

**RELACIÓN ENTRE EL SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE Y LA  
PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS**

MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**ALUMNO: DR. JORGE RAFAEL GÓMEZ FLORES**

**TUTOR: DR. MARTIN ROSAS PERALTA.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Alumno:** Dr. Jorge Rafael Gómez Flores.

**Tutor:** Dr. Martín Rosas Peralta

**Agradecimientos:** Dra. Mary Carmen Amigo, Dr. Gustavo Rojas Velasco, Dra. Susana Marisela López López, Dr. Pedro Iturralde Tórres, Dr. Rafael Bojalil Parra, Biol. María Rashidi Springall Del Villar.

## **TABLA DE CONTENIDO**

TITULO

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE

INCIDENCIA

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS

CARACTERISTICAS ELECTROCARDIOGRAFICAS BÁSICAS

CARACTERISTICAS ELECTROFISIOLÓGICAS

APOPTOSIS

MORFOLOGÍA E IDENTIFICACIÓN DE LAS CÉLULAS APOPTOICAS

CASPASAS COMO MAQUINARIA EFECTORA DE LA APOPTOSIS

MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE LAS CASPASAS

VIA MITOCONDRIAL

SEÑALES DE TRANSDUCCIÓN

EVIDENCIA DE APOPTOSIS DEN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

APOPTOSIS EN EL DESARROLLO CARDIACO

SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

CARACTERISTICAS DEMOGRÁFICAS

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE SAF

PREVALENCIA

RIESGO DE OBTENER UNA PRUEBA POSITIVA PARA ANTIFOSFOLIPIDOS

CONDICIONES ASOCIADAS CON SÍNDROME DE ANTIFOSFOLIPIDOS SECUNDARIO

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

HIPÓTESIS NULA

HIPÓTESIS ALTERNA

OBJETIVO GENERAL

OBJETIVO SECUNDARIO

DISEÑO DEL ESTUDIO

PACIENTES Y MÉTODOS

MÉTODO DE ABORDAJE

CONSIDERACIONES ÉTICAS

DEFINICIÓN DE VARIABLES

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

RESULTADOS

## RESUMEN.

### APOPTOSIS EN EL DESARROLLO CARDIACO:

DURANTE EL DESARROLLO CARDIACO, SE HA SUGERIDO QUE LA MUERTE CELULAR PROGRAMADA TIENE GRAN IMPORTANCIA EN LA FORMACIÓN SEPTAL, VALVULAR Y ESTRUCTURAS VASCULARES, LO CUAL IMPLICA EN GRAN IMPORTANCIA QUE LA APOPTOSIS SE EXPRESA DE FORMA EXCESIVA O INAPROPIADA EN ENFERMEDADES CONGÉNITAS DEL CORAZÓN.

LA APOPTOSIS EXCESIVA DEL SISTEMA DE CONDUCCIÓN CARDIACA HA SIDO SUGERIDA COMO UN POSIBLE MECANISMO EN LA PATOGÉNESIS DEL BLOQUEO CARDIACO. POR OTRO LADO, UNA DELECIÓN CELULAR APOPTOTICA INCOMPLETA SE HA POSTULADO COMO LA CAUSA DE LA PERSISTENCIA DE VÍAS DE CONDUCCIÓN ATROVENTRICULAR ACCESORIAS, TAL COMO OCURRE EN EL SÍNDROME DE WOLF-PARKINSON-WHITE. (72-74)

### PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿EXISTE MAYOR INCIDENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN LA POBLACIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE?

¿EXISTE MAYOR INCIDENCIA DE SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE EN LA POBLACIÓN CON SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS?

¿EXISTE SOBREEXPRESIÓN DE LA APOPTOSIS EN EL SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON WHITE Ó LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN ESTE SÍNDROME ES DEBIDO A UNA ASOCIACIÓN REAL ENTRE WPW Y SAF?

### DISEÑO DEL ESTUDIO

EL ESTUDIO SE HA PLANEADO EN 2 FASES:

PRIMER FASE: ESTUDIO EXPLORATORIO:

PARA EL ESTUDIO EXPLORATORIO SE CONSIDERÓ REALIZAR 2 ESTUDIOS TRANSVERSALES:

1.- ESTUDIO TRANSVERSAL EN POBLACIÓN PORTADORA DE SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE

2.- ESTUDIO TRANSVERSAL EN POBLACIÓN PORTADORA DE SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

UNA VEZ OBTENIDOS LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO EXPLORATORIO, EN CASO DE SER POSITIVOS CONSIDERAMOS QUE EL ESTUDIO ADECUADO PARA DEMOSTRAR LA HIPÓTESIS FORMULADA ES UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

EN EL BRAZO 1 EL PROMEDIO DE EDAD FUE DE 25 AÑOS, CON INTERVALO DE 12-45 AÑOS. 63% (N=19) CORRESPONDIERON AL SEXO MASCULINO.

EN EL PRIMER ANÁLISIS PARA DETERMINAR LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN 19 PACIENTES (63.3%) SE ENCONTRARON ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS

## **INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:**

### ***Síndrome de Wolff-Parkinson-White:***

En 1930, Wolf, Parkinson y White, publicaron un manuscrito, ahora ya clásico, acerca de 11 casos de bloqueo de rama con intervalo PR corto en sujetos jóvenes, sanos con predisposición a taquicardia paroxística. La confirmación anatómica de vías accesorias aurículo-ventriculares fue consecuencia de las descripciones clínicas de dicho padecimiento (1). En los años 60, Wood y Ohnell, describieron conexiones musculares aurículoventriculares en enfermos con preexcitación anterógrada y fue el mismo Ohnell quien introdujo el término de preexcitación siendo el primero en sospechar que existe influencia hereditaria en algunos casos de preexcitación (2).

El síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) tiene una historia de más de 50 años de especulación y discusión entre anatomistas, fisiólogos y clínicos acerca de cómo explicar la frecuente presencia de taquicardias en pacientes con electrocardiogramas extraños. Dicho acertijo fue resuelto en 1967 en Ámsterdam con el advenimiento de los estudios electrofisiológicos mediante lo cual Durrer y Roos demostraron la presencia de preexcitación ventricular en el corazón humano empleando técnicas de mapeos epicárdicos con lo cual demostraron que el WPW está basado en una segunda conexión atrioventricular, además de la conexión normal nodo AV-His. Coob y colaboradores fueron los primeros en interrumpir con precisión una vía accesoria aurículoventricular durante cirugía a corazón abierto. En el laboratorio de electrofisiología, Durrer utilizó la estimulación eléctrica programada para iniciar y terminar una taquicardia en un paciente con Wolff-Parkinson-White. Wellens utilizó electrogramas intracardiacos para señalar que

el Wolff-Parkinson-White tipo A dependía de una conexión auriculoventricular izquierda.  
(3,4)

Así pues, con los estudios antes señalados, se demostró que el impulso circulante en un circuito (compuesto por atrio-nodo AV-haz de His-ventrículo-vía accesoria), el cual es el responsable de las taquicardias encontradas frecuentemente en estos pacientes. Indispensable para el inicio de la taquicardia, es la diferencia entre las propiedades electrofisiológicas de las 2 conexiones atrioventriculares, lo cual permite que exista un bloqueo unidireccional en una de las 2 estructuras. Para que la taquicardia se perpetúe, el tiempo de circulación del impulso en el circuito de la taquicardia debe ser mayor que la duración del periodo refractario de las diferentes partes del circuito de la taquicardia. También queda claro, que el periodo refractario anterógrado de la vía atrioventricular accesoria determina la frecuencia ventricular durante fibrilación auricular, lo cual ayuda a identificar pacientes con WPW en riesgo de morir súbitamente cuando se presenta fibrilación auricular. La mayoría de los pacientes con WPW además de la vía accesoria AV no tienen otras anormalidades cardiacas, pero en 1987, Vidaillet y colaboradores identificaron en 13 de 387 pacientes con WPW la presencia de vías accesorias, lo cual representa una prevalencia 4 veces mayor a la de la población general. En tanto Gollob en 2001 describió familias con enfermedades cardiacas extensas caracterizadas por alteraciones de la conducción que frecuentemente requerían de la implantación de marcapasos, arritmias auriculares y la presencia o ausencia de hipertrofia ventricular, con electrocardiogramas sugestivos de síndrome WPW. En estas familias Gollob identificó mutaciones en el gen de la subunidad  $\gamma$ -2 de la proteincinasa activada por AMP (gen PRKAG2), lo cual demuestra que estos pacientes tuvieron un fenotipo cardiaco claramente diferente a la mayoría de los pacientes con síndrome de WPW. (5)

Ya son más de 70 años desde que Wolff, Parkinson y White describieron las características del síndrome que lleva sus nombres y el interés suscitado por dicha enfermedad sigue siendo enorme, pues sus consecuencias diagnósticas, pronósticas pero fundamentalmente terapéuticas son muy importantes

### **INCIDENCIA:**

Se considera que la incidencia real del síndrome de WPW en la población general es de alrededor de 1 de 1000; en tanto en individuos hospitalizados dicha incidencia se eleva a 1.5:100. En el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", en 1973 Pajarón López observó 235 casos en 70000 expedientes revisados, lo cual corresponde al 3.2%.<sup>(6)</sup> El síndrome de WPW se ha observado en todas las edades, desde el nacimiento hasta la edad avanzada, aunque la mayoría de los casos (90%) tiene menos de 50 años, con predominio del sexo masculino que varía de 60 a 75%.

Se ha calculado que 70 a 85% de los pacientes con síndrome de WPW tiene corazón estructuralmente sano. También se ha señalado la asociación del síndrome de WPW con malformaciones cardíacas congénitas en un 7.5 a 15% y ya desde 1955 Sodi Pallares y colaboradores fueron los primeros en llamar la atención sobre la asociación WPW tipo B y la anomalía de Ebstein y hoy en día esta asociación está bien probada encontrando preexcitación en 6 a 26% de los pacientes con dicha anomalía <sup>(7)</sup>. Las otras anomalías cardíacas congénitas que se han asociado con la presencia de WPW son la transposición corregida de grandes vasos, atresia tricuspídea, doble cámara de salida del ventrículo derecho, tetralogía de fallot, comunicación interventricular, etc, pero en dichos casos, dada su baja incidencia, no se ha podido descartar que esta asociación sea casualidad.

También se conoce su asociación con cardiopatías adquiridas, observándose con más frecuencia en las cardiopatía reumática (se ha descrito una incidencia de entre el 15 a 30% en la estenosis mitral), isquémica, miocardiopatías y se ha señalado una incidencia de hasta 6.75% en el prolapso de la válvula mitral y taquicardias paroxísticas supraventriculares.

### **HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS:**

Existen conexiones musculares anormales (o accesorias), las cuales pueden anastomosar directamente la pared auricular con la ventricular, montadas en los anillos fibrosos, configurando por tanto una “derivación” total del sistema de conducción. Estas vías son los denominados “haces de Kent”.

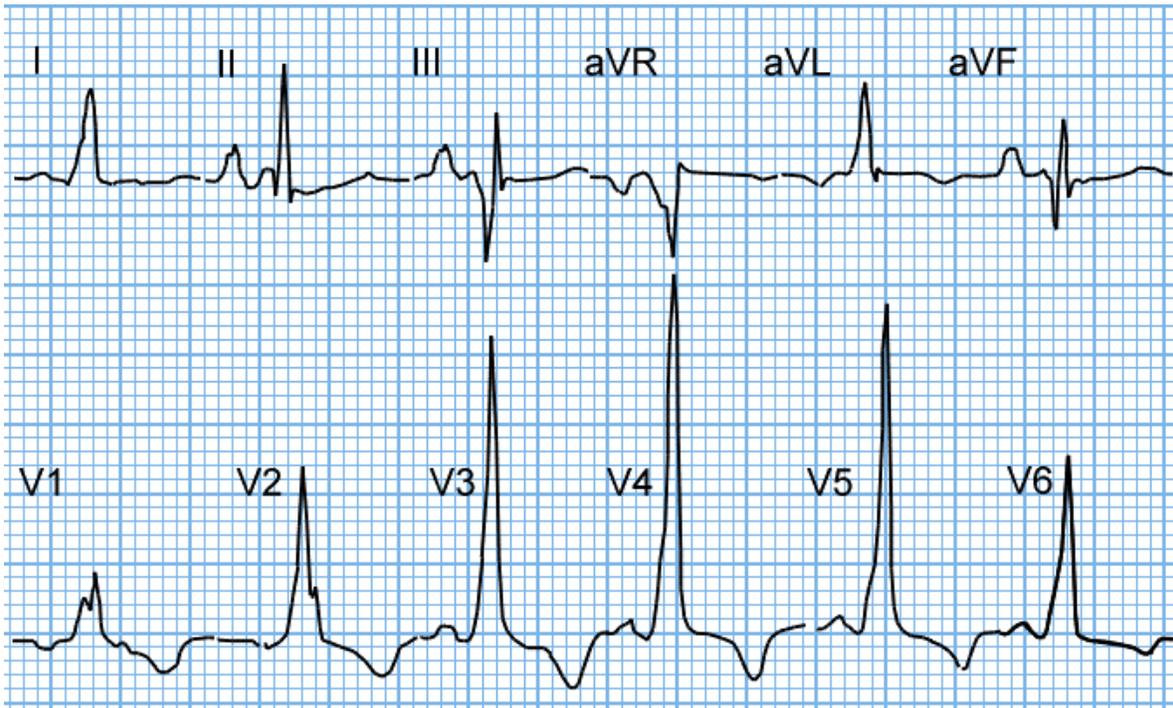
Los haces de Kent están constituidos en su mayor parte por miocardio común, con alguna característica esporádica transicional que pudieran ser residuos de tejido anular. Pueden encontrarse haces de Kent en cualquier punto del contorno de los anillos fibrosos, aunque se sitúan en su mayor parte en la porción externa de la inserción valvular, en el tejido adiposo subepicárdico. (8)

### **CARACTERÍSTICAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS BÁSICAS:**

El patrón electrocardiográfico típico del síndrome de WPW está caracterizado por los siguientes puntos:

- Intervalo PR corto, menor a 0.12 segundos.

- Ensanchamiento del complejo QRS superior a 0.12 segundo, con empastamiento inicial que configura la característica *onda delta*.
- Alteraciones secundarias de la repolarización, con un eje de T que se opone al eje del complejo QRS. **(Figura 1 y 2)**



**Figura 1: Electrocardiograma con la morfología característica de WPW.**

Cabe señalar que muchos pacientes con el síndrome de WPW no muestran, en ritmo sinusal, todos los rasgos electrocardiográficos típicos de dicha entidad. La duración del intervalo PR y del complejo QRS, así como la evidencia de una onda delta dependen de cuatro factores:

- Localización de la vía accesoria.
- Tiempos de conducción auriculares.
- Tiempos de conducción a través de la vía accesoria.

- Tiempos de conducción atrioventricular a través de la vía normal. (9)

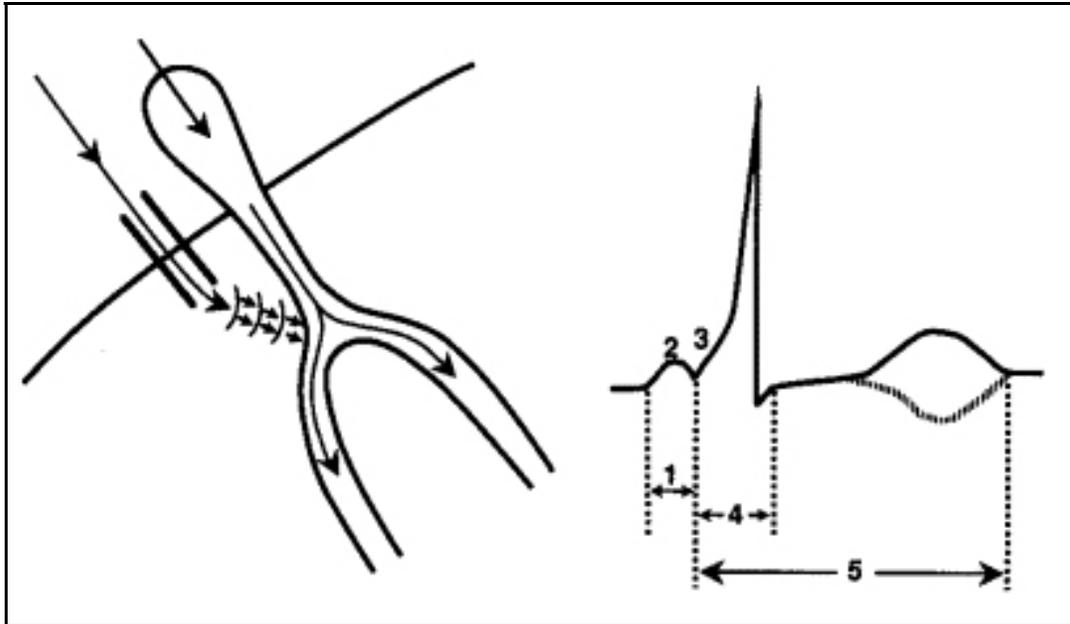


Figura 2. Transmisión eléctrica en el Síndrome de WPW. 1.-intervalo PR corto, 2.- Onda P normal, 3.- onda Delta, 4.-QRS ensanchado, 5.- Intervalo QT largo ( Puede haber onda T invertida)

### **CARACTERÍSTICAS ELECTROFISIOLÓGICAS:**

Actualmente, el objetivo de la realización del estudio electrofisiológico radica en la aplicación de ablación por radiofrecuencia. Es preciso acortar la evaluación diagnóstica, electrofisiológica y electrofarmacológica, ya que la curación mediante la ablación con catéter debe ser el objetivo primario.

Así pues, el diagnóstico electrofisiológico de la existencia de una vía accesorio tipo Kent se basa en los siguientes criterios: En presencia de síndrome de WPW, la activación ventricular comienza antes de lo esperado que si siguiera el sistema normal de conducción, por lo que el patrón del histograma es la presencia de un intervalo AH normal y un H-delta corto (menor de 35 mseg); pero en casos de preexcitación inaparente, el intervalo H-delta en ritmo sinusal puede ser normal. En casos típicos, la estimulación auricular a frecuencias progresivas o la aplicación de extraestímulos auriculares da lugar a un alargamiento del intervalo AH, en tanto el intervalo A-delta permanece fijo, lo cual lleva a un incremento en la preexcitación, con aumento del intervalo delta-J, hasta llegar a un grado de preexcitación máximo. (10-13)

Una vez establecido la presencia del haz anómalo e identificada la localización anatómica de dicha vía se debe realizar el tratamiento definitivo mediante ablación con radiofrecuencia, con lo cual se logra interrumpir la vía anómala en más del 90%, con tasas de recurrencia que oscilar entre 3 a 11% a corto plazo, lo cual, actualmente es considerado por la AHA como el tratamiento de elección para el síndrome de WPW. **(Figura 2)**

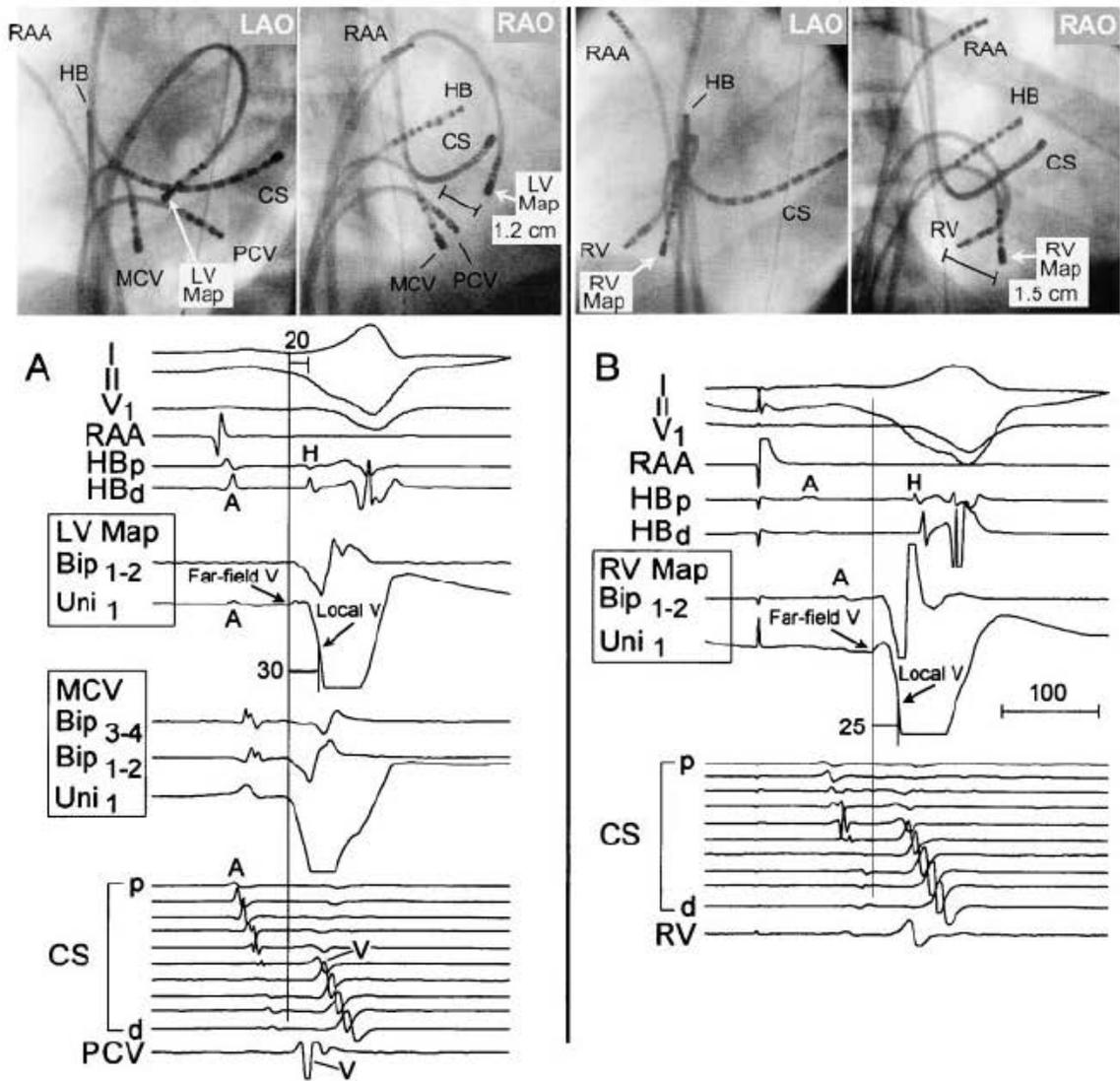


Figura 2: Registro fluoroscópico y del registro electrofisiológico durante la ablación de dos paciente con WPW.

## **APOPTOSIS**

Estudios recientes han vinculado en la etiopatogenia del síndrome de Wolff-Parkinson-White a la falta de expresión de la apoptosis en el periodo fetal, por lo cual no se puede realizar la inactivación de vías de conducción atrioventricular accesorias, sin embargo también se ha evidenciado que la apoptosis, así como cualquier destrucción mediada inmunológicamente, pueden selectivamente estimular el desarrollo de vías internodales. Otras alteraciones del sistema de conducción, el síndrome de QT largo y la cardiopatía isquémica se han vinculado con la apoptosis. No está bien elucidado el mecanismo por el cual la apoptosis contribuye al desarrollo de dichas entidades, sin embargo en otras patologías como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, se ha establecido la existencia de sobreexpresión de la apoptosis.

Aunque la eliminación de células apoptoicas es generalmente rápida y no inflamatoria, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos altera marcadamente este evento, los aPI opsonizan a las células apoptoicas para la fagocitosis por los macrófagos, quienes secretan citocinas antiinflamatorias que normalmente acompañan a la fagocitosis de células apoptoicas. Más aún, estudios recientes confirman que algunos subtipos de anticuerpos antifosfolípidos tienen la capacidad de inducir apoptosis por si mismos. (14-16)

Diversas manifestaciones cardiovasculares han sido descritas en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF). Sin embargo es escasa la información

sobre la prevalencia de trastornos de la conducción cardiaca en estos pacientes. El SAAF se ha asociado con diversas anomalías cardíacas. La primera manifestación reportada fue la enfermedad valvular, documentada en estudios ecocardiográficos en hasta 38% de los pacientes, incluyendo endocarditis verrucosa y otras afecciones cardíacas asociadas, como la enfermedad arterial coronaria, manifestada por infarto del miocardio prematuro y trombosis temprana de angioplastia o de bypass coronarios.

Ya desde 1972, Kerr acuñó el término apoptosis para describir un modo de muerte celular morfológicamente distinto y este concepto de suicidio celular ganó gran interés en el área de la citología y patología. (14)

En términos de cinética de tejidos, la apoptosis puede ser considerada como un mecanismo que contrabalancea los efectos de la proliferación celular por división mitótica. La desregulación de la apoptosis ha sido implicada como un mecanismo patogénico fundamental en una variedad de enfermedades humanas. La excesiva muerte celular apoptótica puede causar atrofia de órganos y falla orgánica como sucede en enfermedades neurodegenerativas y hepatitis viral. Por otro lado, una ineficiente eliminación de células malignas, autorreactivas, infectadas o redundantes, puede llevar al desarrollo de neoplasias, autoinmunidad, persistencia viral y malformaciones congénitas. Además, existe evidencia que indica que la muerte celular apoptótica puede jugar también un papel crítico en una variedad de enfermedades cardiovasculares como en el infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca y aterosclerosis. (16-19)

## **MORFOLOGIA E IDENTIFICACIÓN DE LAS CÉLULAS APOPTOICAS:**

La apoptosis es una forma distinta de muerte celular que presenta alteraciones características en la morfología y el destino celular. La cromatina se condensa y margina dando un aspecto de núcleo de “media luna” o de “herradura”, lo cual es una apariencia característica de la muerte celular por apoptosis. También pueden observarse alteraciones morfológicas sutiles en la mitocondria, lo cual ocasiona alteración en la función mitocondrial de forma irreversible en la fase inicial de la apoptosis. Además se observan alteraciones en el citoesqueleto y la membrana. En estadios finales de la apoptosis, la fragmentación nuclear es evidente (cariorrhexis), el citoplasma se condensa progresivamente y uno o más cuerpos apoptóticos se forman de cada célula moribunda. Los remanentes celulares son ingeridos por células fagocíticas de la línea de monocito/macrófago. Interesantemente, los cuerpos apoptóticos pueden también ser devorados por células no especializadas en fagocitosis (por ej, células del músculo liso vascular). Durante el proceso de apoptosis también se observa condensación nuclear, fragmentación nuclear y secuestro de fragmentos celulares en cardiomiocitos un situ. (20-21)

## **CASPASAS COMO MAQUINARIA EFECTORA DE LA APOPTOSIS:**

Un fenómeno clave de la muerte celular apoptótica es la activación de una única clase de proteasas aspartato específicas. Hasta ahora, por lo menos 10 miembros han sido identificados en esta subclase de proteasas. En orden, para simplificar la terminología de las proteasas aspartato específicas, se ha adoptado una nomenclatura que clasifica todas las proteasas aspartato específicas bajo el término de caspasas.

Todas las caspasas están compuestas de un predominio y una región enzimática. Existe heterogeneidad entre las proteasas con respecto de la estructura del predominio, sugiriendo que esta región puede definir importantes diferencias funcionales entre las caspasas. Las caspasas 1, 2, 3, 5, 8, 9 y 10 similares a su homólogo *ced3* *Caenorhabditis elegans*, que contiene un largo predominio de aproximadamente 15 a 25 kDa comparado con los menos de 5 kDa en las caspasas 3, 6 y 7. (22-29)

<b>CASPASAS</b>				
<b>Nueva</b>	<b>Nomenclatura Previa</b>	<b>Prodominio</b>	<b>PM, kDa</b>	
<b>Nomenclatura</b>				
Caspasa 1	ICE	Largo	45	
Caspasa 2	ICH-1	Largo	48	
Caspasa 3	CPP32, Yama, apopain	Corto	32	
Caspasa 4	TX, ICH-2, ICErel-II	Largo	43	
Caspasa 5	TY, ICErel-III	Largo	48	
Caspasa 6	Mch2	Corto	34	
Caspasa 7	Mch3, ICE-LAP3,	Corto	35	
Caspasa 8	CMH1	Largo	55	
Caspasa 9	FLICE, Mach, Mch5	Largo	46	
Caspasa 10	ICE-LAP6, Mch6	Largo	55	

Para su activación, la proforma de caspasa tiene que ser dividida en una subunidad grande y otra pequeña junto con el dominio enzimático que finalmente se reasocia a una forma compleja comprometiendo 2 subunidades pequeñas y 2 subunidades grandes. El pro dominio no es necesario para la actividad proteolítica una vez que la caspasa es activada. Interesantemente, todas las divisiones activadoras ocurren respaldadas por un residuo aspartato. Dado que este sitio de división es una característica única de las caspasas, la activación puede ocurrir solo a través de autoactivación o por división por otra caspasa o por granzima B.(30-33)

Enari y colaboradores (34) demostraron que en la apoptosis inducida por el receptor de muerte Fas, las caspasas que son competitivamente inhibidas por un oligopeptido YVAD están contracorriente a las caspasas que son inhibidas por péptidos DEVD (Ej; caspasa 3 y 7), sugiriendo la activación secuencial de subgrupos de caspasas. El reclutamiento de la caspasa 2 y 8 a través de su predominio hacia el complejo receptor Fas apoyan la idea de que estas proteasas son activadas tempranamente a través de un mecanismo receptor-dependiente.

Las proteínas blanco para las caspasas comprenden una plétora de diferentes proteínas, incluyendo proteínas nucleares, proteínas involucradas en señales de transducción y citoesqueletos objetivo. La mayoría de estos substratos de proteínas son fraccionados por las caspasas 3 y 7. Sin embargo la laminina es selectivamente fraccionada por la caspasa 6.

En resumen, las caspasas pueden ser agrupadas en subgrupos inhibidores y efectores (rio arriba y rio abajo). Las caspasas inhibidoras están caracterizadas por predominios largos que contienen regiones regulatorias esenciales. En tanto, la mayoría de la actividad que finalmente lleva al daño proteolítico letal de las proteínas celular blanco es ejercida por las caspasas efectoras sensibles a oligopeptidos DEVD (caspasa 3 y caspasa 7). (35-40)

### **MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE LAS CASPASAS.**

Una vez que las caspasas efectoras ejecutan los cortes letales a los componentes celulares vitales, la activación de la muerte celular es inevitable. El entendimiento de los mecanismos que inician la activación proteolítica de las caspasas es un paso crucial en la definición de los objetivos que permiten la modulación de la muerte celular apoptoica. La activación de las caspasas toma lugar dentro de cualquiera de los complejos receptores de muerte de la membrana citoplasmática o por un mecanismo dependiente de mitocondrias dentro del citosol.(41-46)

Una de las vías mejor caracterizadas para el inicio de la apoptosis involucra la unión de proteínas de señales de muerte extracelular (FNT alfa, FasL, TRAIL, y Apo-3L) a los receptores correspondientes en la superficie celular. Las secuencias de DNAC de 5 receptores de muerte son conocidos. Los receptores de muerte contienen un dominio citoplasmático distinto que comprende aproximadamente 80 residuos aminoácidos que

son críticos para la función proapoptica, dada su importancia en la transmisión de señales proapopticas, este dominio fue llamado “dominio muerte”.

El RNAm para el prototipo de receptor de muerte Fas, es posible detectarlo en diferentes órganos, incluyendo el corazón y lesiones aterosclerosas.

Las señales de transducción a través del receptor muerte involucran un grupo único de proteínas que no son parte de otras vías de señales de transducción. Después de la unión de su ligando correspondiente, los receptores de muerte forman un complejo homotrimerico y, en virtud del dominio muerte mediado por interacciones proteína-proteína, reclutando proteínas adaptadoras intracelulares a la membrana celular. En el caso del receptor 1 del FNT alfa, (FNTR1) y el receptor de muerte 3, (DR3) este es el FNTR asociado a la proteína del dominio muerte (TRADD), en tanto Fas y DR4 interactúa con Fas asociado a la proteína del dominio muerte (FADD). Las señales inducidas por la activación de TNFR1 o DR3 diverge en el nivel de TRADD. Por otro lado, son iniciadas la translocación nuclear de la transcripción del factor nuclear factor Kappa B (NF kappa B) y la activación de c-Jun N-terminal cinasa (JNK). Por otro lado, las señales de FNT alfa están vinculadas a la vía de señalización Fas a través de la interacción de TRADD con FADD. (44-45)

La inducción de la apoptosis por FasL y FNT alfa críticamente depende de la activación de las caspasas. FADD directamente interactúa con la caspasa 8. Similarmente, la caspasa 2 puede ser reclutada por RIP a través de una proteína adaptadora llamada RIP-asociada a la proteína del dominio muerte homologa a ICH-1/Ced 3. La interacción de FADD y RAIDD con las caspasas requiere del también llamado

dominio efector de muerte (DED) que demuestra su homología con el predominio de la proteasa objetivo.

### **VIA MITOCONDRIAL:**

Las mitocondrias desempeñan un importante papel en la inducción de la muerte celular apoptótica. La liberación de citocromo c dentro del citoplasma es un paso crucial en el mecanismo de activación de caspasas. Un mecanismo de liberación potencial es la ruptura mecánica de la membrana mitocondrial externa secundaria a edema mitocondrial. Sin embargo, debe mantenerse en cuenta que en la mayoría de las células apoptóticas, no se observa edema obvio.

Además de la liberación del citocromo c, existe un mecanismo alternativo que involucra la liberación de otras proteínas mitocondriales, llamadas factor inductor de apoptosis. Similar al citocromo c, el FIA tiene una actividad proteolítica que puede ser bloqueada por un inhibidor de caspasas de amplio espectro, pero no por inhibidores específicos para caspasa 1 y 7. La liberación de FIA se ha demostrado que depende de la apertura de la mitocondria y la permeabilidad de los poros de transición, los cuales son alterados por gradientes eléctricos y de protones que ocurren dentro de la membrana mitocondrial. (47-52)

### **SEÑALES DE TRANSDUCCIÓN:**

Se han hecho esfuerzos para desenredar la complicada relación entre las señales de transducción y la apoptosis.

El análisis es complicado por el hecho de que el receptor agonista puede activar varios mecanismos de señales de transducción con efectos opuestos en la regulación de la apoptosis.

La estimulación de TNFR1 y DR3 activa la transcripción nuclear del factor NF kappa B y de cualquiera de las subunidades P52 o P50. La subunidad inhibitoria I kappa B, secuestra e inactiva a NF kappa B dentro del citoplasma. La degradación de I kappa B es dependiente de las ubiquitinas, permitiendo así la translocación nuclear de NF kappa B y la transactivación transcripcional de genes objetivo. (53-56)

La activación de la vía Ras-Raf-1-MEK-ERK es protectora contra la muerte celular apoptótica. La activación de MEK rescata a las células neuronales de la muerte celular por apoptosis inducida por la ausencia de factores de crecimiento. También se ha demostrado que los cardiomiocitos son protegidos por la cardiotrofina 1 de la muerte celular por apoptosis. Interesantemente, los efectos protectores de cardiotrofina 1, pueden ser bloqueados por un inhibidor de MEK. Además, la activación del bloqueo de ERK incrementa la apoptosis por stress oxidativo, lo que sugiere que la vía de ERK puede mediar señales apoptóticas en cardiomiocitos neonatales. El efecto antiapoptótico de bcl-2 depende de la fosforilación de serina entre los dominios BH3 y BH4. Las señales a través de las vías Raf-1-MEK-ERK han sido implicadas en la fosforilación de bcl-2, lo cual demuestra el vínculo entre la activación de ERK y la sobrevivencia celular. (57-63)

Un mecanismo adicional de señales, relacionado a la regulación de la apoptosis involucra la formación de ceramidas de esfingomielina. La generación de ceramidas es el primer evento en algunas formas de apoptosis inducidas por stress y son detectables en tan solo 10 minutos. Las células de pacientes con enfermedad de Niemann-Pick (deficiencia hereditaria de esfingomielinasa ácida), presentan una marcada disminución en la sensibilidad a la apoptosis inducida por radiación. Los mecanismo que vinculan la

vía de señalización de ceramidas con la activación de caspasas, no ha sido completamente entendido.(64-68

## **EVIDENCIA DE APOPTOSIS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR:**

La apoptosis ha sido reconocida como un mecanismo principal para la eliminación de células redundantes, autorreactivas o neoplásicas, pero además, se ha implicado en varias enfermedades cardiovasculares. (69-71)

### **Enfermedades Cardiovasculares Asociadas con Apoptosis**

- **Miocardiopatía Dilatada**
- **Miocardiopatía Isquémica**
- **Displasia Arritmogénica del Ventrículo Derecho**
- **Infarto Agudo del Miocardio**
- **Ateroesclerosis**
- **Miocarditis**
- **Rechazo de Transplante Cardíaco**
- **Síndromes de Preexcitación**
- **Bloqueo Atrioventricular Congénito**

**Apoptosis en el desarrollo cardíaco:**

Durante el desarrollo cardiaco, se ha sugerido que la muerte celular programada tiene gran importancia en la formación septal, valvular y estructuras vasculares, lo cual implica en gran importancia que la apoptosis se expresa de forma excesiva o inapropiada en enfermedades congénitas del corazón.

La apoptosis excesiva del sistema de conducción cardiaca ha sido sugerida como un posible mecanismo en la patogénesis del bloqueo cardiaco. Por otro lado, una delección celular apoptótica incompleta se ha postulado como la causa de la persistencia de vías de conducción atroventricular accesorias, tal como ocurre en el síndrome de Wolf-Parkinson-White. (72-74)

### **SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS:**

Las primeras publicaciones acerca del síndrome de antifosfolípidos (SAF) se describieron en trombosis venosa y arterial recurrentes y pérdidas fetales. Esto permanece siendo característica clínica de este síndrome, pero también en los últimos 15 años se ha ampliado el espectro de los signos y síntomas asociados.

#### **Características demográficas:**

Ha sido reconocida como una enfermedad de mujeres jóvenes debido a su asociación con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), y pérdida de embarazos. Se ha reportado que aproximadamente 50% de los pacientes con SAF no tienen enfermedad sistémica subyacente y se catalogan como SAF primario. El promedio de edad en el cual se presenta el primer evento trombótico de los pacientes con SAF primario fluctúa entre los 32 a 45 años de edad. (75-78)

Existen diferencias raciales, siendo vistas más comúnmente en Afro-Caribeños con anticuerpos anticardiolipina positivos. Los genes de histocompatibilidad asociados con SAF también demuestran diferencias genéticas, observando la presencia de HLA-DR4 de forma más importante en anglosajones, en tanto HLA-DR7 se observa en poblaciones de origen Latino.

### **Definición y clasificación de SAF:**

En 1998 se realizó un consenso internacional que estableció los criterios que definen al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario:

#### **Criterios para la clasificación del Síndrome de Antifosfolípido**

##### **Criterios Clínicos:**

##### 1.- Trombosis Vascular:

Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier órgano o tejido.

##### 2.- Morbilidad en el Embarazo:

a) Una o más muertes inexplicadas de fetos morfológicamente normales después de las 10 semanas de gestación.

b) Uno más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales después de las 34 semanas de gestación debido a preeclampsia severa, eclampsia o insuficiencia placentaria severa.

c) Más de 3 abortos espontáneos consecutivos inexplicados antes de las 10 semanas de gestación con exclusión de anomalías anatómicas u hormonales maternas o causas cromosómicas paternas o maternas.

**Criterios de Laboratorio:**

1.- Anticuerpos anticardiolipina de los isotipos IgG y/o IgM en sangre, presentes en títulos medios o altos, en 2 o más ocasiones en por lo menos 6 semanas de diferencia, medidos mediante ELISA para  $\beta$ 2-glicoproteína 1-dependiente de anticuerpos anticardiolipina.

2.- Anticoagulante lúpico presente en plasma en 2 o más ocasiones con por lo menos 6 semanas de diferencia, detectado de acuerdo a los lineamientos de la sociedad internacional de trombosis y hemostasis.

***La definición de SAF se considera si está presente por lo menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio.***

Cabe señalar, que en 1999 Wilson, publicó una extensión de dichos criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de SAF, incluyéndose, además de lo antes mencionado los siguientes: Hipertensión arterial pulmonar, Livedo reticularis, Migraña, Ataque isquémico transitorio cerebral, Amaurosis fugaz, Alteraciones en ojos, Alteraciones renales (microangiopatía trombótica), Valvulopatía, Úlceras crónicas en piernas, Defectos de perfusión miocárdica, Trombocitopenia, VDRL positivo, alargamiento en TP y/o TTP, presencia de anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas, anticuerpos anti  $\beta$ 2-glicoproteína 1, anticuerpos antinucleares, consumo de Complemento y factor reumatoide. (78-85)

La prevalencia de antifosfolípidos en LES varía de entre 30 a 50% y también han sido encontrados en una variedad de alteraciones autoinmunes sistémicas como son el síndrome de Sjögren, miositis, vasculitis y artritis reumatoide. Los anticuerpos antifosfolípidos deben ser medidos entre 6 semanas a 3 meses después del evento trombótico, pues en la fase aguda de la trombosis son consumidos. La terapia con

esteroides y el desarrollo de síndrome nefrótico pueden estar asociados con resultados falsos negativos.

Generalmente deben medirse los isotipos IgG e IgM de anticardiolipinas, además del anticoagulante lúpico. El isotipo IgA de anticardiolipinas se ha asociado con infección, incluyendo al virus linfotrófico de células T humanas (HTLV-1).

La positividad de anti  $\beta$ 2-glicoproteína 1 tiene una alta especificidad para SAF, más que las anticardiolipinas.

### **Prevalencia:**

El estudio Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS)m encontró una prevalencia de 4.3% de anticardiolipinas en 257 pacientes hospitalizados, con una edad promedio de 66 años, lo cual fue similar a la prevalencia en 1014 pacientes estudiados por Schved con una edad promedio de 66.7 años. Ginsberg encontró una prevalencia de 18% de anticuerpos anticardiolipinas en una población de 179 pacientes con trombosis venosa profunda. En tromboembolismo venoso, la prevalencia de anticardiolipinas va de 3 a 17% y de anticoagulante lúpico de 3 a 14%. En el Lupus Eritematoso Sistémico, la prevalencia es alta y se ha estimado entre 30 a 63% para el isotipo IgG de anticardiolipinas y de hasta 25.1 para el anticoagulante lúpico en pacientes sin trombosis.(86-90)

### **Riesgo de Obtener una prueba positiva para antifosfolípidos:**

Se pueden encontrar anticuerpos antifosfolípidos presentes en aproximadamente 2 a 4% de la población normal y la prevalencia se incrementa con la edad. La prevalencia es elevada en paciente con Lupus Eritematosos Generalizado.

### **Condiciones Asociadas con Síndrome de Antifosfolípidos Secundario:**

Se ha estimado que cerca de la mitad de los pacientes no tienen una enfermedad sistémica asociada. Sin embargo, se ha reportado un gran número de condiciones en asociación con anticuerpos antifosfolípidos que se detallan en la siguiente tabla:

### Antifosfolípidos en otras condiciones

- Alteraciones del tejido conectivo
- Vasculitis sistémica
- Malignidad
- Enfermedad de Crohn
- Infección
  1. Sífilis/Lyme
  2. Virus de la inmunodeficiencia humana
  3. Hepatitis C
  4. Citomegalovirus
  5. Micoplasma
- Drogas
  1. Clorpromazina
  2. Quinina/quinidina
  3. Hidralazina
  4. Procainamida
  5. Fenitoina
  6. Interferon  $\alpha$

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe mayor incidencia de anticuerpos antifosfolípidos en la población de pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White?

¿Existe mayor incidencia de síndrome de Wolff-Parkinson-White en la población con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos?

¿Existe sobreexpresión de la apoptosis en el síndrome de Wolff-Parkinson White ó la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en este síndrome es debido a una asociación real entre WPW y SAF?

## **HIPÓTESIS NULA**

1. En la población de pacientes portadores de síndrome de Wolff -Parkinson-White la incidencia de anticuerpos antifosfolípidos es diferente a la de la población general.
2. En la población de pacientes portadores de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos la incidencia de síndrome de Wolff-Parkinson-White es diferente que en la población general.
3. En pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White existe diferencia en la expresión de la apoptosis.

## **HIPÓTESIS ALTERNA**

1. En la población de pacientes portadores de síndrome de Wolff-Parkinson-White la incidencia de anticuerpos antifosfolípidos es diferente a la de la población general.

2. En la población de pacientes portadores de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos la incidencia de síndrome de Wolff-Parkinson-White es diferente que en la población general.
3. En pacientes con síndrome de Wolff Parkinson White no existe diferencia en la expresión de la apoptosis y no existe diferencia en positividad de anticuerpos antifosfolípidos con respecto a la población general.

### **OBJETIVO GENERAL**

Demostrar que en pacientes con síndrome de Wolff Parkinson White existe mayor incidencia de anticuerpos antifosfolípidos lo cual puede ser secundario a sobreexpresión de la apoptosis como parte de su etiopatogenia.

### **OBJETIVO SECUNDARIO**

Determinar si los pacientes con Síndrome de Wolff-Parkinson-White tienen mayor incidencia de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos o si la positividad más frecuente de anticuerpos anisfosfolípidos en esta población solo es un reflejo de la sobreexpresión de la apoptosis sin repercusión clínica.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

El estudio se ha planeado en 2 fases:

Primer fase: ***Estudio exploratorio:***

Para el estudio exploratorio se consideró realizar 2 **ESTUDIOS TRANSVERSALES:**

## **1.- ESTUDIO TRANSVERSAL EN POBLACIÓN PORTADORA DE SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE**

## **2.- ESTUDIO TRANSVERSAL EN POBLACIÓN PORTADORA DE SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS**

Una vez obtenidos los resultados del estudio exploratorio, en caso de ser positivos consideramos que el estudio adecuado para demostrar la hipótesis formulada es un estudio de **CASOS y CONTROLES**

### **PACIENTES Y MÉTODOS**

#### **ESTUDIO EXPLORATORIO:**

#### **BRAZO WOLFF-PARKINSON-WHITE**

##### **Criterios de Inclusión:**

Pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White manifiesto en el ECG de 12 derivaciones, de cualquier localización que serán llevados a estudio electrofisiológico y ablación del haz anómalo, de cualquier edad o sexo y acepten toma de muestra sanguínea.

##### **Criterios de exclusión:**

Todo aquel paciente que además de WPW tenga otra patología sistémica o cardiovascular o que no acepte ingresar al estudio. Portadores de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Pacientes que estén ingiriendo corticoesteroides.

**Criterios de eliminación:** Ninguno

## **BRAZO SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS**

### **Criterios de Inclusión:**

Pacientes con diagnóstico establecido de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos que acudan a la consulta externa del servicio de reumatología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, no cuenten con electrocardiograma y acepten la toma del mismo.

### **Criterios de exclusión:**

Ninguno

**Criterios de eliminación:** Ninguno

## **MÉTODO DE ABORDAJE.**

Dado que en la literatura no existen reportes previos acerca de una posible asociación en el síndrome de Wolff-Parkinson-White y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se decidió realizar un análisis exploratorio en una población de 30 pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White y en una población de 30 pacientes son síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

## **BRAZO WOLFF-PARKINSON-WHITE**

Los pacientes fueron seleccionados de forma continua conforme acudieron a la consulta externa de arritmias con diagnóstico electrocardiográfico de WPW. Se les solicitó

consentimiento informado para tomar sangre venosa por punción. Se tomó una alícuota de 10 ml, la cual se centrifugó a 5000 rpm, se obtenía el suero el cual fue congelado a -70°C, una vez reunidas la totalidad de muestras se realizó el procesamiento para las determinaciones de los isotipos IgG, IgA e IgM de la  $\beta$ 2 glicoproteína 1 y los isotipos IgG, IgA e IgM para las anticardiolipinas se realizaron por medio de electro inmuno ensayo sándwich, por un experto en la técnica, los sueros restantes se volvieron a congelar y para corroborar los resultados se enviaron las muestras al laboratorio de inmunología del Instituto Nacional de Nutrición “Salvador Zubirán” en donde se realizó la determinación cuantitativa de los isotipos IgG, IgA e IgM de la  $\beta$ 2 glicoproteína 1 y los isotipos IgG, IgA e IgM para las anticardiolipinas.

## **BRAZO 2: SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS**

Se incluyeron de forma consecutiva 30 pacientes con diagnóstico establecido de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos de la consulta de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. A los 30 pacientes se les tomó un electrocardiograma de 12 derivaciones. Los 30 electrocardiogramas fueron analizados por 2 cardiólogos estableciendo el diagnóstico electrocardiográfico en cada uno de ellos, buscando intencionadamente la presencia de criterios electrocardiográficos para síndrome de Wolff-Parkinson-White.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS:**

La información proporcionada por los pacientes es confidencial el estudio no presenta implicaciones éticas.

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES:**

**Síndrome de Wolff Parkinson White.-** Es el conjunto de alteraciones electrocardiográficas consistentes en segmento PR corto (menor de .12 segundos), complejo QRS ancho (mayor de .12 segundos) y presencia de Onda delta, todo ello asociado a una predisposición a presentar taquicardia supraventricular.

**Apoptosis.-** Término que hace referencia a la muerte celular programada y que a diferencia de la necrosis, se caracteriza por cambios degenerativos de la célula.

**Anticuerpos Antifosfolípidos.-** Este término hace referencia a los isotipos IgG, IgM e IgA de las anticardiolipinas así como a la  $\beta$ 2 glicoproteína 1.

**Síndrome de Anticuerpos antifosfolípido.-** Es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos determinados en por lo menos 2 ocasiones con por lo menos 6 semanas de diferencia en paciente que tienen manifestaciones clínicas como son trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños recurrentes, pérdidas de embarazos o tromboembolias.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Dado que el estudio exploratorio es de incidencia sólo se requiere análisis de medidas de dispersión como promedios y porcentajes. No fue posible hacer una determinación previa del tamaño muestral debido a que no se cuenta con estudios previos por lo cual se decidió realizar una exploración en 30 pacientes de cada grupo.

## **RESULTADOS ESTUDIO EXPLORATORIO:**

En el brazo 1 el promedio de edad fue de 25 años, con intervalo de 12-45 años. 63% (n=19) correspondieron al sexo masculino.

En el primer análisis para determinar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en 19 pacientes (63.3%) se encontraron anticuerpos anticardiolipinas positivos en por lo menos 1 de los 3 isotipos. En 14 pacientes (46.6%) se encontraron anticuerpos  $\beta$ 2 glicoproteína 1 positivos en por lo menos 1 de los 3 isotipos. 20 pacientes (66.6%) presentaron por lo menos 1 de los 2 anticuerpos positivos (anticardiolipinas o  $\beta$ 2 glicoproteína 1). 13 pacientes (43.3%) presentaron positivos ambos anticuerpos (anticardiolipinas y  $\beta$ 2 glicoproteína 1) en por lo menos 1 de sus 3 isotipos.

Consideramos que el porcentaje tan elevado de positividad de anticuerpos antifosfolípidos en esta población, comparable a la población de Lupus Eritematoso Generalizado, puede ser debida a que en los pacientes con síndrome de WPW existe una sobreexpresión de la apoptosis, o bien podría ser un error de la medición, por lo cual se decidió enviar el sobrante de las muestras a un laboratorio externo para ser reanalizadas y determinar cuantitativamente la presencia de anticardiolipinas en sus 3 isotipos.

Pacientes	Anticardiolipinas			Anticuerpos $\beta$ 2GP-1		
	IgG UGPL/mL	IgA UAPL/mL	IgM UMPL/mL	IgG U/mL	IgA U/mL	IgM U/mL
1	3.46	4.53	<b>15.19</b>	1.98	5.50	4.40
2	4.29	4.01	4.13	2.35	6.10	2.60
3	4.62	4.72	3.99	2.07	4.40	3.30
4	5.39	5.17	4.51	2.21	5.00	2.20
5	3.69	4.18	4.64	2.18	2.30	2.00
6	<b>20.25</b>	7.90	<b>27.46</b>	2.00	6.90	2.80
7	3.18	3.76	4.11	1.90	<b>11.70</b>	2.80
8	3.47	4.10	<b>12.52</b>	4.70	<b>13.70</b>	<b>43.50</b>
9	<b>21.36</b>	<b>37.73</b>	<b>15.92</b>	7.00	<b>47.50</b>	4.50
10	3.21	4.31	5.77	1.90	4.30	2.20
11	3.75	5.38	4.33	2.10	7.30	2.90
12	3.42	4.25	4.22	1.70	1.80	1.80
13	3.16	3.43	4.48	1.90	2.30	2.20
14	3.28	4.10	5.02	2.16	3.40	2.40
15	3.00	3.48	3.27	1.60	1.50	1.80
16	4.93	4.37	9.60	2.30	5.40	3.10
17	3.62	4.52	4.24	2.32	3.20	2.80
18	5.92	7.64	4.66	3.90	<b>19.40</b>	3.60

19	3.40	3.77	5.02	2.00	2.80	2.60
20	3.31	3.82	4.93	1.70	5.10	2.50
21	3.32	3.72	3.78	1.80	2.20	2.40
22	3.24	3.64	6.34	3.70	4.70	2.60
23	3.15	3.59	4.82	1.70	5.50	6.50
24	3.55	3.65	7.26	5.30	2.40	2.60
25	2.86	3.37	3.19	1.90	4.30	2.00
26	3.52	4.29	4.66	1.90	3.60	3.10
27	3.46	4.47	4.59	2.10	6.40	2.40
28	3.47	4.62	4.46	2.50	8.00	<b>11.50</b>
29	2.91	3.52	3.24	1.70	1.60	1.80
30	3.28	3.98	3.73	2.00	8.90	2.00

**Valores normales:**

**Anticardiolipinas:** IgG 11 UGPL/mL, IgA 13 UAPL/mL, 10 UMPL/mL

**a $\beta$ 2GP-1:** IgG 20U/mL, IgA 10 U/mL, IgM 10 U/mL

Así pues con los resultados antes expuestos se puede interpretar que de los 30 pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White, 4 pacientes (13.3%) presentaron positivo por lo menos 1 isotipo para anticardiolipinas, los 4 presentaron incremento en el isotipo IgM y 1 de ellos en los 3 isotipos.

5 pacientes (16.6%) presentaron positivo por lo menos 1 isotipo de anticuerpos  $\beta$ 2GP-1, 4 fueron positivos para IgA y 2 para IgM.

Si se observa de forma global, 7 pacientes (23.3%) presentaron positivo por lo menos 1 isotipo para alguno de los 2 anticuerpos medidos.

Con esta segunda observación solo es posible concluir que la primera y la segunda medición difieren en los resultados. Que en ambas mediciones la positividad para los anticuerpos es ligeramente mayor a la reportada en la literatura.

## RESULTADOS BRAZO 2: SAAF

La serie de casos de pacientes con SAF primario fue obtenida de los pacientes que acuden a la consulta externa de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” a quienes se les realizó un electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones y al analizar cada uno de los electrocardiogramas, encontramos lo siguiente: 12 pacientes de los 26 incluidos (42.8%) presentaron ECG normal. 8 pacientes (28.5%) presentaron ECG sugestivo de HAP. 4 pacientes de los 26 (14.2%) tienen trastornos de la conducción atrioventricular. 2 pacientes (7.14%) presentaron datos electrocardiográficos de isquemia.

## CONCLUSIÓN:

El estudio piloto nos demuestra que la población con síndrome de Wolff-Parkinson presenta una incidencia mayor de positividad de anticuerpos antifosfolípidos que lo reportado por la literatura para la población general (2-4%), en ambas determinaciones. Dicha positividad de anticuerpos no significa la presencia del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Es necesario completar el estudio con el diseño enseguida planteado para corroborar los datos emitidos.

En cuanto a la población portadora de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos no se encontró ningún paciente con datos electrocardiográficos de síndrome de Wolff-Parkinson-White, lo cual no apoya la hipótesis de una relación entre estas 2 patologías, sino que la incidencia elevada de positividad de anticuerpos antifosfolípidos en la población con WPW puede deberse a una sobre expresión de la apoptosis.

## **MOTIVOS POR LOS CUALES NO FUE POSIBLE CONCLUIR EL ESTUDIO FINAL:**

El principal motivo fue económico, pues no se logró conseguir los recursos económicos para la compra de los reactivos necesarios para la determinación de los antígenos y anticuerpos a pesar de que la infraestructura hospitalaria es adecuada.

## **ESTUDIO FINAL.**

Se consideró que en caso de obtener resultados positivos el mejor diseño para corroborar los hallazgos es el siguiente

## **ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES:**

### **Criterios de Inclusión de Casos:**

Pacientes con síndrome de Wolff Parkinson White manifiesto en el ECG de 12 derivaciones, de cualquier localización que serán llevados a estudio electrofisiológico y ablación del haz anómalo, de cualquier edad o sexo y acepten.

**Criterios de exclusión de Casos:** Todo aquel paciente que además de WPW tenga otra patología sistémica o cardiovascular o que no acepte ingresar al estudio. Pacientes que estén ingiriendo corticoesteroides.

**Criterios de eliminación de Casos:** Ninguno

**Criterios de Selección e Inclusión de Controles:** Para corroborar que el resultado obtenido en el estudio exploratorio no es espurio, es necesario contar con 2 grupos de controles que expresen un espectro amplio de la cardiopatía y un grupo más sin cardiopatía, distribuyéndose de la siguiente manera.

1.- Grupo portador de cardiopatía isquémica: Se incluirán 30 pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica demostrada por angiografía coronaria con intervalo de edad similar al grupo de Wolff-Parkinson-White, sin antecedente de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, sin presencia de síndrome de Wolff-Parkinson-White.

2.- Grupo portador de hipertensión arterial sistémica: Se incluirán 30 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica y cardiopatía Hipertensiva demostrada por ecocardiograma bidimensional con intervalo de edad similar al del grupo con síndrome de Wolff-Parkinson-White, sin antecedente de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, sin presencia de síndrome de Wolff-Parkinson-White.

3.- Pacientes con cualquier otro tipo de alteración en la conducción supraventricular diferente a WPW a quienes se les halla programado estudio electrofisiológico, de cualquier edad o sexo y sin otra patología conocida agregada.

**Criterios de exclusión de controles:** Aquellos controles que además de la alteración en la conducción supraventricular, tengan otra patología sistémica o cardiovascular o no acepten ingresar al estudio.

**Criterios de eliminación de controles:** Ninguno

## **MÉTODO DE ABORDAJE:**

Los casos serán seleccionados de forma continua, incluyendo a todos los pacientes con diagnóstico de WPW que sean programados a estudio electrofisiológico y ablación del haz anómalo. Se les solicitará consentimiento informado para la realización del estudio y cada uno de ellos se les realizará un cuestionario para determinar si existen datos clínicos relacionados con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Se les realizará una biometría hemática completa además de TP y TTP. Se tomará una alícuota de 10 ml, la cual se centrifugará y se congelará el suero para que al completar el total de las muestras, sean procesadas para determinar la presencia de los diversos isotipos de  $\beta$ 2 glicoproteína, anticardiolipinas y caspasa 3. Para la realización del estudio electrofisiológico, el paciente firmará una carta de consentimiento informado y puesto que es el tratamiento de elección para WPW, los costos serán cubiertos por el paciente. Posterior a la introducción de los introductores en la vena femoral para la realización del estudio electrofisiológico, se introducirá un cateter en el seno coronario de donde se obtendrá una muestra de 10 ml de sangre y de forma simultánea se tomarán otros 10 ml del introductor, posteriormente las muestras se centrifugarán y los sueros serán congelados a  $-70^{\circ}\text{C}$ , para que al reunir la totalidad de las muestras sean descongeladas y procesadas simultáneamente mediante técnica de ELISA sándwich para la determinación de Caspasa 3.

Los controles serán seleccionados de forma continua, incluyendo a todos los pacientes con diagnósticos de taquicardia supraventricular diferente a WPW que serán llevados a estudio electrofisiológico. Se les solicitará consentimiento informado para la realización del estudio y cada uno de ellos se les realizará un cuestionario para determinar si existen datos clínicos relacionados con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Se les realizará una biometría hemática completa además de TP y TTP.

Se tomará una alícuota de 10 ml, la cual se centrifugará y se congelará el suero para al completar el total de las muestras, determinar la presencia de los diversos isotipos de  $\beta$ 2 glicoproteína y anticardiolipinas. Para la realización del estudio electrofisiológico, el paciente firmará una carta de consentimiento informado y puesto que es el tratamiento de elección para WPW, los costos serán cubiertos por el paciente. Posterior a la introducción de los introductores en la vena femoral para la realización del estudio electrofisiológico, se introducirá un cateter en el seno coronario de donde se obtendrá una muestra de 10 ml de sangre y de forma simultánea se tomarán otros 10 ml del introductor, posteriormente las muestras se centrifugarán y los sueros serán congelados a  $-70^{\circ}\text{C}$ , para que al reunir la totalidad de las muestras sean descongeladas y procesadas simultáneamente mediante técnica de ELISA sándwich para la determinación de Caspasa 3.

Las determinaciones de los diversos isotipos de  $\beta$ 2 glicoproteína 1 y anticardiolipinas serán realizadas por medio de electro inmuno ensayo sándwich, por un experto en la técnica quien estará cegado al diagnóstico del paciente.

El cuestionario a aplicarse ha sido proporcionado por la Dra. Susana López López especialista en el área de Reumatología y por la Dra. Mary Carmen Amigo, experta en SAAF.

**CONSIDERACIONES ÉTICAS:** La información proporcionada por los pacientes será confidencial y dado que el procedimiento a realizar es el estudio de elección, no existen implicaciones éticas

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES:**

**Síndrome de Wolff Parkinson White.-** Es el conjunto de alteraciones electrocardiográficas consistentes en segmento PR corto (menor de .12 segundos), complejo QRS ancho (mayor de .12 segundos) y presencia de Onda delta, todo ello asociado a una predisposición a presentar taquicardia supraventricular.

**Apoptosis.-** Término que hace referencia a la muerte celular programada y que a diferencia de la necrosis, se caracteriza por cambios degenerativos de la célula.

**Anticuerpos Antifosfolípidos.-** Este término hace referencia a los isotipos IgG, IgM e IgA de las anticardiolipinas así como a la  $\beta$ 2 glicoproteína 1.

**Síndrome de Anticuerpos antifosfolípido.-** Es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos determinados en por lo menos 2 ocasiones con por lo menos 6 semanas de diferencia en paciente que tienen manifestaciones clínicas como son trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños recurrentes, pérdidas de embarazos o tromboembolias.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Las variables categóricas serán analizadas por medio de estadística no paramétrica como ANOVA, Wilcoxon-Mann-Whitney y Chi Cuadrada. Se harán comparaciones entre los casos y controles utilizando t pareada para distribución normal. Las variables continuas se analizarán con medidas de dispersión con Media, Desviación estandar varianza y porcentajes. El tamaño muestral será calculado con un poder de 80% y un valor alfa de 0.05. El valor de P se considerará significativo = o menor a 0.05.

## TAMAÑO MUESTRAL:

El tamaño de la muestra se ha calculado utilizando los datos obtenidos en el estudio precedente en donde tomando en cuenta que la media para encontrar anticuerpos antifosfolípidos en la población en general es de 0.02 y en el estudio realizado en pacientes con WPW esta media fue de 0.63, entonces se utilizará la fórmula de:

$$n = \frac{[(Z_{\alpha} - Z_{\beta})\sigma]^2}{\mu_1 - \mu_0}$$

Para esto se desea que el riesgo de obtener un error clase 1 sea de 0.05, por lo cual ese será el valor de  $\alpha$ .

La probabilidad para detectar una diferencia verdadera se desea de 90%, por lo cual el valor de  $\beta$  es de 0.90.

El valor de Z a dos colas para un  $\alpha$  de 0.05, corresponde a +/- 1.96.

El valor de Z relacionado con  $\beta$  de 0.90, corresponde a +/- 1.28.

El error estandar de la población es de 4%, por lo cual la fórmula quedaría de la siguiente manera.

## **RECURSOS NECESARIOS:**

Humanos.- El alumno de la Maestría y colaboraran 1 Cardiólogo, 1 electrofisiólogo, 2 reumatólogas, 1 químico, 1 patólogo.

Pacientes.- Los pacientes, tanto casos como controles se obtendrán de forma continua del registro de pacientes programados para estudio electrofisiológico del departamento de electrofisiología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Materiales: La sala de electrofisiología y los equipos necesarios para el proceso de las muestras tomadas serán proporcionados por el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Para el almacenamiento de muestras será necesario la compra de tubos especiales para almacenar el suero.

Los reactivos necesarios para la determinación de los antígenos y anticuerpos a determinar deberán ser comprados. Teniendo un costo aproximado por Kit de \$50,000 siendo necesarios 2 kits por cada anticuerpo y antígeno a determinar

## **Bibliografía:**

1. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26:239–257.
2. Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis: an overview of cell death. *Am J Pathol*. 1995;146:3–15.
3. Yeh ET. Life and death in the cardiovascular system. *Circulation*. 1997;95:782–786.
4. MacLellan WR, Schneider MD. Death by design: programmed cell death in cardiovascular biology and disease. *Circ Res*. 1997;81:137–144.
5. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell*. 1997;88:355–365.
6. Nicholson DW, Thornberry NA. Caspases: killer proteases. *Trends Biochem Sci*. 1997;22:299–306.
7. Reed JC. Double identity for proteins of the Bcl-2 family. *Nature*. 1997;387:773–776.
8. Porter AG, Ng P, Janicke RU. Death substrates come alive. *Bioessays*. 1997;19:501–507.
9. Petit PX, Lecoeur H, Zorn E, Dauguet C, Mignotte B, Gougeon ML. Alterations in mitochondrial structure and function are early events of dexamethasone-induced thymocyte apoptosis. *J Cell Biol*. 1995;130:157–167.
10. Zamzami N, Marchetti P, Castedo M, Zanin C, Vayssiere JL, Petit PX, Kroemer G. Reduction in mitochondrial potential constitutes an early irreversible step of programmed lymphocyte death in vivo. *J Exp Med*. 1995;181:1661–1672.

11. Martin SJ, Green DR. Protease activation during apoptosis: death by a thousand cuts? *Cell*. 1995;82:349–352.
12. Bennett MR, Gibson DF, Schwartz SM, Tait JF. Binding and phagocytosis of apoptotic vascular smooth muscle cells is mediated in part by exposure of phosphatidylserine. *Circ Res*. 1995;77:1136–1142.
13. Liu Y, Cigola E, Cheng W, Kajstura J, Olivetti G, Hintze TH, Anversa P. Myocyte nuclear mitotic division and programmed myocyte cell death characterize the cardiac myopathy induced by rapid ventricular pacing in dogs. *Lab Invest*. 1995;73:771–787.
14. Elsasser A, Schlepper M, Klovekorn WP, Cai WJ, Zimmermann R, Muller KD, Strasser R, Kostin S, Gagel C, Munkel B, Schaper W, Schaper J. Hibernating myocardium: an incomplete adaptation to ischemia. *Circulation*. 1997;96:2920–2931.
15. Kockx MM, Cambier BA, Bortier HE, De Meyer GR, Declercq SC, van Cauwelaert PA, Bultinck J. Foam cell replication and smooth muscle cell apoptosis in human saphenous vein grafts. *Histopathology*. 1994; 25:365–371.
16. Han DK, Haudenschild CC, Hong MK, Tinkle BT, Leon MB, Liau G. Evidence for apoptosis in human atherogenesis and in a rat vascular injury model. *Am J Pathol*. 1995;147:267–277.
17. Bjorkerud S, Bjorkerud B. Apoptosis is abundant in human atherosclerotic lesions, especially in inflammatory cells (macrophages and T cells), and may contribute to the accumulation of gruel and plaque instability. *Am J Pathol*. 1996;149:367–380.
18. Geng YJ, Henderson LE, Levesque EB, Muszynski M, Libby P. Fas is expressed in human atherosclerotic intima and promotes apoptosis of cytokine-primed human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2200–2208.

19. Fadok VA, Savill JS, Haslett C, Bratton DL, Doherty DE, Campbell PA, Henson PM. Different populations of macrophages use either the vitronectin receptor or the phosphatidylserine receptor to recognize and remove apoptotic cells. *J Immunol.* 1992;149:4029–4035.
20. Zwaal RF, Schroit AJ. Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. *Blood.* 1997;89:1121–1132.
21. Savill J, Dransfield I, Hogg N, Haslett C. Vitronectin receptor-mediated phagocytosis of cells undergoing apoptosis. *Nature.* 1990;343:170 –173.
22. Hall SE, Savill JS, Henson PM, Haslett C. Apoptotic neutrophils are phagocytosed by fibroblasts with participation of the fibroblast vitronectin receptor and involvement of a mannose/fucose-specific lectin. *J Immunol.* 1994;153:3218 –3227.
23. Martin SJ, Reutelingsperger CP, McGahon AJ, Rader JA, van Schie RC, LaFace DM, Green DR. Early redistribution of plasma membrane phosphatidylserine is a general feature of apoptosis regardless of the initiating stimulus: inhibition by overexpression of Bcl-2 and Abl. *J Exp Med.* 1995;182:1545–1556.
- 23a. Savill J. Apoptosis. Phagocytic docking without shocking. *Nature.* 1998; 392:442–443.
24. Geng YJ. Regulation of programmed cell death or apoptosis in atherosclerosis. *Heart Vessels.* 1997;suppl 12:76–80.
25. Wyllie AH. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature.* 1980;284:555–556.

26. Enari M, Sakahira H, Yokoyama H, Okawa K, Iwamatsu A, Nagata S. A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD. *Nature*. 1998;391:43–50.
27. Brown DG, Sun XM, Cohen GM. Dexamethasone-induced apoptosis involves cleavage of DNA to large fragments prior to internucleosomal fragmentation. *J Biol Chem*. 1993;268:3037–3039.
28. Oberhammer F, Wilson JW, Dive C, Morris ID, Hickman JA, Wakeling AE, Walker PR, Sikorska M. Apoptotic death in epithelial cells: cleavage of DNA to 300 and/or 50 kb fragments prior to or in the absence of internucleosomal fragmentation. *EMBO J*. 1993;12:3679–3684.
29. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol*. 1992;119:493–501.
30. Wijsman JH, Jonker RR, Keijzer R, van de Velde CJ, Cornelisse CJ, van Dierendonck JH. A new method to detect apoptosis in paraffin sections: in situ end-labeling of fragmented DNA. *J Histochem Cytochem*. 1993; 41:7–12.
31. Mundle SD, Gao XZ, Khan S, Gregory SA, Preisler HD, Raza A. Two in situ labeling techniques reveal different patterns of DNA fragmentation during spontaneous apoptosis in vivo and induced apoptosis in vitro. *Anticancer Res*. 1995;15:1895–1904.
32. Eastman A, Barry MA. The origins of DNA breaks: a consequence of DNA damage, DNA repair, or apoptosis? *Cancer Invest*. 1992;10: 229–240.
33. Gold R, Schmied M, Giegerich G, Breitschopf H, Hartung HP, Toyka KV, Lassmann H. Differentiation between cellular apoptosis and necrosis by the combined use of in situ tailing and nick translation techniques. *Lab Invest*. 1994;71:219 –225.

34. Fairbairn DW, Olive PL, O'Neill KL. The comet assay: a comprehensive review. *Mutat Res.* 1995;339:37–59.
35. Krown KA, Page MT, Nguyen C, Zechner D, Gutierrez V, Comstock KL, Glembotski CC, Quintana PJ, Sabbadini RA. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes: involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest.* 1996;98:2854–2865.
36. Lazebnik YA, Kaufmann SH, Desnoyers S, Poirier GG, Earnshaw WC. Cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase by a proteinase with properties like ICE. *Nature.* 1994;371:346–347.
37. Alnemri ES, Livingston DJ, Nicholson DW, Salvesen G, Thornberry NA, Wong WW, Yuan J. Human ICE/CED-3 protease nomenclature. *Cell.* 1996;87:171.
38. Walker NP, Talanian RV, Brady KD, Dang LC, Bump NJ, Ferez CR, Franklin S, Ghayur T, Hackett MC, Hammill LD, et al. Crystal structure of the cysteine protease interleukin-1 beta-converting enzyme: a (p20/p10)<sub>2</sub> homodimer. *Cell.* 1994;78:343–352.
39. Wilson KP, Black JA, Thomson JA, Kim EE, Griffith JP, Navia MA, Murcko MA, Chambers SP, Aldape RA, Raybuck SA, et al. Structure and mechanism of interleukin-1 beta converting enzyme. *Nature.* 1994; 370:270–275.
40. Yuan J, Shaham S, Ledoux S, Ellis HM, Horvitz HR. The *C. elegans* cell death gene *ced-3* encodes a protein similar to mammalian interleukin-1beta-converting enzyme. *Cell.* 1993;75:641–652.

41. Kuida K, Lippke JA, Ku G, Harding MW, Livingston DJ, Su MS, Flavell RA. Altered cytokine export and apoptosis in mice deficient in interleukin-1 beta converting enzyme. *Science*. 1995;267:2000–2003.
42. Kuida K, Zheng TS, Na S, Kuan C, Yang D, Karasuyama H, Rakic P, Flavell RA. Decreased apoptosis in the brain and premature lethality in CPP32-deficient mice. *Nature*. 1996;384:368–372.
43. Thornberry NA, Rano TA, Peterson EP, Rasper DM, Timkey T, Garcia-Calvo M, Houtzager VM, Nordstrom PA, Roy S, Vaillancourt JP, Chapman KT, Nicholson DW. A combinatorial approach defines specificities of members of the caspase family and granzyme B: functional relationships established for key mediators of apoptosis. *J Biol Chem*. 1997;272:17907–17911.
44. Enari M, Talanian RV, Wong WW, Nagata S. Sequential activation of ICE-like and CPP32-like proteases during Fas-mediated apoptosis. *Nature*. 1996;380:723–726.
45. Muzio M, Chinnaiyan AM, Kischkel FC, O'Rourke K, Shevchenko A, Ni J, Scaffidi C, Bretz JD, Zhang M, Gentz R, Mann M, Krammer PH, Peter ME, Dixit VM. FLICE, a novel FADD-homologous ICE/CED-3-like protease, is recruited to the CD95 (Fas/APO-1) death-inducing signaling complex. *Cell*. 1996;85:817–827.
46. Boldin MP, Goncharov TM, Goltsev YV, Wallach D. Involvement of MACH, a novel MORT1/FADD-interacting protease, in Fas/APO-1-and TNF receptor-induced cell death. *Cell*. 1996;85:803–815.
47. Duan H, Dixit VM. RAIDD is a new “death” adaptor molecule. *Nature*. 1997;385:86–89.

48. Ahmad M, Srinivasula SM, Wang L, Talanian RV, Litwack G, Fernandes-Alnemri T, Alnemri ES. CRADD, a novel human apoptotic adaptor molecule for caspase-2, and FasL/tumor necrosis factor

receptor-interacting protein RIP. *Cancer Res.* 1997;57:615– 619.

49. Srinivasula SM, Ahmad M, Fernandes-Alnemri T, Litwack G, Alnemri ES. Molecular ordering of the Fas-apoptotic pathway: the Fas/APO-1 protease Mch5 is a CrmA-inhibitable protease that activates multiple Ced-3/ICE-like cysteine proteases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:

14486–14491.

50. Fernandes-Alnemri T, Armstrong RC, Krebs J, Srinivasula SM, Wang L, Bullrich F, Fritz LC, Trapani JA, Tomaselli KJ, Litwack G, Alnemri ES. In vitro activation of CPP32 and Mch3 by Mch4, a novel human apoptotic cysteine protease containing two FADD-like domains. *Proc*

*Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:7464 –7469.

51. Cardone MH, Salvesen GS, Widmann C, Johnson G, Frisch SM. The regulation of anoikis: MEKK-1 activation requires cleavage by caspases. *Cell.* 1997;90:315–323.

52. Kothakota S, Azuma T, Reinhard C, Klippel A, Tang J, Chu K, McGarry TJ, Kirschner MW, Kohts K, Kwiatkowski DJ, Williams LT. Caspase-3-generated fragment of gelsolin: effector of morphological change in apoptosis. *Science.* 1997;278:294 –298.

53. Sakahira H, Enari M, Nagata S. Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis. *Nature.* 1998;391:96–99.

54. Orth K, Chinnaiyan AM, Garg M, Froelich CJ, Dixit VM. The CED-3/ICE-like protease Mch2 is activated during apoptosis and cleaves the death substrate lamin A. *J Biol Chem.* 1996;271:16443–16446.

55. Takahashi A, Alnemri ES, Lazebnik YA, Fernandes-Alnemri T, Litwack G, Moir RD, Goldman RD, Poirier GG, Kaufmann SH, Earnshaw WC. Cleavage of lamin A by Mch2 alpha but not CPP32: multiple interleukin 1 beta-converting enzyme-related proteases with distinct substrate recognition

properties are active in apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:8395– 8400.

56. Jacobson MD, Burne JF, Raff MC. Programmed cell death and Bcl-2 protection in the absence of a nucleus. *EMBO J.* 1994;13:1899 –1910.

57. Liu X, Zou H, Slaughter C, Wang X. DFF, a heterodimeric protein that functions downstream of caspase-3 to trigger DNA fragmentation during apoptosis. *Cell.* 1997;89:175–184.

58. Lazebnik YA, Takahashi A, Moir RD, Goldman RD, Poirier GG, Kaufmann SH, Earnshaw WC. Studies of the lamin proteinase reveal multiple parallel biochemical pathways during apoptotic execution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:9042–9046.

59. Zheng L, Fisher G, Miller RE, Peschon J, Lynch DH, Lenardo MJ. Induction of apoptosis in mature T cells by tumour necrosis factor. *Nature.* 1995;377:348 –351.

60. Suda T, Takahashi T, Golstein P, Nagata S. Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell.* 1993;75:1169 –1178.

61. Pitti RM, Marsters SA, Ruppert S, Donahue CJ, Moore A, Ashkenazi A. Induction of apoptosis by Apo-2 ligand, a new member of the tumor necrosis factor cytokine family. *J Biol Chem.* 1996;271:12687–12690.

- 61a. Marsters SA, Sheridan JP, Pitti RM, Brush J, Goddard A, Ashkenazi A. Identification of a ligand for the death-domain-containing receptor Apo3. *Curr Biol*. 1998;8:525–528.
62. Itoh N, Yonehara S, Ishii A, Yonehara M, Mizushima S, Sameshima M, Hase A, Seto Y, Nagata S. The polypeptide encoded by the cDNA for human cell surface antigen Fas can mediate apoptosis. *Cell*. 1991;66:233–243.
63. Loetscher H, Pan YC, Lahm HW, Gentz R, Brockhaus M, Tabuchi H, Lesslauer W. Molecular cloning and expression of the human 55 kd tumor necrosis factor receptor. *Cell*. 1990;61:351–359.
64. Chinnaiyan AM, O'Rourke K, Yu GL, Lyons RH, Garg M, Duan DR, Xing L, Gentz R, Ni J, Dixit VM. Signal transduction by DR3, a death domain-containing receptor related to TNFR-1 and CD95. *Science*. 1996;274:990–992.
65. Kitson J, Raven T, Jiang YP, Goeddel DV, Giles KM, Pun KT, Grinham CJ, Brown R, Farrow SN. A death-domain-containing receptor that mediates apoptosis. *Nature*. 1996;384:372–375.
66. Pan G, O'Rourke K, Chinnaiyan AM, Gentz R, Ebner R, Ni J, Dixit VM. The receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *Science*. 1997;276:111–113.
67. Walczak H, Degli-Esposti MA, Johnson RS, Smolak PJ, Waugh JY, Boiani N, Timour MS, Gerhart MJ, Schooley KA, Smith CA, Goodwin RG, Rauch CT. TRAIL-R2: a novel apoptosis-mediating receptor for TRAIL. *EMBO J*. 1997;16:5386–5397.
68. Itoh N, Nagata S. A novel protein domain required for apoptosis: mutational analysis of human Fas antigen. *J Biol Chem*. 1993;268:10932–10937.
69. Tartaglia LA, Ayres TM, Wong GH, Goeddel DV. A novel domain within the 55 kd TNF receptor signals cell death. *Cell*. 1993;74:845–853.

70. Watanabe-Fukunaga R, Brannan CI, Itoh N, Yonehara S, Copeland NG, Jenkins NA, Nagata S. The cDNA structure, expression, and chromosomal assignment of the mouse Fas antigen. *J Immunol.* 1992;148:1274–1279.
71. Kajstura J, Cheng W, Reiss K, Clark WA, Sonnenblick EH, Krajewski S, Reed JC, Olivetti G, Anversa P. Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats. *Lab Invest.* 1996;74:86 –107.
72. Cai W, Devaux B, Schaper W, Schaper J. The role of Fas/APO 1 and apoptosis in the development of human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis.* 1997;131:177–186.
73. Adachi M, Suematsu S, Kondo T, Ogasawara J, Tanaka T, Yoshida N, Nagata S. Targeted mutation in the Fas gene causes hyperplasia in peripheral lymphoid organs and liver. *Nat Genet.* 1995;11:294 –300.
74. Watanabe-Fukunaga R, Brannan CI, Copeland NG, Jenkins NA, Nagata S. Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. *Nature.* 1992;356:314 –317.
75. Takahashi T, Tanaka M, Brannan CI, Jenkins NA, Copeland NG, Suda T, Nagata S. Generalized lymphoproliferative disease in mice, caused by a point mutation in the Fas ligand. *Cell.* 1994;76:969 –976.
76. Drappa J, Vaishnav AK, Sullivan KE, Chu JL, Elkon KB. Fas gene mutations in the Canale-Smith syndrome, an inherited lymphoproliferative disorder associated with autoimmunity. *N Engl J Med.* 1996;335:1643–1649.
77. Chinnaiyan AM, O'Rourke K, Tewari M, Dixit VM. FADD, a novel death domain-containing protein, interacts with the death domain of Fas and initiates apoptosis. *Cell.* 1995;81:505–512.

78. Hsu H, Xiong J, Goeddel DV. The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF-kappa B activation. *Cell*. 1995;81:495–504.
79. Hsu H, Shu HB, Pan MG, Goeddel DV. TRADD-TRAF2 and TRADD-FADD interactions define two distinct TNF receptor 1 signal transduction pathways. *Cell*. 1996;84:299–308.
80. Yeh WC, Shahinian A, Speiser D, Kraunus J, Billia F, Wakeham A, de la Pompa JL, Ferrick D, Hum B, Iscove N, Ohashi P, Rothe M, Goeddel DV, Mak TW. Early lethality, functional NF-kappaB activation, and increased sensitivity to TNF-induced cell death in TRAF2-deficient mice. *Immunity*. 1997;7:715–725.
80. Yeh WC, Pompa JL, McCurrach ME, Shu HB, Elia AJ, Shahinian A, Ng M, Wakeham A, Khoo W, Mitchell K, El-Deiry WS, Lowe SW, Goeddel DV, Mak TW. FADD: essential for embryo development and signaling from some, but not all, inducers of apoptosis. *Science*. 1998; 279:1954–1958.
81. Stanger BZ, Leder P, Lee TH, Kim E, Seed B. RIP: a novel protein containing a death domain that interacts with Fas/APO-1 (CD95) in yeast and causes cell death. *Cell*. 1995;81:513–523.
82. Hsu H, Huang J, Shu HB, Baichwal V, Goeddel DV. TNF-dependent recruitment of the protein kinase RIP to the TNF receptor-1 signaling complex. *Immunity*. 1996;4:387–396.
83. Longthorne VL, Williams GT. Caspase activity is required for commitment to Fas-mediated apoptosis. *EMBO J*. 1997;16:3805–3812.
84. Nagata S. Apoptosis: telling cells their time is up. *Curr Biol*. 1996;6: 1241–1243.

85. Liu X, Kim CN, Yang J, Jemmerson R, Wang X. Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome c. *Cell*. 1996;86:147–157.
86. Yang J, Liu X, Bhalla K, Kim CN, Ibrado AM, Cai J, Peng TI, Jones DP, Wang X. Prevention of apoptosis by Bcl-2: release of cytochrome c from mitochondria blocked. *Science*. 1997;275:1129–1132.
87. Kluck RM, Bossy-Wetzel E, Green DR, Newmeyer DD. The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. *Science*. 1997;275:1132–1136.
88. Kluck RM, Martin SJ, Hoffman BM, Zhou JS, Green DR, Newmeyer DD. Cytochrome c activation of CPP32-like proteolysis plays a critical role in a *Xenopus* cell-free apoptosis system. *EMBO J*. 1997;16:4639–4649.
89. Vander Heiden MG, Chandel NS, Williamson EK, Schumacker PT, Thompson CB. Bcl-xL regulates the membrane potential and volume homeostasis of mitochondria. *Cell*. 1997;91:627–637.
90. Zou H, Henzel WJ, Liu X, Lutschg A, Wang X. Apaf-1, a human protein homologous to *C. elegans* CED-4, participates in cytochrome c-dependent activation of caspase-3. *Cell*. 1997;90:405–413.

## BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez A. Educación para la Salud. 2ª ed. México: El manual moderno; 2005.
- Blanco R. Fundamentos de Salud Pública Tomo 1. 1ª ed. Medellín (Colombia): Corporaciones para investigaciones biológicas; 1997.
- Brizuela G. La participación comunitaria en la atención primaria de Salud. disponible en: URL:[www.enfermeriaconexión.com/comunitaria9.htm](http://www.enfermeriaconexión.com/comunitaria9.htm). Perú; 2006.
- Calvo BS. Educación para la Salud en la escuela. Madrid (España): Ediciones Díaz de Santos; 1992.
- Ehlers V. Saneamiento Urbano y Rural. 6ª ed. México: Interamericana S.A; 1966.
- García S. Enfermería Comunitaria: Bases Teóricas. Madrid: Ediciones DAE; 2000.
- Gernex-Rieux. Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. 1ª ed. México: Limusa; 1989.
- Gispert CJ. Prevención del embarazo no deseado, 1ª ed. México: Alfil; 2004.
- Gobierno de Chiapas. Comunidad de Aprendizaje para el Desarrollo. Disponible en: URL:<http://www.dsosocial.chiapas.gob.mx/comunidades/>
- Frías OA. Salud Pública y Educación para la Salud. 1ª ed. España: Masson; 2002.
- Hayman S. Guía de los Métodos Anticonceptivos. 1ª ed. España: Ediciones Paidós; 1995.

- Instituto Nacional para el Federalismo y el Desarrollo Municipal. Chalchihuitán. Disponible en: URL: <http://www.e-local.gob.mx/work/templates/enciclo/chiapas/municipios/07022a.htm>. Estado de Chiapas: Enciclopedia de los municipios de México; 2005.
- Klainberg M. Enfermería: Salud Comunitaria. 1ª ed. Colombia: Mc-Graw Hill Interamericana; 2000.
- Kozier B. Fundamentos de Enfermería: Conceptos, proceso y práctica. 7ª ed. España: Mc-Graw Hill Interamericana.
- Kroeger A. Atención primaria de Salud: Principios y métodos. 2ª ed. México: Pax; 1992.
- Organización Panamericana de la Salud. Promoción de la Salud: una antología. Washington: Publicación Científica; 1996.
- Perea QR. Educación para la Salud: Reto de Nuestro Tiempo. Madrid: Díaz de Santos; 2004.
- Potter P. Fundamentos de Enfermería I. 5ª ed. Madrid (España): Harcourt; 2002.
- Ramos CE. Enfermería Comunitaria: Métodos y Técnicas. 1ª ed. Madrid Valencia: Ediciones DAE; 2000.
- Sánchez MA. Enfermería Comunitaria 3. 1ª ed. Madrid (España): Mc-Graw Hill Interamericana; 2000.
- Tamayo y Tamayo M. El proceso de la investigación científica. 4ª ed. México: Limusa; 2001.

**ANEXOS**

## ANEXO 1



**Foto 1**  
**Medio Ambiente (Trabajadores)**



**Foto 2**  
**Higiene Dental (Escuela)**



**Foto 3**  
**Métodos Anticonceptivos (Escuela)**



**Foto 4**  
**Botiquín de Primeros Auxilios (Talleres)**

## ANEXO 2. DESCRIPCIÓN DE TALLERES

- **Carpintería**

Ubicado al oeste de la Comunidad Tojtik, construcción de tabique, techo de lámina y piso de cemento, tiene 7 ventanas y una puerta, con buen estado de las instalaciones eléctricas. Tiene una duración de 24 semanas.

- **Piscicultura, porcicultura, avicultura, cunicultura, silvicultura y lombricultura**

Ubicado al aire libre con buena ventilación, el área de avicultura y lombricultura están hechos de madera con techo de lámina con piso de tierra y el área de cunicultura, porcicultura, con piso de cemento.

El área de piscicultura la conforman 2 estanques y tiene una duración de 2 semanas.

El área de porcicultura cuenta con 9 chiqueros y tiene una duración de 8 semanas.

El área cunícula esta constituido por 22 jaulas y la capacitación dura 8 semanas.

El área de lombricultura cuenta con 11 cajones y la capacitación tiene una duración de 1 semana.

- **Horticultura**

Superficie total 2 hectáreas que se encuentran en desnivel al lado oeste de las oficinas centrales. La capacitación tiene una duración de 8 semanas.

- **Casa de hongos**

Conformada por tres cuartos en los cuales son sala de preparación, sala de incubación y sala de producción. La capacitación tiene una duración de 2 semanas.

- **Hilados y tejidos**

Paredes de tabique, techo de láminas y piso de cemento; cuenta con buena ventilación e iluminación. El taller tiene una duración de 12 semanas.

- **Panadería**

Techo de lámina y teja, pared de concreto y piso de cemento. Cuenta con adecuada ventilación e iluminación. El mobiliario consta de 2 hornos de gas, mesas, bancos de madera y anaqueles para el material en la preparación del pan. El taller tiene una duración de 8 semanas.

- **Corte y confección**

La construcción es de forma hexagonal con techo de lámina, paredes de concreto y piso de cemento. El mobiliario consta de mesas, maquinas de coser de pedal, plancha eléctrica, sillas de madera, estante, espejo de pie completo. Cuenta con buena ventilación e iluminación. Tiene una duración de 16 semanas.

- **Tortillería**

La construcción está conformada por paredes de concreto, techo de lámina y teja, piso de cemento. Existe una toma de agua dentro del taller donde el tubo se encuentra por encima del suelo y sobresale. Las instalaciones eléctricas se encuentran en la parte exterior y en buen estado. El mobiliario consta de 1 mesa, 1 molino y 1 máquina para hacer tortillas. Cuenta con buena ventilación e iluminación. El taller dura 8 semanas.

## **FACTORES DE RIESGO**

- Riesgo de accidentes por lesiones en el taller de carpintería que se puede ocasionar por sufrir golpes con la madera, herramientas y material punzocortante.
- Riesgo de accidentes por caídas en el área de agropecuaria en temporada de lluvias por la tierra resbalosa.
- Riesgo de accidentes por lesiones en el área de agropecuaria relacionado con el manejo de herramientas y material punzocortante (azadón y machete).
- Riesgo de accidentes por quemaduras en el taller de tortillería por trabajar a elevadas temperaturas en la tortilladora.
- Riesgo de accidentes por traumatismo en el taller de tortillería ocasionados por manejar la amasadora y el molino.
- Riesgo de accidentes por lesiones en el taller de corte y confección ocasionada por el manejo de material punzocortante (tijeras y agujas)
- Riesgo de accidentes por quemaduras en el taller de corte y confección ocasionada por el manejo y uso de la plancha.
- Riesgo de accidentes por quemaduras en el taller de panadería por trabajar a elevadas temperaturas en el horno.

## **ANEXO 3. PROGRAMAS DE EDUCACIÓN PARA LA SALUD**

### **PROGRAMA DE EDUCACIÓN PARA LA SALUD**

#### **PREVENCIÓN DE ACCIDENTES**

##### **INTRODUCCIÓN**

Un accidente de trabajo es un suceso repentino que sobreviene por causa de las actividades realizadas en área laboral, y que produce en el trabajador una lesión, invalidez e incluso la muerte. Las causas de los accidentes son diversas entre ellos las condiciones del área de trabajo, falta de protección y capacitación.

Los accidentes son la principal causa de morbilidad en la población que puede ser ocasionado por diversos factores los cuales pueden prevenirse si se adoptan medidas de protección que favorezca el bienestar de los trabajadores.

##### **OBJETIVO**

- Favorecer las condiciones de trabajo de la población operativa dando a conocer medidas de prevención, protección y seguridad que ayuden a disminuir los riesgos de sufrir un accidente.

##### **CONTENIDO**

- Accidentes
- Causas de Accidentes
- Consecuencia de los accidentes
- Quemaduras
- Caídas
- Golpes
- Heridas

##### **ACTIVIDADES DE APRENDIZAJE**

- Exposición del tema

##### **RECURSOS DIDACTICOS**

- Rotafolio

## **EVALUACIÓN**

- Lluvia de ideas
- Retroalimentación

## **REFERENCIAS**

Sesma. Accidentes del trabajo. Disponible en:  
URL:[http://www.paritarios.cl/especial\\_accidentes.htm](http://www.paritarios.cl/especial_accidentes.htm).

Morea L. Prevención de accidentes y manejo inicial de lesiones. Disponible en:  
URL:<http://www.monografias.com/trabajos26/prevencion-accidentes/prevencion-accidentes.shtm>; 1997.

# **PROGRAMA DE EDUCACIÓN PARA LA SALUD**

## **HIGIENE PERSONAL**

### **INTRODUCCIÓN**

La piel es uno de los principales mecanismos de protección de nuestro cuerpo, por medio de ella se libera el sudor que se genera al realizar actividades por lo que es necesario limpiar y cuidar nuestra piel a través del aseo.

La higiene personal son un conjunto de acciones que se llevan a cabo para mantener limpio nuestro cuerpo entre ellas el baño diario, cambio de ropa, peinado, lavado de manos, corte de uñas.

### **OBJETIVO**

- Promover en la población escolar la adopción de conductas generadoras de hábitos sanos como la realización de su cuidado y aseo personal integrándolos a sus estilos de vida.

### **CONTENIDO**

- Función de la Piel
- Baño
- Cambio de Ropa
- Lavado de manos
- Corte de Uñas
- Peinado

### **ACTIVIDADES DE APRENDIZAJE**

Exposición del Tema

### **RECURSOS DIDÁCTICOS**

Rotafolio

## **EVALUACIÓN**

Lluvia de Ideas  
Retroalimentación

## **REFERENCIAS**

Kozier B. Fundamentos de Enfermería: Conceptos, Proceso y Práctica. 7ª ed. Edit. España: Mc-Graw Hill Interamericana.

Gernex- Rieux. Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. 1ª ed. México: Limusa; 1989.

# **PROGRAMA DE EDUCACIÓN PARA LA SALUD**

## **HIGIENE DENTAL**

### **INTRODUCCIÓN**

El cuidado de los dientes es importante ya que por medio de ellos masticamos los alimentos para su fácil digestión asimismo le da la estructura a nuestra expresión facial.

Mantener en buen estado nuestros dientes conlleva a llevar a cabo técnicas para su cuidado entre ellas el cepillado dental. El cepillado dental consiste en limpiar nuestros dientes para eliminar los restos de comida en donde se pueden albergar gérmenes ocasionando problemas, entre ellos la caries dental y la halitosis.

La prevención de problemas como la caries dental puede evitarse a través de acciones como el cepillado dental, baja ingesta de dulces y alimentos con alto contenido de azúcar y la aplicación de fluor.

### **OBJETIVO**

- Promover y fomentar en la población escolar el hábito de mantener sanos los dientes mediante el cepillado dental dando a conocer los riesgos y problemas que pueden manifestarse (caries).

### **CONTENIDO**

- Función de nuestros dientes:
- Técnica de cepillado dental
- Caries Dental
- Importancia de la Aplicación de Fluor

### **ACTIVIDADES DE APRENDIZAJE**

Exposición del tema  
Demostración de técnica de cepillado dental

### **RECURSOS DIDÁCTICOS**

Modelos de Enseñanza: boca, cepillo.  
Rotafolio

## **EVALUACIÓN**

Lluvia de ideas

Demostración de la técnica correcta del cepillado dental.

## **REFERENCIAS**

Calvo B. Educación para la Salud en la escuela. México: Ediciones Díaz de Santos; 1992.

Byrd O. Higiene. 3ª ed. México: Interamericana S.A; 1965.

# **PROGRAMA DE EDUCACIÓN PARA LA SALUD**

## **NUTRICIÓN**

### **INTRODUCCIÓN**

El desempeño de las actividades cotidianas en nuestra vida requiere de una buena alimentación compuesta por alimentos que contengan los nutrientes necesarios para el organismo. Debido a diversos estilos de vida mantener una buena alimentación se ve influenciada por la tecnología llevando a la ingesta de alimentos industrializados que no aportan nutrientes necesarios generando problemas y riesgos que afectan el bienestar.

### **OBJETIVO**

- Fomentar en la población escolar estilos de vida que mejoren sus hábitos alimenticios a través del consumo de alimentos que les aporte los nutrientes necesarios para su bienestar disminuyendo la ingesta de alimentos chatarra.

### **CONTENIDO**

- Alimento y Nutriente.
- Pirámide Nutricional: 4 grupos (carbohidratos, vitaminas y minerales, proteínas, grasas y azúcares)
- Alimentos que componen la pirámide nutricional.
- Importancia de ingerir agua.
- Beneficios de una alimentación balanceada
- Alimentos chatarra.

### **ACTIVIDADES DE APRENDIZAJE**

Exposición del tema

### **RECURSOS DIDÁCTICOS**

Rotafolio.  
Pirámide Nutricional.

## **EVALUACIÓN**

Lluvia de ideas.

Dinámica de colocación de alimentos que componen la pirámide nutricional.

## **REFERENCIAS**

- S/A. Vida Sana y Nutrición. Disponible en:  
URL:<http://www.metrokc.gov/health/espanol/nutricion.htm>. 2006
- Calvo B. Educación para la salud en la escuela. Madrid (España): Ediciones Díaz de Santos; 1992.

# **PROGRAMA DE EDUCACIÓN PARA LA SALUD**

## **MEDIO AMBIENTE**

### **INTRODUCCIÓN**

El medio ambiente esta constituido por los recursos naturales como el agua, la tierra, la fauna y la flora, el cuidado del mismo es de gran relevancia ya que nos provee de material vital para nuestra supervivencia.

Cuidar el entorno en el que vivimos y nos relacionamos favorece un entorno libre de riesgos que ayuda a una mejor calidad de vida en la población.

### **OBJETIVO:**

- Promover y generar en la población escolar la importancia de mantener limpio el entorno en el que viven colocando la basura en su lugar.

### **CONTENIDO**

- Separación de Basura: Orgánica e Inorgánica
- Basura Orgánica: cáscara de fruta, papel, desechos de comida
- Basura Inorgánica: Envases de Vidrio, Latas, Bolsas de Plástico, envolturas de dulce.
- Colocación de la Basura.

### **ACTIVIDADES DE APRENDIZAJE**

Exposición del tema

### **RECURSOS DIDÁCTICOS**

Rotafolio  
Serpientes y Escaleras

## **EVALUACIÓN**

Lluvia de Ideas  
Dinámica Lúdica de Serpientes y Escaleras

## **REFERENCIAS**

Ehlers V. Saneamiento Urbano y Rural. 6ª ed. México: Interamericana S.A; 1966.

Calvo B. Educación para la salud en la escuela. Madrid (España): Ediciones Díaz de Santos; 1992.

# **PROGRAMA DE EDUCACIÓN PARA LA SALUD**

## **PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

### **INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades respiratorias afectan principalmente al aparato respiratorio las cuales aumentan más en temporada de frío por lo que se deben conocer medidas que ayuden a disminuir la aparición de estos padecimientos. La aparición de padecimientos como la gripe y la tos se pueden prevenir evitando así la agudización de las mismas a través de medidas como el uso de ropa abrigadora y una alimentación adecuada ingiriendo frutas y líquidos.

### **OBJETIVO**

- Generar en la población escolar el cuidado de su bienestar adoptando medidas de prevención que disminuyan la aparición de padecimientos que afecten su bienestar.

### **CONTENIDO**

- Enfermedades Respiratorias: Tos, Gripe
- Signos y Síntomas
- Complicaciones: Neumonía
- Medidas de Prevención
- Ingesta de frutas con vitamina C

### **ACTIVIDADES DE APRENDIZAJE**

- Exposición del Tema

### **RECURSOS DIDÁCTICOS**

- Rotafolio

### **EVALUACIÓN**

- Lluvia de ideas
- Retroalimentación

### **REFERENCIAS**

- S/A. Prevención de Enfermedades Respiratorias. Disponible en: URL:[http://www.megasalud.cl/consejos/enfermedades\\_comunes/enfermedades\\_respiratorias\\_2.asp](http://www.megasalud.cl/consejos/enfermedades_comunes/enfermedades_respiratorias_2.asp).

## **PROGRAMA DE EDUCACIÓN PARA LA SALUD**

### **MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS**

#### **INTRODUCCIÓN**

Durante la adolescencia se dan diversos cambios en el hombre y la mujer entre ellos físicos y hormonales, dentro de estos cambios se encuentran la atracción física por el sexo opuesto lo que lleva a la curiosidad por querer conocer su cuerpo. La sexualidad responsable debe ser fomentada entre la población juvenil el cual ayude a prevenir embarazos no planeados y la transmisión de enfermedades por vía sexual a través del conocimiento y uso de los métodos anticonceptivos.

#### **OBJETIVO**

- Sensibilizar a la población escolar de la importancia del uso de métodos anticonceptivos ayudando a disminuir embarazos a temprana edad y el contagio de enfermedades de transmisión sexual.

#### **CONTENIDO**

- Método Anticonceptivo
- Anatomía del Aparato Reproductor Masculino
- Anatomía del Aparato Reproductor Femenino
- Dispositivo Intrauterino (DIU)
- Preservativo Masculino
- Pastillas Hormonales
- Vasectomía
- Salpingoclasia

#### **ACTIVIDADES DE APRENDIZAJE**

Exposición del Tema.

Demostración de la Colocación del preservativo masculino.

#### **RECURSOS DIDACTICOS**

- Modelos de Enseñanza
- Imágenes

## **EVALUACIÓN**

- Lluvia de ideas
- Demostración de la colocación del preservativo por imágenes.

## **REFERENCIAS**

Hayman S. Guía de los Métodos Anticonceptivos. 1ª ed. España: Ediciones Paidós; 1995.

Gispert CJ. Prevención del Embarazo no deseado. 1ª ed. México: Alfil; 2004.

## **ANEXO 4. OFICIOS**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
ESCUELA NACIONAL DE ENFERMERIA Y OBSTETRICIA**

**A QUIEN CORRESPONDA:**

Al que suscribe C. Cristóbal Ruiz Gutiérrez, Director de la Escuela Primaria "Dr. Belisario Domínguez" con la clave del centro de trabajo 07DPB1426Z Municipio de Chenalhó; Chiapas.

**HACE CONSTAR**

Que las pasantes de la Lic. En Enfermería y Obstetricia de la Universidad Nacional Autónoma de México: Valeri Velasco Hernández y Griselda Guzmán Girón que prestan su servicio social en la Comunidad de Aprendizaje para el Desarrollo "TOJTIK" perteneciente a la Secretaría de Desarrollo Social del Gobierno del Estado de Chiapas; impartieron pláticas de Educación para la Salud de :

- HIGIENE PERSONAL
- HIGIENE DENTAL
- NUTRICIÓN

En donde los beneficiados fueron los grupos de: 1º, 2º, 3º A, 3º B, 4º, 5º, 6º A y 6º B.

A petición de la parte interesada y para los usos y efectos legales que mejor convenga se extiende la presente en Chalchihuitan; Chiapas a los 23 días del mes de Marzo del 2006.

**ATENTAMENTE**

**C. Cristóbal Ruiz Gutiérrez**  
Director de la Escuela Primaria  
"Dr. Belisario Domínguez"

  
ESTADO LIBRE Y SOBERANO DE CHIAPAS  
SERVICIOS EDUCATIVOS PARA CHIAPAS  
ESCUELA PRIMARIA BILINGÜE  
"DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ"  
CLAVE: 07DPB1426Z  
USILHUCUM, CHENALHO, CHIAPAS.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
ESCUELA NACIONAL DE ENFERMERIA Y OBSTETRICIA**

**A QUIEN CORRESPONDA:**

Al que suscribe C. Cristóbal Ruiz Gutiérrez, Director de la Escuela Primaria "Dr. Belisario Domínguez" con la clave del centro de trabajo 07DPB1426Z Municipio de Chenalhó; Chiapas.

**HACE CONSTAR**

Que las pasantes de la **Lic. En Enfermería y Obstetricia de la Universidad Nacional Autónoma de México: Valeri Velasco Hernández y Griselda Guzmán Girón** que prestan su servicio social en la Comunidad de Aprendizaje para el Desarrollo "TOJTIK" perteneciente a la Secretaría de Desarrollo Social del Gobierno del Estado de Chiapas; impartieron pláticas de Educación para la Salud de :

- **MEDIO AMBIENTE (1º, 2º, 3º A, 3º B, 4º, 5º, 6º A y 6º B)**
- **DERECHOS DE LOS NIÑOS (1º)**
- **PREVENCIÓN DE ACCIDENTES (1º, 2º, 3º A, 3º B, 4º)**
- **MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS (5º, 6º A y 6º B)**
- **HIGIENE SEXUAL (5º, 6º A y 6º B)**

A petición de la parte interesada y para los usos y efectos legales que mejor convenga se extiende la presente en Chalchihuitan; Chiapas a los 22 días del mes de Junio del 2006.

**ATENTAMENTE**

**C. Cristóbal Ruiz Gutiérrez**  
Director de la Escuela Primaria  
"Dr. Belisario Domínguez"

ESTADO DE CHIAPAS  
SECRETARÍA DE DESARROLLO SOCIAL  
COMUNIDAD DE APRENDIZAJE PARA EL DESARROLLO "TOJTIK"