

ÓSMOSIS

Núm. 2. Año 2

Revista Médica Estudiantil

BIOMONITOREO DE LA INESTABILIDAD GENÓMICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

CRISTOPHER RIVERA TORRES, VERÓNICA RAMÍREZ VALENCIA,
MELISSA GUADALUPE HERNÁNDEZ GONZÁLEZ, STEFFI VERBEECK,
JOSÉ MONTAÑEZ RAMOS, JOSÉ DE JESÚS LARES CONTRERAS,
MARÍA PILAR TOUSSAINT PADILLA.

LA QUERATO- PIGMENTACIÓN

TRATAMIENTO ESTÉTICO
Y FUNCIONAL

MA. TERESA GONZÁLEZ GÓMEZ

DIRECTORIO

Dirección

María Fernanda Barboza Dávalos

Diseño editorial

Allison Abril Cibrián Suárez

Consejo editorial

María Fernanda Barboza Dávalos

Allison Abril Cibrián Suárez

Maureen Yolanda Salas Isaac

Jonahí Siloé Serrano Heredia

Jennifer Haydeé Yañez Salazar

José Rodolfo Tortolero Pérez

Jennyfer Alessandra Orozco Franco

Yun Hoe

Tomas González Maya

Sara Isabel González

Maday González Hernández

Créditos de la portada

Paulo Chávez García

Artículos

La queratopigmentación: tratamiento estético y funcional. Ma. Teresa

González Gómez

Biomonitoreo de la inestabilidad genómica en pacientes con diabetes mellitus. Christopher Rivera Torres,

Verónica Ramírez Valencia, Melissa

Guadalupe Hernández González, Steffi

Verbeeck, José Montañez Ramos, José

de Jesús Lares Contreras, María Pilar

Toussaint Padilla

Ósmosis Revista Médica Estudiantil, Año 2, No. 2, enero-diciembre 2023, es una publicación anual, editada por la Universidad de Guadalajara, a través del Departamento de Biología Molecular y Genómica, del Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Sierra Mojada 950, Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México, tel. (33) 1058 5200, ext. 33644, <http://www.revistaosmosis.udg.mx>, revista.osmosis@cucs.udg.mx. Editor responsable: María Fernanda Barboza Dávalos. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2022-121313514000-102, ISSN: en trámite, otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Responsable de la última actualización de éste número: Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Sierra Mojada 950, Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México, María Fernanda Barboza Dávalos. Fecha de la última modificación: 25 de febrero de 2024.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Universidad de Guadalajara.

EDITORIAL

El equipo de Ósmosis Revista Médica Estudiantil presenta en esta ocasión la segunda entrega del proyecto, el cual se ha asentado como una publicación anual hecha por y para estudiantes de medicina en cualquiera de sus grados.

Como en cualquier otro escenario, el paso del tiempo y los cambios que vienen como resultado también han tenido efecto en esta iniciativa. En consecuencia, se ha optado por agrandar el equipo de la revista y darle la bienvenida a nuevos futuros médicos interesados en participar en el arduo trabajo que trae consigo alistar a un artículo con el único fin de que pueda llegar a ser leído por más de una persona.

En esta ocasión, les presentamos dos artículos de revisión de la literatura realizados por médicos de pregrado y arbitrados por médicos especializados con un alto nivel de dominio en sus áreas de trabajo. Esperamos que sean de su interés, y que les motive ya sea a seguir estudiando día con día para ser mejores profesionistas o para crear su propio manuscrito. Cualquiera de las dos opciones son de gran satisfacción para nosotros, ya que se tratan de los principales objetivos que nos siguen motivando a colaborar en el proyecto.

Ofrecemos un reconocimiento enorme a nuestros autores, a la Biblioteca Digital de la Universidad de Guadalajara y a nuestros próximos lectores ■

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

La queratopigmentación: tratamiento estético y funcional

Keratopigmentation: a cosmetic and functional treatment

Ma. Teresa González-Gómez¹

Ilustradora: Claudia Figueroa-Gil

Editora: María Fernanda Barboza-Dávalos²

Revisor: José Gabriel Ruiz-Valadez³

Recibido en julio 22, 2022; revisado, diciembre 9, 2022; aceptado, diciembre 22, 2022; publicado, enero 4, 2023.

Cómo citar este artículo: González-Gómez MT. La queratopigmentación: tratamiento estético y funcional. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2023;(2): 1-9.

La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es un proyecto de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

Keywords

Keratopigmentation
Corneal tattooing
Cornea
Eye color
Mineral micronized pigment
Cosmetic surgery
Review

Correspondencia:

Ma. Teresa González-Gómez
teresitag30@gmail.com

¹Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Jalisco, México. Médico Pasante del Servicio Social en el Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 1, Delegación Jalisco.

²Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Jalisco, México. Médico Pasante del Servicio Social en el Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 52, Delegación Jalisco.

³Médico Adscrito al Centro Médico Nacional de Occidente en el área de Oftalmología. Miembro de la Sociedad Mexicana de Oftalmología. Miembro del Colegio de Médicos Oftalmólogos de Jalisco. Certificado por el Consejo Mexicano de Oftalmología.

Abstract

To this day, it is well known that physical appearance is a key point in most people's lives, where eye color becomes fundamental when talking about our external appearance. On many occasions the intention of wanting to transform the color of the eyes or to give the "normal" shape and color to the iris is for functional therapeutic reasons, however, it could be also for purely aesthetic objectives. Nowadays, it is a particularly justifiable reason to enter the operating room.

This review covers surgical and non-surgical options for the apparent change of eye color. Emphasis is placed on keratopigmentation, the anatomy of the eyeball involved in its performance, its introduction and evolution throughout history, its applications in a wide range of situations, both pathologic and non-pathologic, the different techniques to perform it, as well as its most common complications.

Introducción

Se puede decir que la apariencia física es uno de los factores más importantes en la vida de una persona, al tener implicaciones funcionales y estéticas. Tanto así, que la imagen que proyecta un individuo se ve influenciada por la opinión de quienes lo rodean como por la de sí mismo. Entre lo observado a primera vista al

Resumen

Al presente, es bien sabido que la apariencia física es un punto clave en la vida de la mayoría de las personas, donde el color de los ojos se torna fundamental al hablar de nuestro aspecto externo. En múltiples ocasiones la intención de querer transformar el color de los ojos o de dar la forma y color "normal" al iris es por razones terapéuticas funcionales, no obstante, también puede serlo por objetivos meramente estéticos. Hoy día, es una razón particularmente justificable para entrar a quirófano.

En la presente revisión se engloban las opciones quirúrgicas y no quirúrgicas para el cambio aparente del color de ojos. Se hace énfasis en la queratopigmentación, en la anatomía del globo ocular implicada para su realización, la introducción y evolución de ésta a lo largo de la historia, sus aplicaciones en una amplia gama de situaciones tanto patológicas y no patológicas, las diferentes técnicas para llevarla a cabo, así como sus complicaciones más comunes.

Palabras clave: Queratopigmentación, Tatuaje corneal, Córnea, Color de ojos, Pigmentos micronizados minerales, Cirugía cosmética, Revisión.

conocer a alguien, los ojos y su color son parte importante de una primera impresión. El pigmento de la pupila, principalmente azul, verde o café claro puede ser considerado clave para el establecimiento inicial de una relación social entre dos personas. Mismos que gracias al avance de la tecnología son posibles de modificarse con lentes de contacto de colores, láser fotodisruptor, prótesis intraoculares del iris o con queratopigmentación.

La queratopigmentación o tatuaje corneal es una técnica realizada desde antes de la era común (a.e.c.) principalmente por médicos filósofos, que fue evolucionando y perfeccionándose, hasta llegar a formar parte de las prácticas actuales de un oftalmólogo especializado en el área. Esta sobresale de las demás técnicas por las ventajas que ofrece: mínimos riesgos, menos complicaciones a corto y largo plazo, aplicación terapéutica para una gran variedad de anomalías estructurales y funcionales iridianas, así como una opción puramente estética para quienes deseen cambiar el color de sus ojos.

En la presente revisión bibliográfica se busca dar a conocer los elementos más relevantes en cuanto a las técnicas para el cambio de color de ojos, haciendo énfasis en la queratopigmentación como método de elección acorde a las referencias bibliográficas consultadas, y las diferentes formas de llevarse a cabo, la anatomía ocular implicada, su uso funcional y cosmético actual, así como sus

Metodología

La búsqueda de artículos fue automatizada y llevada a cabo en las siguientes bases de datos: *ScienceDirect*, *ClinicalKey*, *PubMed*, *Google Scholar*, *UpToDate* y *AccessMedicine*. Se incluyeron a las publicaciones de estudios preclínicos, clínicos y artículos de revisión narrativa de literatura en español e inglés. Los criterios de exclusión permitieron discriminar a aquellos artículos centrados en la prótesis iridiana o el uso de láser fotodisruptor como métodos exclusivos e inequívocos para el cambio de color de ojos.

La búsqueda de información fue realizada de abril a julio del 2022, con un total de 24 artículos incluidos.

Dentro de las limitaciones de la revisión, se reconoce la escasez de información gratuita acerca del tema como una de ellas.

complicaciones. Se ofrece una breve descripción histórica de los aspectos teóricos que dan sustento al entendimiento de los procedimientos oftalmológicos tratados aquí.

Anatomía ocular

A continuación, se describe brevemente la anatomía del ojo, enfatizando en las estructuras mayormente implicadas para llevar a cabo el

cambio de la apariencia del color de los ojos, tales como la córnea y el iris.

El globo ocular tiene tres envolturas concéntricas, estando en la periferia la capa externa, de consistencia fibrosa y conformada por la esclera y la córnea; después se encuentra la capa media o vascular, que comprende la coroides, el cuerpo ciliar y el iris; por último, la capa interna, con función predominantemente neurosensorial gracias a la retina [1].

Capa externa del globo ocular

Resistente y de escasa elasticidad, recubre las capas subyacentes y el contenido del globo. Comprende un segmento posterior, la esclera, y uno anterior de menor área, la córnea (figura 1) [1].

Córnea

Corresponde a una sexta parte de la capa externa, situada en la parte anterior, en continuidad con la esclera a la altura del limbo esclerocorneal. Es transparente, avascular, inervada y resistente a la deformación. Su cara anterior está recubierta por la película lagrimal y la cara posterior, por el humor acuoso en la cámara anterior del ojo. Su espesor no es uniforme, pues está disminuido en el centro debido a un menor número de capas histológicas en esta zona [1,2].

Sobre su histología, la capa más externa está formada por un epitelio plano estratificado no queratinizado. Este epitelio, que funciona como una barrera ante el medio ambiente, conforma una superficie lisa junto con la película lagrimal. Inferior a este epitelio, está la membrana de Bowman conformada por fibras de colágeno, y en continuación a ésta se encuentra el estroma [1,2].

El estroma es la porción más extensa de la córnea, cuya arquitectura es dada por fibras de colágeno ordenadas en estructuras lamelares paralelas a la superficie y escasos queratocitos. Gracias a que los queratocitos provienen de fibroblastos modificados y adaptados al medio con cierta movilidad, poseen la capacidad de migrar a las zonas de lesión para favorecer la restitución del tejido conjuntivo a partir de la síntesis de componentes del intersticio [1,2,3].

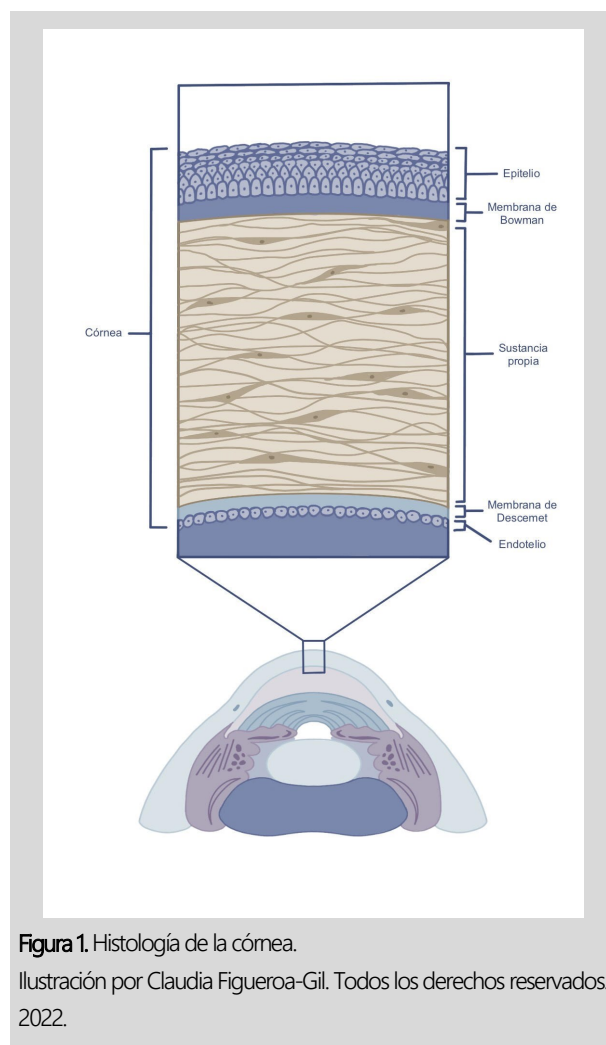
El siguiente componente y porción más interna de la córnea corresponde al endotelio corneal y su respectiva membrana basal, la membrana de Descemet. El endotelio, epitelio plano simple con microvellosidades, proporciona una barrera para el humor acuoso, además de favorecer la difusión de los nutrientes necesarios al estroma corneal [1,2].

Capa vascular del globo ocular (úvea)

Se adhiere desde el polo posterior a la capa externa hasta 1 mm por detrás del limbo de la córnea. Desde donde se origina un tabique frontal (el iris) perforado en el centro (pupila) [1].

Iris

Es la porción más anterior de la capa vascular, con forma de disco y con la pupila en su centro, a través de la que se regula la cantidad de luz que llegará a los fotorreceptores. La porción del iris que



REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. González-Gómez MT.

se encuentra en contacto con el cuerpo ciliar forma junto al limbo corneal un surco de extensión circular denominado ángulo iridocorneal. Mientras que la superficie anterior forma parte de la cámara anterior, la superficie posterior, más lisa y uniforme que la otra, corresponde a la cámara posterior [1,2].

El iris se divide en cinco componentes, donde el más externo corresponde a una capa celular formada por fibroblastos y melanocitos, seguida de tejido conjuntivo laxo inervado y vascular, abundante en colágeno, fibroblastos, melanocitos y macrófagos pigmentados. En la región pupilar de dicho estroma también se identifican fibras musculares lisas correspondientes al músculo esfínter del iris. La porción posterior del iris se conforma de un tejido estratificado pigmentado mioepitelial del que se integra al músculo dilatador del iris [1,2].

Las condiciones en las que la población celular anterior y el estroma pigmentados absorben la luz son los principales factores determinantes en la apariencia del color de los ojos, mientras que el epitelio posterior parece presentar mayor estabilidad y no tener correlación con la porción anterior del iris [3,4,5].

La pigmentación iridiana

Los rasgos humanos otorgados por la pigmentación natural comprenden uno de los principales elementos que otorgan un sentido de visibilidad y diferenciación entre los individuos [4]. En el caso de los ojos, el color es un fenotipo que está determinado por la melanina, la cual es un biopolímero de estructura compleja sintetizado en los melanosomas, organelos propios de los melanocitos que se encuentran en la lámina basal de la piel, bulbo piloso (pelo) y en el iris [4].

En esta última localización, la cantidad de la melanina, su tipo de empaquetamiento y distribución en el epitelio pigmentario y en los melanocitos, así como sus propiedades de absorción y dispersión de la luz son algunas de las variables que conjuntamente definen la percepción del color del iris. Es un proceso complejo, en el que además intervienen varios genes que influyen en el resultado final [2,3]. A excepción de condiciones

anómalas, el pigmento que yace en el epitelio del iris es siempre la eumelanina, de aspecto marrón oscuro [5].

Los iris marrones tienen grandes cantidades de eumelanina en numerosos melanosomas, en donde la luz es absorbida y muestra a cambio un color oscuro. Si bien los iris de color azul tienen un número similar de melanocitos a los de color marrón, estos tienen un menor contenido de melanina en los melanosomas que permiten a la luz penetrar más en el estroma, a diferencia de lo que ocurre cuando el pigmento está presente en una mayor cantidad. De esta manera, parte de la luz es absorbida en el interior del globo ocular y el resto es reflejada para ser percibida como azul. En el caso de los ojos verdes y de color miel las cantidades de melanina son intermedias entre el azul y el marrón [4].

Determinantes genéticas

La pigmentación del iris se ve influenciada por la herencia genética. Así, en los seres humanos clásicamente se ha identificado en el cromosoma 19 al gen EYCL1 como determinante de los colores verde (dominante) y azul (recesivo); y al gen EYCL2 en el cromosoma 15, principal determinante del color marrón [5].

Diferentes trabajos han encontrado que el gen *HERC2 (HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2)*, localizado en el cromosoma 15, contiene un SNP (*single nucleotide polymorphism*) en el intrón 86 responsable de la variación en el color iridiano. Se cree que este SNP (rs12913832) surgió hace unos 6,000 a 10,000 años, dando origen al color azul en los ojos humanos secundario a una síntesis disminuida de melanina y, por ende, a una coloración más clara respecto a la presentada por el alelo ancestral [3].

En la actualidad, se reconoce a los SNP encontrados en los genes mencionados y en otros más como el siguiente nivel a investigar para comprender la variación del color de ojos [5].

Métodos para el cambio de color de ojos

De entre los métodos existentes, se pueden clasificar en dos grandes grupos, aquellos que son

invasivos y no invasivos. En los no invasivos destacan los lentes de contacto de colores, los cuales son blandos, neutros, con aro de definición y con o sin graduación, que se adaptan a la forma anterior del ojo, con la principal desventaja de una probable queratitis infecciosa. Además, la adaptación de los lentes de contacto puede ser difícil para aquellos usuarios con una superficie corneal irregular secundaria a cicatrización, como ocurre cuando existen antecedentes de trauma ocular [6,7].

De los procedimientos estéticos invasivos se conocen, principalmente, el uso de láser fotodisruptor, la colocación de implantes o prótesis intraoculares del iris y la queratopigmentación (QTP o KTP por sus siglas en inglés).

El láser fotodisruptor tiene como fundamento la eliminación irreversible de la capa de pigmento superficial del iris, con una consecuente dispersión del pigmento iridiano; de manera adversa, puede ocasionar glaucoma secundario [6].

Asimismo, el uso de implantes o prótesis intraoculares del iris tiene como complicación temprana grave el síndrome de uveítis-glaucoma-hifema de cámara anterior. Algunos estudios informan que hasta el 52,3% de los procedimientos se asocian con glaucoma y deterioro estructural y funcional [7,8]. También, conlleva un riesgo de inflamación ocular persistente, hipotonía, descompensación corneal y desprendimiento de retina [7,8].

En contraparte, gracias al uso de técnicas quirúrgicas novedosas como el láser de femtosegundo (una milbillonésima parte de un segundo) y la introducción de pigmentos minerales micronizados, la QTP se considera eficiente y segura [6,9].

La queratopigmentación

Debido a la baja tasa de complicaciones que la QTP tiene gracias a los avances y modificaciones en sus técnicas quirúrgicas, se considera útil para una gran variedad de indicaciones. La QTP representa una solución funcional y cosmética para una gran variedad de alteraciones patológicas, como las deformidades del ojo en pacientes con cicatrices

corneales desfigurantes o con deslumbramiento sintomático asociado con pérdida, atrofia o trauma del iris; además, puede disminuir la dispersión de la luz en personas con aniridia o coloboma del iris, y en la terapéutica de la diplopía intratable.

El fundamento principal es la inserción del pigmento en alguna de las capas de la córnea (dependiendo de la técnica), utilizando diferentes tintas esterilizadas. Principalmente, se emplean aquellas destinadas para tatuajes en la piel, aunque ahora el uso de pigmentos minerales micronizados biocompatibles es una posibilidad [7,10,11].

Antecedentes históricos

El médico romano Galeno de Pérgamo (131-210 a.C.) describió y realizó el procedimiento de la QTP en el ojo humano en el año 150 a.e.c. utilizando, según ha descrito Van der Velden-Samdeerubun, "sulfato de cobre reducido con agalla, para enmascarar un leucoma corneal de aspecto cosméticamente desagradable" [5]. En 1869, el cirujano oculoplástico Louis Von Wecker inventó un método en el que, después de la anestesia con cocaína y de colocar una capa gruesa de tinta china sobre la córnea, insertaba pigmento en el tejido corneal pinchando la córnea con una aguja ranurada. Dicho procedimiento influyó en los métodos de QTP actuales [11].

A consecuencia del surgimiento de una variedad de colorantes, dispositivos y métodos de aplicación en el siglo XX, en 1910, se defendió y practicó el tatuaje corneal con colores. Por años se incorporaron y salieron de uso pigmentos como el carbonato de calcio, carmín, azul de Prusia, ocre pálido, tinta india, cinabrio, azul cerúleo, tinta china, entre otros colorantes orgánicos, incluso oro [12,13,14]. En la actualidad, principalmente se emplean los pigmentos micronizados minerales, compuestos en un 40% de alcohol isopropílico, agua en el 10%, glicerina en el 20%, entre otros materiales [12]. Obtenidos a partir de un proceso de molido ultrafino por medio de aire comprimido, proporciona a las partículas el tamaño y calidad deseados, y con esto una mejor biocompatibilidad que disminuye la oportunidad de desarrollar una reacción inflamatoria del tipo cuerpo extraño en córnea. Así también, una ventaja son los

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. González-Gómez MT.

numerosos colores disponibles, conveniente para conseguir lo más exacto posible la pigmentación deseada [12,14].

Técnicas de queratopigmentación

Entre las técnicas quirúrgicas utilizadas se encuentra la queratopigmentación superficial automatizada (SAK, por sus siglas en inglés), la intraestromal o intralamelar manual (MIK, por sus siglas en inglés), y la variación de esta última asistida por femtosegundo (FAK, por sus siglas en inglés) [5,15].

La SAK (punción con aguja transepitelial) es un método especialmente utilizado en casos de opacidades corneales profundas y densas en el que un dispositivo de micropunción bajo diferentes parámetros de potencia y profundidad inserta pigmento a las capas superficiales de la córnea, lo que la hace ser una alternativa para pacientes con ceguera o alteraciones estructurales severas corneales (p. ej., leucomas o neovascularización). Dentro de sus complicaciones, se incluye la falta de homogeneidad del pigmento, pérdida de color, perforación intraoperatoria de la córnea, y uveítis postoperatoria. Además, la manipulación repetida es posteriormente dolorosa y existe el riesgo de erosiones corneales recurrentes [6,15,16].

Por su parte, la MIK utiliza un bisturí de diamante para crear incisiones con una profundidad del 40% a 50% del espesor corneal, y disectores helicoidales para crear túneles intraestromales concéntricos. El tinte se aplica directamente en el estroma (técnica intraestromal) con una aguja 27 Gauge en el túnel corneal disecado, con resultados más deseables en términos de distribución y estabilidad del color. Sin

embargo, el riesgo de disección desigual del tejido y perforación corneal secundaria persiste [6,11,15].

El láser de femtosegundo funciona a base de pulsos ultrarrápidos que originan una fotodisrupción por ionización de átomos y formación de ondas de choque, con lo que se crean incisiones precisas y se limita el involucro y daño de los tejidos adyacentes al sitio de aplicación. Este láser emite ondas con longitud cercana al infrarrojo (1,030 nm) capaces de penetrar la córnea transparente o con opacidad leve. La FAK crea un túnel simple o doble para la aplicación de la tinta en pacientes con disminución de la visión debido a defectos iridianos (figura 2). Estos túneles son precisos a diferentes profundidades y con dimensiones personalizadas. Esta técnica, a diferencia de las otras dos expuestas aquí, es más precisa, rápida, segura, fácil de hacer, con menos complicaciones postoperatorias y tiempo de recuperación [6,11,15].

Si bien los pigmentos esterilizados principalmente utilizados son los comercializados para tatuajes cutáneos, los pigmentos micronizados minerales tienen como ventaja la rapidez en el procedimiento, una apariencia más homogénea, comodidad para el ojo en el postoperatorio, y mayor estabilidad del pigmento a largo plazo al no ser afectados por la película lagrimal. Al permanecer estos compuestos en la capa estromal en la que fueron aplicados se pueden utilizar sin riesgo de reacciones adversas [5,10,17,18].

Usos estéticos y terapéuticos

Las indicaciones estéticas para el uso de la QTP incluyen el propósito de cambiar el color aparente

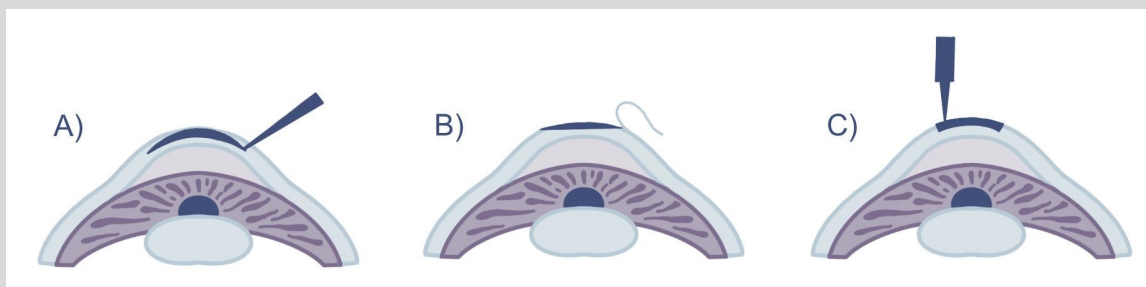


Figura 2. Diferentes métodos de queratopigmentación.

A) Técnica intralamelar manual (MIK) para crear un bolsillo corneal. B) Creación de colgajo corneal mediante láser de femtosegundo en un plano lamelar. C) Queratopigmentación superficial automatizada (SAK) con dispositivo de micropunción.

Ilustración por Claudia Figueroa-Gil. Todos los derechos reservados. 2022.

del iris y mejorar la apariencia de problemas desfigurantes en ojos ciegos, ya sea por causas congénitas o traumáticas, infecciones u otras patologías oculares. Las indicaciones terapéuticas van relacionadas a tratar síntomas debilitantes de la visión como la dispersión de la luz, la fotofobia o la diplopía incapacitante, ocasionados por defectos iridianos, como lo puede ser la aniridia postraumática o el coloboma del iris. Así también, se han reportado casos muy específicos en los que su uso ha sido esencial para el manejo terapéutico del síndrome endotelial iridocorneal (ICE, por sus siglas en inglés) en sus tres variantes clínicas: síndrome de Cogan-Reese, síndrome de Chandler, y atrofia esencial del iris [6,7,19].

Actualmente, la relevancia de la aplicación de la QTP predomina en el ámbito estético. Esto teniendo como principio la indiscutible capacidad de los ojos como componentes de la fisonomía humana para repercutir en la calidad de vida personal y la autoconfianza de los pacientes [16,20,21].

Ventajas y complicaciones

La QTP es un procedimiento seguro, fácil de aprender y de hacer, menos complejo e invasivo comparado con otros, y con costos quirúrgicos reducidos [12]. Como ejemplo del buen desempeño de esta intervención se puede considerar una serie de casos del Instituto Oftalmológico de Alicante en España de pacientes que solicitaron la QTP con fines puramente estéticos (sin discapacidades visuales). En ésta se demostraron sus resultados positivos, sin disminución de la agudeza visual ni en la capacidad de refracción y sin complicaciones postquirúrgicas [6].

Así mismo, en un estudio experimental llevado a cabo por el investigador Rey Nodar con conejos de raza albina y cerdos a los que se les realizó exitosamente la QTP, se concluyó que ésta puede ser un procedimiento utilizado para la corrección de las deformidades del ojo de manera permanente [12].

En el caso de los pacientes con una estructura inestable de la superficie de la córnea, angiogénesis activa u erosiones recurrentes del epitelio, el tatuaje corneal no suele ser adecuado [10]. Por otro lado,

la mayoría de las complicaciones incluyen sensación de cuerpo extraño, decoloración de la pigmentación con el requerimiento de una segunda operación, e hiperplasia de las células del epitelio [7]. Las complicaciones se pueden dividir en intraoperatorias y postoperatorias. Las complicaciones intraoperatorias incluyen perforación, fusión de la córnea, erosiones epiteliales, fuga de colorante en el espacio conjuntival o cámara anterior y aquellas relacionadas a una mala práctica quirúrgica (errores técnicos). Mientras que las complicaciones postoperatorias, de aparición tardía, consisten en sensibilidad a la luz, tinción inconsistente de la opacidad, decoloración de los pigmentos, uveítis, edema corneal, conjuntivitis, defectos epiteliales y cualquier limitación del campo visual [7].

Los riesgos potenciales de los pigmentos cuando son seleccionados de forma inadecuada pueden incluir una reacción de hipersensibilidad, decoloración y cambios de color, subpigmentación o sobrepigmentación y, especialmente, no lograr el color deseado o que sea congruente con el del iris contralateral, lo que puede ameritar realizar un "retoque" de la pigmentación corneal. Estos efectos suelen presentarse 2 a 3 años después de realizada la QTP. La infección microbiana es poco frecuente en QTP [6,12,22].

De manera general, la incidencia de complicaciones es baja, con un predominio de aquellas leves y moderadas. En un estudio exhaustivo realizado por Alio *et al.* para evaluar las complicaciones de 234 procedimientos hechos en 204 pacientes que se sometieron a diferentes técnicas de QTP los autores demostraron que solo el 12,82% de todos los casos enfrentaron complicaciones [11,22,23].

En otro estudio de intervención prospectivo multicéntrico correspondiente a una serie de 40 casos consecutivos de QTP con técnica intraestromal o superficial asistida por láser de femtosegundo y uso de pigmentos minerales micronizados se evaluaron las complicaciones durante los primeros 6 meses después de la última operación y luego anualmente. La sensibilidad a la luz al primer mes fue la complicación más frecuente (30% de los pacientes), seguida de la

modificación de la apariencia del pigmento originalmente aplicado (7,5%), decoloración del pigmento (5%) y un caso de limitación del campo visual (2,5%). No se informaron complicaciones graves [7,22,24].

Conclusión

Las modificaciones en la apariencia física son un motivo de consulta en la actualidad. La alteración y obtención de un distinto color de ojos es un tema que hace años resultaba difícil de concebir en la práctica diaria, tanto por impedimentos operativos como por tratarse de un procedimiento del que se ponía en tela de juicio sus indicaciones. Hoy día, es una razón particularmente justificable para entrar a quirófano.

De entre las diversas intervenciones invasivas y no invasivas, a la QTP (en sus variedades de técnicas) se le reconocen sus bondades al permitir la corrección a largo plazo de deformidades funcionales y estéticas del ojo, la eliminación de la dispersión de la luz, y tratar padecimientos asociados con patologías iridianas y corneales como la fotofobia o la diplopía incapacitante; esto con una incidencia baja de complicaciones, que predominantemente son leves y moderadas. Siendo la QTP intraestromal o intralamelar asistida por femtosegundo reconocida como la técnica más precisa, rápida, segura y con menos complicaciones postoperatorias, en comparación con el abordaje superficial automatizado, o el intraestromal manual.

Por último, no se puede negar la relevancia de las futuras investigaciones médicas respecto a la QTP y la importancia que tendrá mantenerse actualizado sobre las últimas técnicas quirúrgicas surgidas en vista de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad de Guadalajara por la formación académica y social que me ha brindado, y por la cual me inclino a la realización de este trabajo. Agradezco el apoyo de Alma Paulina González Gómez y Daniel de Jesús Saucedo Carranza, quienes contribuyeron en el proceso de redacción y revisión.

Referencias

1. Latarjet M, Ruiz Liard A, Pró E. Anatomía humana/ Human Anatomy. 5a ed. [lugar desconocido]: Editorial Medica Panamericana; 2019. 1748 p
2. García Feijóo J, Pablo Júlvez LE. Manual de Oftalmología. España: Elsevier; 2012. 376 p.
3. Hohl DM, Gutiérrez MD, Catanesi CI. Biblioteca Digital | Sistema Integrado de Documentación | UNCuyo. [Internet]. El gen HERC2 y su relación con el color del iris en la población bonaerense; [consultado el 3 de junio de 2022]. Disponible en: https://bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digitales/13146/17-cienciatecnologaeinnovacin-hohl-diana-unlp.pdf
4. Campos Membrive L. Universidad Jaume I de Castelló (UJI) [Internet]. Bases genéticas del anillo peripupilar y color de ojos: aplicación en el ámbito de la genética forense; mayo de 2018 [consultado el 2 de junio de 2022]. Disponible en: <https://nportal0.urv.cat:18443/fourrepo/rest/audit/digitalobjects/DS?objectId=TFG:1619&datastreamId=Memòria&label=TFG:1619&mime=application/pdf&lang=en>
5. Amesty Morello MA. Universidad Autónoma De Madrid [Internet]. Queratopigmentación intraestromal utilizando pigmentos minerales micronizados como método de tatuaje corneal en un modelo animal; 2015 [consultado el 30 de mayo de 2022]. Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/667609/amesty_morello_maria_alejandra.pdf?sequence=1
6. Alió JL, Rodríguez AE, El Bahrawy M, Angelov A, G Z. Keratopigmentation to Change the Apparent Color of the Human Eye: A Novel Indication for Corneal Tattooing. Cornea [Internet]. Abril de 2016 [consultado el 30 de mayo de 2022];35(4):431-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000745>
7. Chao J, Reddy D, Gupta C. Intrastromal keratopigmentation for photophobia secondary to traumatic aniridia. American Journal of Ophthalmology Case Reports [Internet]. Junio de 2022 [consultado el 31 de mayo de 2022]; 26: 1-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101577>
8. Charters L. Cosmetic iris implants pose high risk of vision loss. Ophthalmology Times Europe [Internet]. Mayo de 2022 [consultado el 31 de mayo de 2022];18(04):32-3. Disponible en: https://cdn.sanity.io/files/0wv8moc6/ophtimeeurope/473b7ec92d8bfc448f2cfb18946f79831b446ca.pdf/OTE0522_Ezine_ExUK.pdf

9. Zucell, Cuan Aguilar Y, Herrera Borrego Z, Méndez Duque de Estrada A. Cirugía de catarata asistida con láser de femtosegundo. *Revista Cubana de Oftalmología* [Internet]. 2016 [consultado el 1 de julio de 2022];29(4):696-705. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcuboft/rco-2016/rco164k.pdf>
10. Žiak P, Kapitánová K, Halička J, Mojžiš P. Keratopigmentation (Corneal Tattoo) - Our First Experience. *Czech and Slovak Ophthalmology* [Internet]. 18 de marzo de 2019 [consultado el 8 de junio de 2022];74(4):140-4. Disponible en: <https://doi.org/10.31348/2018/1/3-4-2018>
11. Hasani H, Es'haghi A, Rafatnia S, Alilou S, Abolmaali M. Keratopigmentation: a comprehensive review. *Eye* [Internet]. 2 de enero de 2020 [consultado el 5 de julio de 2022];34(6):1039-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0750-2>
12. Rey Nodar S. Universidad Miguel Hernández [Internet]. Queratopigmentación: histopatología, toxicidad, reactividad biológica, estudio experimental; 3 de enero de 2014 [consultado el 8 de junio de 2022]. Disponible en: <http://dspace.umh.es/bitstream/11000/3435/1/TD%20Rey%20Nodar,%20Severino.pdf>
13. Chu TW, Yeh SI. Intrastromal Keratopigmentation with Micronized Gold. *American Journal of Ophthalmology* [Internet]. Marzo de 2022 [consultado el 15 de junio de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajjo.2022.03.012>
14. Garrido-Hermosilla AM, Ángeles-Figueroa RA, Gessa-Sorroche M. Surgical intrastromal keratopigmentation using tattoo ink. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)* [Internet]. Julio de 2014 [consultado el 25 de junio de 2022];89(7):286-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oftale.2013.04.002>
15. Moya Romero JO, Cantero Vergara MA, Gómez Cortes CA. Cirugía de catarata asistida con láser de femtosegundo. *Técnica Hospital Central Militar México. Revista Mexicana de Oftalmología* [Internet]. Marzo de 2016 [consultado el 1 de julio de 2022];90(2):49-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mexoft.2015.05.003>
16. Karslıoğlu MZ, Tas AY, Kesim C, Sahin A, Muftuoğlu O. Keratopigmentation: Is it a miracle or an adventure? *Beyoglu Eye Journal* [Internet]. 19 de febrero de 2020 [consultado el 8 de julio de 2022];5(1):32-7. Disponible en: <https://doi.org/10.14744/bej.2020.76476>
17. Al-Shymali O, Rodriguez AE, Amesty MA, Alio JL. Superficial Keratopigmentation: An Alternative Solution for Patients With Cosmetically or Functionally Impaired Eyes. *Cornea* [Internet]. Enero de 2019 [consultado el 10 de julio de 2022];38(1):54-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000001753>
18. Amesty MA, Rodriguez AE, Hernández E, De Miguel MP, Alio JL. Tolerance of Micronized Mineral Pigments for Intrastromal Keratopigmentation: A Histopathology and Immunopathology Experimental Study. *Cornea* [Internet]. Septiembre de 2016 [consultado el 12 de julio de 2022];35(9):1199-205. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000000900>
19. Alió JL, Rodriguez AE, Toffaha BT, Piñero DP, Moreno LJ. Femtosecond-assisted keratopigmentation for functional and cosmetic restoration in essential iris atrophy. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* [Internet]. Octubre de 2011 [consultado el 20 de junio de 2022];37(10):1744-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2011.08.003>
20. Calas E, Gueudry J, Muraine M. Modification majeure de la couleur des tatouages cornéens à propos de 3 cas. *Journal Français d'Ophtalmologie* [Internet]. Mayo de 2019 [consultado el 10 de julio de 2022];42(5):477-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2018.05.020>
21. Rodriguez AE, Amesty MA, El Bahrawy M, Rey S, Alio del Barrio J, Alio JL. Superficial Automated Keratopigmentation for Iris and Pupil Simulation Using Micronized Mineral Pigments and a New Puncturing Device: Experimental Study. *Cornea* [Internet]. Septiembre de 2017 [consultado el 12 de julio de 2022];36(9):1069-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000001249>
22. Amesty MA, Alio JL, Rodriguez AE. Corneal tolerance to micronised mineral pigments for keratopigmentation. *British Journal of Ophthalmology* [Internet]. Diciembre de 2014 [consultado el 8 de julio de 2022];98(12):1756-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305611>
23. D'Oria F, Alio JL, Rodriguez AE, Amesty MA, Abu-Mustafa SK. Cosmetic Keratopigmentation in Sighted Eyes: Medium - and Long-term Clinical Evaluation. *Cornea* [Internet]. 1 de marzo de 2021 [consultado el 4 de junio de 2022];40(3):327-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000002417>
24. Alio JL, Al-Shymali O, Amesty MA, Rodriguez AE. Keratopigmentation with micronised mineral pigments: complications and outcomes in a series of 234 eyes. *British Journal of Ophthalmology* [Internet]. Junio de 2018 [consultado el 5 de julio de 2022];102(6):742-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310591>

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

Biomonitoreo de la inestabilidad genómica en pacientes con diabetes mellitus

Biomonitoring of genomic instability in patients with diabetes mellitus

Cristopher Rivera-Torres¹, Verónica Ramírez-Valencia¹, Melissa Guadalupe Hernández-González¹, Steffi Verbeek¹, José Montañez-Ramos², José de Jesús Lares-Contreras¹, María Pilar Toussaint-Padilla¹

Editora: Allison Abril Cibrián-Suárez³

Revisor: Ulises Iván Pérez-Sandoval⁴

Recibido en junio 22, 2022; revisado, julio 10, 2022; aceptado, octubre 20, 2022; publicado, enero 5, 2023.

Como citar este artículo: Rivera-Torres C, Ramírez-Valencia V, Hernández-González MG, Verbeek S, Montañez-Ramos J, Lares-Contreras JJ, Toussaint-Padilla MP. Biomonitoreo de la inestabilidad genómica en pacientes con diabetes mellitus. *Ósmosis Revista Médica Estudiantil*. 2023; 1(2): 10-16.

La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es un proyecto de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de Creative Commons en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)

Keywords

Diabetes complications
Mutagenicity tests
DNA damage
Genomic instability
Micronuclei
Chromosome aberrations

Correspondencia

Cristopher Rivera-Torres
cristopher.r98@gmail.com

¹ Universidad Autónoma de Guadalajara,
Facultad de Medicina; Jalisco, México.

² Coordinación de Fisiopatología,
Universidad Autónoma de Guadalajara;
Jalisco, México.

³ Universidad de Guadalajara, Centro
Universitario de Ciencias de la Salud; Jalisco,
México.

⁴ Servicio de Endocrinología del Hospital Civil
Fray Antonio Alcalde; Guadalajara, Jalisco,
México.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) represents a global health problem with a high incidence, placing it as the most common endocrinological disease in Mexico; in addition, its complications can endanger the lives of patients, this due to the macrovascular and microvascular damages which are widely described in various literatures. The present article will address the damage that DM can cause at the genomic level, if it is capable of causing genomic instability and determine the associated cellular damage that it can represent; this through a narrative review of the literature based on the studies that use the micronuclei test, considered biomarkers that determine a chromosomal aberration and therefore a genomic instability.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica cuya fisiopatología se centra en aberraciones que afectan la secreción y funcionamiento de la insulina, hormona encargada del metabolismo de ciertos macronutrientes, en mayor medida, la glucosa. Debido a esta anomalía, el resultado es la presencia de hiperglucemia, situación que favorece la aparición de daño a

Resumen

La diabetes mellitus (DM) representa un problema de salud a nivel mundial y se sitúa como la enfermedad endocrinológica más común en México; además, sus complicaciones pueden llegar a poner en riesgo la vida de los pacientes, debido a los daños macrovasculares y microvasculares, los cuales son ampliamente descritos en diversas literaturas. En el presente artículo se abordará el daño que puede ocasionar la DM a nivel genómico, si es capaz de ocasionar una inestabilidad genómica y determinar el daño celular asociado que puede representar; esto mediante una revisión narrativa de literatura, con base en estudios que emplean la prueba de micronúcleos, considerados biomarcadores determinantes de una aberración cromosómica y, por lo tanto, una inestabilidad genómica.

Palabras clave: Complicaciones de la diabetes, Pruebas de mutagenicidad, Daños en el ADN, Inestabilidad genómica, Micronúcleos, Aberraciones cromosómicas.

órganos y tejidos tales como ojo, riñón, corazón, nervios y vasos sanguíneos [1].

Múltiples procesos patológicos son responsables del progreso de esta enfermedad, propiedad que permitió desarrollar una clasificación basada en la etiopatogenia: DM tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional. En la primera, existe una absoluta ausencia de secreción de insulina, debido a la presencia de anticuerpos autoinmunes que actúan sobre los islotes pancreáticos, afectando su correcto funcionamiento.

La DM tipo 2 se caracteriza por resistencia a la insulina y una inadecuada respuesta que pueda compensar su mal funcionamiento; sin embargo, ambos mecanismos pueden coexistir. En el caso de la DM gestacional, existe un cambio en la sensibilidad a la insulina en los tejidos maternos que propician la aparición de esta patología [1].

La hiperglucemia se manifiesta con los síntomas característicos de la DM, que son poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y visión borrosa. En un estado crónico, hay mayor susceptibilidad a ciertas infecciones. Las complicaciones agudas características, como la cetoacidosis diabética (CAD) y el coma hiperosmolar hiperglucémico son comunes [1].

A largo plazo, las complicaciones son distintas e incluyen: retinopatía con posible pérdida de la visión; nefropatía desencadenante de insuficiencia renal; neuropatía periférica con riesgo de lesiones ulcerativas en miembros inferiores, amputaciones, pie de Charcot; neuropatía autonómica con manifestaciones gastrointestinales, genitourinarias y

Material y métodos

Se realizó un estudio de revisión narrativa de literatura con el objetivo de demostrar la eficacia de la prueba de micronúcleos como biomarcador de inestabilidad genómica y la prevalencia de estos en la diabetes mellitus.

Se elaboró mediante una búsqueda electrónica de artículos científicos en las plataformas ELSEVIER, *PubMed*, *Medline*, Scielo y *Google Scholar*. La búsqueda inicial arrojó un total de 84 artículos, de los cuales, se incluyeron 20 en la presente revisión. Las palabras claves buscadas en los idiomas inglés y español fueron: "genotoxicidad", "atipias nucleares", "micronúcleos", "linfocitos", "células exfoliadas de mucosa oral", "aberración cromosomal", "daño al DNA", "citotoxicidad".

Los artículos seleccionados se evaluaron conforme el método CASPe y se utilizaron únicamente ensayos clínicos que compararan la frecuencia de micronúcleos y otros daños del ADN. Los criterios de inclusión fueron: publicaciones en inglés y/o español, entre los años 2004 a 2022 y estudios que incluyeran descripción de la metodología y/o protocolo del ensayo de micronúcleos.

cardiovasculares, y disfunción sexual. Además de esto se ha visto que los pacientes con DM tienen una incidencia elevada de comorbilidades como aterosclerosis, enfermedad arterial periférica y accidentes cerebrovasculares [1].

Epidemiología

A nivel mundial, aproximadamente 200 millones de personas padecen DM tipo 2 y, en el 2018, la Asociación Americana de la Diabetes estimó que su prevalencia aumentará a más de 300 millones en los próximos 20 años. Se cree que para el año 2030

habrá una duplicación de la cifra debido a un incremento en la urbanización y el envejecimiento en la población [2].

Diabetes mellitus y genotoxicidad

Se ha visto que la DM2 se asocia a daño al ADN, lo que aumenta la susceptibilidad a mutágenos y disminuye la eficacia de la reparación del mismo. Este mecanismo puede provocar inestabilidad genómica y propiciar el desarrollo de cáncer, sin embargo, el proceso por el cual se afecta no está claro aún [3].

Entre los estudios evaluados, se encontró que un gran porcentaje de pacientes presentaba procesos patológicos como una secreción deficiente de insulina y resistencia a la misma. Además, se ha determinado que hay ciertos factores genéticos involucrados en aberraciones nucleares, asociados con la presencia de inflamación, estrés metabólico y radicales libres de oxígeno [4].

La producción acelerada de radicales libres (RL) causa daño oxidativo a nivel genético, generando ruptura de cadenas de ADN y formación de micronúcleos; asimismo, se cree que este tipo de daño podría tener efectos teratogénicos y cancerígenos en niños prematuros nacidos de madres con patologías relacionadas con el estrés oxidativo, como DM, hipertensión arterial, etc. [5].

Micronúcleos

Los micronúcleos (MN) (figura 1) son un excelente método de monitoreo de daño genético; se utilizan como biomarcadores para la identificación de inestabilidad genómica, lo que permite una detección temprana de neoplasias. Su formación sucede durante la mitosis, en la transición de metafase a anafase, debido al daño en el huso mitótico, provocando la presencia de cromosomas completos rezagados (efecto aneuploidógeno), o fragmentos de cromosomas sin centrómeros (daño clastogénico) [6,7].

La prueba de MN se realiza mediante la obtención de sangre periférica, con la cual se analizan eritrocitos, linfocitos y células epiteliales o cualquier tejido donde haya una replicación celular [7].

Biomarcadores de efecto

Existen diferentes tipos de biomarcadores genéticos; algunos miden efectos genotóxicos y reflejan mutaciones y/o cambios permanentes a nivel celular; otros evalúan el daño antiguo, originado en capas basales del mismo epitelio. De esta manera, los biomarcadores juegan un papel importante en la determinación del daño acumulado, sobre todo el daño cromosómico, ya sea estructural o numérico, y los cambios a nivel subcelular [7].

Tipos de aberración

Se consideran dos tipos de desprendimiento que con mayor frecuencia se ven implicados en la micronucleogénesis: el primer tipo es por pérdida o ganancia de cromosomas completos (aneuploidía o tipo aneuploidogénico), lo cual causa rotura total secundaria al bloqueo de los microtúbulos. El otro, es por roturas de cromátidas (tipo clastogénico) que causa una rotura parcial del cromosoma por la inestabilidad de la unión de las bases [8].

Prueba de micronúcleos

Esta prueba de genotoxicidad, la cual se aplica tanto *in vitro* como *in vivo*, tiene como función principal la evaluación de los efectos mutagénicos de los contaminantes. Como ya se mencionó, se aplica fácilmente en diferentes tipos de tejidos y células, y actualmente se aplica de forma rutinaria para medir la rotura o pérdida de cromosomas, la reparación alterada del ADN, la no disyunción, la necrosis, la apoptosis y la citostasis. Por su fácil aplicación se considera que esta prueba tiene ventajas sobre otros métodos citogenéticos [8,9].

Resultados

Se incluyeron un total de 1,085 pacientes de diversos estudios publicados, los cuales presentan patologías como DM tipo 1 y 2, diabetes gestacional, neuropatía diabética y otras complicaciones asociadas (tabla 1). Los resultados, con base en los artículos revisados, se correlacionan entre sí, concluyendo en su mayoría que los pacientes con DM presentan daño a nivel genético, que resulta en una inestabilidad

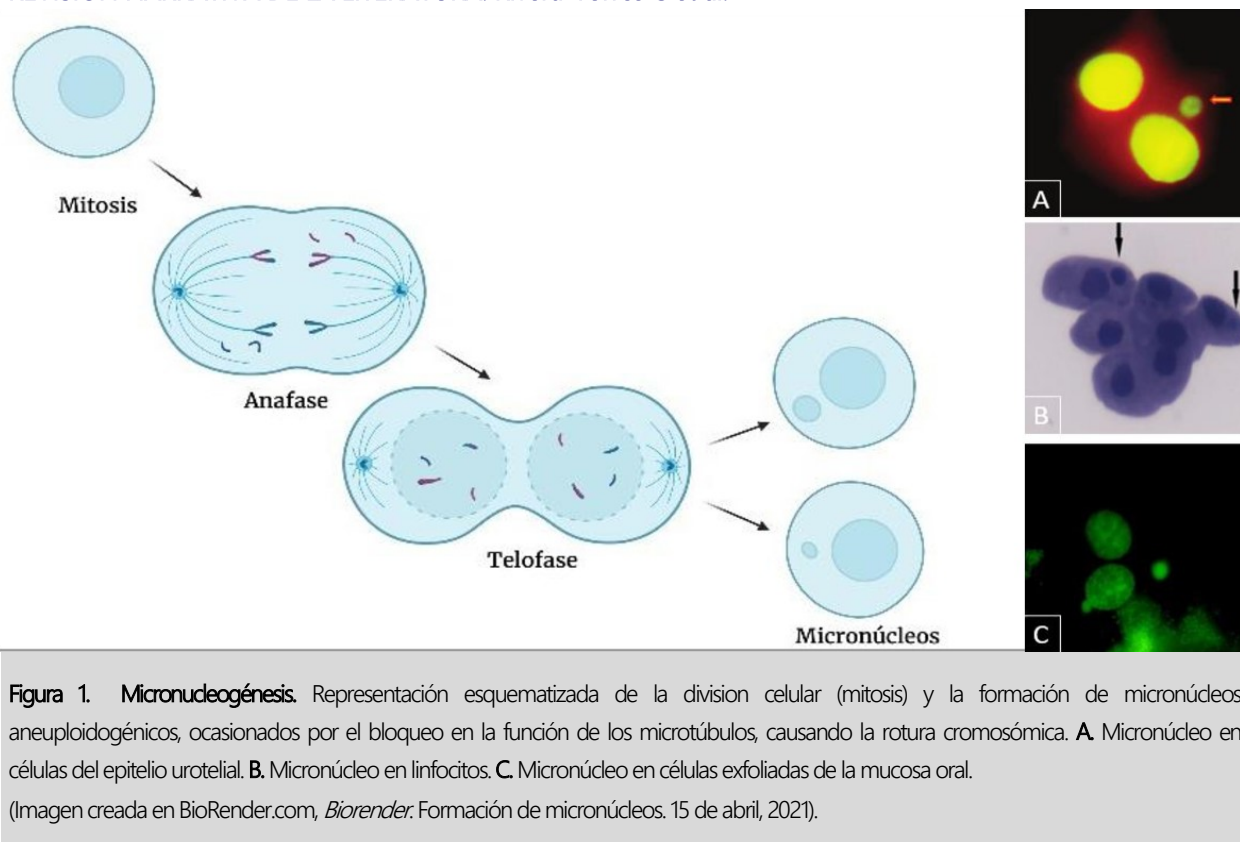


Figura 1. Micronucleogénesis. Representación esquematizada de la división celular (mitosis) y la formación de micronúcleos aneuploidogénicos, ocasionados por el bloqueo en la función de los microtúbulos, causando la rotura cromosómica. **A.** Micronúcleo en células del epitelio urotelial. **B.** Micronúcleo en linfocitos. **C.** Micronúcleo en células exfoliadas de la mucosa oral. (Imagen creada en BioRender.com, *Biorender*: Formación de micronúcleos. 15 de abril, 2021).

genómica. Esto se comprueba con el aumento en la frecuencia de micronúcleos, en comparación con los pacientes sanos.

Así mismo, cabe reconocer que, en el caso de la DM, existe una mejor predicción de errores cromosómicos mediante la evaluación de micronúcleos en sangre periférica (linfocitos), no obstante, se puede realizar en cualquier tejido con actividad mitótica.

Discusión

Los micronúcleos se han relacionado durante mucho tiempo con la inestabilidad cromosómica, los reordenamientos del genoma y la mutagénesis. Se encuentran con frecuencia en cánceres y diversas patologías, en las cuales el estrés oxidativo, los radicales libres, la inflamación y los factores genéticos se ven implicados.

La integridad que compromete la envoltura micronuclear retrasa o interrumpe la replicación, inhibe la reparación y expone el ADN directamente al citoplasma, por lo que los micronúcleos juegan un papel central en la formación de tumores, siendo el ADN micronuclear una fuente importante de reordenamientos genómicos complejos.

Además de los micronúcleos, podemos encontrar una serie de procesos que también contribuyen en el daño al ADN celular de manera más precoz, los cuales se denominan atipias nucleares. Las más frecuentes son la cariorrexis (CR), cromatina condensada (CC), cariólisis (CL), núcleo lobulado (NL) y binucleación (BN).

Las atipias nucleares se pueden englobar en grupos de acuerdo el tipo de daño nuclear que representan, entre los cuales se encuentran: marcadores de daño al ADN (MN y NL), defectos en la citocinesis (BN), evidencia de muerte celular (CC, CR, BN, y CL), indicadores de diferentes etapas de necrosis, (PN, CC, CR, CL), e identificador de respuesta al daño celular (BN y CC) [17].

Shaik *et al.* realizaron un estudio de casos y controles donde exponen una fuerte asociación entre el tratamiento a largo plazo con esquema dual a base pioglitazona-glimepirida y un aumento en la frecuencia de MN en pacientes con DM; esta relación la atribuyen a que ambos medicamentos tienen la capacidad de estimular la producción de radicales libres, lo que conlleva a lesión celular y daño al ADN, conduciendo finalmente a la producción de micronúcleos [11].

Del mismo modo, se demostró que la terapia con los hipoglucemiantes orales glimepirida y metformina, tanto en su uso individual como en conjunto, presentan un incremento en las aberraciones genómicas. Los resultados de Harishankar *et al.* arrojaron que la frecuencia de MN con el uso de glimepirida fue de 17.52 ± 3.28 ; con metformina, de 23.02 ± 4.44 , y con el dual, de 24.98 ± 2.87 . demostrando que la metformina tiene un mayor efecto genotóxico [13].

En otro estudio de casos y controles publicado por Mahdiah *et al.* se comprueba que la DM, por sí misma, es un estado que favorece el aumento de MN y que, a mayor tiempo de evolución de la patología, mayor es la inestabilidad genómica. De igual manera, un importante aumento en la frecuencia de MN es observado en los grupos con nefropatía, mas no se encuentra una relación con la temporalidad o severidad de la misma, sino que el origen que une ambos procesos, tanto la

ESTUDIO	CÉLULAS EVALUADAS	GRUPOS/ POBLACIÓN	FRECUENCIA DE MN
Martínez <i>et al.</i> (3)	Sangre periférica, Linfocitos	DM2 (n=15) CTRL (n=10) Total (n=25)	6.53 ± 2.03 3.10 ± 1.79
Colchado <i>et al.</i> (10)	Células exfoliadas de mucosa oral	DM2 (n=50) CTRL (n=24) Total (n= 74)	$7,5200 \pm 0,71385$ $1,3750 \pm 0,87539$
Shaik <i>et al.</i> (11)	Células exfoliadas de mucosa oral	DM2 (n=127) CTRL (n=140) Total (n=267)	8.63 ± 2.23 2.93 ± 1.4
Salimi <i>et al.</i> (12)	Sangre periférica, Linfocitos	DM2 (n=50) DM2 + ND (n=50) ND sin síntomas de hiperglucemia (n=50) CTRL (n=50) Total (n=200)	36.08 ± 8.03 43.7 ± 6.6 42.18 ± 5.51 24.76 ± 3.30
Harishankar <i>et al.</i> (13)	Células exfoliadas uroteliales	DM2 (n=147) CTRL (n=52) Total (n=204)	24.98 ± 2.87 5.02 ± 1.01
Binici <i>et al.</i> (14)	Sangre periférica, Linfocitos	DM2 (n=50) CTRL (n=80) Total (n=180)	3.45 ± 1.01 1.79 ± 0.67
Shettigar <i>et al.</i> (15)	Sangre periférica, Linfocitos	DM2 (n=25) CTRL (n=24) Total (n=49)	11.3 ± 3.5 9.3 ± 3.1
Pappuswamy <i>et al.</i> (16)	Sangre periférica, Linfocitos	DM2 (n=45) CTRL (n=45)	13.28 ± 8.63 4.12 ± 8.89

Tabla 1. Representación de los resultados obtenidos con base en la revisión bibliografía del aumento de micronúcleos en pacientes con diabetes mellitus, observados en diversos tejidos. MN, micronúcleos; DM2, diabetes mellitus tipo 2; CTRL, grupo control; ND, neuropatía diabética.

Evidencia elaborada por los autores.

producción de MN como la aparición de la nefropatía, se encuentra íntimamente ligado al estrés oxidativo [12].

Toljic *et al.* además de evaluar la frecuencia de MN en pacientes con DM tipo 1 y 2, añade un grupo del que poco se ha investigado respecto a este tema, el cual es la población con DM gestacional. Se tomaron muestras a mujeres embarazadas entre las 24-26 semanas de gestación (SDG) y sus resultados arrojaron un aumento notorio en la frecuencia de MN (12.76 ± 6.31) comparadas con su grupo control (6.32 ± 3.37) [18].

Con base en los resultados obtenidos, se confirma que en la DM gestacional existe un daño cromosómico, lo cual es relevante y de gran interés, ya que nos abre la puerta a pensar en la posibilidad e investigar si los productos de las madres con DM gestacional también pudieran presentar algún tipo de inestabilidad genómica o aberración nuclear desde el nacimiento.

Los resultados obtenidos en el presente estudio nos comprueban que en la DM tipo 1, 2 y gestacional, se desarrolla un daño a nivel genético, así como inestabilidad genómica, lo cual se debe tener en cuenta, ya que estas alteraciones mutagénicas pueden conllevar hasta un proceso neoplásico maligno.

Conclusión

Durante esta revisión se comprobó la utilidad de la prueba de micronúcleos como un biomarcador eficaz en la detección de inestabilidad genómica. La importancia del adecuado control de la DM no sólo recae en la prevención de complicaciones micro y macrovasculares, sino también en la de evitar el aumento de la frecuencia de aberraciones cromosómicas.

Asimismo, esta investigación sirve de parteaguas para que, en investigaciones posteriores, se profundice más en criterios de elección de terapias empleadas en el control de la DM, para evitar potenciar el efecto genotóxico en estos pacientes.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés con respecto al presente trabajo.

Referencias

1. American Diabetes Association; Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1 January 2004; 27 (suppl_1): s5–s10. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2007.S5>
2. Wild S et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004, 27:1047-1053
3. Martínez-Pérez, L. M., Cerda-Flores, R. M., Gallegos-Cabriales, E. C., Dávila-Rodríguez, M. I., Ibarra-Costilla, E., & Cortés-Gutiérrez, E. I. (2007). Frequency of micronuclei in Mexicans with type 2 diabetes mellitus. *Prague Med. Rep.*, 108(3), 248-255.
4. American Diabetes Association, January 2020 Volume 43, Supplement 1. Standards of Medical Care in Diabetes. online at care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1.
5. Zúñiga-González, G. M., Batista-González, C. M., Gómez-Meda, B. C., Ramos-Ibarra, M. L., Zamora-Perez, A. L., Muñoz-Magallanes, T., ... & Gallegos-Arreola, M. P. (2007). Micronuclei in diabetes: folate supplementation diminishes micronuclei in diabetic patients but not in an animal model. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 634(1-2), 126-134. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2007.06.006>
6. handirasekar R, Murugan K, Muralisankar T, Uthayakumar V, Jayakumar R, Mohan K, et al. Genotoxic effects of tobacco use in residents of hilly areas and foot hills of Western Ghats, Southern India. *Sci Rep.* 2019;9(1):14898.
7. Torres-Bugarín, O., & Ramos-Ibarra, M. L. Utilidad de la prueba de micronúcleos y anomalías nucleares en células exfoliadas de mucosa oral en la evaluación de daño genotóxico y citotóxico. *Int J Morphol (Internet)*. 2013 (Ene 2021); 31(2): 650-657. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022013000200050>.
8. Souza DVD, Claudio SR, Da Silva CLF, Marangoni KP, Peres RC, Ribeiro DA. Genomic instability in peripheral blood and buccal mucosal cells of marijuana smokers: The impact of tobacco smoke. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(5):1235–9.
9. Carhuavilca, J. R. C. (2022). Prueba de micronúcleos en células bucales. Una revisión.

- Odontología Activa Revista Científica, 7(1), 37-44. DOI: <https://doi.org/10.31984/oactiva.v7i1.728>
10. Colchado Carhuavilca, J. R. (2019). Niveles de genotoxicidad en células de la mucosa bucal en correlación con la hiperglicemia aguda e hiperglicemia crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
 11. Shaik, N. A., Shaik, J. P., Ali, S., Imran, A., & Rao, D. K. (2010). Increased frequency of micronuclei in diabetes mellitus patients using pioglitazone and glimepiride in combination. *Food and chemical toxicology*, 48(12), 3432-3435. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.09.016>
 12. Mahdieh Salimi, Behrouz Broumand, Hossein Mozdarani, Association of elevated frequency of micronuclei in peripheral blood lymphocytes of type 2 diabetes patients with nephropathy complications, *Mutagenesis*, Volume 31, Issue 6, November 2016, Pages 627–633, <https://doi.org/10.1093/mutage/gew029>
 13. Harishankar MK, Logeshwaran S, Sujeevan S, et al. Genotoxicity evaluation of metformin and glimepiride by micronucleus assay in exfoliated urothelial cells of type 2 diabetes mellitus patients. *Food Chem Toxicol*. 2015;83:146–150. doi: 10.1016/j.fct.2015.06.013
 14. Binici, D. N., Karaman, A., Coşkun, M., Oğlu, A. U., & Uçar, F. (2013). Genomic damage in patients with type-2 diabetes mellitus. *Genet Couns*, 24(2), 149-156.
 15. Shettigar SK, Shailaja C, Kulkarni RK. Elevated micronuclei frequency in type 2 diabetes with high glycosylated hemoglobin. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;95(2):246–250. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.025>
 16. Pappuswamy, M., Rajesh, N., & Philip, A. M. (2020). Analysis of chromosomal aberrations and micronuclei in type 2 diabetes mellitus patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Biology*, 5 (1), 15-18. DOI 10.31557/APJCB.2020.5.1.15-18
 17. Quintero Ojeda, J. E., Aguilar-Medina, M., Olimón-Andalón, V., García Jau, R. A., Ayala Ham, A., Romero Quintana, J. G., ... & Ramos-Payán, R. (2018). Increased micronuclei frequency in oral and lingual epithelium of treated diabetes mellitus patients. *BioMed Research International*, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4898153>
 18. Toljic, M., Egic, A., Munjas, J., Karadzov Orlic, N., Milovanovic, Z., Radenkovic, A. Joksic, I. (2017). Increased oxidative stress and cytokines-block micronucleus cytome assay parameters in pregnant women with gestational diabetes mellitus and gestational arterial hypertension. *Reproductive Toxicology*, 71, 55–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.04.002>
 19. Podrimaj-Bytyqi, A., Borovečki, A., Selimi, Q., Manxhuka-Kerliu, S., Gashi, G., & Elezaj, I. R. The frequencies of micronuclei, nucleoplasmic bridges and nuclear buds as biomarkers of genomic instability in patients with urothelial cell carcinoma. *Revista Scientific Reports (Internet)* 2018, (Enero 2021);8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35903-5>.
 20. Zeegers, D., Venkatesan, S., Koh, S. W., Low, G. K., Srivastava, P., Sundaram, N., Sethu, S., Banerjee, B., Jayapal, M., Belyakov, O., Baskar, R., Balajee, A. S., & Hande, M. P. Biomarkers of Ionizing Radiation Exposure: A Multiparametric Approach. *Genome integrity*, *Revista Genome Integrity (Internet)*. 2017 (Enero 2021);8(6). Disponible en: <https://doi.org/10.4103/2041-9414.198911>.