraído de cultivos derivados de *Ameba sp.*, todo lo cual se incluyó siempre.

Seguimiento serológico de recién nacidos con PCR positiva al nacer

Las investigaciones de anticuerpos en bebés con madres serológicas positivas se confirmaron 19-43 meses después de nacer; para ello, se usaron los ELISAs caseros y el recombinante Accutrack Chagas mencionados para mujeres embarazadas.

Con el fin de evitar falsos positivos, el uso de ELISA sirvió para determinar la existencia de anticuerpos en sueros de madres embarazadas, se utilizaron controles positivos y negativos, así como se validaron los resultados mediante sensibilidad y precisión lineal específica; además, se determinó el valor de corte mediante los controles de empuje.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS y los datos se evaluaron mediante la prueba estadística de chi de Pearson y las diferencias se consideraron significativas si $P < 0.05$.

Resultados

Cohortes de pacientes, colecciones de muestras e historias obstétricas maternas

Tanto las características ginecológicas y demográficas como la relación con la seropositividad de las madres en tres estados mexicanos se muestran en el cuadro 1, lo cual indica la distribución de edades y tiempos de residencia de las mujeres embarazadas inscritas en las áreas consideradas, así como sus historias obstétricas según su estado de infección por *T. cruzi*. Sin embargo, no se pudieron registrar diferencias estadísticamente significativas al comparar los datos de madres infectadas y no infectadas. En particular, las frecuencias de abortos, mortinatos, roturas prematuras de membranas y nacimientos prematuros fueron similares en ambos grupos de madres.

Investigación de anticuerpos específicos contra *T. cruzi* en madres

Las seroprevalencias de la infección por *T. cruzi* en mujeres embarazadas se indican en el cuadro 2. Curiosamente, la prevalencia de la infección por *T. cruzi* en mujeres embarazadas que viven en Jalisco fue significativamente tres veces mayor que en Oaxaca (12.0 vs 4.4, $p < 0.05$). La mayoría de los sujetos positivos en Jalisco vivían en el centro del estado (Tlaquepaque, Tonalá, El Salto, Zapopan y Jocotepec), donde la transmisión vectorial es menor, pero la sangre infectada es el modo de transmisión principal en estas zonas.

Cuadro 1. Características ginecológicas y demográficas y relación con la seropositividad de las madres en tres estados mexicanos

Parámetro	Subgrupos	Oaxaca		Jalisco		Ciudad de México	
		+	-	+	-	+	-
		N = 35	N = 759	N = 67	N = 490	N = 4	N = 93
Rango de edad (años)	13-20	14	260	24	152	1	10
	21-30	15	406	29	226	2	25
	31-40	6	88	11	106	1	42
	>40	0	5	3	6	0	7
Tiempo de residencia (años)	0-10	4	165	5	46	0	5
	11-20	17	278	26	171	1	23
	21-30	12	261	26	203	2	27
	31-40	2	53	9	67	1	36
	>40	0	2	1	3	0	2
Gravedad	1	17	314	20	154	2	40
	2	10	185	18	116	1	18
	3	2	116	12	89	1	17
	4	2	66	10	60	0	9
	>5	4	78	7	70	0	9
Historia del aborto	Si	4	72	9	79	1	29
	No	31	687	58	411	3	64
Historia de la cesárea	Si	11	249	32	192	1	24
	No	24	510	35	298	3	69
Historia de muerte perinatal.	Si	0	6	0	6	0	5
	No	35	753	67	484	4	88
Ruptura de membranas	Si	9	148	14	159	2	25
	No	26	611	53	331	2	68
Edad gestacional (semanas desde LMP)	<30	0	7	2	10	0	1
	30.1-40	28	612	52	418	3	79
	≥40.1	7	140	13	62	1	13
Productos sanguíneos recibidos	Si	0	17	3	14	0	0
	No	35	742	64	476	4	93

+, serología positiva; serología negativa; LMP, último periodo menstrual $p > 0.05$.

Cuadro 2. Prevalencia de la infección por *T. cruzi* entre las madres que dan a luz y la tasa de transmisión a los recién nacidos

Región	Seroprevalencia entre madres n/N (%)	Acorde positivo PCR n/N (%) ^a
Oaxaca	35/794 (4.4) ^b	7/35 (20.0)
Jalisco	67/557 (12.02) ^b	8/67 (11.9)
Ciudad de México	4/97 (4.12)	0/4 (0)
Todas las regiones	106/1448 (7.32)	11/106 (14.15)

^a El porcentaje de resultados positivos sirvió como un índice de transmisión materno-fetal determinado por la presencia de anticuerpos. ^b $p \leq 0.05$.

Análisis por PCR de la sangre del cordón umbilical

Los resultados de la PCR de la sangre del cordón umbilical de las madres seropositivas para *T. cruzi* se presentan en la figura 1 y además de algunos ejemplos de tales resultados positivos. Se observó mayor frecuencia de PCR positiva en la sangre del cordón umbilical de Oaxaca que en Jalisco (20.0% frente a 11.9%, $p < 0.05$), mientras que las muestras de sangre examinadas de México permanecieron todas negativas (véase el cuadro 2).

Las distribuciones geográficas de estos recién nacidos con PCR positivos en Oaxaca y Jalisco se presentan en las figuras 2a y 2b); a su vez, el cuadro 3, que contiene los datos antropométricos al nacer de los recién nacidos con PCR positiva, compara la proporción de sexos, las edades gestacionales, las puntuaciones APGAR, los pesos al nacer, los tamaños y las circunferencias de la cabeza de los recién nacidos que muestran PCR positiva y negativa. Todos esos datos estuvieron entre los rangos normales y similares tanto en positivo como PCR negativos en los grupos de recién nacidos, con excepción de las puntuaciones APGAR, que fueron > 7 para todos los recién nacidos con PCR negativa, mientras que 7/15 (46.66%) de los recién nacidos estaban por debajo de 7 en el grupo con PCR positiva; sin embargo, no se detectaron anomalías en las funciones hepáticas, cardíacas o del tracto digestivo.

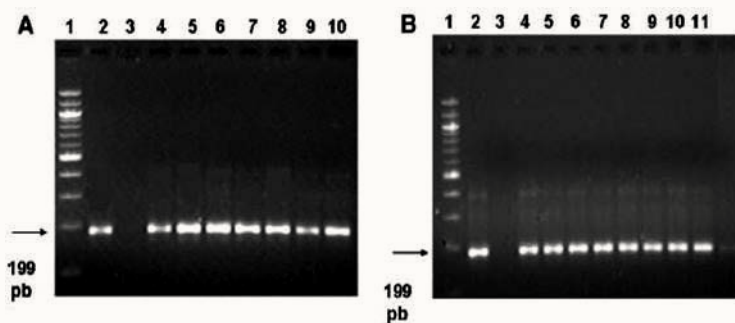


Figura 1. PCR de recién nacidos: línea 1: M.W., línea 2: control positivo, línea 3: PCR de control negativo del cordón umbilical de recién nacidos A de Oaxaca y B de Jalisco.

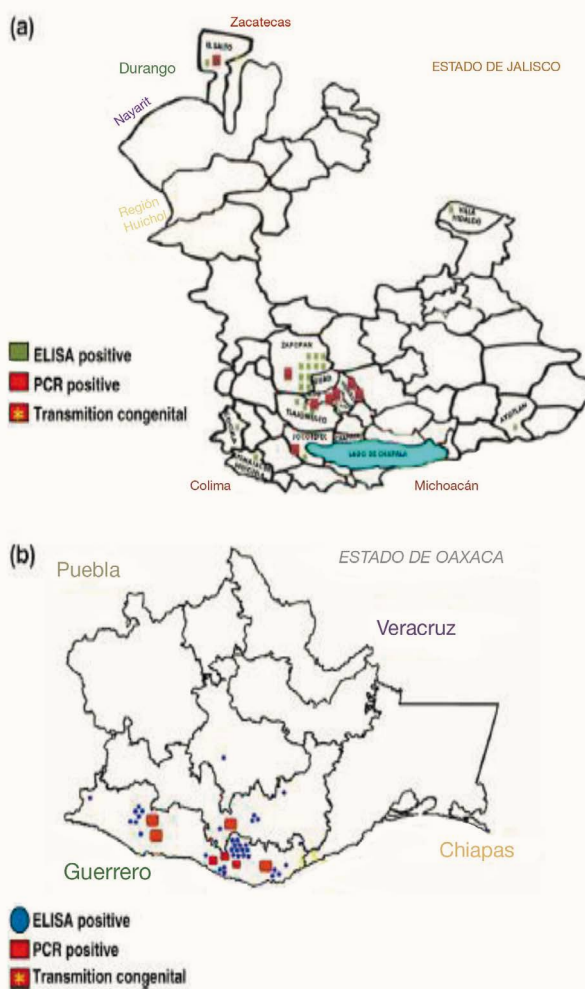


Figura 2. Distribución geográfica de los recién nacidos con PCR positivos en los estados de (a) Jalisco y (b) Oaxaca.

Cuadro 3. Datos antropomorfo al nacer de lactantes con resultados de PCR positivos en Oaxaca y Jalisco

Caso	Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa)	Sexo	Edad gestacional (sem) ^a	Evolución del embarazo	Puntajes APGAR		Peso (g)	Longitud (cm)	Circunferencia de la cabeza (cm)	PCR
					1min	5min				
A. Oaxaca										
185b	17/02/2008	Masculino	39	Vivo enfermo	6	8	3420	50	34	+
344	09/03/2008	Femenino	39	Vivo sano	9	9	3000	49	33	+
350	10/03/2008	Femenino	38	Vivo sano	8	9	2850	52	34.5	+
406	17/03/2008	Femenino	40.4	Vivo sano	5	9	2950	49	31.5	+
569	19/04/2008	Masculino	42	Vivo sano	8	9	3500	51	34.5	+
052	06/05/2008	Masculino	40	Vivo sano	8	9	3330	51	36	+
076	13/05/2008	Masculino	37	Vivo sano	8	9	2525	48	31	+
B. Jalisco										
190	06/03/2007	Femenino	36.4	Vivo sano	6	9	2500	49	33	+
191	07/03/2007	Masculino	38.4	Vivo sano	7	9	4140	58	37	+
238	15/03/2007	Masculino	40.3	Vivo Sano	9	9	3300	51	36	+
255	09/04/2007	Masculino	41.2	Vivo sano	9	10	3960	56	37	+
276 ^a	17/04/2007	Masculino	40.3	Vivo sano	8	9	3790	54	34	+
301	23/04/2007	Masculino	40.3	Vivo enfermo	6	7	3940	57	35	+
372 ^b	05/06/2007	Masculino	37.1	Vivo enfermo	7	7	2670	54	33	+
516 ^c	27/09/2007	Masculino	39.2	Vivo sano	7	10	3410	54	36.5	+

^a Determinado por el método de Capurro e informado como semanas desde el último periodo menstrual.

^b Enfermedad gastrointestinal enferma viva al nacer.

Cuadro 4. Seguimiento serológico para las madres en el estado de Oaxaca y Jalisco

Caso	Fecha de Nacimiento		≥2 años después del parto	
	Inmunocromatografía	Total Ag ELISA ^a	Inmunocromatografía	ELISA ^b recombinante
Serología de la madre de Oaxaca.				
185	Positivo	1.98	Positivo	0.290
344	Positivo	1.84	N.A.	N.A.
350	Positivo	1.18	Positivo	1.9
406	Positivo	0.802	Positivo	0.292
569	Positivo	1.95	Positivo	0.320
052	Positivo	1.786	N.A.	N.A.
076	Positivo	1.055	Positivo	0.293
Serología de la madre de Jalisco				
190	Positivo	1.167	Positivo	0.228
191	Positivo	1.251	Positivo	0.28
238	Positivo	1.507	N.A.	N.A.
255	Positivo	1.853	N.A.	N.A.
276	Positivo	1.422	Positivo	0.297
301	Positivo	0.953	Positivo	0.261
372	Positivo	1.778	N.A.	N.A.
516	Positivo	1.507	Positivo	0.265

^a Punto de cohorte total de ELISA Ag: $0.113 + 2(0.027) = 0.167$.

^b Punto de cohorte de ELISA recombinante: $0.127 + (0.017) = 0.162$.

Seguimiento serológico de recién nacidos con PCR positiva al nacer y sus madres

El cuadro 4 muestra los cambios en los hallazgos serológicos desde el momento del parto hasta los 2 años de seguimiento para las madres en el estado de Oaxaca y Jalisco; los niños tenían 2 años (entre 24 y 36 meses de edad), se detectaron anticuerpos específicos contra *T. cruzi* en 3/33 (9.1%), 1/65 (1.5%) bebés de madres seropositivas en Oaxaca, Jalisco y la Ciudad de México, respectivamente, es decir, un promedio de 4/98 (4.08%) para estas tres áreas mexicanas (cuadros 5 y 6). Las madres de dos niños PCR positivos de Oaxaca y dos niños PCR positivos de Jalisco no aceptaron que se les extrajera la sangre a sus hijos; no obstante, los bebés mencionados (tres bebés de Oaxaca y uno de Jalisco) mostraron una PCR positiva al nacer (cordón umbilical) y una serología positiva a los 2 años de edad, lo cual sugiere que su infección con *T. cruzi* se había transmitido de manera congénita.

Discusión

En este estudio se demostró la prevalencia de la transmisión materno-fetal por *T. cruzi* en México y se investigaron los factores de riesgo involucrados en la transmisión vertical. Para dicho estudio, se determinaron las tasas de infección en mujeres embarazadas en dos áreas endémicas de *T. cruzi*. Los resultados mostraron una tasa de infección general de 7.32%, pero indicaron que la seroprevalencia fue tres veces menor en Oaxaca que en Jalisco; estas diferencias pueden indicar que los factores de riesgo en los dos estados son diferentes. En Oaxaca el estudio se realizó en un área rural, mientras que en Jalisco el estudio fue en un área metropolitana suburbana. En una zona rural, la fumigación se efectúa para controlar el vector en la población, pero la fumigación no se hace con frecuencia en Jalisco, aunque el vector está presente. Otras explicaciones para la aparente mayor seroprevalencia en Jalisco que en Oaxaca podrían deberse al menor tamaño de la muestra que en Oaxaca; otra posibilidad es que en Jalisco, como área urbana, las madres positivas emigran de otras áreas y estados

circundantes con alta transmisión vectorial. Dichos resultados son similares a otros informes acerca de la seroprevalencia en mujeres embarazadas en los estados adyacentes de Chiapas y Veracruz, en los que se determinó que la seroprevalencia en 145 mujeres embarazadas fue de 4.1% (Olivera Mar y cols., 2006).

Tras el análisis de los resultados de la PCR se observó mayor número de recién nacidos en Oaxaca con ADN de *T. cruzi* en la sangre del cordón umbilical (20%) en comparación con los bebés en Jalisco (11.9%). Sin embargo, no es válido decir que hubo transmisión del parásito porque la positividad quizá se pueda explicar por fragmentos de ADN de *T. cruzi* como positivos por PCR para considerar que la transmisión debe tener en cuenta la definición establecida por otros autores (Carlier, Torrico y Truysens, 2010), donde el parásito ha superado con éxito la placenta y se atreve después de que los propios anticuerpos de un bebé se infectan y se manifiestan al menos ocho meses posteriores al nacimiento. Así, los resultados mostraron que el ADN es de un solo paso de los bebés, porque después de 2 años no revelaron anticuerpos cuatro de ellos, ELISA y ACCUTRAC, la serología estándar (después de la desaparición de los anticuerpos maternos transferidos) confirma Chagas neonatal. La combinación de PCR positiva al nacer y serología positiva a los 2 años aboga fuertemente por una posible transmisión materno-fetal de parásitos, lo cual confirma la aparición de la enfermedad de Chagas congénita en México (Guzmán y cols., 1998). Nuestros resultados de PCR mostraron que siete recién nacidos en Oaxaca dieron positivo por PCR para *T. cruzi*, pero las madres de dos niños no dieron su consentimiento para los análisis de sangre a los dos años de edad. Por lo tanto, sólo cinco niños fueron reevaluados en ese momento, de los cuales tres tenían anticuerpos contra *T. cruzi*. A su vez, en Jalisco ocho bebés dieron positivo a *T. cruzi* por PCR, pero en sólo seis las madres aceptaron que se les extrajera la sangre a los 2 años de edad. De los seis, sólo uno tenía anticuerpos contra *T. cruzi*, lo cual resultó en tasas de infección congénita de 1.5% en Jalisco y 9.1% (tres bebés) en Oaxaca en general.

Cuadro 5. Datos serológicos de los niños a 24 meses de seguimiento y relación con el desarrollo de la enfermedad de Chagas neonatal.

Caso	Serología a los 24 meses de edad		Enfermedad de Chagas neonatal
	Ag total ELISA ^a	ELISA ^b recombinante	
A. Oaxaca			
185	1.26	2.25	Positivo
344	N.A.	N.A.	N.A.
350	0.091	1.126	Negativo
406	0.056	0.09	Negativo
569	0.0909	0.293	Positivo
052	N.A.	N.A.	N.A.
076	0.697	0.245	Positivo
B. Jalisco			
190	0.058	0.103	Negativo
191	0.065	0.124	Negativo
238	0.074	0.133	Negativo
255	N.A.	N.A.	N.A.
276 ^c	0.060	0.070	Negativo
276 ^d	N.D.	N.D.	STAT-PAK positivo
301	0.06	0.168	Negativo
372	N.A.	N.A.	N.A.
516	0.828	0.266	Positivo

N.A. no aceptado; N.D. no determinado.

^a Punto de cohorte total de ELISA Ag: $0.113 + 2(0.027) = 0.167$.

^b Punto de cohorte de ELISA recombinante: $0.127 + (0.017) = 0.162$.

^c La misma madre que en el caso 276.

^d La misma madre que el caso 276, pero segundo hijo.

Cuadro 6. Porcentaje de transmisión en niños según la detección de anticuerpos a ≥ 2 años.

Región	Presencia de anticuerpos n/N (%)	
	Negativo	Positivo
Oaxaca	2/33 (6.08)	3/33 (9.09)
Jalisco	4/65 (6.15)	2/65 (3.07)
Ciudad de México	0/4 (0)	0/4 (0)

Una posible explicación es que la placenta no siempre permite el paso de la actividad inmune del parásito que le facilita atravesarla; por otra parte, la activación de TL4 durante la infección placentaria promueve la liberación de respuestas inmunitarias innatas en la sangre materna, incluidas las citoquinas proinflamatorias, las quimiocinas y los intermediarios de oxígeno y nitrógeno (Abrahams, 2008); además, el FcRn conocido, expresado por células trofoblásticas (Solana y cols., 2002) podría favorecer la fagocitosis de parásitos opsonizados con anticuerpos. En general, dicha respuesta inmune innata contra la parasitemia placentaria podría reducir la transmisión fetal y limitar o prevenir los parásitos del tallo fetal.

Estudios *in vitro* que demuestran la baja tasa de parásitos presentes en las vellosidades (Luján y cols., 2004), muerte de parásitos mediada por el óxido nítrico (NO) producido por la placenta (Triquell y cols., 2009) junto con factores inflamatorios de la placenta en la infección congénita, hacen posible que la inmunología materna desempeñe una función importante en la transmisión materno-fetal de *T. cruzi* (Carlier y Truysens, 2010; Hermann y cols., 2010; Fernández-Aguilar, 2005). En las conclusiones debe considerarse la transmisión materno-fetal como la administrada por la madre a través de la placenta, con una respuesta inmune infantil después de 8 a 24 meses. Al respecto cabe señalar lo siguiente: *a*) la reacción de PCR positiva se puede obtener mediante fragmentos de ADN del parásito o parásito de la muerte. Dicha observación se ha publicado y se debe a la destrucción del parásito para los anticuerpos específicos para *T. cruzi* y otros factores mencionados en el texto, *b*) los niños con PCR positiva no se pudieron infectar, por lo cual hubo siete PCR positivos. La transmisión fue documentada en cinco niños ya que dos de las madres no permitieron que les sacara sangre, a éstos sólo tres de los últimos hijos, tenían anticuerpos contra *T. cruzi* y *c*) de ocho niños con PCR positiva, dos de las madres no permitieron extraerles sangre y de los seis restantes sólo una fue positiva para anticuerpos.

El tratamiento se administró de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana 032SSA 2010. Por ende niños con un peso menor a 40 kg recibieron Nifurtimox (Lampit) de 10–15 mg/24h/ 60 días, con una dosis inicial de 50% durante 48 h; además, una posible explicación acerca de las diferencias

entre las frecuencias de transmisión congénita en Oaxaca y Jalisco es que Oaxaca constituye es un área rural con mayor transmisión de vectores de riesgo, debido a que las especies de triatominos se encuentran en los hábitats domésticos y peridomáticos (Ramsey y cols., 2000). La evaluación de los parámetros examinados en los niños mostró diferencias en la puntuación APGAR en recién nacidos con PCR positivas para *T. cruzi*, lo cual indica que estos bebés estaban menos desarrollados físicamente que los neonatos con PCR negativa para *T. cruzi*. Sin embargo, dicho parámetro no es indicativo de la enfermedad de Chagas congénita, lo cual sugiere que esta diferencia se debe al estado nutricional, metabólico, inmunológico o clínico de las madres, más que a la infección transplacentaria por *T. cruzi*.

Los síntomas de Chagas congénitos son muy diversos: desde niños con bajo peso y tamaño hasta nacimientos prematuros, síndrome de trastornos respiratorios, anasarca, puntuación APGAR < 7, hepatoesplenomegalia, meningoencefalitis y miocarditis, que son signos indicativos que pueden llevar a la muerte del niño (Carlier y Truyens, 2010; Torrico y cols., 2007). No obstante, todos los niños en este estudio fueron asintomáticos, independientemente de los resultados de la PCR. Sin embargo, la infección congénita debe confirmarse mediante serología a los 2 meses de edad.

Por primera vez, se ha determinado la seroprevalencia de *T. cruzi* en mujeres embarazadas en dos estados de la República Mexicana, así como las tasas y consecuencias de la transmisión materno-fetal. Actualmente se realizan más estudios para determinar los problemas de salud pública asociados con la transmisión vertical de *T. cruzi* en México.

Agradecimientos

Organización Panamericana de la Salud, Acuerdo de servicios técnicos, Archivo reg. 1KM/RC/RGP/MEX-3309, asignación DCP NDR 124 PG 04-05 999 Obligación. USO 05/063047.

Referencias bibliográficas

Artículos

- A. Cruz Reyes, J.M. y Pickering López, "Chagas disease in Mexico: an analysis of geographical distribution during the past 76 years - a review", *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, vol. 101, 345–354, 2006.
- A. Rassi, V., Amato Neto, G.G., Rassi, V.S., Amato, A., Rassi Junior, A.O., Laquetti, S.G. y Rassi, "A retrospective search for maternal transmission of Chagas infection from patients in the chronic phase", *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, vol. 37, 485–489, 2004.
- Guzmán, B.C., La Huerta, S. y Velasco, C.O., "Chagas disease. First congenital case report", *Arch. Med. Res.*, vol. 29, 195–196, 1988.
- Guzmán Bracho, C., "Epidemiology of Chagas disease in México: an update", *Trends Parasitol.*, vol. 17, 372–376, 2001.
- Velasco, C., Valdespino, C.R. Tapia, B. Salvatierra, B.C. Guzmán, C. Magos, A. Llausas, G. Gutiérrez, J. Sepúlveda, "Seroepidemiology of chagas disease in Mexico", *Sal. Pub. Mex.*, vol. 34, 186–196, 1992.
- Jiménez Cardoso, E.G. Campos Valdez, P., Castellanos, R.P. y Romero Morales, A.E., "PCR and specific antibodies to *Trypanosoma cruzi* in blood donors at the central blood bank from Centro Médico Nacional de Occidente (IMSS), Guadalajara, Jalisco, México", *Bioquímica*, vol. 25, 99–104, 2000.
- Thiermann, E.P., Muñoz, M., Lorca, A.M., "Congenital toxoplasma gondii and *Trypanosoma cruzi* infections", *Rev. Chil. Pediatr.*, vol. 56, 143–150, 1985.
- Torrico, C. Alonso Vega, E. Suárez, P. Rodríguez, M.C. Torrico, M. Dramaix, C. Truyens, Y. Carlier. "Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia", *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 70, 201–209, 2004.
- Torrico, C. Alonso Vega, C. Billot, C. Truyens, Y. Carlier, "Relaciones materno-fetales en la infección con *T. cruzi* y la implementación de un programa nacional de detección y tratamiento de Chagas congénito en Bolivia", *Enf. Emerg.*, vol. 9, 9–16, 2007.
- Russomando, M. Almirón, N. Candia, L. Franco, Z. Sánchez, I. de Guillén, "Implementation and evaluation of a locally sustainable system of prenatal diagnosis to detect cases of congenital Chagas disease in endemic areas of Paraguay", *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, vol. 38, 49–54, 2005.

- H, Capurro, Konichezky, S, Fonseca, D, Caldeyro-Barcia, R., "A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant", *J. Pediatr*, vol. 93, 120–122, 1978.
- Schenone, M.C. Contreras, J.M. Borgoño, R. Maturana, P. Salinas, L. Sandoval, A. Rojas, P. Tello, F. Villarroel, "Overview of the epidemiology of Chagas disease in Chile", *Bol. Chil. Parasitol.*, vol. 46, 19–30, 1991.
- I V Nisida, V Amato Neto, L M Braz, M. I. Duarte, E. S. Umezawa. "A survey of congenital Chagas' disease, carried out at three health institutions in Sao Paulo City, Brazil", *Rev. Inst. Med.Trop. Sao Paulo*, vol. 41, 305–311, 1999.
- J, Altcheh., M, Biancardi., A, Lapeña., G, Ballering, H, Freilij, "Congenital Chagas disease: experience in the Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina", *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, vol. 38, 41–45, 2005
- J.M. Ramsey, R. Ordóñez, A. Cruz-Celis, A.L. Alvear, V. Chávez, R., López, J.R. Pintor, F. Gama, S. Carrillo. "Distribution of domestic triatominae and stratification of Chagas disease transmission in Oaxaca, Mexico", *Med. Vet. Entomol.*, vol. 14, 19–30, 2000.
- M. Virreira, F. Torrico, C. Truyens, C. Alonso Vega, M. Solano, Y. Carlier, M. Svoboda. "Comparison of polymerase chain reaction methods for reliable and easy detection of congenital *Trypanosoma cruzi* infection", *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 68, 574–582, 2003.
- M. Zaidenberg, "Congenital Chagas disease in the province of Salta, Argentina, from 1980 to", *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, vol. 32 (1999), 689–695, 1997.
- S. Fernández Aguilar, M.A. Lambot, F. Torrico, C. Alonso Vega, M. Córdoba, E. Suárez, E. J.C. Noel, Y.
- Carlier, "Placental lesions in human *Trypanosoma cruzi* infection", *Rev Soc Bras Med Trop*, vol. 38 (Supl. 2), 84–86. 2005.
- S. Sosa-Estani, M.R. Gamboa-León, J. del Cid-Lemus, F. Althabe, J. Alger, O. Almendares, M.L. Cafferata, J.P. Chippaux, E. Dumonteil, L. Gibbons, N. Padilla-Raygoza, D. Schneider, J.M. Belizán, P. Buekens, "Use of a rapid test on umbilical cord blood to screen for *Trypanosoma cruzi* infection in pregnant women in Argentina, Bolivia, Honduras and Mexico", *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 79, 755–759, 2008.
- Y, Carlier, F, Torrico. "Congenital infection with *Trypanosoma cruzi*: from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control", *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, vol. 36, 767–771, 2003

- Y. Carlier, F. Torrico, S. Sosa Estani, G. Russomando, A. Luquetti, H. Freilij, P. Albajar Vinas. “Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings, and pregnant women”, *Plas. Negl. Trop.*, vol. 5 | emisión 10 | e1250, octubre de 2011.

Artículos de revista electrónica (con Doi)

- A. Olivera Mar, O.F. Guillén, V.S. Cruz, B.N. Hernández, G.E. Pérez, C.G. Córdoba, P.A. Reyes, V.M. Monteón, “Serological and Parasitological screening of *Trypanosoma cruzi* infection in mothers and newborns living in two Chagasic areas of México”, *Arch. Med. Res.*, vol. 37, 774–777. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.02.006>. 2006.
- A.L. Bittencourt, E. Mota, R. Filho Ribeiro, L.G. Fernandes, P.R. Almeida, I. Sherlock, J. Maguire, J. Piesman, C.W. Tood, “Incidence of congenital Chagas disease in Bahia, Brazil”, *J Trop Pediatr*, vol. 31, 242–248. <https://doi.org/10.1093/tropej/31.5.242.1985>
- C. Bern, M. Verastegui, R.H. Gilman, C. Lafuente, G. Galdos Cárdenas, M. Calderón, J. Pacori, M. del Carmen Abastoflor, H. Aparicio, M.F. Brady, L. Ferrufino, N. Angulo, S. Marcus, C. Sterling, J.H. Maguire, “Congenital *Trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz, Bolivia”, *Clin. Infect. Dis.*, vol. 49, 1667–1674. <https://doi.org/10.1086/648070>. 2009.
- C.D. Luján, M.F. Triquell, A. Sembaj, C.E. Guerrero, R.E. Fretes, “*Trypanosoma cruzi*: productive infection is not allowed by chorionic villous explant from normal human placenta *in vitro*”, *Exp. Parasitol.*, vol. 108, 176–181. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2004.07.013>. 2004.
- E. Azogue, C. La Fuente, C. Darras, “Congenital Chagas’ disease in Bolivia: epidemiological aspects and pathological findings”, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 79, 176–180. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(85\)90328-1](https://doi.org/10.1016/0035-9203(85)90328-1). 1985.
- E. Hermann, A. Berthe, C. Truyens, C. Alonso Vega, R. Parrado, F. Torrico, Y. Carlier, V.M. Braud, “Killer cell immunoglobulin like receptor expression induction on neonatal CD8 (+) T cell *in vitro* and following congenital infection with *Trypanosoma cruzi*”, *Immunology*, vol. 129, 418–426. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03194.x> 2010.
- H. Freilij, J. Altchek, “Congenital Chagas disease: diagnostic and clinical aspects”, *Clin. Infect. Dis.*, vol. 21, 551–555. <https://doi.org/10.1093/clinids/21.3.551>, 1995.

- L. Brutus, D. Schneider, J. Postigo, W. Delgado, S. Mollinedo, J.P. Chippaux, “Evidence of congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in a vector-free area of Bolivia”, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 101, 1159–1160. <https://doi.org/10.1016/j.trslmh.2007.03.015>. 2007.
- M.E. Solana, A.M. Celentano, V. Tekiel, M. Jones, S.M. González Cappa, “*Trypanosoma cruzi*: effect of parasite subpopulation on murine pregnancy outcome”, *J. Parasitol.*, vol. 88, 102–106. [https://doi.org/10.1645/0022-3395\(2002\)088\[0102:T-CEOPS\] 2.0.CO;2](https://doi.org/10.1645/0022-3395(2002)088[0102:T-CEOPS] 2.0.CO;2). 2002.
- M.F. Triquell, C. Díaz Luján, H. Freilij, P. Paglini, R.E. Fretes, “Placental infection by two subpopulations of *Trypanosoma cruzi* conditioned by differential survival of the parasite in deleterious placental medium and not by tissue reproduction”, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 103, 1011–1018. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2009.03.004>. 2009.
- R. Gamboa León, C. Gonzalez Ramírez, N. Padilla Raygoza, S. Sosa Estani, A., Camal Kantun, P. Buckens, E. Dumonteil, “Do commercial serologic tests for *Trypanosoma cruzi* infection detect Mexican strains in women and newborns?”, *J. Parasitol.*, vol. 97, 338–343. <https://doi.org/10.1645/GE-2545.1>. 2011.
- R.E. Gürtler, E.L. Segura, J.E. Cohen, “Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* infection in Argentina”, *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 9, 29–32. <https://doi.org/10.3201/eid0901.020274>. 2003.
- V.M. Abrahams. “Pattern recognition at the maternal–fetal interface”, *Immunol. Invest.*, vol. 37, 427–447. <https://doi.org/10.1080/08820130802191599>. 2008.
- W. Apt, I. Zulantay, A. Solari, S. Ortiz, D. Oddo, G. Corral, C. Truyens, Y. Carlier, “Vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* in the province of Choapa, IV Region, Chile: preliminary report (2005–2008)”, *Biol. Res.*, vol. 43, 269–274. <https://doi.org/S0716-97602010000300002>. 2010.

Capítulos de libros

- Apgar Score. “Still Valuable for Predicting Neonatal Survival”, *J. Watch Womens Health*, 2, 2001.
- M. Svoboda, M. Virreira, C. Truyens, F. Torrico, Y. Carlier, “Molecular Approches for Diagnosis of Chagas disease and Genotyping of *Trypanosoma cruzi*” en Persing, D.H. (ed.), *Molecular Microbiology: Diagnostic Principles and Practice*, ASM Press, Washington, D.C., EUA, 2011, pp. 713–725.

Y. Carlier, C. Truyens, “Maternal–fetal transmission of *Trypanosoma cruzi*” en American Trypanosomiasis, Chagas Disease: One Hundred Years of Research. Ed. New York, NY, EUA: Elsevier, 2010, pp. 539–581.

Página web

Instituto Nacional de Geografía e Informática, Censo Nacional de Población y Vivienda, México, 2000. <http://www.ssa.gob.mx>.

Capítulo 23

Contaminación atmosférica y salud: las diferencias en la respuesta por sexo

Teresa I. Fortoul • Nelly López-Valdez • Marcela Rojas-Lemus • Patricia Bizarro-Neves • Adriana González-Villalva • Brenda Casarrubias-Tabarez • Norma Rivera-Fernández

Correo-e (e-mail): fortoul@unam.mx

Resumen: La contaminación atmosférica es un problema que requiere de atención ya que estudios recientes indican sus efectos en la salud y se hace notorio que la respuesta a los contaminantes difiere de acuerdo con el sexo del individuo. Los efectos en la reproducción son un constante en las noticias y un factor importante en estas alteraciones son las modificaciones hormonales. Es menos conocido que la respuesta pulmonar, la genotoxicidad y la respuesta a la infestación parasitaria difiere, si el problema se presenta en un hombre o una mujer. Las diferencias por sexo requieren de más estudios porque los tratamientos, ante las mismas agresiones, deberán ser diferentes, ya que además la respuesta a los tratamientos también variará de acuerdo con el sexo del individuo tratado.

Palabras clave: Diferencia por sexo, contaminación atmosférica, genotoxicidad, hormonas sexuales, enfermedades parasitarias, dimorfismo pulmonar, diferencias por género.

Abstract: Air pollution is a health problem that needs more attention. Recent studies indicate that the effects of the inhaled pollutants in the lungs are different depending on the sex or the gender of the affected individual. In the news, reports concerning reprotoxicity are constantly present, and a disruption of sex hormones should be considered a relevant factor in this response differences. It is less known that lung and genotoxic responses as well as the responses to a parasitic infestation are different if

the subject is a male or a female. These differences also vary depending on the dose and the administered treatment.

Keywords: Sex differences, Air pollution, genotoxicity, sex hormones, parasitic diseases, lung dimorphism, gender differences.

Abreviaciones: ADN= Ácido Desoxirribonucleico, CCL=Quimiocina de la familia CCL, COX-2 =Ciclooxigenasa tipo 2, CXL =Quimiocina de la familia CXL, dL= decilitro, E2=Estradiol, EPOC=Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, FSH=Hormona Fólculo Estimulante, IFN=γ - Interferón gamma, IL = Interleucina, LH=Hormona Luteinizante, mg= miligramo, mRNA=Ácido ribonucleico mensajero, PFAS= polifluoroalquilos, PM₁₀=Partículas Suspendidas con diámetro aerodinámico de 10 micrómetros, PM_{2.5}=Partículas Suspendidas con diámetro aerodinámico de 2.5 micrómetros, SO₂=Dióxido de azufre, TNFα=Factor de necrosis tumoral alfa.

Introducción

En alguna época el ser humano era solo uno y no había diferencias por sexo ya que en un solo cuerpo se fusionaban los dos sexos. Tenían una sola cabeza, cuatro brazos y cuatro piernas. Estos seres resultaron muy vigorosos e intentaron tomar el Monte Olimpo, lugar donde habitaban los dioses. Zeus decidió separarlos para minimizar su fuerza, pero no destruir al humano. Si lo hacía ¿quién los adoraría y alimentaría? Así que decidió separarlos y aunque no se aclara –por qué en esos tiempos no se conocían las otra diferencias-, los dejó separados, no sólo de cuerpo y alma sino también en la manera de responder a su entorno (Platón, 385 a.C.).

Por estas diferencias, los estudios deben considerar al sexo biológico como variante, ya que las respuestas no son las mismas ante eventos como la contaminación atmosférica. Aunque la exposición sea semejante la respuesta es diferente, tanto en los efectos como en la respuesta al tratamiento que se implemente. Varios ejemplos nos ayudan a dar evidencia de estas

diferencias. En el caso de la exposición al humo del tabaco los reportes indican que las mujeres tienden a desarrollar más daño epitelial e inicio más temprano de la EPOC y los hombres más enfisema (Hunninghake y Gold, 2009). En la exposición por vía inhalada a metales nuestros resultados indican que las hembras responden más rápido al daño y las concentraciones de los metales son más altas en las hembras (Fortoul *et al.*, 2005). En el caso de la inhalación de vanadio la respuesta a un cambio en el fenotipo de las células bronquiales no ciliadas fue más rápida en las hembras que en los machos (López-Valdez *et al.*, 2018). Por otro lado el daño genotóxico es mayor en los machos que en las hembras (Rojas-Lemus *et al.*, 2018), y en los hombres más que en las mujeres (Fortoul *et al.*, 2004). En un estudio de seguimiento en niños y niñas también se observó una disminución más evidente de la función respiratoria en las niñas que en los niños.

Por lo antes mencionado, es importante estudiar las diferencias por sexo ya que las respuestas difieren y las medidas de control deberán incluir esta variante en beneficio de la población afectada (Rojas-Martínez *et al.*, 2007).

Diferencias hormonales

La contaminación en las grandes ciudades ha sido motivo de numerosos estudios sobre el riesgo de los efectos tóxicos de los contaminantes en la salud, incluida la función reproductiva, la cual está regulada por las hormonas sexuales. Estas hormonas regulan el ciclo menstrual en las mujeres y se ha demostrado que la exposición a contaminantes atmosféricos como PM₁₀ y SO₂, acortan la fase lútea del ciclo menstrual (Merklinger-Gruchala *et al.*, 2017).

Muchos de los compuestos usados en las industrias, como son los hidrocarburos y el bisfenol A, tienen efectos deletéreos en los sistemas biológicos y pueden regular la síntesis de las hormonas sexuales. *In vitro*, diversos hidrocarburos inducen la producción de estrógenos y progesterona e inhiben la síntesis de testosterona en la línea celular de carcinoma adrenocortical humano H295R (Knag *et al.*, 2013). En esta misma línea

celular, el bisfenol A induce menor producción de androstenediona y testosterona, pero mayor producción de estrona y 17β estradiol (E2) (Zhang *et al.*, 2011).

Existen investigaciones realizadas en animales de laboratorio que demuestran la diferencia de los efectos de los contaminantes atmosféricos sobre machos y hembras y su relación con la síntesis, secreción y función de las hormonas sexuales. El ozono es uno de los principales contaminantes que se encuentran en la atmósfera, y a los que la población en general está expuesta; se ha demostrado que en ratones hembra expuestos a ozono (2ppm por 3 horas), aumenta la expresión de genes inflamatorios, como CCL2, CXCL2, CCL20 e IL6, durante la fase estrogénica, y también hay más neutrófilos en el lavado bronquioalveolar de los mismos animales (Fuentes *et al.*, 2019). El uso de combustibles fósiles ha generado un problema grave de contaminación; en un estudio llevado a cabo en ratas macho expuestas a vapores de gasolina, se encontró que a mayor tiempo de exposición, disminuyen los niveles de testosterona y aumentan los niveles de FSH, LH y prolactina (Owagboriaye *et al.*, 2018). Las partículas suspendidas también tienen un efecto negativo sobre la función reproductiva; las PM2.5 disminuyen los niveles sanguíneos de FSH y testosterona, así como la expresión de RNAm del receptor de andrógenos en los ratones macho (Qiu *et al.*, 2018).

Las industrias son una fuente importante de emisión de sustancias tóxicas a la atmósfera y afectan tanto a trabajadores como a la población que vive cerca de las industrias. A nivel ocupacional se ha demostrado que los trabajadores expuestos a benceno presentan menor concentración de testosterona (Rosati *et al.*, 2017). Las industrias también generan contaminación por metales pesados como el plomo. Un estudio realizado en hombres ocupacionalmente expuestos, mostró que a mayores concentraciones de plomo en la sangre, mayores concentraciones de FSH y LH, pero las concentraciones de testosterona eran menores (Yang *et al.*, 2013).

Los ftalatos emitidos principalmente por las industrias de plásticos, revestimientos y cosméticos afectan no sólo a los trabajadores, sino también a los habitantes de las ciudades donde se localizan estas industrias. En un grupo de hombres policías asignados a un área contaminada por ftalatos de la ciudad de Chongqing, China, se evaluó la correlación entre

los niveles séricos de ftalatos y de hormonas relacionadas con la función reproductiva; en los hombres con mayores concentraciones de ftalatos, los niveles de E2 y progesterona fueron altos, mientras que LH y testosterona disminuyeron y no se encontraron cambios en FSH y prolactina (Lu *et al.*, 2019). Los polifluoroalquilos (PFASs) son ampliamente usados en la industria; en Taiwan se realizó un estudio en hombres y mujeres adolescentes (13 a 15 años de edad) sobre la relación entre los PFASs y las hormonas sexuales; los resultados indicaron que a mayor concentración de PFASs en el suero, disminuyen los niveles de testosterona sérica y aumentan las concentraciones de estradiol en los hombres, mientras que en las mujeres, la testosterona sérica disminuye y el estradiol sérico no se modifica (Zhou *et al.*, 2016). Los metales pesados afectan de forma negativa la salud de los niños, y se ha estudiado el efecto del plomo sobre las hormonas ligadas a la función reproductiva en los niños en la etapa de la pubertad (10-13 años de edad); en niños y niñas con una concentración ≥ 10 mg/dL de plomo en sangre se observaron menores concentraciones de FSH y LH, en este mismo grupo se obtuvieron menores concentraciones de testosterona en niños y no hubo cambios en los estrógenos en el caso de las niñas (Tomoum *et al.*, 2010).

Respuesta a la genotoxicidad

El término *genotoxicidad* se refiere a la capacidad de un agente (físico, químico o biológico) para causar daño o alterar el material genético (ADN), incluye también a todos los componentes que se encuentran relacionados con el metabolismo de esta biomolécula, entre ellos las proteínas que participan en su reparación, su condensación, su descondensación, así como la maquinaria responsable de la distribución de los cromosomas durante la división celular como el huso acromático y las proteínas centroméricas. Los cambios o daños en el material genético pueden causar mutaciones o cáncer.

Los agentes genotóxicos son:

- a) Físicos: radiación ionizante, electromagnética o ultravioleta.

- b) Químicos: agentes alquilantes y oxidantes.
- c) Biológicos: virus o bacterias.

La generación de daño al ADN es un evento inicial importante en la carcinogénesis (Moller 2005) porque es más probable que las células con el ADN dañado desarrollen mutaciones después de la exposición a agentes genotóxicos (Olive *et al.*, 2001).

Hoy día, se utilizan diferentes pruebas con un alto grado de sensibilidad para evaluar diversos tipos de daño al ADN (Fatima *et al.*, 2001). Existe una considerable batería de técnicas para la detección de efectos genotóxicos (Moller 2005) tanto *in vitro* como *in vivo* en sistemas celulares procarióticos y eucarióticos (Fatima *et al.*, 2001) que se emplean para evaluar diferentes agentes, ya sea en condiciones experimentales, ambientales u ocupacionales (Moller 2005). Entre ellas están: la prueba de Ames, micronúcleos, aberraciones cromosómicas (Fatima *et al.*, 2001), aductos por cromatografía líquida de alta presión (HPLC), intercambio de cromátidas hermanas (Shahan *et al.*, 2001) y la electroforesis unicelular o ensayo cometa (Rojas *et al.*, 2000, Vrhovac y Zeljezic 2000).

Actualmente, existe evidencia de los efectos en la salud que ciertos contaminantes ejercen y que sus consecuencias se manifiestan de manera diferente en hombres y mujeres (hembras y machos en modelos experimentales). Estas respuestas distintas se deben a las diferencias en la cinética, en el mecanismo de acción o en la susceptibilidad. (Vahter *et al.*, 2007).

Para muchos agentes (químicos o contaminantes ambientales), la investigación sobre el riesgo a la salud está basada mayoritariamente en personal ocupacionalmente expuesto (POE) (con la excepción de aquellos estudios sobre los efectos reproductores) y los resultados se interpretan como si fueran representativos de la población general, incluidas mujeres, niños y ancianos (Vahter *et al.*, 2007). Aunado a esto, los estudios toxicológicos son casi exclusivamente realizados en modelos experimentales que sólo incluyen animales machos (Vahter *et al.*, 2002; Vahter *et al.*, 2007).

Sin embargo, es necesario prestar mucha atención a la investigación de interacciones potenciales entre el sexo y la exposición ambiental, para prevenir los posibles efectos sobre la salud y el entendimiento de los

mecanismos de acción, para identificar a los grupos susceptibles y determinar las medidas más efectivas para mitigar los efectos (Vahter *et al.*, 2007).

Una interrogante importante es saber si los hombres y las mujeres sanos presentan diferencias en la genotoxicidad; es decir, si el hecho de pertenecer a uno u otro sexo influye *per se* en el daño al ADN. Al respecto, Donmez-Altuntas y Bitgen en 2012 evaluaron la genotoxicidad y la citotoxicidad en la población general de Turquía a través de la técnica de micronúcleos por bloqueo de la citocinesis. Los parámetros fueron: frecuencia de micronúcleos, puentes nucleoplásmicos, protuberancias nucleares, muerte celular (apoptosis y necrosis) y el índice mitótico en leucocitos de sangre periférica de hombres y mujeres sanos con un rango de edad entre 21 y 60 años. Los resultados mostraron diferencias significativas en la frecuencia de micronúcleos (mayor en mujeres) y en el número de puentes nucleoplásmicos (mayor en hombres), mientras que en el resto de los parámetros no se encontraron diferencias significativas. En un trabajo previo del mismo grupo (Garaj-Vhrovac *et al.*, 2008) que se realizó en la población croata, los resultados fueron similares, especialmente la frecuencia de micronúcleos que fue mayor en las mujeres. En ambos estudios los autores concluyeron que en sujetos sanos el factor más importante que influía en el daño al ADN es la edad, no el sexo; los resultados mostraron que a mayor edad, mayor cantidad de daño genético en los leucocitos de los sujetos evaluados.

Por otro lado, en un estudio realizado en pobladores de la Ciudad de México, Fortoul y colaboradores (2004) describieron el daño genotóxico e histológico de células del epitelio nasal encontrado en una población de estudiantes de medicina (hombres y mujeres) expuestos a una atmósfera altamente oxidante. En este estudio, se reporta que el daño al ADN fue mayor en los hombres que en las mujeres (tanto en los expuestos como en los testigos). Asimismo, los porcentajes de metaplasia escamosa fueron mayores en los hombres. Los autores indican que los hombres, comparados con las mujeres, presentan mayor susceptibilidad de desarrollar daño al material genético.

En un modelo experimental en ratones (hembras y machos) expuestos a inhalación de vanadio (uno de los muchos contaminantes ambientales) en 2014, Rojas-Lemus y colaboradores evaluaron la frecuencia de

micronúcleos en reticulocitos y reportaron que los ratones macho presentaron aumento significativo en comparación con las hembras. En este trabajo, los machos presentaron una susceptibilidad mayor a la exposición del tóxico.

En conclusión, los estudios en humanos muestran que no hay diferencias en la susceptibilidad al daño genotóxico que sean intrínsecas al sexo biológico del individuo. Sin embargo, ante un estímulo negativo (como la inhalación de tóxicos o vivir en un ambiente contaminado) los varones (o los machos) se vuelven más propensos a manifestar daño al ADN. Esta respuesta diferencial, se observa en hembras en etapa reproductiva, por lo que es posible que las hormonas sexuales estén fuertemente implicadas en esta respuesta.

Respuesta pulmonar a la exposición a contaminantes

Existen diferencias inherentes en la conformación anatómica pulmonar humana entre hombres y mujeres (machos y hembras en otras especies), que se manifiestan desde la etapa fetal y prevalecen durante toda la vida. Por ejemplo, los pulmones en las mujeres suelen ser mas pequeños y de menor peso que los de los varones, y en promedio poseen menor número de bronquiolos respiratorios y alveolos. En las mujeres el desarrollo de las vías aéreas conductoras se lleva a cabo de manera más temprana que el parénquima pulmonar, mientras que en los varones el desarrollo de las vías aéreas altas se retrasa ligeramente (Carey *et al.*, 2007).

Numerosas evidencias han demostrado que existen diferencias sustanciales en la respuesta de las distintas células pulmonares a las hormonas sexuales, sea desde el momento del desarrollo del órgano (en la etapa fetal y neonatal), o de manera posterior (Carey *et al.*, 2007). Diversos estudios epidemiológicos y en modelos animales confirman la relación de las hormonas sexuales con la estructura y fisiología pulmonar, ya sea en condiciones de salud o patológicas.

Un área de estudio de particular interés en la que también se ha encontrado diferencia en la respuesta pulmonar está relacionada con la exposición a distintos contaminantes. Diversos estudios epidemiológicos

han mostrado que la respuesta del pulmón a estas sustancias puede ser influida por el sexo de los individuos; por ejemplo, Ulmer y cols reportaron que los efectos negativos que se producen sobre la función pulmonar de niños expuestos a ozono son mayores en niños que en las niñas (Ulmer *et al.*, 1997). Otro estudio que muestra hallazgos parecidos es el de Lee y cols. quienes mostraron en un estudio epidemiológico en el que compararon el efecto de contaminantes aéreos como los óxidos de nitrógeno, el dióxido de azufre y las partículas suspendidas PM10 y PM2.5, que los niños expuestos presentaron mayores alteraciones en los parámetros de función pulmonar que las niñas (Lee *et al.*, 2011). Otros estudios de la misma clase han mostrado diferencias, pero dependiendo de cada contaminante, los efectos pueden ser mayores en los niños o las niñas. Estas diferencias se han atribuido al estado hormonal de los sujetos en estudio (Towsend *et al.*, 2012).

Por otra parte, estudios en modelos animales respaldan los hallazgos epidemiológicos sobre las diferencias en la respuesta. Se ha identificado, por ejemplo, que, durante la exposición a partículas suspendidas, los ratones macho y hembra presentan diferencias en la expresión de citocinas, lo que influye directamente en el tipo de respuesta inflamatoria pulmonar. Yoshizaki y colaboradores demostraron que la exposición a partículas en los machos induce la expresión de marcadores como IL-1B, COX-2 e IL-8R, característicos de la respuesta inflamatoria aguda. Por otro lado, la misma exposición produce en las hembras una respuesta inflamatoria crónica caracterizada por la liberación de IL-17, además de remodelación pulmonar (Yoshizaki *et al.*, 2017). También se han encontrado diferencias en la inducción de la respuesta inflamatoria asociada con la exposición a ozono; Cabello y cols. han demostrado que, durante la exposición a éste, el pulmón de ratones macho responde distinto que el de las hembras, propiciando en las últimas una respuesta inflamatoria que las hace más susceptibles a los daños provocados por este compuesto (Cabello *et al.*, 2015).

Otro contaminante común al que estamos expuestos de manera rutinaria es el humo de cigarro. En modelos de exposición crónica a humo de cigarro se ha visto que las alteraciones morfológicas de la estructura alveolar, además de las alteraciones funcionales producidas por la exposición se desarrollan más rápido en hembras que en machos (March *et al.*, 2006).

Las consecuencias de la exposición a metales también han demostrado ser distinta entre machos y hembras. En 2005, el grupo de Fortoul y colaboradores identificó la diferencia en la concentración de plomo en pulmones y en la respuesta bronquiolar de ratones expuestos a este metal por vía inhalada, en un análisis comparativo entre machos y hembras. En este estudio, las hembras tuvieron mayores concentraciones de plomo en los pulmones. Sin embargo, los machos mostraron daño celular mayor, en ellos se encontró mayor proporción de pérdida de células bronquiales no ciliadas, descamación y necrosis. Los autores explican que pueden existir diferencias en: la eliminación de partículas, respuesta al estrés oxidante, actividad de enzimas importantes en la desintoxicación (p.e. citocromo P450) y que todo lo anterior, podría estar influenciado por las hormonas sexuales. Las hormonas sexuales, estrógenos y testosterona, se ha sugerido, juegan un papel esencial en estas respuestas diferenciales (Fortoul *et al.*, 2005).

En conclusión el pulmón es un órgano cuya fisiología es influida fuertemente por las hormonas en todas las etapas de la vida. Este efecto se ha identificado tanto en estudios epidemiológicos como en modelos animales en los que se ve que la contaminación afecta de manera diferenciada al pulmón dependiendo del estado hormonal de los organismos.

Diferencias por sexo en las infecciones parasitarias.

La prevalencia e intensidad de las infecciones causadas por parásitos (protozoarios, helmintos y artrópodos) en humanos, roedores, aves y reptiles, parecen ser mayores en hembras que en machos (Klein, 2004) (Tabla 1). Este dimorfismo sexual puede deberse principalmente a diferencias en el comportamiento y hábitos conductuales de los hospederos, así como a diferencias en su sistema inmune, endócrino y a diferencias genéticas (Klein, 2004). En cuanto al comportamiento, los machos están más expuestos que las hembras a la infección por ectoparásitos y endoparásitos, ya que tienen mayor predisposición a la agresión y a la exploración (Castro *et al.*, 2012, Klein, 2000). En cuanto al factor endócrino, las diferencias están basadas quizás en la cantidad de hormonas esteroides sexuales, como testosterona, estradiol, progesterona o incluso glucocorticoides, las cuales

pueden modificar la respuesta inmune del huésped hacia la infección. La síntesis de estas hormonas puede afectarse por acción directa del parásito (Klein, 2004).

Tabla 1. Diferencias en el sexo, la prevalencia y la intensidad de algunas infecciones parasitarias (modificado de Klein 2004)

Parásito	Especie	Diferencia por sexo
<i>Entamoeba histolytica</i>	Humano	F > M
<i>Leishmania braziliensis</i>	Humano	M > F
<i>Plasmodium falciparum</i>	Humano	M > F
<i>Plasmodium vivax</i>	Humano	M > F
<i>Toxoplasma gondii</i>	Ratón	F > M
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Ratón	M > F
<i>Necator americanus</i>	Humano	M > F
<i>Trichinella spiralis</i>	Rata	M > F
<i>Toxocara</i> spp.	Humano	M > F
<i>Schistosoma mansoni</i>	Humano	M > F
<i>Schistosoma mansoni</i>	Ratón	F > M
<i>Hymenolepis nana</i>	Rata	F > M
<i>Taenia solium</i>	Jabalí	F > M

F (femenino) **M** (masculino)

> Mayor

Con respecto a la respuesta del sistema inmune mediado por células T, existen estudios que reportan una diferencia por sexo en la síntesis de algunas citocinas reguladoras (Remoue *et al.*, 2001) (Tabla 2). Estudios realizados en ratones, reportan que la diferencia entre sexo en la respuesta inmune postvacunación contra *Plasmodium chabaudi*, es mayor en hembras que en machos, ya que las elevadas concentraciones de testosterona reducen la eficacia de los inmunógenos contra este parásito (Wunderlich *et al.*, 1993).

Tabla 2. Diferencias por sexo en la producción de algunas citocinas en infecciones parasitarias (modificado de Klein 2004).

Parásito	Especie	Sexo masculino	Sexo femenino
<i>Leishmania major/mexicana</i>	Ratón	Aumento de TNF α Aumento de IL-5	Aumento de IFN γ
<i>Plasmodium chabaudi</i>	Ratón	IL-2 mRNA	IFN γ mRNA
<i>Toxoplasma gondii</i>	Ratón	Aumento de TNF α , IFN γ , IL-12	Aumento de IL-10
<i>Schistosoma mansoni</i>	Humano	Aumento de IFN γ , TNF α	
<i>Taenia crassiceps</i>	Ratón	Aumento de IFN γ , IL-4	Aumento de IL-10

En humanos existen pocos estudios al respecto del dimorfismo en infecciones parasitarias, sin embargo, parece que las mujeres son también más resistentes a las infecciones. La prevalencia y la intensidad de las infecciones por *Leishmania* spp., *Plasmodium* spp., *Entamoeba* sp., *Necator* spp., *Schistosoma* sp. es mayor en hombres que mujeres. A pesar de que los hombres son más propensos a una infección por *Schistosoma* sp., desarrollan una mayor respuesta inmune (Klein, 2004, Remoue *et al.* 2001, Mwatha *et al.*, 1998).

La diferencia por sexo también es evidente en las parasitosis como malaria, toxoplasmosis, cisticercosis, tripanosomiasis y leishmaniosis (Castro *et al.*, 2012, Vargas *et al.*, 2006), sin embargo, existen reportes en los que se observa que los machos son más resistentes que las hembras a algunos parásitos, por ejemplo, algunas cepas de la especie del ratón de laboratorio *Mus musculus*, son menos susceptibles a las infecciones por *Babesia microti*, *Toxoplasma gondii*, *Schistosoma mansoni* y *Taenia crassiceps* (Aguilar-Delfín *et al.*, 2001).

Varios estudios ilustran que los genes del hospedero juegan un papel crítico en la mediación de la susceptibilidad y la resistencia a los parásitos. La resistencia a *Plasmodium chabaudi* es poligenética y varios loci que predisponen a la infección se han identificado (*Char 1–4*) (Romano *et al.*, 2003, Fortin *et al.*, 2001).

Uno de los factores estudiados en el dimorfismo de la respuesta en las infecciones parasitarias, es el de los esteroides sexuales y sus interacciones con el sistema inmune del hospedero, sin embargo, la complejidad en la triada parasitaria (hospedero-parásito-medio ambiente), sugiere que más factores epidemiológicos y patofisiológicos deben de tomarse en cuenta para entender la diferencia por sexo en las infecciones parasitarias, lo que permitirá establecer mejores medidas de tratamiento y profilaxis en los hospederos.

Podemos concluir que la respuesta biológica, que corresponde al sexo del individuo, es diferente, en la que juegan un papel relevante las hormonas sexuales. Es común encontrar en la literatura el empleo indistinto de sexo o género, lo que puede confundir al lector. El género corresponde a los atributos socialmente determinados, mientras que el sexo es una condición biológicamente determinada. Se considera que los estudios relacionados con este tema deben orientarse con una perspectiva que dé una visión más científica y analítica de estas diferencias.

Agradecimientos

Nelly López Valdez y Brenda Casarrubias son estudiantes del Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM. Se reportan datos que son el resultado del apoyo otorgado por DGAPA-PAPIIT-IN200418.

Referencias

Artículos

- Aguilar-Delfín I., Homer M.J., Wettstein P.J., Persing D.H. (2001) Innate resistance to *Babesia* infection is influenced by genetic background and gender. *Infection and immunity* 69, 7955–7958. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.12.7955-7958.2001>
- Cabello N., Mishra V., Sinha U., DiAngelo S.L., Chronos Z.C., Ekpa N.A., Cooper T.K., Caruso C.R. and Silveyra, P. (2015). Sex differences in the expression of lung inflammatory mediators in response to ozone. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 309(10), L1150–L1163. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00018.2015>.

- Carey, M. A., Card, J. W., Voltz, J. W., Arbes, S. J., Jr, Germolec, D. R., Korach, K. S., & Zeldin, D. C. (2007). It's all about sex: gender, lung development and lung disease. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 18(8), 308–313. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2007.08.003>
- Castro N.k., Hernández B.R., Muñiz H.S., Camacho A.I., Morales M.J. (2012) Sex steroids, immune system, and parasitic infections: facts and hypotheses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1262, 16-26. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06632.x>
- Donmez-Altuntas H, Bitgen N. (2012). Evaluation of the genotoxicity and cytotoxicity in the general population in Turkey by use of the cytokinesis-block micronucleus cyto assay. *Mutation Research*. 748: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2012.05.013>.
- Environmental Science and Pollution Research International, 25, 4309-4319. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0786-4>
- Fatima SK, Prabhavathi A, Reddy PP. (2001). Analysis of chromosomal aberrations in men occupationally exposed to cement dust. *Mutation Research*. 490: 179-186. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(00\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(00)00165-0).
- Fortin A., Cardon L.R., Tam M., Skamene E., Stevenson M.M. & Gros P. (2001) Identification of a new malaria susceptibility locus (*Char4*) in recombinant congenic strains of mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98, 10793–10798. <https://doi.org/10.1073/pnas.191288998>
- Fortoul T.I. *et al.* (2004) Genotoxic differences by sex in nasal epithelium and blood leukocytes in subjects residing in a highly polluted area. *Environ Res*. 94:243-248. DOI:10.1016/S0013-9351(03)00093-8
- Fortoul T.I., Moncada-Hernández S., Saldivar-Osorio, Espejel-Maya G., Mussali-Galante P., Ávila-Casado M.C., Colín-Barenque L., Hernández-Serrato M.I., Ávila-Costa M.R. (2005). Sex differences in bronchiolar epithelium response after the inhalation of lead acetate (Pb). *Toxicology*. 207: 323–330. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.10.004>.
- Fortoul TI, Valverde M, López MC, Avila-Costa MR, Avila-Casado MC, Mussali-Galante P, Gonzalez-Villalva A, Rojas E, Ostrosky-Shejet P. (2004). Genotoxic differences by sex in nasal epithelium and blood leukocytes in subjects residing in a highly polluted area. *Environmental Research*. 94: 243-8. [https://doi.org/10.1016/S0013-9351\(03\)00093-8](https://doi.org/10.1016/S0013-9351(03)00093-8).

- Fuentes, N., Cabello, N., Nicoleau, M., Chroneos, Z. C., y Silveyra, P. (2019). Modulation of the lung inflammatory response to ozone by the estrous cycle. *Physiological Reports*, 7, e14026. <https://doi.org/10.14814/phy2.14026>
- Garaj-Vhrovac V, Durinec M, Kopjar N, Orescanin V. (2008). A survey on the cytogenetic status of the Croatian general population by use of the cytokinesis-block micronucleus assay. *Mutation Research*. 649 (1-2) : 91-100. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2007.08.008>
- Hunninghake GM and Gold DR. (2009). Sexual dimorphism; is it relevant to steroid resistance or asthma control? *J Allerg Clin Immunol*. 124: 688-689. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.029>
- Klein S.L. (2000) The effects of hormones on sex differences in infection: from genes to behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 24,627–638. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(00\)00027-0](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00027-0)
- Klein S.L. (2004) Hormonal and immunological mechanisms mediating sex differences in parasite infection. *Parasite Immunology*, 26, 247 – 264. <https://doi.org/10.1111/j.0141-9838.2004.00710.x>
- Knag, A. C., Verhaegen, S., Ropstad, E., Mayer, I., y Meier, S. (2013). Effects of polar oil related hydrocarbons on steroidogenesis in vitro in H295R cells. *Chemosphere*, 92, 106–115. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.02.046>
- Lee, Y. L., Wang, W.-H., Lu, C.-W., Lin, Y.-H., & Hwang, B.-F. (2011). Effects of ambient air pollution on pulmonary function among schoolchildren. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 214(5), 369–375. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.05.004>.
- Lu, L., Rong, H., Wu, C., Cui, B., Huang, Y., Tan, Y., Zhang, L., Peng, Y., Garcia, J. M., y Chen, J. A. (2019). Levels of phthalate acid esters and sex hormones and their possible sources in traffic-patrol policemen in Chongqing. *Environmental Science and Pollution Research International*. Feb 4. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04265-4>
- March T.H., Wilder J.A., Esparza D.C., Cossey P.Y., Blair L.F., Herrera L.K., McDonald J.D., Campen M.J., Mauderly J.L., Seagrave J. (2006). Modulators of cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in A/J mice. *Toxicol Sci*. 92: 545–559, 2006. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl016>.
- Merklinger-Gruchala. A., Jasienska, G., y Kapiszewska, M. (2017). Effect of air pollution on menstrual cycle length- A prognostic factor of women's

- reproductive health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14, E816. <https://doi.org/10.3390/ijerph14070816>
- Moller P. Genotoxicity of environmental agents assessed by the alkaline comet assay (2005). *Basic Clinical Pharmacology Toxicology*. 96:1-42.
- Mwatha J.K., Kimani G., Kamau T., *et al.* (1998) High levels of TNF, soluble TNF receptors, soluble ICAM-1, and IFN-gamma, but low levels of IL-5, are associated with hepatosplenic disease in human schistosomiasis mansoni. *Journal Immunology*, 160: 1992–1999. <http://www.jimmunol.org/content/160/4/1992.short>
- Olive PL, Durand RE, Banáth JP, Johnston PJ. (2001). Analysis of DNA Damage in Individual Cells. *Methods in Cell Biology*. 64: 235- 249. [https://doi.org/10.1016/S0091-679X\(01\)64016-0](https://doi.org/10.1016/S0091-679X(01)64016-0).
- Owagboriaye, F. O., Dedeke, G. A., Ashidi, J. S., Aladesida, A. A., y Olooto, W. E. (2018). Effect of gasoline fumes on reproductive function in male albino rats.
- Qiu, L., Chen, M., Wang, X., Qin, X., Chen, S., Qian, Y., Liu, Z., Cao, Q., y Ying, Z. (2018). Exposure to Concentrated Ambient PM2.5 Compromises Spermatogenesis in a Mouse Model: Role of Suppression of Hypothalamus-Pituitary-Gonads Axis. *Toxicological Sciences*, 162, 318-326. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx261>
- Remoue, F., To Van, D., Schacht, A. M., *et al.* (2001). Gender-dependent specific immune response during chronic human Schistosomiasis haematobia. *Clinical & Experimental Immunology*, 124, 62-68. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2001.01495.x>
- Rojas E, Valverde M, López MC, Naufal I, Sánchez I, Bizarro P *et al.* (2000). Evaluation of DNA in exfoliated tear Duct epithelial cells from individuals exposed to air pollution assessed by single cell gel electrophoresis assay. *Mutation Research*. 468: 11-17. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(00\)00035-8](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(00)00035-8)
- Rojas-Lemus M, Altamirano-Lozano MA, Fortoul-TI. (2014). Sex differences in blood genotoxic and cytotoxic effects as a consequence of vanadium inhalation: micronucleus assay evaluation. *Journal of Applied Toxicology*. 34: 258-264. <https://doi.org/10.1002/jat.2873>.
- Rojas-Martínez R *et al.* (2007). Lung function growth in children with long-term exposure to air pollutants in Mexico City. *Am J Respir Crit Care Med*. 176: 377-384. <https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1678OC>
- Romano M.C., Valdez R.A., Cartas A.L., Gomez Y Larralde C. (2003) Steroid hormone production by parasites: the case of *Taenia crassiceps* and *Taenia*

- soliumcysticerci*. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 85, 221–225. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(03\)00233-4](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00233-4)
- Rosati, M. V., Sancini, A., Tomei, F., Sacco, C., Traversini, V., De Vita, A., De Cesare, D. P., Giammichele, G., De Marco, F., Pagliara, F., Massoni, F., Ricci, L., Tomei, G., y Ricci, S. (2017). Correlation between benzene and testosterone in workers exposed to urban pollution. *La Clinica Terapeutica*, 168, e380–e387. <https://doi.org/10.7417/T.2017.2038>
- Shahan J, Kaufman Z, Gurvich R, Levi Z. (2001). Frequency of sister-chromatid exchange among greenhouse farmers to pesticides. *Mutation Research*. 491: 71–80. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(01\)00130-9](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(01)00130-9).
- Tomoum, H. Y., Mostafa, G. A., Ismail, N. A., y Ahmed, S. M. (2010). Lead exposure and its association with pubertal development in school-age Egyptian children: pilot study. *Pediatrics International*, 52, 89–93. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2009.02893.x>
- Townsend E., Miller V.M., Prakash Y. S. (2012). Sex Differences and Sex Steroids in Lung Health and Disease. *Endocrine Reviews*. 33 (1), 1–47. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0031>
- Ulmer, C., Kopp, M., Ihorst, G., Frischer, T., Forster, J. and Kuehr, J. (1997). Effects of ambient ozone exposures during the spring and summer of 1994 on pulmonary function of schoolchildren. *Pediatr. Pulmonol.*, 23: 344–353. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199705\)23:5<344::AID-PPUL6>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199705)23:5<344::AID-PPUL6>3.0.CO;2-K)
- Vahter M, Akeson A, Lidén C, Ceccatelli S, Berglund M. (2007). Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environmental Research*. 104: 85–95. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.08.003>.
- Vahter M, Berglund M, Akesson A, Lidén C. (2002). Metals and women's health. *Environmental Research Section*. 88: 145–155. <https://doi.org/10.1006/enrs.2002.4338>.
- Vargas VJ., Larralde C., Morales J.M. (2006) Gonadectomy and progesterone treatment induce protection in murine cysticercosis. *Parasite Immunology* 28, 667–674. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2006.00906.x>
- Vrhovac VG, Zeljezic D. (2000). Evaluation of DNA damage in workers occupationally exposed to pesticides using single-cell gel electrophoresis (SCGE) assay. Pesticide genotoxicity revealed by comet assay. *Mutation Research*. 343: 201–207. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(00\)00092-9](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(00)00092-9).

- Wunderlich F, Maurin W, Benten W.P. & Schmitt-Wrede H.P. (1993) Testosterone impairs efficacy of protective vaccination against *P. chabaudi* malaria. *Vaccine*, 11, 1097–1099. [https://doi.org/10.1016/0264-410X\(93\)90068-9](https://doi.org/10.1016/0264-410X(93)90068-9)
- Yang, Y., Lu, X. S., Li, D. L., y Yu, Y. J. (2013). Effects of environmental lead pollution on blood lead and sex hormone levels among occupationally exposed group in an E-waste dismantling area. *Biomedical and Environmental Sciences*, 26, 474-484. <https://doi.org/10.3967/0895-3988.2013.06.008>
- Yoshizaki, K., Brito, J. M., Silva, L. F., Lino-dos-Santos-Franco, A., Frias, D. P., e Silva, R. C. R., Macchione, M. (2017). The effects of particulate matter on inflammation of respiratory system: Differences between male and female. *Science of The Total Environment*. 586, 284–295. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.01.221>
- Zhang, X., Chang, H., Wiseman, S., He, Y., Higley, E., Jones, P., Wong, C. K., Al-Khedhairi, A., Giesy, J. P., y Hecker, M. (2011). Bisphenol A disrupts steroidogenesis in human H295R cells. *Toxicological Sciences*, 121, 320-327. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr061>
- Zhou, Y., Hu, L. W., Qian, Z. M., Chang, J. J., King, C., Paul, G., Lin, S., Chen, P. C., Lee, Y. L., y Dong, G. H. (2016). Association of perfluoroalkyl substances exposure with reproductive hormone levels in adolescents: By sex status. *Environment International*, 94, 189-195. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.05.018>

Página Web

- Platón. El banquete o Simposio. (Consultado 28 de abril, 2019). http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/Colecciones/ObrasClasicas/_docs/El_banquete-Platon.pdf

Resumen congreso

- López-Valdez N *et al.* Diferencias por sexo en la modificación del fenotipo de las CBNC asociada a la exposición a vanadio. Cartel presentado en el Primer Congreso Internacional Ciencia, Salud y Género. Fac. Med. UNAM. Septiembre 2018.
- Rojas-Lemus *et al.* Comparación por sexo y edad de los rompimientos de cadena sencilla de ADN producidos por la inhalación de vanadio. Modelo murino. Cartel presentado en el Primer Congreso Internacional Ciencia, Salud y Género. Fac. Med. UNAM. Septiembre 2018.

Directorio de autores

Capítulo 1

Elia Martha Pérez Armendariz

Titular del Laboratorio de Sinapsis
Eléctricas, Facultad de Medicina, UNAM
emperezrmendariz@gmail.com

Capítulo 2

Gabino Sánchez Rosales

Departamento de Historia y Filosofía de la
Medicina, Facultad de Medicina, UNAM,
Brasil # 33 CP 06000, Col Centro, Ciudad
de México, México
gabino_sánchez@yahoo.com.mx

Capítulo 3

María de los Ángeles Fernández

Altuna

Secretaría de Servicios Escolares, Facultad
de Medicina, UNAM
geli.fernandez@unam.mx

Diego Gutiérrez Rayón

Unidad de Innovación y Desarrollo de
Sistemas, Secretaría de Servicios Escolares,
Facultad de Medicina, UNAM, México

Mariela Ramírez Reséndiz

Unidad de Servicios Escolares de
Pregrado, Secretaría de Servicios Escolares,
Facultad de Medicina, UNAM, México

Ilse Jannett Villavicencio Ramos

Reingeniería y Mejora de Procesos
Sustantivos. Secretaría de Servicios Escolares,
Facultad de Medicina, UNAM, México

Patricia Cruz - Méndez

Reingeniería y Mejora de Procesos
Sustantivos Secretaría de Servicios
Escolares, Facultad de Medicina, UNAM,
México

Salvador González Macías

Integración, información y Análisis de
Datos, Secretaría de Servicios Escolares,
Facultad de Medicina, UNAM, México

Irene Durante Montiel

Secretaría General, Facultad de Medicina,
UNAM, 04510, CDMX, México
durante@unam.mx

Capítulo 4

Verónica Doré Castillo García

Investigadora independiente, México
dore.castillo@hotmail.com

Capítulo 5

Leticia Cano Soriano

Escuela Nacional de Trabajo Social de la
UNAM, México
canosor@unam.mx

Pedro Isnardo De la Cruz Lugardo

Escuela Nacional de Trabajo Social de la
UNAM, México
pedroisnardo@gmail.com

Capítulo 6

Erika Chavira Suárez

Unidad de Vinculación Científica,
Facultad de Medicina, UNAM,
Instituto Nacional de Medicina
Genómica, Periférico Sur 4809,
Arenal Tepepan, Ciudad de México,
14610, México
erika@bq.unam.mx

Felipe Vadillo Ortega

Unidad de Vinculación Científica,
Facultad de Medicina, UNAM,
Instituto Nacional de Medicina
Genómica, Periférico Sur 4809,
Arenal Tepepan, Ciudad de México,
14610, México
fvadillo@inmegen.gob.mx

Capítulo 7

Ana M Franchi

Centro de Estudios Farmacológicos y
Botánicos (CEFYO) (CONICET-UBA)
Buenos Aires, Argentina
anafranchi2000@gmail.com

Manuel L Wolfson

Centro de Estudios Farmacológicos y
Botánicos (CEFYO) (CONICET-UBA)
Buenos Aires, Argentina

Julieta A Schander

Centro de Estudios Farmacológicos y
Botánicos (CEFYO) (CONICET-UBA)
Buenos Aires, Argentina

Carolina Marvaldi

Centro de Estudios Farmacológicos y
Botánicos (CEFYO) (CONICET-UBA)
Buenos Aires, Argentina

Fernanda L de la Cruz Borthiry

Centro de Estudios Farmacológicos y
Botánicos (CEFYO) (CONICET-UBA)
Buenos Aires, Argentina

Maximiliano Cella

Centro de Estudios Farmacológicos y
Botánicos (CEFYO) (CONICET-UBA)
Buenos Aires, Argentina

Julietta Aisemberg

Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFyBO) (CONICET-UBA)
Buenos Aires, Argentina

Capítulo 8

Luciana Ramos-Lira

Dirección de Investigaciones
Epidemiológicas y Psicosociales,
Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, 14370, Ciudad de México, México
ramosl@imp.edu.mx

Midiam Moreno López

Dirección de Investigaciones
Epidemiológicas y Psicosociales. Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, 14370, Ciudad de México, México

María Teresa Saltijeral

Dirección de Investigaciones
Epidemiológicas y Psicosociales. Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, 14370, Ciudad de México, México

Catalina González-Forteza

Dirección de Investigaciones
Epidemiológicas y Psicosociales.
Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, 14370, Ciudad de México, México

Karla Flores Celis

Doctorado en Ciencias de la Salud en el Campo de Estudios en Salud Mental Pública. Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México, México

Raffaella Schiavon

Consultora en Salud Reproductiva, 01070, Ciudad de México, México

María Elena Collado

Líder de proyectos, IPAS, 03100 Ciudad de México, México

Olivia Ortiz

Consultora
Acompañamiento Después de un Aborto Seguro (ADAS), 44920 Guadalajara, Jalisco

Capítulo 9

Lourdes Enríquez Rosas

Profesora e integrante de las comisiones de equidad de género de la Facultad de Filosofía y Letras y de la Facultad de Derecho
lourdes_enriquez@cieg.unam.mx

Capítulo 10

Sandra Patricia Daza-Caicedo

Departamento de Antropología,
Universidad de los Andes, Bogotá-Colombia
sp.daza10@uniandes.edu.co
dazandra@gmail.com

Capítulo 11

Alicia Huerta-Chagoya

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología,
03940, Ciudad de México, México.

Unidad de Biología Molecular y Medicina
Genómica, Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”,
Ciudad de México, México, 14080

ahuerta@conacyt.mx

Teresa Tusié-Luna

Unidad de Biología Molecular y Medicina
Genómica, Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”,
Ciudad de México, México, 14080

Departamento de Medicina Genómica y
Toxicología

Ana María Ibarra-Morales

Unidad de Biología Molecular y Medicina
Genómica, Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”,
14080, Ciudad de México, México

Beatriz Itzel Camarillo-Sánchez

Unidad de Biología Molecular y Medicina
Genómica, Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”,
14080, Ciudad de México, México

Luis Enrique Toxqui-Merchant

Unidad de Biología Molecular y Medicina
Genómica, Instituto Nacional de Ciencias

Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”,
14080, Ciudad de México, México.

Karla Itzel García-Velasco

Unidad de Biología Molecular y Medicina
Genómica, Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”,
Ciudad de México, México, 14080

Hortensia Moreno-Macías

Departamento de Economía, Universidad
Autónoma Metropolitana, Unidad
Iztapalapa, 09340, Ciudad de México
Instituto de Investigaciones Biomédicas,
UNAM. 04510, Ciudad de México, México

Capítulo 12

Diana Catalina Castro-Rodríguez

CONACyT-Cátedras, Departamento de
Biología de la Reproducción, Instituto
Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”, México
castrodiana182@gmail.com

Elena Zambrano

Departamento de Biología de la
Reproducción, Instituto Nacional de
Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador
Zubirán”, Ciudad de México, México
zamgon@yahoo.com.mx

Capítulo 13

Myrian Velasco

Neurociencia Cognitiva, Instituto de Fisiología Celular, UNAM, 04510, Ciudad de México
mvelasco@ifc.unam.mx

Marcia Hiriart

Neurociencia Cognitiva, Instituto de Fisiología Celular, UNAM, 04510, Ciudad de México
mhiriart@ifc.unam.mx

Rosa Isela Ortiz Huidobro

Neurociencia Cognitiva, Instituto de Fisiología Celular, UNAM, 04510, Ciudad de México

Capítulo 14

María del Carmen Durán-Domínguez-de-Bazúa

Facultad de Química, UNAM, Conjunto E, Edificio E-3, Alimentos y Química Ambiental, Laboratorios 301, 302, 303 y Unidad de Experimentación Animal (UNEXA), Circuito de la Investigación Científica s/n, Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México, México
mcduran@unam.mx

Samuel Mendoza-Pérez

Facultad de Química, UNAM, Conjunto E, Edificio E-3, Alimentos y Química Ambiental, Laboratorios 301, 302, 303 y UNEXA, Circuito de la Investigación Científica s/n, Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México, México
iamzamuel@hotmail.com

Rolando Salvador García-Gómez

Facultad de Química, UNAM, Conjunto E, Edificio E-3 Alimentos y Química Ambiental, Laboratorios 301, 302, 303 y UNEXA, Circuito de la Investigación Científica s/n, Ciudad Universitaria, 04510 Ciudad de México, México
rolandoga2000_a@yahoo.com

Guillermo Ordaz-Nava

Laboratorio de Fisiología Celular, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Tlalpan, Ciudad de México, México

María Isabel Gracia-Mora

Facultad de Química, UNAM, Conjunto E, Edificio E-3 Alimentos y Química Ambiental, Laboratorios 301, 302, 303 y UNEXA, Circuito de la Investigación Científica s/n, Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México, México

Lucía Macías-Rosales

Facultad de Química, UNAM, Conjunto E, Edificio E-3 Alimentos y Química Ambiental, Laboratorios 301, 302, 303 y UNEXA, Circuito de la Investigación Científica s/n, Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México, México

Héctor Morales-Rico

Facultad de Química, UNAM, Conjunto E, Edificio E-3 Alimentos y Química Ambiental, Laboratorios 301, 302, 303 y UNEXA, Circuito de la Investigación Científica s/n, Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México, México

Gerardo Salas-Garrido

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM, Laboratorio de Patología, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México, México

Capítulo 15

Estrella Cervantes-García

Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM, 04510, Ciudad de México
estrellacervantes@yahoo.com

Paz María Salazar-Schettino

Departamento de Microbiología y Facultad de Medicina, UNAM, 04510, Ciudad de México
pazmar@unam.mx

Capítulo 16

Teresa Morales

Departamento de Neurobiología Celular y Molecular, Instituto de Neurobiología, UNAM. Boulevard Juriquilla 3001, 76230, Querétaro, México
tere5morales@gmail.com,
Web: www.inb.unam.mx

Julio Reyes-Mendoza

Departamento de Neurobiología Celular y Molecular, Instituto de Neurobiología, UNAM. Boulevard Juriquilla 3001, 76230, Querétaro, México

Ilektra Anagnostou

Departamento de Neurobiología Celular y Molecular, Instituto de Neurobiología, UNAM. Boulevard Juriquilla 3001, 76230, Querétaro, México

Cesar Solís

Departamento de Neurobiología Celular y Molecular, Instituto de Neurobiología, UNAM. Boulevard Juriquilla 3001, 76230, Querétaro, México

Capítulo 17

Sofía Yolanda Díaz Miranda

Hom: Sofía Díaz Cintra

Instituto de Neurobiología, Campus
Juriquilla Querétaro, Departamento
de Neurobiología del Desarrollo y
Neurofisiología
yoldi@unam.mx

Erika María Orta Salazar

Instituto de Neurobiología, Campus
Juriquilla Querétaro, Departamento
de Neurobiología del Desarrollo y
Neurofisiología

Ana Laura Pinedo Vargas

Instituto de Neurobiología, Campus
Juriquilla Querétaro, Departamento
de Neurobiología del Desarrollo y
Neurofisiología

Isaac Vargas Rodríguez

Instituto de Neurobiología, Campus
Juriquilla Querétaro, Departamento
de Neurobiología del Desarrollo y
Neurofisiología

Israel Poblano Páez

Instituto de Neurobiología, Campus
Juriquilla Querétaro, Departamento
de Neurobiología del Desarrollo y
Neurofisiología

Zyanya Gloria Mena Casas

Instituto de Neurobiología, Campus
Juriquilla Querétaro, Departamento
de Neurobiología del Desarrollo y
Neurofisiología

Jesús Mancilla Pérez

Instituto de Neurobiología, Campus
Juriquilla Querétaro, Departamento
de Neurobiología del Desarrollo y
Neurofisiología

Azucena Ruth Aguilar Vázquez

Instituto de Neurobiología, Campus
Juriquilla Querétaro, Departamento
de Neurobiología del Desarrollo y
Neurofisiología

Paola Cristina Bello Medina

Instituto de Neurobiología, Campus
Juriquilla Querétaro, Departamento
de Neurobiología del Desarrollo y
Neurofisiología

Capítulo 18

Claudia Lerma

Departamento de Instrumentación
Electromecánica, Instituto Nacional
de Cardiología Ignacio Chávez,
Ciudad de México, México
dr.claudialerma@gmail.com

Martín Calderón-Juárez

Plan de Estudios Combinados de
Medicina, Facultad de Medicina, UNAM,
Ciudad de México, México
martin.cal.j@outlook.com

Elihud Salazar-Robles

Centro Universitario de la Costa,
Universidad de Guadalajara, Puerto
Vallarta, México

Abel Lerma

Instituto de Ciencias de la Salud,
Universidad Autónoma del Estado de
Hidalgo, Pachuca, México

Héctor Pérez-Grovas

Departamento de Nefrología, Instituto
Nacional de Cardiología Ignacio Chávez,
Ciudad de México, México

Hortensia González-Gómez

Facultad de Ciencias, Departamento
de Física, UNAM, Ciudad de México, México

Reyna Guadalupe Torres

Centro Universitario de la Costa,
Universidad de Guadalajara, Puerto
Vallarta, México

Lilián E Bosques Brugada

Instituto de Ciencias de la Salud,
Universidad Autónoma del Estado de
Hidalgo, Pachuca, México

Capítulo 19

Haiko Nellen Hummel

División de Posgrado, Facultad de
Medicina, UNAM
haiko_nellen@yahoo.com.mx

José Halabe Cherem

Titular de la División de Posgrado,
Facultad de Medicina, UNAM

Capítulo 20

Aurora de la Peña Díaz

Departamento de Farmacología, Facultad de
Medicina, UNAM, 04510, Ciudad de México
Laboratorio de Trombosis y Fibrinólisis,
Departamento de Biología Molecular,
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio
Chávez”, Juan Badiano 1, 14080, Ciudad
de México, México
aurorad@unam.mx

Mirthala Flores García

Laboratorio de Trombosis y Fibrinólisis.
Departamento de Biología Molecular,
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio
Chávez”, Juan Badiano 1, 14080, Ciudad
de México, México

Georgina Gonzáles Zárate

Laboratorio de Trombosis y Fibrinólisis.
Departamento de Biología Molecular,
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio

Chávez”, Juan Badiano 1, 14080, Ciudad de México, México

Luisa Guadalupe Pineda Bahena

The American British Cowdray Medical Center. Avenida Carlos Fernández Graef 154, Santa Fe, 05330, Ciudad de México, México

Capítulo 21

Carmen Aceves

Instituto de Neurobiología, UNAM, Juriquilla, Blvd. Juriquilla 3001, Querétaro, México
caracev@unam.mx

Brenda Anguiano

Instituto de Neurobiología, UNAM- Juriquilla, Blvd. Juriquilla 3001, Querétaro, México

Evangelina Delgado-González

Instituto de Neurobiología, UNAM- Juriquilla, Blvd. Juriquilla 3001, Querétaro, México

Capítulo 22

Enedina Jiménez-Cardoso

Laboratorio de Investigación en Parasitología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Doctor Márquez #162, Col. Doctores, 06720, Ciudad de México
enedina@unam.mx
jimenezce@yahoo.com.mx

Guillermina Campos-Valdéz

Laboratorio de Investigación en Parasitología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Doctor Márquez #162, Col. Doctores, 06720, Ciudad de México

Adrián Cortés-Campos

Laboratorio de Investigación en Parasitología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Doctor Márquez #162, Col. Doctores, 06720, Ciudad de México

Rene de la Luz Sánchez

Laboratorio de Investigación en Parasitología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Doctor Márquez #162, Col. Doctores, 06720, Ciudad de México

Leticia Eligio-García

Laboratorio de Investigación en Parasitología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Doctor Márquez #162, Col. Doctores, 06720, Ciudad de México

María del Pilar Crisóstomo-Vázquez

Laboratorio de Investigación en Parasitología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Doctor Márquez #162, Col. Doctores, 06720, Ciudad de México

María de Lourdes Caballero-García

Laboratorio de Investigación en Parasitología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Doctor Márquez #162, Col. Doctores, 06720, Ciudad de México

Luz Ofelia Franco-Sandoval

Laboratorio de Investigación en
Parasitología, Hospital Infantil de México
Federico Gómez, Doctor Márquez #162,
Col. Doctores, 06720, Ciudad de México

Victor A. Maravelez-Acosta

Laboratorio de Investigación en
Parasitología, Hospital Infantil de México
Federico Gómez, Doctor Márquez #162,
Col. Doctores, 06720, Ciudad de México

Carlos Rivera-Mendoza

Hospital Civil de Guadalajara Fray
Antonio Alcalde, México

Arturo Plascencia-Hernández

Hospital Civil de Guadalajara Fray
Antonio Alcalde, México

María Hernández-Ramírez

Hospital Regional de Pochutla,
Oaxaca, México

Joel Ruiz-Habana

Hospital General Doctor Pedro Espinoza
Rueda, Pinotepa Nacional, Oaxaca, México

Edmundo Bonilla-González

Departamento de Ciencias de la Salud,
Universidad Autónoma Metropolitana

Iztapalapa, Ciudad de México

Departamento de Biología de la

Reproducción, Universidad Autónoma

Metropolitana Iztapalapa, Ciudad de México

Pablo Damián Matzumura

Departamento de Ciencias de la Salud,

Universidad Autónoma Metropolitana

Iztapalapa, Ciudad de México

Departamento de Biología de la

Reproducción, Universidad Autónoma

Metropolitana Iztapalapa, Ciudad de México

Yves Carlier

Laboratoire de Parasitologie, Faculté de

Médecine, Université Libre de Bruxelles

(ULB), CP616, Route de Lennik 808, 1070

Bruxelles, Belgium

Capítulo 23

Teresa I Fortoul

Departamento de Biología Celular y

Tisular, Facultad de Medicina, UNAM,

04510, Ciudad de México, México1

fortoul@unam.mx

Nelly López-Valdez

Departamento de Biología Celular y

Tisular, Facultad de Medicina, UNAM,

04510, Ciudad de México, México

Marcela Rojas-Lemus

Departamento de Biología Celular y
Tisular, Facultad de Medicina, UNAM,
04510, Ciudad de México, México

Brenda Casarrubias-Tabarez

Departamento de Biología Celular y
Tisular, Facultad de Medicina, UNAM,
04510, Ciudad de México, México

Patricia Bizarro-Nevarés

Departamento de Biología Celular y
Tisular, Facultad de Medicina, UNAM,
04510, Ciudad de México, México

Norma Rivera-Fernández

Departamento de Microbiología y
Parasitología, Facultad de Medicina,
UNAM, 04510 Ciudad de México, México

Adriana González-Villalva

Departamento de Biología Celular y
Tisular, Facultad de Medicina, UNAM,
04510, Ciudad de México, México

GALERÍA GRÁFICA
PRIMER CONGRESO
INTERNACIONAL
CIENCIA, SALUD Y
GÉNERO, 2018



Fotografías: Sra. Blanca E. Bernal Ramírez
1er Congreso Internacional Ciencia, Salud y Género. Facultad de Medicina, UNAM, 2018
Panorámica: Sr. Julio Antonio Contreras Julián



Introducción: Dra. Elia Martha Pérez Armendariz
<https://www.youtube.com/watch?v=8xxySbqvGBU>

Inauguración



Izquierda a derecha: Dr. Cesar Domínguez, Dra. Elena Álvarez-Buylla, Dra. Irene Durante, Dr. William Lee, Dra. E. Martha Pérez-Armendariz, Dra. Mirella Feingold, Dr. José Franco, Dra. Margarita Cabrera

Mesa: La perspectiva de género en la atención de la salud



Doctoras Irene Durante Montiel, Zulema Morsi Gutiérrez, Mónica González Contró, Ma. de los Ángeles Fernández Altuna
https://www.facebook.com/watch/live/?v=253306825524803&ref=watch_permalink

Clausura



Izquierda a derecha: doctoras Gabriela González Mariscal, Ma. Carmen Cortes, E. Martha Pérez-Armendariz, Maricela Ortega y Luz Ma. Moreno Tetlacuilo
https://www.facebook.com/watch/live/?v=239573733401365&ref=watch_permalink

Conferencias magistrales

Facultad de Medicina, UNAM, 10 y 11 septiembre, 2018



Dra. Nancy Carrasco. Yale School of Medicine, Universidad de Yale. EUA. Actualmente: Professor and Chair, Molecular Physiology and Biophysics Vanderbilt University, nancy.carrasco@vanderbilt.edu
<https://www.facebook.com/FCCyT/videos/1099666373522334/>



Dra. Ma. Elena Medina Mora-Icaza integrante del Colegio Nacional y ex directora del Instituto Nacional de Psiquiatría (centro) y las académicas Virginia Inclán (derecha) y Ma. Antonieta Pérez Armendariz (izquierda).
<https://www.facebook.com/FCCyT/videos/2238643106355875/>



Ponencia del Dr. José Narro, Secretario de Salud, en turno, presentada por el Dr. Pablo Kuri



Dra. Rosalinda Guevara Guzmán Jefa de la División de Investigación (en turno) Facultad de Medicina UNAM

Conferencistas



Sandra Dazda,
Colombia



Ana Ma. Franchi,
Argentina



Clorinda Arias



Xavier Soberón



Patricia Clark



Jesús Reza



Ma. Elena Trujillo



Gloria Ramírez



Martha Romano, Esther Orozco e Ingeborg Becker



Lourdes Enríquez
y Martha E. Palacios



Carmen Durán



Aurora de la Peña, Alberto Lifshitz y Marcia Hiriart

Conferencistas



Esther Orozco



Enedina Cardoso



Carolina Escobar



Martha Robles y Elba Leyva Huerta



Teresa I. Fortoul Vander Goes, Samuel Ponce de León y Mayra de la Torre

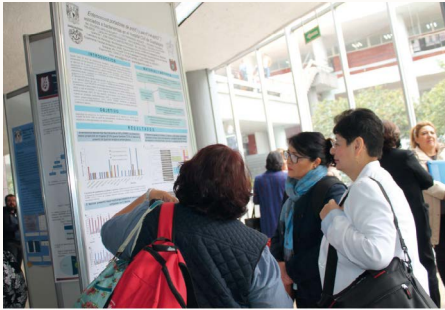


Carmen Cárdenas y Felipe Vadillo



Rosa Ma. Wong

Conferencistas y otras actividades del congreso



Rosalinda Guevara y Gabriela González Mariscal



Julieta Castillo, Marco García y Marisela Ortega



Estrella Cervantes García



Julieta Castillo Cadena



Marco García Barenca y Hugo del Ángel Francisco



Enedina Cardoso, Mayra de la Torre, Martha Pérez Armendariz
y Carmen Cortes



Dore Castillo



Al frente, Gabriela González Mariscal y Hortensia González González



Gabriela Jiménez, Yalbani Aranda y Lourdes Cruz



Martha Romero y Rosa Ma. Wong



Luciana Ramos



Gabriela González Mariscal Luz Ma.
Navarro y Teresa Morales



Carmen Duran y Ulises Correa



Colegas participantes



Colegas participantes

Taller

“Políticas científicas con perspectiva de género en la enseñanza, clínica e investigación en salud”



11 de septiembre, 2018. Al frente de izquierda a derecha Carmen Aceves, Carmen Cortes, Nancy Carrasco, Gabriela del Valle



Mirella Feingold



Martha Romero y Julieta Castillo

Taller **“Políticas científicas con perspectiva de género en la enseñanza, clínica e investigación en salud”**



Sofía Díaz (de pie)



Carmen Cravioto



11 de septiembre, 2018. Al frente, Gabriela González Mriscal y Sandra Dazda



Difusión en TVUNAM, Observatorio Cotidiano con Fernando Castañeda, Margarita Cabrera, Marco García Barenca, y E. Martha Pérez Armendariz, Congreso Internacional de Ciencia, Salud y Género
6 sep. 2018

<https://www.youtube.com/watch?v=0X-adyKt5BI>





Facultad de Medicina



GRUPO MUJER
CIENCIA UNAM



Laboratorio de
Sinapsis eléctricas
Facultad de Medicina, UNAM



Laboratorio de
Sinapsis eléctricas
Facultad de Medicina, UNAM




CONACYT


FCCyT,AC

