

La enseñanza de la farmacología en las escuelas de medicina. Situación actual y perspectivas

Rodolfo Rodríguez-Carranza, Horacio Vidrio y Efraín Campos-Sepúlveda

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 16 de abril de 2008

Aceptado: 06 de junio de 2008

RESUMEN

La farmacología es una ciencia básica que estudia las interacciones entre los fármacos y la materia viva. En las escuelas de medicina se imparte en el segundo año y su estudio se centra en los fundamentos de la disciplina y en los fármacos útiles en el tratamiento de las enfermedades del hombre. Se asume que este conocimiento farmacológico se repasa y expande en los cursos clínicos y que los estudiantes están preparados para prescribir fármacos apropiadamente cuando se gradúan. Sin embargo, desde hace varios años se sabe que la educación farmacológica es insuficiente y que la prescripción irracional de medicamentos es muy frecuente. La sobrecarga de información y la proliferación de nuevos medicamentos son dos factores que contribuyen a este problema. Para enfrentar esta situación se ha recomendado la elaboración de programas básicos de farmacología y una lista de fármacos prototipo. Con base en nuestra experiencia docente identificamos el contenido de lo que debe constituir un programa básico de farmacología, y publicamos una guía para orientar el estudio de la disciplina. Ambos documentos permiten a los estudiantes apreciar qué necesitan aprender del conocimiento farmacológico y los fármacos que deben manejar; el total de ellos se limita a 168. Nuestro programa representa el primer esfuerzo para medicalizar la enseñanza de la farmacología en las escuelas de medicina; esperamos que la mayoría de ellas lo consideren, ya que se puede aplicar a todas las modalidades curriculares vigentes.

Palabras clave:

Farmacología, enseñanza, escuelas de medicina, programa básico

SUMMARY

Pharmacology is a core course in all medical school curricula. In most medical schools, pharmacology is taught during the second year and teaching covers both basic aspects and useful drugs for the treatment of human diseases. It is assumed that relevant pharmacologic knowledge is revisited during the clinical clerkships and that students are adequately trained to prescribe drugs upon graduation. However, for many years it has been noted that pharmacological training is sometimes insufficient and that inadequate and irrational prescription of drugs is a very common problem in clinical settings. Information overload and proliferation of new drugs have been recognized as two of the major contributing factors. To address this issue, many authors have recommended the development of a core curricula in pharmacology which all students would have to complete coupled with a restricted list of drugs. Based on our own teaching experience we have identified what should constitute the core content of pharmacology courses in medical schools and written a study guide for this discipline. Both documents provide an organizational framework to help second year medical students ascertain what part of the vast knowledge in pharmacology they need to learn. The number of drugs that students have to manage is limited to 168. Our program constitutes the first effort to medicalize the teaching of pharmacology in medical schools. We expect that most medical school will follow our guidelines as our program is applicable to all curricula modalities.

Key words:

Pharmacology teaching, medical schools, core curricula

Introducción

La farmacología es una disciplina muy amplia y compleja; como ciencia básica, su objetivo es el estudio de las interacciones entre las sustancias químicas y la materia viva. Así definida, es una ciencia fundamental, en continuo crecimiento, cuyos intereses son afines y se enlazan con otras disciplinas básicas. Como ciencia aplicada busca que los conocimientos y principios derivados de esos estudios coadyuven a la solución de problemas específicos, entre

ellos los propios de la medicina. En el campo médico, el conocimiento farmacológico requerido se enfoca a las sustancias químicas cuyos efectos biológicos son útiles en el tratamiento de las enfermedades que aquejan al ser humano, y en aquellos productos que le son nocivos.¹ La farmacología está presente en todos los planes de estudio de las escuelas de medicina² y su enseñanza se centra en el estudio de esas sustancias químicas y en los principios farmacológicos que fundamentan el buen uso de los medicamentos en la práctica clínica.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Rodolfo Rodríguez-Carranza. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, 04510 México D.F., México. Tel.: (55) 5623 2162. Fax: (55) 5616 1489. Correo electrónico: rodcar@servidor.unam.mx

El contenido de los programas de farmacología en las escuelas de medicina ha evolucionado conforme el desarrollo de la disciplina. Así, de los primeros cursos (materia médica) que estuvieron orientados al estudio de los fármacos de origen vegetal y animal,³ en los cuales el mayor énfasis en las bondades terapéuticas de esos productos eliminaba el interés por el estudio de su mecanismo de acción,⁴ se pasó progresivamente a esta época en donde los programas de enseñanza, guiados por los contenidos de los libros clásicos, dan cada vez más importancia al estudio de receptores, vías y mecanismos de transducción de señales, y buscan incorporar todos los avances del conocimiento farmacológico con el afán de mantenerlos actualizados.

La enseñanza de la farmacología en las escuelas de medicina

Los cursos de farmacología en las escuelas de medicina se imparten usualmente en el primero o segundo años de la licenciatura.^{2,5} En general, los programas cubren con detalle los conocimientos y principios farmacocinéticos y farmacodinámicos fundamentales y se refieren enseguida a la clásica farmacología del sistema nervioso autónomo; después describen los fármacos según el sitio de acción principal (cardiovascular, renal, respiratorio, endocrino, sistema nervioso), y suelen terminar con los agentes requeridos en las enfermedades infecciosas.^{2,3} Enlistan un número variable, usualmente muy alto, de fármacos y requieren revisar su mecanismo de acción, farmacocinética, indicaciones clínicas, contraindicaciones, efectos adversos e interacciones farmacológicas. Se asume que todo este conocimiento farmacológico se repasa y profundiza durante los cursos clínicos y que los graduados están preparados para seleccionar y prescribir medicamentos de manera fundamentada.

Sin embargo, desde hace más de tres lustros se aprecia que el proceso educativo relacionado con la farmacología y la terapéutica es insuficiente.³ El nivel del conocimiento farmacológico, expresado a través de los exámenes formales es bajo,⁶⁻⁸ y se tiene evidencia de que la prescripción irracional de medicamentos es un problema en extremo frecuente en la práctica clínica.⁹⁻¹⁴ Se trata de un problema global que se presenta en los países en desarrollo y en los desarrollados. El mal uso de medicamentos en la práctica clínica se expresa como administración injustificada de varios principios activos, prescripción de medicamentos que no guardan relación con el diagnóstico, tendencia a prescribir fármacos de moda, el uso inapropiado de diversos tipos de fármacos, y la presencia de reacciones adversas evitables.^{8,10,11} Aun cuando este problema puede tener varios orígenes, esencialmente revela la dificultad que entraña el enlace razonado entre el conocimiento farmacológico, el saber clínico y las prácticas de prescripción.

La insuficiente capacitación farmacológica de los estudiantes de medicina parece depender de diversos factores, entre ellos:

El volumen de información. En las últimas seis décadas la información farmacológica ha crecido en forma desmesu-

rada y nada sugiere que haya un límite a esta expansión. En el campo educativo baste comparar el contenido y la extensión de las primeras con las últimas ediciones de los libros tradicionales como el Goodman y Gilman, para apreciar la extensión y complejidad del conocimiento farmacológico actual; lo mismo ocurre en otros campos del conocimiento. Por ello se considera que el crecimiento exponencial del conocimiento médico es un factor que debe ser cuidadosamente ponderado en la educación médica; la vastedad del conocimiento y la brevedad de los cursos es el factor que más contribuye a la insuficiente preparación farmacológica en las escuelas de medicina.^{15,16}

Arsenal terapéutico. A partir de la década de 1960 se incrementó progresivamente el número de medicamentos y para 1998 ya se tenían disponibles en el mundo más de 8000 principios activos, incluidas las mezclas para uso clínico,³ a los cuales debe agregarse las nuevas moléculas más recientemente aprobadas.¹⁷ Es claro que con cada medicamento que se introduce al mercado surge nueva información y muchas incógnitas (por ejemplo, interacciones farmacológicas) y que conforme crece el armamentario farmacológico se hace cada vez más difícil o imposible, instruir a los estudiantes sobre cada fármaco individual, de manera que asimilen las características que determinan su eficacia y seguridad.⁸

Orientación de los programas de farmacología. Siguiendo los dictámenes de los libros tradicionales, los programas de farmacología refieren temas y detalles propios de la disciplina, pero de escasa relevancia para el estudiante de segundo año de la licenciatura.¹⁸ En general, su contenido no tiene una orientación clínica clara.¹⁹

Ubicación de la asignatura de farmacología en los planes de estudio. En la mayor parte de las escuelas de medicina la cátedra de farmacología se imparte a alumnos que no han tenido acceso al conocimiento fisiopatológico y no están familiarizados con el lenguaje ni con los problemas clínicos. Así, en una fracción importante del curso, los estudiantes tienen que conocer los hechos y conceptos que justifican el uso de medicamentos en enfermedades cuya fisiopatología desconocen, por lo que es difícil que entiendan cabalmente esos fundamentos. En estas circunstancias, el aprendizaje se reduce a un ejercicio memorístico, consistente en aprender el mayor número posible de nombres de fármacos, acciones y usos que, posteriormente, se olvidan con extrema facilidad.

Libros cuyo contenido está orientado a la disciplina no al estudiante de medicina. La influencia de los textos clásicos de farmacología^{1,17} sobre la estructura y orientación de la educación médica es notable. En ellos se revisa la farmacología como ciencia básica, no como una disciplina que forma parte de un currículo médico,¹⁶ y la perspectiva clínica del conocimiento farmacológico se desvanece entre tanta información. Esto no debe sorprender, un buen número de sus autores cultivan la disciplina pero no la medicina. En este campo, y en otras ciencias básicas, es sorprendente la ausencia de libros dedicados específicamente al estudiante de medicina.

Predominio de profesores no egresados de medicina. Estos profesores, en muchos casos investigadores notables, tienden a enseñar la farmacología más como una ciencia que con una perspectiva médica.^{16,20-22} En los últimos

años se ha acrecentado el foso que separa al investigador de la enseñanza y los temas que más apasionan a los científicos no suelen ser los de mayor importancia en la educación médica.²³ Este fenómeno, que se reproduce en todas las escuelas de medicina, merece ser revisado para que el acto docente de estos profesores se ajuste a los objetivos establecidos de la enseñanza de la medicina.

Sistemas de evaluación que no orientan el aprendizaje. La extensión y complejidad de los programas académicos favorece la elaboración de exámenes cuyos reactivos exploran más el detalle del conocimiento, que el dominio de los fundamentos y principios farmacológicos que tienen significado clínico y vigencia temporal larga. Esto también ocurre porque los planes y programas de estudio no expresan claramente los objetivos educacionales ni refieren con precisión lo que los estudiantes deben aprender.^{24,25}

Respuestas al reto de la enseñanza de la farmacología en las escuelas de medicina

Las respuestas al reto contemporáneo de la educación farmacológica en las escuelas de medicina han sido, en general, poco afortunadas. Veamos a continuación tres de las más frecuentes, indicando las acciones específicas a las que han conducido.

Actualización de los programas de farmacología. Forzados por la generación de nuevos conocimientos y medicamentos, los docentes se dedican periódicamente a la tarea de actualizar el contenido los programas académicos y, en consecuencia, a elaborar documentos cada vez más extensos y complejos y, al mismo tiempo, cada vez más alejados de los objetivos básicos de nuestra asignatura en la educación médica a nivel de licenciatura.²¹ Ante ese tipo de programas, el docente tiene la obligación de transmitir en poco tiempo un gran caudal de información; hecho que lo conduce a poner más atención en el relato de esa información que en los aspectos formativos inherentes a una educación universitaria. En esas circunstancias se entiende que el alumno debe simplemente aceptar esa información, sin analizar los fundamentos ni cuestionar los procesos que condujeron a ese conjunto de conocimientos; tiene que aceptar en bloque un cuerpo de conocimientos para poder aplicarlo con éxito en los exámenes de la asignatura, de grado y de ingreso a los estudios de especialización.

Integración. Una forma frecuente de enfrentar el reto actual de la enseñanza de la farmacología en las escuelas de medicina ha sido su integración con otras disciplinas. Tomando las ideas de algunos métodos de enseñanza (aprendizaje basado en problemas, ABP) se postula que la farmacología se aprende mejor en el contexto de los problemas clínicos.²⁶ En el caso del ABP el denominador común es el uso de casos clínicos como punto de partida. Esto implica que no se imparten los temas farmacológicos de manera tradicional y que, en lugar de ello, los estudiantes empiezan con un problema clínico específico (por ejemplo, un paciente con hipertensión arterial) y con base en ese caso exploran la variedad de fármacos que pueden ser usados para el

diagnóstico y tratamiento del padecimiento en cuestión.²⁷⁻³¹ Bajo este esquema, la farmacología como asignatura ha desaparecido de los planes de estudio de numerosas escuelas de medicina.^{29,32} Lo mismo ocurre con otras disciplinas básicas. Si exceptuamos la opinión de los promotores más entusiastas de esos métodos educativos,³³ los resultados han sido desalentadores;³⁴⁻³⁷ no se mejora el aprendizaje de las disciplinas básicas y se debilita sustancialmente la formación científica del estudiante.³⁸ Por ello, ahora se recurre a los programas "híbridos",^{31,39-42} en los cuales una porción del curso se imparte de manera tradicional y la otra con el método ABP.

Programa básico de farmacología. En contraste con esas medidas, otras iniciativas han entendido el problema actual de la enseñanza de la farmacología y han propuesto cambios encaminados al fortalecimiento del proceso educativo. Así, desde 1984 se propuso que para evitar la sobrecarga de información en la enseñanza de la farmacología era necesario reducir el número de medicamentos que los alumnos deben revisar a lo largo del curso.⁴³ Se propuso una lista de 200 fármacos y existe una publicación previa donde se propone una lista de solo 50.⁴⁴ Se postula que la reducción en el número de fármacos revisados en los cursos de farmacología permite tener más tiempo para discutir los conceptos y fundamentos de la disciplina y proyectar su enlace con el saber clínico.⁴⁵

Con la misma intención surgió la idea de un programa básico de farmacología para estudiantes de medicina,^{8,46-50,54} ello implica la selección del conocimiento farmacológico útil a estos estudiantes,⁴⁹ conocimiento que debe ser congruente con los objetivos del plan de estudios, con el perfil de egreso y con las competencias académicas requeridas en un egresado de medicina. En 2002 se propuso el primer programa básico de farmacología para los estudiantes de medicina.⁵⁰ En este caso, para definir la lista de fármacos que deben conocer los estudiantes de las escuelas de medicina de Europa, los autores utilizaron el concepto de medicamentos esenciales propuesto por la Organización Mundial de la Salud. Bajo ese criterio formaron dos listas de fármacos, la primera refiere los nombres de aquellos que los estudiantes de medicina deben conocer con detalle, incluyendo su mecanismo de acción, sus indicaciones clínicas principales, sus reacciones adversas y sus interacciones farmacológicas; el número total de fármacos considerados en esta categoría fue de 143. La segunda lista, más corta, refiere 47 fármacos sobre los cuales los estudiantes deben tener alguna información de carácter general. Estos 190 fármacos fueron ordenados, según su uso clínico, en 41 grupos diferentes (antianginosos, antiepilépticos, antidiabéticos, etcétera). Cabe hacer notar que esos autores, salvo algunas excepciones, evitaron la inclusión de combinaciones de medicamentos y que, en varios casos, consideraron más la clase farmacológica (ejemplo, bloqueadores betaadrenérgicos) que los nombres de los genéricos que forman parte de ella.

En 2003, la Sociedad Británica de Farmacología, con el propósito de fortalecer la capacitación farmacológica de los estudiantes de medicina, propuso a las escuelas de medicina crear una lista de 80 a 100 fármacos básicos, lista que

debería constituirse en el formulario de los estudiantes; al mismo tiempo precisaron el cuerpo de conocimientos requerido, el nivel de comprensión, y las habilidades y actitudes relacionadas con el buen uso de los fármacos en la práctica clínica.⁵

Hacia un programa básico de farmacología para las escuelas de medicina en México

Considerando los retos que confronta la enseñanza de la farmacología y la tendencia actual hacia la selección de los contenidos programáticos de nuestra disciplina, y como parte de las acciones requeridas para elaborar un texto de farmacología (*Guía de farmacología y terapéutica*), diseñamos un programa básico que pretende centrar el proceso enseñanza-aprendizaje de la farmacología en las escuelas de medicina.²⁵ Dicho programa (Cuadro I) es producto de nuestra larga experiencia como docentes, que en los tres casos ahora se extiende a más de 30 años, y como farmacólogos profesionales (en conjunto más de 200 publicaciones en revistas especializadas); también se deriva de los conocimientos adquiridos durante nuestra participación en exámenes de grado de licenciatura, en la conducción de investigaciones educativas y en la elaboración de textos sobre farmacología.⁵¹⁻⁵⁶ Experiencia que nos permite tener una perspectiva poco común en cuanto al citado proceso y sobre los caminos que pueden fortalecer la capacitación farmacológica de los alumnos de medicina.

En una primera fase, el diseño del programa considero cuatro preguntas básicas: ¿cuáles temas incluir?, ¿cuáles eliminar?, ¿qué del tema?, ¿para que?; en cada caso considerando los objetivos educativos y el perfil de egreso de la licenciatura de medicina. En la segunda etapa procedimos a elaborar una lista de los fármacos más seguros y eficaces, agrupándolos según su uso clínico (hipertensión arterial, diabetes mellitus, epilepsia, etcétera). En esta etapa consideramos que la selección final de los integrantes de cada uno de los grupos farmacológicos establecidos se podría hacer de diferentes maneras: históricamente importantes, de introducción reciente, y prototipos farmacológicos (como lo hacen la mayoría de los libros tradicionales de farmacología). Pensamos que ninguna de esas opciones es pertinente para un programa básico; por ello se dio prioridad a los prototipos terapéuticos, considerados como tales por su mayor eficacia y seguridad, frecuencia de uso y, en un buen número de casos, por representar un mecanismo de acción diferente. La lista de fármacos seleccionados fue finalmente revisada por los autores que elaboraron los capítulos que conforman el libro arriba indicado.

El programa quedó constituido por 52 capítulos agrupados en 11 secciones (Cuadro I). Para facilitar su comprensión, el programa que se describe en el cuadro I quedó conformado por tres partes. La primera de ellas está dedicada a las bases farmacológicas de la terapéutica e incluye los capítulos tradicionales de farmacodinamia y farmacocinética, en los cuales se pretende que solo se revisen de manera genérica los conocimientos, principios y conceptos que

fundamentan el buen uso de los medicamentos en la clínica. Pero también incluye un capítulo poco común: farmacoterapia personalizada, en el cual se deben revisar cuidadosamente los factores que modifican la respuesta individual a los fármacos y que determinan en muchos pacientes la ausencia de efectos terapéuticos y, en otros, la presencia de reacciones adversas.

Una vez revisadas las bases farmacológicas de la terapéutica, la parte dos del programa (uso terapéutico de los fármacos), que incluye los capítulos 7 a 45, se refiere a los fármacos más útiles en el tratamiento de las enfermedades más frecuentes en nuestro medio. En cada caso se marca con negritas el o los fármacos prototipo del grupo; el total de fármacos prototipo es de 168. El programa sugiere que la información farmacológica relativa a estos fármacos se revise con detalle, en particular la que verdaderamente tiene significado clínico (nombre genérico, grupo al que pertenece, mecanismo de acción, efectos farmacológicos, reacciones adversas más frecuentes o graves, aspectos farmacocinéticos con relevancia clínica). El programa también considera que los alumnos de la licenciatura deben manejar información de carácter general (nombre genérico, uso clínico) sobre los 133 fármacos alternativos descritos en el mismo programa. El total de fármacos es de 301.

La parte tres, temas especiales, formada por siete capítulos, cubre varios temas que consideramos relevantes en la educación médica (Cuadro I).

Este programa tiene ciertas semejanzas y varias diferencias con el publicado por Orme y colaboradores,⁵⁰ por ejemplo, ambos programas coinciden en 37 clases farmacológicas; pero en el programa publicado en el 2002 se considera que los grupos de anestésicos generales, antiarrítmicos, anticancerosos, preparaciones dermatológicas y fármacos para situaciones de urgencias médicas incluyen medicamentos que deben ser revisados en un curso básico de farmacología. Nuestro programa no incluye esos temas y sí incluye otros, como antianémicos, antidiarreicos, antídotos y vacunas. Algunas de estas diferencias bien pueden explicarse por las prioridades de salud regionales. El listado total de fármacos básicos fue relativamente semejante en ambos programas (143 *versus* 168), pero en el segundo grupo de fármacos la diferencia sí fue más amplia (47 *versus* 133). También se pueden apreciar dos diferencias muy importantes. En nuestro caso, la inclusión explícita de las bases farmacológicas de la terapéutica y la consideración del mecanismo de acción de los fármacos para su correcta ubicación en cada uno de los grupos, lo cual explica el mayor número de fármacos en nuestro programa. Es claro que ese elemento favorece el razonamiento farmacológico y tiene profunda connotación terapéutica.

Esta lista no es definitiva. Podemos suponer que nuestra propuesta de prototipos terapéuticos y fármacos alternativos será motivo de desacuerdos y cuestionamientos; su perfeccionamiento solo puede lograrse con las propuestas fundamentadas de los académicos involucrados en la enseñanza de la medicina, las cuales siempre serán bienvenidas. Las cartas al editor de nuestra revista es un procedimiento práctico para ello.

Cuadro I. Programa básico de farmacología para los estudiantes de medicina*

Parte uno. Bases farmacológicas de la terapéutica

I. Fundamentos de la farmacología	* Mecanismos generales de eliminación
1. Introducción	* Visión integral de la farmacocinética
* Campo de estudio	4. Farmacodinamia
* Objetivos	* Mecanismos moleculares de la acción de fármacos
* Ramas de la farmacología	* Mecanismos generales de transducción de señales
2. Vías de administración	* Aspectos cuantitativos de la interacción fármaco-receptor
* Para padecimientos localizados en piel y mucosas	5. Interacción farmacocinética-farmacodinamia
* Para padecimientos localizados en órganos internos	* Conocimiento farmacocinética útil en la clínica
3. Farmacocinética	* Conocimiento farmacodinámico útil en la clínica
* Transferencia	6. Farmacoterapia personalizada
* Mecanismos generales de absorción	* Variabilidad biológica
* Mecanismos generales de distribución	* Factores que determinan variación en la respuesta a fármacos
* Mecanismos generales de biotransformación	* Implicaciones médicas

Parte dos. Uso terapéutico de los fármacos

II. Farmacología del sistema nervioso central	* Bloqueadores de los canales de Ca ⁺⁺
7. Fármacos útiles en el tratamiento del dolor	- Etosuccimida , ácido valproico, felbamato, lamotrigina
* Inhibidores de la ciclooxigenasa	* Agonistas gabaérgicos
- Ácido acetilsalicílico , acetaminofén, celecoxib, naproxén	- Diazepam , fenobarbital, gabapentina, lorazepam, tiagabina, topiramato, vigabantina
* Opioides	* Disminución de la excitabilidad neuronal
- Morfina , nalbufina, meperidina, tramadol	- Ácido valproico , fenobarbital, topiramato
* Adyuvantes de la analgesia	12. Fármacos útiles en el tratamiento del parkinsonismo
- Carbamazepina , fenitoína, nortriptilina	* Anticolinérgicos
* Anestésicos locales	- Trihexifenidilo
- Lidocaína	* Dopaminérgicos
* Anticolinérgicos	- Levodopa-carbidopa , levodopa-bencercacida, selegilina
- Butilhioscina , atropina	13. Fármacos útiles en el tratamiento del vómito
* Relajantes musculares	* Antihistamínicos
- Metocarbamol	- Dimenhidrinato , meclizina
* Antimigrañosos	* Antidopaminérgicos D2
- Sumatriptán , ergotamina	- Haloperidol , trifluoperazina
8. Fármacos útiles en el tratamiento de la depresión	* Antiserotoninérgicos 5-HT3
* Inhibidores del transporte de monoaminas	- Ondansetrón , granisetron
- Amitriptilina , desipramina, bupropión, fluoxetina, imipramina, maprotilina, paroxetina, sertralina, venlafaxina	III. Farmacología de la inflamación y de las alergias
* Antiserotoninérgicos 5-HT2A	14. Fármacos útiles en el tratamiento de los procesos inflamatorios
- Mirtazapina , trazodona	* Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos
* Inhibidores de la monoaminoxidasa	- Ácido acetilsalicílico , celecoxib, ibuprofén, indometacina, naproxén, piroxicam
- Moclobemida , fenzelina, tranilcipromina	* Glucocorticoides
* Otros	- Betametasona , dexametasona, triamcinolona
- Litio	* Antirreumáticos
9. Fármacos útiles en el tratamiento de la ansiedad	- Metotrexato
* Gabaérgicos	* Antigotosos
- Diazepam , lorazepam, triazolam	- Alopurinol , probenecid , colquicina
* Serotoninérgicos 5-HT1A	15. Fármacos útiles en el tratamiento de las enfermedades alérgicas
- Buspirona	* Antihistamínicos
10. Fármacos útiles en el tratamiento de las psicosis	- Clorfeniramina , loratadina , levocetirizina
* Típicos	* Glucocorticoides
- Haloperidol , clorpromazina, flufenazina, perfenazina, tioridazina	- Betametasona , hidrocortisona, prednisona
* Atípicos	* Estabilizadores de membrana
- Risperidona , clozapina	- Cromoglicato
11. Fármacos útiles en el tratamiento de la epilepsia	* Antileucotrienos
* Bloqueadores de los canales de Na ⁺	- Montelukast
- Carbamazepina , ácido valproico, felbamato, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, topiramato	* Inmunoterapia
	- Alergenos

*Tomar en cuenta que algunos de los fármacos pueden aparecer en más de una ocasión.

Cuadro I. Continuación

Parte dos. Uso terapéutico de los fármacos

IV. Farmacología cardiovascular

16. Fármacos útiles en el tratamiento de la hipertensión arterial

- * Diuréticos
 - **Clortalidona**, hidroclorotiazida
- * Inhibidores del sistema renina angiotensina
 - **Captopril**, **candesartán**, enalapril, losartan, ramipril, valsartán
- * Bloqueadores de los canales de calcio
 - **Amlodipina**, nifedipina
- * Inhibidores del sistema nervioso simpático
 - **Clonidina**, **carvedilol**, **prazosina**, metoprolol, metildopa
- * Vasodilatadores directos
 - **Nitroprusiato de sodio**, hidralazina

17. Fármacos útiles en el tratamiento de la angina de pecho

- * Vasodilatadores
 - **Nitroglicerina**, isosorbida
- * Bloqueadores de los canales de calcio
 - **Verapamilo**, diltiazem, nifedipina
- * Antiadrenérgicos beta
 - **Atenolol**, propranolol

18. Fármacos útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

- * Adrenérgicos beta
 - **Dobutamina**
- * Antiadrenérgicos
 - **Carvedilol**, metoprolol
- * Inhibidores de la bomba Na⁺/K⁺/ATPasa
 - **Deslanósido**, digoxina
- * Inhibidores de la fosfodiesterasa III
 - **Amrinona**

19. Fármacos útiles en el tratamiento del edema

- * Diuréticos de asa
 - **Furosemida**, bumetanida
- * Diuréticos tiazídicos
 - **Hidroclorotiazida**
- * Diuréticos ahorradores de potasio
 - **Espironolactona**, amilorida
- * Inhibidores de la anhidrasa carbónica
 - **Acetazolamida**

20. Fármacos útiles en los trastornos de la coagulación

- * Antiplaquetarios
 - **Ácido acetilsalicílico**, dipiridamol
- * Anticoagulantes
 - **Acenocumarina**, **heparina**, warfarina
- * Trombolíticos
 - **Alteplasa**
- * Coagulantes
 - **Fitonadiona**, **protamina**

21. Fármacos útiles en el tratamiento de las anemias

- * Estimulantes de la eritropoyesis
 - **Ácido fólico**, **sulfato ferroso**, **vitamina B12**
- * Factores de crecimiento hematopoyético
 - **Eritropoyetina**

V. Farmacología gastrointestinal

22. Fármacos útiles en el tratamiento de la enfermedad ácido péptica

- * Reductores de la secreción ácida gástrica
 - **Omeprazol**, **ranitidina**, butilhioscina, nizatidina, lansoprazol

- * Antiácidos
 - **Hidróxido de aluminio**, hidróxido de magnesio
- * Protectores de la mucosa gástrica
 - **Sucralfato**, misoprostol

- * Opioides
 - **Loperamida**

23. Fármacos útiles en el tratamiento de la diarrea

- * Antisecretores y antimicrobianos
 - Subsalicilato de bismuto
- * Opioides
 - Loperamida, Difenoxilato
- * Anticolinérgicos
 - Butilhioscina, atropina

- * Electrolitos
 - **Electrólitos orales**

24. Fármacos útiles en el tratamiento de la hipomotilidad gastrointestinal

- * Colinérgicos
 - **Cisaprida**
- * Bloqueadores dopaminérgicos D2
 - **Domperidona**, metoclopramida
- * Laxantes
 - **Bisacodil**, glicerina, psyllium plántago, sulfato de magnesio

VI. Farmacología respiratoria

25. Fármacos útiles en el tratamiento del asma bronquial

- * Broncodilatadores
 - **Salbutamol**, aminofilina, ipratropio, teofilina, terbutalina
- * Antiinflamatorios
 - **Beclometasona**, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, triamcinolona, cromoglicato, **montelukast**, **zafirlukast**

26. Fármacos útiles en el tratamiento de la tos

- * De acción central
 - **Dextrometorfano**, **codeína**, dehidrocodeinona, dionina
- * De acción periférica
 - **Benzonatato**, levodropropizina, oxolamina

27. Fármacos útiles en el tratamiento de la congestión nasal

- * Antihistamínicos
 - **Clorfeniramina**, loratadina
- * Corticosteroides
 - **Beclometasona**, triamcinolona
- * Descongestionantes
 - **Fenilefrina**, nafazolina
- * Antileucotrienos
 - **Montelukast**, pranlukast

VII. Farmacología ocular

28. Fármacos útiles en el tratamiento del glaucoma

- * Inhibidores de la anhidrasa carbónica
 - **Dorsolamida**, acetazolamida
- * Adrenérgicos
 - **Apraclonidina**, brimonidina
- * Antiadrenérgicos
 - **Betaxolol**, timolol
- * Colinérgicos
 - Pilocarpina
- * Prostaglandinérgicos
 - **Latanoprost**

Cuadro I. Continuación

Parte dos. Uso terapéutico de los fármacos

29. Fármacos útiles en el tratamiento de las infecciones oculares
 * **Cloranfenicol**, ciprofloxacina, gatifloxacina, gentamicina, moxifloxacina, neomicina-polimixina-bacitracina, sulfacetamida, tetraciclina, tobramicina
30. Fármacos útiles en el tratamiento de la congestión ocular
 * Adrenérgicos
 - **Fenilefrina**, nafazolina
31. Midriáticos y ciclopléjicos
 * Anticolinérgicos
 - **Ciclopentolato**, atropina, tropicamida
 * Adrenérgicos
 - **Fenilefrina**
- VIII. Farmacología endocrina
32. Fármacos útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus
 * Insulinas
 - **Insulina humana**
 * Hipoglucemiantes orales
 - **Metformina**, **acarbosa**, clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida
33. Fármacos útiles en el tratamiento de las enfermedades tiroideas
 * Hipotiroidismo
 - **Tiroxina**, triyodotironina
 * Hipertiroidismo
 - **Metimazol**, propranolol
34. Fármacos útiles en el tratamiento de las enfermedades paratiroides
 * Hipoparatiroidismo
 - **Calcitriol**, gluconato de calcio
 * Hiperparatiroidismo
 - **Calcitonina**
35. Fármacos útiles en el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal
 * Glucocorticoides
 - **Hidrocortisona**, dexametasona
 * Mineralocorticoides
 - **Fludrocortisona**
36. Fármacos útiles en el tratamiento de las hiperlipidemias
 * Inhibidores de la producción de lipoproteínas
 - **Ácido nicotínico**
 * Inhibidores de la síntesis de triglicéridos
 - **Bezafibrato**
 * Inhibidores de la síntesis de colesterol
 - **Pravastatina**, simvastatina
 * Inhibidores de la reabsorción intestinal de ácidos biliares
 - **Colestipol**
 * Inhibidores de la absorción intestinal de colesterol
 - **Ezetimibe**
37. Situaciones endocrinológicas especiales
 a. Síndrome de ovarios poliquísticos
 - **Levonorgestrel-etinilestradiol**, clomifeno, espirolactona, metformina
 b. Obesidad
 - **Orlistat**, sibutramina
 c. Menopausia
 - **Medroxiprogesterona-estrógenos conjugados naturales**
 d. Osteoporosis
 - Alendronato, medroxiprogesterona-estrógenos conjugados naturales
 e. Hiperprolactinemia
 - **Cabergolina**, bromocriptina
38. Fármacos útiles en el control de la reproducción y de la motilidad uterina
 * Inductores de la ovulación
 - **Gonadotropina coriónica humana**, clomifeno
 * Anticonceptivos
 - **Levonorgestrel-etinilestradiol**, desogestrel-etinilestradiol, noretisterona, **noretisterona** y mestranol
 * Espermatocidas
 - **Nonoxinol**
 * Estimulantes de la motilidad uterina
 - **Metilergometrina**, ergonovina, oxitocina
 * Inhibidores de la contractilidad uterina
 - **Terbutalina**, indometacina, nifedipina
- IX. Quimioterapia
39. Fármacos útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas
 * Inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana
 - **Ceftriaxona**, **penicilina G**, **amoxicilina**, ampicilina, cefalexina, cefuroxima, cefepima, cefotaxima
 * Inhibidores de la síntesis proteica
 - **Azitromicina**, amikacina, eritromicina, claritromicina, clindamicina, cloranfenicol, doxiciclina, gentamicina, tetraciclina
 * Generadores de metabolitos altamente reactivos
 - **Nitrofurantoína**
 * Inhibidores de la síntesis de DNA
 - **Ciprofloxacina**, norfloxacina, moxifloxacina
 * Inhibidores de la síntesis y reducción de ácido fólico
 - **Trimetoprim-sulfametoxazol**
 * Modificadores de la permeabilidad de la membrana
 - **Polimixina B**
 * Situaciones infecciosas especiales
 a. Tuberculosis
 - **Estreptomina**, **etambutol**, **isoniazida**, **rifampicina**
 b. Lepra
 - **Dapsona**, clofazimina
40. Fármacos útiles en el tratamiento de las infecciones virales
 * Inhibidores de la síntesis de DNA
 - **Aciclovir**, ganciclovir
 * Inhibidores de la síntesis de RNA y DNA
 - **Ribavirina**
 * Inhibidores de la liberación del genoma viral
 - **Interferón**, amantadina
 * Inhibidores de la transcriptasa reversa
 - **Zidovudina**, didanosina, zalcitabina
 * Inhibidores de proteasas
 - **Ritonavir**
41. Inmunoterapia
 * Vacunas
 - **Antihepatitis B**, **BCG**, **DPaT+Hib+VPI**, **Influenza**, **Neumococo**, **Pentavalente**, **Rotavirus**, **Td**, **Triple viral**
 * Inmunoglobulinas
 - **Humana normal**, **anti-D**, **humana hiperinmune anti-rábica**, **humana hiperinmune antitetánica**, **antihepatitis**, **intravenosa**

Cuadro I. Continuación

Parte dos. Uso terapéutico de los fármacos

42. Fármacos útiles en el tratamiento de las micosis

- * Inhibidores de la síntesis de membrana
 - **Terbinafina**, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, amorolfina
- * Inhibidores de la integridad de membrana
 - **Anfotericina B**, natamicina, nistatina, ciclopiroxolamina
- * Alteradores de la integridad de pared
 - **Caspofungina**
- * Inhibidores de la mitosis celular
 - **Griseofulvina**
- * Inhibidores del crecimiento celular
 - **Tolnaftato**

43. Fármacos útiles en el tratamiento de las infecciones parasitarias

- a. Protozoarios
 - * Amibiasis
 - **Diyodohidroxiquinoleína, metronidazol, nitazoxanida, quinfamida, tinidazol**
 - * Giardiasis
 - **Metronidazol, nitazoxanida**
 - * Criptosporidiosis

- **Nitazoxanida**
- * Paludismo
 - **Cloroquina**, mefloquina, quinina, pirimetamina
- b. Helmintos
 - * Ascariasis, trichuriasis, uncinariasis, enterobiasis
 - **Albendazol**, mebendazol, pirantel
 - * Himenolepiasis, teniasis y cisticercosis
 - **Albendazol**, mebendazol, **praziquantel**
 - * Oncocercosis
 - **Ivermectina**

X. Toxicología

44. Toxicología médica

- * Medidas generales en el tratamiento de las intoxicaciones
 - **Carbón activado**
- * Medidas específicas en el tratamiento de las intoxicaciones
 - a. Antídotos
 - **Etanol, flumazenilo, naloxona, oxígeno**, acetilcisteína, EDTA, tiosulfato de sodio

45. Farmacodependencia

- **Alcohol, anfetaminas, cocaína, marihuana, morfina**

Parte tres. Temas especiales

XI. Varios

- 46. Vitaminas
 - **Ácido fólico, Complejo B, vitaminas A, C, D, E**
- 47. Farmacología pediátrica
- 48. Farmacología geriátrica

49. Razonamiento farmacológico

- 50. Prescripción de medicamentos
- 51. Farmacovigilancia
- 52. Perspectivas terapéuticas

Guía de farmacología y terapéutica

Pensamos que la selección razonada de temas y fármacos para un programa básico de farmacología no es suficiente para apoyar el aprendizaje de nuestra asignatura. Los estudiantes tienen que enfrentar textos de farmacología que, por su volumen y características ya descritas, son más obras de consulta que de estudio. Por ello, los autores de este trabajo elaboramos la *Guía de farmacología y terapéutica*,²⁵ obra que reconoce y acepta los principios anotados y que guía el estudio en cada uno de los temas incluidos en el programa básico de farmacología que aquí se describe. Es el primer libro de farmacología que reconoce la problemática actual de la enseñanza-aprendizaje de la farmacología, y que se desarrolla pensando en la información básica que debe manejar un estudiante de medicina; no es un tratado de farmacología.

Cabe destacar que en esa obra se revisan, inicialmente, los conocimientos, conceptos y principios farmacocinéticos y farmacodinámicos pertinentes al ejercicio de la medicina (bases farmacológicas de la terapéutica), y que en los siguientes capítulos la revisión de los fármacos correspondientes es antecedida por una muy breve descripción del concepto, epidemiología, manifestaciones clínicas características, etiopatogenia y fisiopatología de los padecimientos

en cuestión. Este relato permite apreciar con más claridad la utilidad del conocimiento farmacológico y el vínculo natural entre la fisiopatología y el mecanismo de acción de los fármacos. Asimismo, que la información que se maneja sobre mecanismo de acción, efectos biológicos, aspectos farmacocinéticos, usos clínicos, reacciones adversas e interacciones farmacológicas se describe de manera genérica y se refiere fundamentalmente a los prototipos terapéuticos, como arriba se indica.

Este enfoque tiene varias ventajas. Por un lado, anticipamos que los estudiantes usarán esta guía no solamente para aprender farmacología, sino para revisar por su cuenta algunos aspectos pertinentes de la fisiología, la bioquímica, la fisiopatología y la clínica. Por el otro, que una obra de las características de la *Guía de farmacología y terapéutica* abre la posibilidad de que el acto docente alcance los niveles de una verdadera instrucción universitaria. Su contenido, breve y sencillo y estratégicamente articulado, invita a la lectura oportuna, hecho que sin duda favorecerá un acto docente centrado en el análisis, explicación, discusión y significado de los conocimientos y fundamentos de cada tema; y, por ende, de su relevancia clínica. El adiestramiento en el juicio crítico, requisito permanente de todo programa de formación de médicos, es tan importante como el conocimiento que se requiere en medicina.

Finalmente, consideramos, al igual que otros autores, que en las circunstancias actuales el acto docente puede transcurrir entre dos opciones importantes: el análisis razonado de los fundamentos que le dan validez a una disciplina, o la comunicación de un conjunto de conocimientos que deben ser aceptados sin discusión. Elegir entre una u otra de esas opciones implica también inculcar en el educando una u otra forma de ver la medicina. Con la primera opción, la enseñanza tendría como fin educar a médicos críticos y creativos, capaces de brindar una atención médica razonada, de alta calidad, y de contribuir al avance de la medicina. Con la segunda, la enseñanza tendría el propósito de producir profesionales bien informados, poseedores de un cuerpo de conocimientos establecidos que podrán aplicar con eficiencia para satisfacer demandas sociales. En nuestra opinión, la educación farmacológica actual no puede prescindir de ninguna de esas dos alternativas.

Conclusiones

El programa que aquí se describe y la guía de estudio publicada representan, en conjunto, el primer esfuerzo concreto para "medicalizar" la enseñanza de la farmacología en las escuelas de medicina. Por sus características, este programa básico de farmacología es aplicable en las diferentes modalidades de planes de estudio (paralelo, integrado, híbrido), centra el proceso educativo, favorece el estudio independiente y la conformación lógica del equipo docente. Los autores proponen que el citado programa sea revisado críticamente por los educadores médicos y que, con los ajustes pertinentes, se adopte en todas las escuelas de medicina mexicanas. Por todos los antecedentes que se describen en este artículo, es dable esperar que los próximos años traigan una copiosa generación de programas básicos para otras asignaturas básicas y clínicas. También pensamos que los centros académicos deben considerar formalmente los beneficios educativos, por ahora incalculables, de programas únicos en todas nuestras escuelas de medicina.

Referencias

1. **Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A.** Goodman's & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th edition. New York: McGraw-Hill; 1996.
2. **Candler C, Ilnat M, Huang G.** Pharmacology education in undergraduate and graduate medical education in the United States. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:134-137.
3. **Ingenito AJ, Lathers CM, Burford HJ.** Instruction in clinical pharmacology: changes in the wind. *J Clin Pharmacol* 1989;29:7-17.
4. **Lathers CM, Smith CM.** Teaching clinical pharmacology: coordination with pharmacology courses. *J Clin Pharmacol* 1989;29:581-597.
5. **Maxwell S, Walley T.** Teaching safe and effective prescribing in UK medical schools: A core curriculum for tomorrow's doctors. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:496-503.
6. **Saffran M, Kennedy WB, Kelley PR.** Retention of knowledge of pharmacology by U.S. and Canadian medical students. *Trends Pharmacol Sci* 1982;3:461-463.
7. **American College of Physicians.** Improving medical education in therapeutics. *Ann Int Med* 1988;108:145-147.
8. **Rodríguez R, Campos-Sepúlveda E, Vidrio H, Contreras E, Valenzuela F.** Evaluation of retention of knowledge by undergraduate medical students taught with an innovative pharmacology program. *Acad Med* 2002;77:574-577.
9. **Avorn J, Soumerai SB.** Improving drug-therapy decisions through educational outreach. *N Engl J Med* 1983;308:1457-1463.
10. **Hogerzeil HV.** Promoting rational prescribing: an international perspective. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:1-6.
11. **Kausal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna JK, Clapp MD, Federico F, et al.** Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001;285:2114-2120.
12. **Howard R, Avery T.** Inappropriate prescribing in older people. *Age Ageing* 2004;33:530-531.
13. **Potes AL, Barr FE, Gregory DF, Wright L, Patel NR.** Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. *Pediatrics* 2004;113:59-63.
14. **Gallagher P, Barry P, O'Mahony D.** Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharmacol Ther* 2007;32:113-121.
15. **Bufford HJ.** Innovative approaches to teaching clinical pharmacology: problems of an emerging curriculum. *J Clin Pharmacol* 1991;31:423-428.
16. **Achike FI, Ogle CW.** Information overload in the teaching of pharmacology. *J Clin Pharmacol* 2000;40:177-183.
17. **Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Gardner P.** Pharmacology. 5th edition. New York: Churchill and Livingstone; 2007.
18. **Gurwitz D, Weizman A, Rehavi M.** Education: teaching pharmacogenomics to prepare future physicians and researchers to personalized medicine. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:122-125.
19. **Rice DC, Williams P.** Perspectives on medical school pharmacology. *J Clin Pharmacol* 2000;40:44-46.
20. **Schnieden H.** Has pharmacology a place in today's medical schools? *Br J Clin Pharmacol* 1976;3:3.
21. **Dornhorst AC.** Information overload: why medical education needs a shake-up. *Lancet* 1981;2:513-514.
22. **Abrahamson S.** The dominance of research in staffing of medical schools: time for a change? *Lancet* 1991;337:1586-1588.
23. **Aréchiga H.** La biomedicina y los médicos del futuro. *Rev Fac Med UNAM* 1993;36:77-81.
24. **Wass V, McGibbon D, Van der Vleuten C.** Composite undergraduate clinical examinations: how should the components be combined to maximize reliability? 2001;35:326-330.
25. **Rodríguez R, Vidrio H, Campos E.** Guía de farmacología y terapéutica. 1ª edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007.
26. **Rangachari PK.** Basic sciences in an integrated medical curriculum: the case of pharmacology. *Adv Health Sci Educ* 1997;2:163-171.
27. **Rangachari PK.** Design of a problem-based undergraduate course in pharmacology: implications for the teaching of physiology. *Am J Physiol* 1991;260:S14-S21.
28. **Lloyd Jones G, Walley T, Bligh J.** Integrating clinical pharmacology in a new problem based medical undergraduate curriculum. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:15-19.
29. **Faingold CL, Dunaway GA.** Teaching pharmacology within a multidisciplinary organ system-based medical curriculum. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002;366:18-25.
30. **Near JA, Bosin TR, Watkins JB.** Inclusion of a competency-based curriculum in medical pharmacology. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002;366:26-29.
31. **Woodman OI, Dodds AE, Frauman AG, Mosepele M.** Teaching pharmacology to medical students in an integrated problem-based learning curriculum: an Australian perspective. *Acta Pharmacol Sin* 2004;25:1195-1203.
32. **Chiu-Yin K.** Problem-based learning and teaching of medical pharmacology. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002;366:10-17.
33. **Rangachari PK.** Quality education for undergraduates in pharmacology: a Canadian experiment. *Trends Pharmacol Sci* 1994;15:211-214.
34. **Antepohl W, Herzig S.** Problem-based learning in a course of basic pharmacology: a controlled randomized study. *Med Educ* 1999;33:106-133.
35. **Colliver JA.** Effectiveness of problem-based learning curricula: research and theory. *Acad Med* 2000;75:259-266.
36. **Michel MC, Bischoff A, Jakos KH.** Comparison of problem- and lecture-based pharmacology teaching. *Trends Pharmacol Sci* 2002;23:168-170.
37. **Grover AK.** Problem-based learning: panacea or cult? *Trends Pharmacol Sci* 2002;23:162.
38. **Walley T, Bligh J, Orme M, Breckenridge A.** Clinical pharmacology and therapeutics in undergraduate medical education in the UK: current status. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:129-135.
39. **Sivan SP, Iatridis PG, Vaughn S.** Integration of pharmacology into a problem-based learning curriculum for medical students. *Med Educ* 1995;29:289-296.
40. **Gwee MCE, Tan CH.** Problem-based learning in medical education: the Singapore hybrid. *Am Acad Med Singapore* 2001;30:356-362.
41. **Ravens U, Dobrev D, Graf E, Heubach JF, Wettner E, Einsle F, et al.** A pharmacology block course for medical students—a hybrid model of problem-based learning (PBL) and traditional teaching elements. 2000;363(suppl):R115.
42. **Kwan CY.** Problem-based learning and teaching of pharmacology. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002;366:10-17.
43. **Riley MW.** Reducing information overload in the teaching of pharmacology: the "200" drug list. *J Med Educ* 1984;59:508-511.
44. **Chernick WS.** The 50 drug program. *J Med Educ* 1977;59:591-593.
45. **Nierenberg DW.** Clinical pharmacology instruction for all medical students. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:483-487.

46. **Nierenberg DW.** Consensus for a core curriculum in clinical pharmacology for medical students. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:603-605.
47. **Nierenberg DW.** A core curriculum for medical students in clinical pharmacology and therapeutics. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:606-610.
48. **Walley T, Webb D.** Developing a core curriculum in clinical pharmacology and therapeutics. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:167-170.
49. **Walley T, Webb DJ.** Core content of a course in clinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:171-174.
50. **Orme M, Frolich J, Vrhovac B.** Towards a core curriculum in clinical pharmacology for undergraduate medical students in Europe. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:635-640.
51. **Vidrio H, Rojas-Ramírez JA.** Principios de farmacología general. Programa Nacional de Formación de Profesores del Área Biomédica, México: Secretaría de Educación Pública; 1987.
52. **Contreras E, Alcántara G, Medina-Maldonado E, Rodríguez R.** Farmacología. Autoevaluación. 1ª. edición. México: Facultad de Medicina, UNAM; 1990.
53. **Lifshitz A, Rodríguez R.** Uso de los medicamentos en la clínica. 1ª. edición. México: McGraw-Hill-Interamericana; 1999.
54. **Rodríguez R.** Manual de medicamentos. Cuadro Básico del Sector Salud. 1ª. edición. México: Facultad de Medicina, UNAM; 1990.
55. **Rodríguez R, Tenorio-Guajardo G.** Vademécum académico de medicamentos. Oftalmológico. 1ª. edición. México: McGraw-Hill-Interamericana; 2002.
56. **Rodríguez R.** Vademécum académico de medicamentos. 4ª. edición. México: McGraw-Hill-Interamericana; 2005.

Transcriptoma en mexicanos. Metodología para analizar el perfil de expresión genética de gran escala en muestras simultáneas de tejido muscular, adiposo y linfocitos obtenidas en un mismo individuo

Raúl A. Bastarrachea,^{a*,**} Juan Carlos López-Alvarenga,^{a,b,**} Jack W. Kent Jr.,^a Hugo A. Laviada-Molina,^c Ricardo M. Cerda-Flores,^{d,e} Ana Laura Calderón-Garcidueñas,^f Amanda Torres-Salazar,^g Esther C. Gallegos-Cabrales,^e M. Elizabeth Tejero,^a Shelley A. Cole^a y Anthony G. Comuzzie^a

^aDepartment of Genetics, Auxology and Metabolism Working Group, Southwest Foundation for Biomedical Research, San Antonio, Texas, USA;

^bDepartamento de Enseñanza e Investigación, Hospital Regional de Veracruz, Secretaría de Salud, Veracruz, Veracruz, México; ^cDepartamento de Nutrición Humana y Trastornos del Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México; ^dDepartamento de Genética de Poblaciones y Bioinformática, Centro de Investigación Biomédica del Noreste, IMSS, Monterrey, N.L., México; ^eFacultad de Enfermería, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México; ^fHospital de Especialidades 25, Centro Médico Nacional Nuevo León, IMSS, Monterrey, N.L., México; ^gUnidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias (UIIMEIP), Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 21 de mayo de 2008

Aceptado: 6 de junio de 2008

RESUMEN

Objetivo: Describir la metodología de análisis de múltiples transcritos con técnicas de microarreglo en biopsias simultáneas de tejido muscular, adiposo y sangre en un mismo individuo, como parte de la estandarización del estudio GEMM (Genética de las Enfermedades Metabólicas en México).

Material y métodos: Se incluyó a cuatro sujetos con índice de masa corporal (IMC) entre 20 y 41. Se registró estatura, talla y composición corporal. Se realizó biopsia muscular (vasto lateral), de tejido adiposo subcutáneo y muestra de sangre completa. El ARN total fue extraído de los tejidos y amplificado para análisis de microarreglos.

Resultados: De 48 687 potenciales transcritos, 39.4% fue detectable en al menos uno de los tejidos. La expresión de leptina no fue detectable en linfocitos, débilmente expresada en músculo, alta expresión en el tejido adiposo y correlacionó con el IMC. El GLUT4 también ilustra la especificidad para el músculo sin verse afectado por el IMC. La concordancia en la expresión de transcritos fue 0.70 ($p < 0.001$) para los tres tejidos.

Conclusiones: Fue factible cuantificar simultáneamente la expresión genética de miles de transcritos, hubo concordancia en la expresión entre diferentes tejidos obtenidos en un mismo individuo, y confiabilidad del método al reproducir las relaciones biológicas esperadas. El estudio GEMM podrá analizar las correlaciones de los transcritos expresados dentro de un órgano y luego entre diferentes tejidos, y proveerá endofenotipos cuantitativos novedosos que proporcionarán un amplio panorama de información sobre las enfermedades metabólicas, incluyendo obesidad y diabetes tipo 2.

Palabras clave:

Análisis de microarreglos, ARN mensajero, síndrome metabólico, expresión genética, ARN no traducido

SUMMARY

Objective: We describe the methodology used to analyze multiple transcripts using microarray techniques in simultaneous biopsies of muscle, adipose tissue and lymphocytes obtained from the same individual as part of the standard protocol of the Genetics of Mexican Metabolic Disorders (GMMD) Family Study.

Methods: We recruited 4 healthy male subjects with BMI 20-41, who signed an informed consent letter. Subjects participated in a clinical examination that included anthropometric and body composition measurements, muscle biopsies (vasus lateralis) subcutaneous fat, and a blood draw. All samples provided sufficient amplified RNA for microarray analysis. Total RNA was extracted from the biopsy samples and amplified for analysis.

Results: Of the 48 687 transcript targets queried, 39.4% were detectable in a least one of the studied tissues. Leptin was not detectable in lymphocytes, weakly expressed in muscle, but over-expressed and highly correlated with BMI in subcutaneous fat. Another example was GLUT4, which was detectable only in muscle and not correlated with BMI. Expression level concordance was 0.7 ($p < 0.001$) for the three tissues studied.

Conclusions: We demonstrated the feasibility of carrying out simultaneous analysis of gene expression in multiple tissues, concordance of genetic expression in different tissues, and confidence that this method corroborates the expected biological relationships among LEP and GLUT4. The GEMM study will provide a broad and valuable overview on metabolic diseases, including obesity and type 2 diabetes.

Key words:

Microarray analysis, messenger RNA, metabolic syndrome (syndrome X), genetic expression, untranslated RNA

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Raúl A. Bastarrachea. Department of Genetics, Southwest Foundation for Biomedical Research, 7620 NW Loop 410, San Antonio, Texas, USA. Tel.: 78227 5301. Correo electrónico: raulbs@sfbgenetics.org

**Los dos primeros autores contribuyeron igualmente en la preparación de este manuscrito.

Introducción

El Proyecto Genoma Humano finalizó hace aproximadamente cuatro años,¹ sin embargo, aún queda mucho por entender sobre las variantes alélicas que pueden proteger, provocar o aumentar la susceptibilidad para desarrollar estados patológicos.

Recientemente se ha profundizado en el conocimiento de la complejidad del genoma humano, y se ha dado importancia no solo a los efectos que genes específicos puedan tener sobre fenotipos de enfermedad, sino también a la frecuencia e intensidad con que cada gen es traducido a diferentes proteínas. El producto inmediato de la traducción de un gen es la formación de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y se conoce como transcrito. El paradigma de "un gen, una proteína" se rompió al descubrirse la edición alternativa del ARNm, situación que aclaró el mecanismo de cómo un mismo gen puede traducirse en diferentes proteínas. Estos cortes alternativos del ARNm tienen una amplia variedad funcional que está siendo revelada por novedosos estudios genómicos.²

El conocimiento sobre el genoma se hizo más complejo al observarse que existe ARN que no codifica proteínas (ARNnc) y que desempeña un papel importante en la regulación del momento propicio en que un gen debe activarse y en la cantidad de proteínas que debe producir.³ Parte de estos ARNnc incluyen los microARN, una familia de pequeñas cadenas de nucleótidos fisiológicamente funcionales que se encuentran integrados dentro de las regiones intrónicas de estos transcritos primarios de ARN, cuyas secuencias pueden realizar una amplia variedad de modificaciones que afectan la expresión de un gen.⁴ Al parecer, solamente existen alrededor de 23 mil genes con un tamaño promedio de 27 kb en el genoma humano. Un paso muy importante ha sido reconocer que la mayoría de los 2.9 Gb del genoma se transcriben.

La actividad de un gen puede ser medida por la cantidad de transcritos que puede producir, aunque estos transcritos no codifiquen proteínas. El conjunto de ARNs de todos los genes es lo que se conoce como transcriptoma. La semejanza entre los genomas de especies de mamíferos diverge en forma muy importante en cuanto a análisis de transcritos.⁵

El estudio Genética de las Enfermedades Metabólicas en México (GEMM)⁶ busca reclutar a 1500 individuos de diversas familias, distribuidos en la República Mexicana. Dicha población es principalmente el resultado de una mezcla de ancestros europeos (hispánicos), amerindios y, en menor grado, africanos.^{7,8} GEMM ha sido diseñado para explotar los avances en la cuantificación del ARNm a través de métodos de alto rendimiento (*high-throughput*), que permiten comparar perfiles de expresión individual o por conglomerados del transcriptoma completo. La adquisición y el análisis de estos fenotipos de expresión transcriptómica podrán ofrecer un sólido panorama en la variación de la herencia a nivel del producto de expresión de genes individuales, así como usar una herramienta de avanzada en población mexicana para la identificación de genes candidatos para enfermedades complejas, comunes y altamente prevalentes como la obesidad, la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular aterosclerosa.⁹

Recientemente se ha especulado sobre la utilización de expresión de ARN en tejidos subrogados de otros de difícil obtención, tal es el caso de la utilización de la expresión de transcritos de células blancas en sangre que puedan concordar con la expresión de transcritos en el sistema nervioso central, sin embargo, dicha relación todavía está en investigación.

En el presente documento se describe la metodología de análisis de los transcritos y la cuantificación de ARNm con técnicas de alto rendimiento. Es de destacar que este estudio se realizó con muestras simultáneas de tres tejidos en los mismos individuos. También se analiza la concordancia normalizada de la expresión de los tres tejidos obtenida de las biopsias de tejido muscular y adiposo y linfocitos de cuatro sujetos masculinos mexicanos, como parte de la estandarización de la metodología del estudio GEMM.

Material y métodos

Población, recolección y envío de muestras y fenotipos

En agosto de 2007, colaboradores de la Universidad Autónoma de Nuevo León reclutaron a cuatro sujetos masculinos originarios de Monterrey, dos de ellos con índice de masa corporal (IMC, peso kg/estatura m²) menor de 25 y otros dos con IMC mayor de 30. Estos sujetos firmaron un consentimiento informado por escrito previamente aprobado por el Comité de Ética de la misma universidad.

Cada sujeto fue sometido a examen clínico, se registraron fenotipos antropométricos (estatura, peso, IMC y composición corporal por bioimpedancia eléctrica), presión arterial y frecuencia cardiaca. Además, se pidió una muestra de sangre para medición de glucemia y HbA1c. Otra alícuota de 3 ml de sangre fue colectada en tubos Tempus para estabilización del ARN (Applied Biosystems). Un cirujano plástico obtuvo biopsias de tejido muscular (vasto externo del cuádriceps) y tejido adiposo subcutáneo infraumbilical. Estas biopsias fueron incubadas durante la noche en RNALater (Ambion) en refrigeración y posteriormente en congelación (-20°C). Los participantes fueron nuevamente examinados al segundo y quinto día del procedimiento; dicha evaluación determinó que todos se recuperaron de las heridas quirúrgicas sin complicaciones.

La sangre y los tejidos congelados se enviaron desde Monterrey, México, por mensajería especializada en transporte internacional de muestras biológicas (World Courier Management, Inc.), al Departamento de Genética de la *Southwest Foundation for Biomedical Research* (SFBR) en San Antonio, Texas, en Estados Unidos. El análisis de las muestras fue aprobado por el Comité de Ética (*Institutional Review Board*) de la *University of Texas Health Science Center*, San Antonio, y por el Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Amplificación del ARN

La amplificación del ARN por transcripción reversa es el método estándar para adecuar las muestras y realizar un

análisis de microarreglos, que requirió 1.5 mg de ARN amplificado por muestra. Dicha amplificación se realizó de acuerdo a técnicas establecidas.¹⁰

La calidad del ARN obtenido fue el factor más importante que afecta la eficiencia de la amplificación del ARN debido a que las impurezas en la muestra disminuyen la eficiencia de la transcriptasa inversa. La integridad del ARN contenido en las muestras se midió a través de Agilent® 2100 Bioanalyzer. Estos microfluidos viajan en pequeños tubos capilares de vidrio (minilaboratorios) que miden los cambios en gradientes y los tiempos de migración que tienen las moléculas. La interpretación de la calidad, pureza y cantidad apropiada es determinada respecto a que típicamente los ARN ribosomales se observan en las bandas 18S y 28S. Lo anterior estuvo en concordancia con nuestro análisis del ARN (Figura 1), sugiriendo que la aparición de estos dos picos es necesaria e indicativa de la integridad apropiada del ARN. Por el contrario, cuando el ARN ha sido parcialmente degradado, genera pequeñas cadenas de ADNc, lo que a su vez reduce la longitud promedio del ARNc, situación que puede detectarse con la aparición de picos más pequeños antes de las

bandas 18S y 28S. Dichos picos disminuidos indican que la calidad del ARN es inapropiada.

La cantidad de ARN que se obtiene es generalmente menor en las muestras de tejido adiposo, probablemente debido a la menor expresión genética de este tejido, aunada a la menor densidad celular por volumen cuando se compara con otros tejidos como el músculo.

El control del Illumina es 1 mg/ml de ARN procedente de células HeLa. Este control no puede ser comparado con la cantidad de ARN procedente de los tejidos experimentales debido a que el control es ARN de gran pureza y calidad.¹¹ Por lo tanto, se utiliza solo para corroborar la calidad del método.

Análisis de la expresión genética en tejido adiposo, muscular y linfocitos

Los perfiles transcripcionales generados en las plataformas del Illumina Human-6 v2 BeadChip contienen 48 687 oligonucleótidos específicos de 50-mer en aproximadamente 30 diferentes pozos en promedio. De ellos, 47% se considera secuencias de referencia (RefSeq) que consisten en trans-

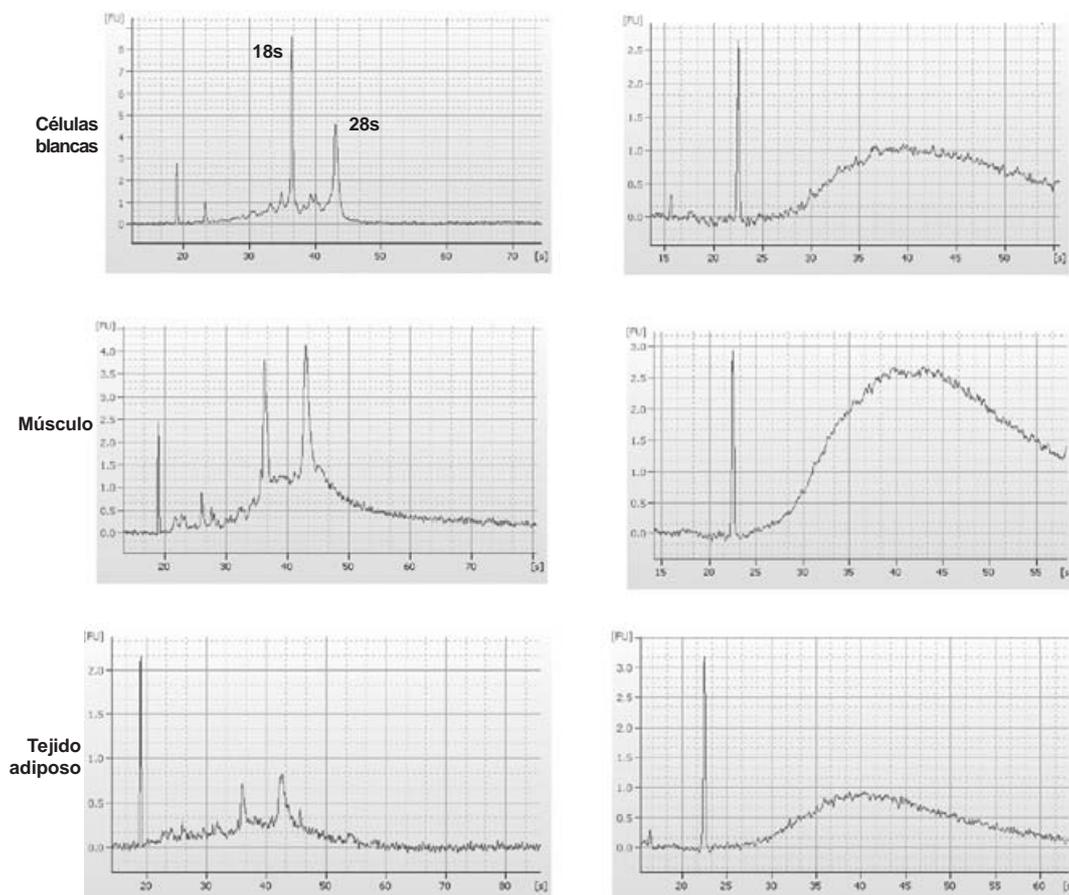


Figura 1. Electroferogramas del ARN total de células sanguíneas (luego de eliminar restos de hemoglobina), músculo y grasa. El tamaño de los ARN es estimado como una función del tiempo de migración calculado por el *software* del bioanalizador. En el lado izquierdo pueden observarse los ARN 5S, 18S y 28S. En el derecho, una vez que se ha amplificado el ARN se modifican completamente las curvas.

critos bien caracterizados; en cambio, 53% corresponde a transcritos predichos y poco caracterizados (no-RefSeq).¹²

Se pudo obtener cantidad abundante de ARN de todas las muestras de músculo, grasa y linfocitos, sin embargo, la cantidad de ARN obtenida del tejido adiposo fue menor, situación que se anticipaba. Se realizó una prueba de χ^2 para cada uno de los transcritos con el objeto de determinar si hubo exceso significativo de las muestras con valores por arriba del percentil 95, de acuerdo a una distribución basada en muestras negativas que el proveedor proporciona. Esta prueba de χ^2 es efectuada por el programa del Illumina BeadStudio para cada transcrito en cada muestra. Considerando este criterio, de los 48 687 transcritos diana en el Illumina Human-6 v2 BeadChip fueron detectados 19 188 (39.4%) en al menos un tejido (linfocitos 30.9%, músculo 28.4%, tejido adiposo 30.8%). Este criterio fue ajustado para esta muestra pequeña: si el valor de p fue menor de 0.05 para un transcrito en las cuatro muestras, se consideró este transcrito como "detectable" en el tejido estudiado. Este criterio es muy conservador y resulta apropiado solo para este estudio piloto. Cuando se obtengan las muestras completas del estudio GEMM se utilizará el criterio de razón de falso descubrimiento (*false-discovery rate*), usado en el *San Antonio Family Heart Study* (SAFHS).¹³ A manera de comparación, en el SAFHS se ha informado una detección de 20 413 (43.2%) oligonucleótidos de 1240 muestras de linfocitos. Cada oligonucleótido detectado es un fenotipo de expresión transcriptómica específico.¹³

En nuestra muestra piloto se calculó una calificación de Z (*Z-score*) por cada transcrito obtenido, basada en el promedio de expresión de cada muestra. Estas calificaciones de Z se usaron para calcular los análisis de coeficiente de correlación intraclase de dos factores aleatorios y para estimar los componentes principales basados en matrices de correlación. También se utilizaron para calcular la regresión producto-momento de Pearson entre el índice de masa corporal y la expresión de leptina.

Resultados

Calidad de la amplificación del ARN

El ARN extraído de los tejidos, posteriormente amplificado, se sometió a cuantificación. En la figura 1 puede observarse cómo aparecen picos altos de ARN 18S y 28S en linfocitos

Cuadro I. Características de los participantes

Sujeto	Edad	Peso (kg)	IMC	TA (mmHg)	HbA1c (%)	Grasa corporal (%)
A	34	63.7	20.3	100/70	4.8	12.2
B	33	65.5	24.4	110/86	5.2	21.7
C	33	105.2	35.6	136/90	5.0	38.3
D	37	132.2	41.3	126/90	5.4	36.3

TA=Presión arterial.

y músculo; en cambio, en el tejido adiposo las señales mostraron menor amplitud.

Expresión de LEP y GLUT4, ejemplos de la especificidad de la expresión de los tejidos

Una vez obtenidos los transcritos, se seleccionaron dos genes como ejemplo del comportamiento específico de acuerdo con el tejido donde se expresan. Ambos genes de leptina (*LEP*) y Glut4 (*GLUT*) ayudaron a determinar que la expresión de los genes que obtuvimos tiene el sentido biológico esperado. Se observó la expresión de leptina (*LEP*) en tejido adiposo (~2-7 desviaciones estándares por arriba del promedio de expresión en este tejido) con una correlación directa con el IMC del sujeto. El transportador de glucosa en respuesta a la insulina *SLC2A4* (*GLUT4*) se detectó solo en músculo. Muchos otros genes también mostraron especificidad de tejido (observaciones aún no publicadas).

En el cuadro I pueden observarse las características de los sujetos estudiados. La figura 2 muestra la correlación entre la cantidad de transcrito e IMC en tejido adiposo y tejido muscular.

Concordancia entre la expresión normalizada de tejidos

El análisis de concordancia en la expresión normalizada nos da una aproximación en cuanto a la cantidad del transcrito producido en cada uno de los tejidos respecto al otro, considerados como factores aleatorios provenientes de una muestra mayor de tejidos. El coeficiente de correlación intraclase para factores aleatorios de los tres tejidos fue de 0.704 (IC95%=0.695-0.712). El coeficiente de células en sangre y músculo fue de 0.601 (IC95%=0.589-0.613), en sangre y tejido adiposo de 0.749 (IC95%=0.741-0.756) y, finalmente,

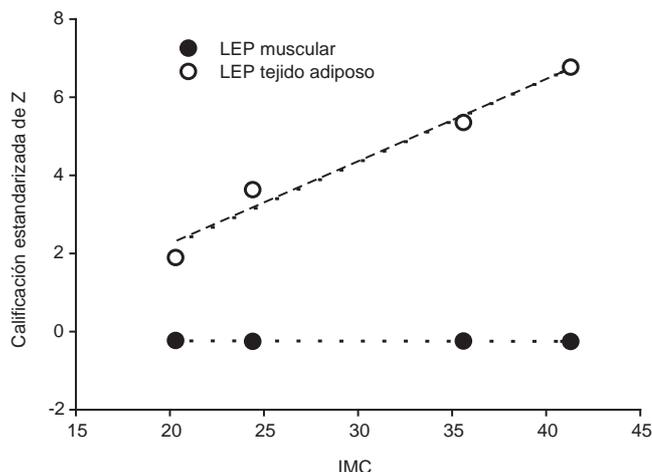


Figura 2. Correlación entre el número de transcritos del gen de leptina (*LEP*) y el índice de masa corporal de los sujetos estudiados. La correlación entre la expresión del transcrito de leptina e IMC fue $r=0.98$ (IC95%=0.43-1.0) para el tejido adiposo y $r=-0.67$ (IC95%=-0.99-0.82) para el tejido muscular.

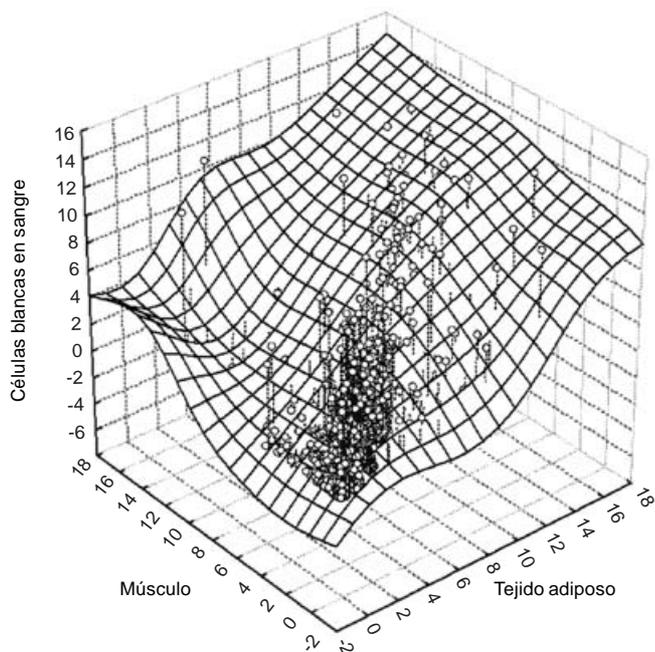


Figura 3. Superficie de respuesta de la correlación de transcritos de tejido adiposo y muscular con la expresión génica de células blancas en sangre. La concordancia fue de 0.74 (IC95%=0.70-0.71). La escala de los ejes son unidades normalizadas en Z. Ver texto para detalles.

en músculo y tejido adiposo de 0.69 (IC95%=0.68-0.70) (Figura 3).

El análisis de componentes principales muestra que los tres tejidos pueden combinarse linealmente para formar un factor único, que explicaría 80.56% de la variabilidad de los tres tejidos; la extracción de la varianza fue de 94% para el tejido adiposo y de 88% para músculo y sangre (Figura 4). Uno de los principales objetivos del estudio GEMM es caracterizar los patrones de correlación en la expresión genética entre los diferentes tejidos de un mismo individuo. Este enfoque comparativo desde el transcriptoma representa la adquisición de información genómica altamente novedosa.

Discusión

Prácticamente no existen estudios en la literatura donde se haya podido coleccionar muestras de diferentes tejidos en un mismo individuo y se haya analizado la expresión de los diferentes transcritos conocidos del genoma; la metodología y el análisis de este tipo de abordaje apenas está conociéndose. Este estudio piloto nos da una pauta de seguimiento para lograr los objetivos propuestos por el estudio GEMM. La recolección de tejidos en un gran número de sujetos es un componente nuevo e importante para la investigación genómica de enfermedades metabólicas.

Los métodos utilizados en este estudio piloto mostraron eficiencia, factibilidad y correlación clínico-molecular entre los genes seleccionados (*LEP* y *GLUT4*), remarcando en

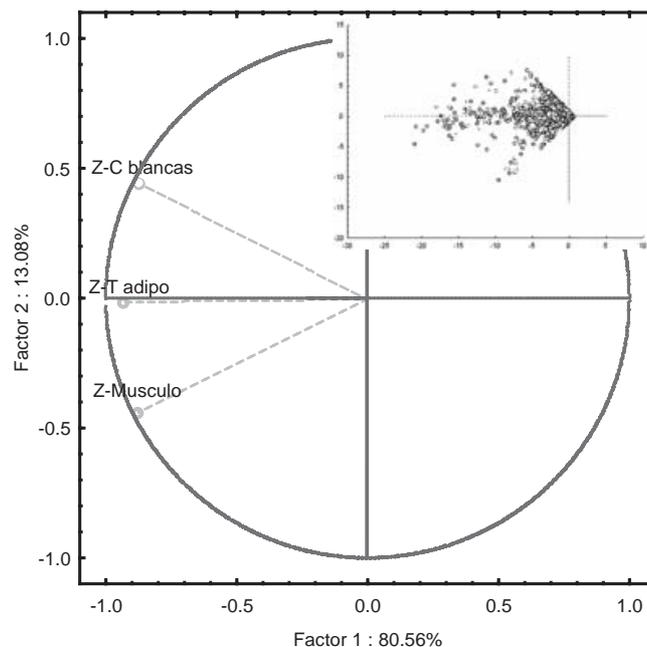


Figura 4. Análisis de componentes principales. Los tres tejidos pueden combinarse linealmente en un solo factor que explica 80% de la variabilidad. El recuadro muestra la correlación de las calificaciones de los factores. Ver texto para detalles.

este caso el ejemplo de *LEP* correlacionado con el IMC de los sujetos y su falta de expresión muscular, situación que indica patrones de especificidad. Este nuevo tipo de análisis permitirá diseccionar la complejidad de la comunicación celular, que al parecer no necesita relacionarse necesariamente con los cortes alternativos del ARNm.¹⁴ Todo parece indicar que la ciencia médica se dirige hacia la medición de endofenotipos cuantitativos biológico-moleculares que servirán indudablemente de apoyo categórico a los fenotipos clínico-observacionales convencionales en el diagnóstico causal de diversas patologías metabólicas. Los análisis efectuados en este número pequeño de sujetos permiten comprobar que el método de análisis de transcritos es confiable y los hallazgos se comportan conforme a lo esperado.

Los tejidos estudiados tienen muchos tipos de células, cuya interacción seguramente producirá variaciones entre los diferentes tipos de transcritos, los que también se verán afectados por el medio ambiente. El problema de la heterogeneidad celular en estudios a nivel transcriptómico ha sido confrontado en investigaciones muy recientes, y ha sido abordado con análisis de conglomerados de microarreglos, con los que se extrae información simultánea en grupos de genes preseleccionados.¹⁵ Se ha informado también el desarrollo de nuevas técnicas sobre métodos para obtener muestras para estudiar el transcriptoma celular. La microdissección de captura con láser es un claro adelanto en cómo solventar esta clase de dilemas metodológicos, que seguramente en el futuro será de uso cotidiano.^{16,17} Sin embargo, más allá de la interpretación metodológica señalada secundaria a medicio-

nes de escasa magnitud, la cuantificación de la concentración total de transcritos debe ser entendida como endofenotipos cuantitativos que pueden ser utilizados para efectuar mediciones estadísticas con base en análisis oligogénicos secuenciales de ligamiento capaces de identificar la arquitectura genética subyacente a nivel poblacional.¹⁸

La concordancia entre los tres tejidos es mayor que la que se podría encontrar por azar. Algunos tejidos mostraron mayor concordancia en la expresión de los transcritos, como el tejido adiposo y las células en sangre. Esto da pie a realizar análisis entre la expresión de ARN que puede encontrarse en células circulantes y otros tejidos como el sistema nervioso central. La concordancia entre estos dos tejidos es de suma importancia en un futuro cercano, ya que aportará la posibilidad de determinar la validez de subrogar una muestra sencilla para recolectar, como el tejido sanguíneo, contra una muestra difícil de obtener, como el tejido proveniente del sistema nervioso central.

El abordaje estadístico de este tipo de microarreglos de expresión debe considerar la identificación de regulación *cis* y regulación *trans*, que ejercen fuerte influencia en la expresión de oligonucleótidos. La designación *cis* es para elementos que regulan la actividad y perfil de expresión de genes que se encuentran dentro o cerca de su propio *locus*. El término *trans* se utiliza para señalar los factores reguladores que se localizan en algún cromosoma diferente del que reside el gen en cuestión. Estudios muy recientes han sugerido que la regulación *cis* es una característica que favorece la estabilidad de los transcritos individuales, que parece protegerlos ante las influencias del medio ambiente y también parece ser consistente entre tipos celulares diferentes, incluyendo tejidos.^{19,20}

Ésta es la primera experiencia con muestras mexicanas en las que se efectúa un análisis transcripcional de alto rendimiento en tres tejidos diferentes tomados en un mismo paciente. Este tipo de análisis orientará los próximos pasos en la investigación de enfermedades metabólicas a nivel genómico-transcriptómico. Aunque el análisis de una muestra de cuatro sujetos es escasa para obtener datos significativos, la obtención de información conjunta en amplia escala de perfiles de expresión genética global en linfocitos, músculo y tejido adiposo facilita el camino para efectuar el proyecto GEMM en una gran cantidad de individuos, tanto desde el punto de vista metodológico como desde la seguridad de los participantes. Esta estrategia nos permitirá elegir el fenotipo transcripcional o endofenotipo más apropiado (secundario al perfil de expresión total de oligonucleótidos), para posteriormente utilizarlo y efectuar análisis de ligamientos (*linkage*) a través de escaneo genómico amplio (*genome-wide scan*).

En el estudio GEMM efectuaremos escaneo genómico con endofenotipos obtenidos de la expresión de linfocitos, ya que las biopsias musculares y de tejido adiposo nos servirán para comparación cruzada en el perfil de expresión de estos tres tejidos.

También es pertinente comentar de manera breve sobre el análisis genético cuantitativo para individuos emparentados entre sí utilizando el método de componentes de la

varianza,²¹ como apropiado y práctico para abordar estudios genéticos en poblaciones de las que se conoce de manera parcial la interacción de genes y el ambiente.²²

El análisis de la expresión génica,¹⁸ la tecnología de microarreglos, la estadística genética cuantitativa, el enfoque bayesiano de análisis bioinformático, los análisis de ligamiento, los escaneos genómicos, los endofenotipos cuantitativos y otros novedosos avances en genómica integrativa, nos ofrecen un amplio y halagador panorama para la identificación de la asociación causal entre los niveles de expresión y enfermedades metabólicas tales como la obesidad y la diabetes tipo 2.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer el soporte financiero de HEB, San Antonio, Texas, para el traslado de muestras y compra de reactivos para la realización de este estudio.

Referencias

1. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431:931-945.
2. Forrest AR, Taylor DF, Crowe ML, Chalk AM, Waddell NJ, Kolle G, et al. Genome-wide review of transcriptional complexity in mouse protein kinases and phosphatases. *Genome Biol* 2006;7:R5.
3. Perkins DO, Jeffries C, Sullivan P. Expanding the "central dogma": the regulatory role of nonprotein coding genes and implications for the genetic liability to schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2005;10:69-78.
4. Kim VN, Nam JW. Genomics of microRNA. *Trends Genet* 2006;22:165-173.
5. Odom DT, Dowell RD, Jacobsen ES, Gordon W, Danford TW, Maclsaac KD, et al. Tissue-specific transcriptional regulation has diverged significantly between human and mouse. *Nature Genetics* 2007;39:730-732.
6. Bastarrachea RA, Kent JA, Rozada G, Cole SA, López-Alvarenga JC, Aradillas C, et al. Heritability and genetic correlations of metabolic disease-related phenotypes in Mexico: Preliminary report from the GEMM Family Study. *Human Biology* 2007;78:121-130.
7. Martínez-Marignac VL, Valladares A, Cameron E, Chan A, Perera A, Globus-Goldberg R, et al. Admixture in Mexico City: implications for admixture mapping of type 2 diabetes genetic risk factors. *Hum Genet* 2007;120:807-819.
8. Cerda-Flores RM, Budowle B, Jin L, Barton SA, Deka R, Chakraborty R. Maximum likelihood estimates of admixture in Northeastern Mexico using 13 short tandem repeat loci. *Am J Hum Biol* 2002;14:429-439.
9. Curran JE, Johnson MP, Dyer TD, Göring HH, Jack WK, Charlesworth JC, et al. Genetic determinants of mitochondrial content. *Hum Mol Genet* 2007;16:1504-1514.
10. Van Gelder RN, von Zastrow ME, Yool A, Dement WC, Barchas JD, Eberwine JH. Amplified RNA synthesized from limited quantities of heterogeneous cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1663-1667.
11. Illumina TotalPrep RNA Amplification Kit. Instruction manual. 2006.
12. Pruitt KD, Maglott T. NCBI reference sequence (RefSeq): a curated non-redundant sequence database of genomes, transcripts and proteins. *Nucleic Acids Res* 2005;33:D501-D504.
13. Goring HH, Curran JE, Jonson MP, Dyer T, Charlesworth J, Cole SA, et al. Discovery of expression QTLs using large-scale transcriptional profiling in human lymphocytes. *Nature Genetics* 2007; advance online publication; doi: 10.1038/ng2119.
14. Katayama S, Tomaru Y, Kasukawa T, Waki K, Nakanishi M, Nakamura M, et al. RIKEN Genome Exploration Research Group; Genome Science Group (Genome Network Project Core Group); FANTOM Consortium. Antisense transcription in the mammalian transcriptome. *Science* 2005;309:1564-1566.
15. Ponnampalam AP, Weston GC, Trajstman AC, Susil B, Rogers PA. Molecular classification of human endometrial cycle stages by transcriptional profiling. *Mol Hum Reprod* 2004;10:879-893.
16. Holter JL, Humphries A, Crunelli V, Carter DA. Optimization of methods for selecting candidate genes from cDNA array screens: application to rat brain punches and pineal. *J Neurosci Methods* 2001;112:173-184.
17. Segal JP, Stallings NR, Lee CE, Zhao L, Socci N, Viale A, et al. Use of laser-capture microdissection for the identification of marker genes for the ventromedial hypothalamic nucleus. *J Neurosci* 2005;25:4181-4188.

18. **Jansen RC, Nap JP.** Genetical genomics: the added value from segregation. *Trends Genet* 2001;17:388-391.
19. **Hubner N, Wallace CA, Zimdahl H, Petretto E, Schulz H, Maciver F, et al.** Integrated transcriptional profiling and linkage analysis for identification of genes underlying disease. *Nat Genet* 2005;37:243-253.
20. **Morley M, Molony CM, Weber TM, Devlin JL, Ewens KG, Spielman RS, et al.** Genetic analysis of genome-wide variation in human gene expression. *Nature* 2004;430:743-747.
21. **Almasy L, Blangero J.** Multipoint quantitative-trait linkage analysis in general pedigrees. *Am J Hum Genet* 1998;62:1198-1211.
22. **Comuzzie GA, Williams JT, Marin LJ, Blangero J.** Searching for genes underlying normal variation in human adiposity. *J Mol Med* 2001;79:57-70.

Serorreactividad al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en diversos grupos de población de la ciudad de Durango, México

Cosme Alvarado-Esquivel,^{a*} Antonio Sifuentes-Álvarez,^a José Francisco Pérez-Ochoa,^a Nora García-Corral,^a Alfredo Rodríguez-Briones,^b José Luis González-Castañeda,^c Citlaly María Teresa Alonso-Muñoz^c y Antonio Bracho-Huemoeller^a

^aFacultad de Medicina, Universidad Juárez del Estado de Durango, Durango, México

^bCentro Estatal de Transfusión Sanguínea y ^cCentro de Salud 1, Secretaría de Salud, Durango, Durango, México

Recibido en su versión modificada: 04 de junio de 2008

Aceptado: 06 de junio de 2008

RESUMEN

Objetivo: Determinar la seroprevalencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) en diversos grupos de la población de la ciudad de Durango, México.

Material y métodos: Estudio observacional y comparativo en seis grupos de población en un total de 775 personas adultas en la ciudad de Durango, México. Los grupos estudiados fueron 141 sexoservidoras registradas, 100 estudiantes de medicina, 150 donadores de sangre, 104 solicitantes de certificados médicos, 100 mujeres embarazadas, y 180 adictos a drogas. Se analizó el suero de los participantes para detectar el HBsAg mediante ensayo inmunoenzimático. La confirmación del HBsAg se realizó mediante prueba de neutralización.

Resultados: De 775 personas, 13 (1.7%) fueron positivas al ensayo inmunoenzimático y solo una (0.1%) resultó positiva a la prueba confirmatoria. Este caso confirmado fue un adicto a drogas con antecedentes de cirugía y viajes nacionales y al extranjero.

Conclusiones: La seroprevalencia de HBsAg en diversos grupos de la población de la ciudad de Durango, México, es baja, es comparable o más baja a las informadas en otras ciudades de México. Se recomienda realizar la prueba confirmatoria del HBsAg por la baja especificidad del ensayo inmunoenzimático.

Palabras clave

Virus de la hepatitis B, hepatitis

SUMMARY

Objective: To determine the seroprevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in several groups of populations in Durango City, Mexico.

Methods: An observational and comparative study was conducted in 6 groups of population in a total of 775 persons in Durango City, Mexico. The groups studied were 141 registered female sex workers, 100 medical students, 150 blood donors, 104 persons applying for medical certificates, 100 pregnant women, and 180 drug addicts. Serum samples of participants were analyzed for HBsAg by an immunoassay. HBsAg confirmation was performed by neutralization assay.

Results: Out of the 775 participants, 13 (1.7%) were positive by the immunoassay, and only 1 (0.1%) resulted positive by the confirmatory assay. This positive case was a drug addict and had a history of surgery and national and international trips.

Conclusions: The seroprevalence of HBsAg in several groups of population in Durango City is low; the seroprevalence is comparable to or lower than those informed in other Mexican cities. It is strongly recommended to perform the HBsAg confirmation test due to low specificity of the immunoassay.

Key words

Hepatitis B virus, hepatitis

Introducción

El virus de la hepatitis B (VHB) es causa importante de hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis y cáncer de hígado.¹⁻⁴ Su distribución es amplia, y se ha estimado que existen aproximadamente 350 millones de personas infectadas en el mundo.⁵ El VHB se transmite por diversas vías incluyendo la vertical, la sexual y la parenteral.⁶⁻⁸ La prevalencia de infección crónica varía sustancialmente en diver-

sos países. Se considera una prevalencia global baja de infección crónica por el VHB cuando la frecuencia es menor a 2%, intermedia con frecuencia entre 2 y 7%, y alta cuando la frecuencia es igual o mayor a 8%.⁹

Aun cuando se ha informado ampliamente que la infección por el VHB es causa importante de morbilidad y mortalidad y que esta infección existe en numerosos países, la epidemiología de la infección por el VHB ha sido poco explorada en México en general, y en la ciudad de Durango

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Cosme Alvarado-Esquivel. Facultad de Medicina, Av. Universidad y Fanny Anitua s/n, 34000 Durango, Durango, México. Tel. y fax: (618) 812 8009. Correo electrónico: alvaradocosme@yahoo.com

en particular. Con excepción de los donadores de sangre, no se realiza rutinariamente algún examen serológico para detectar la infección por VHB en otros grupos de población en Durango. Por ejemplo, no se realizan pruebas en las sexoservidoras, que tienen alto riesgo de infección y de transmisión a sus clientes, ni en las mujeres embarazadas con riesgo de transmitir la infección al producto. Por lo tanto, no hay informes estadísticos en Durango sobre la prevalencia de infección por el VHB en mujeres embarazadas, adictos a drogas, personas dedicadas al sexoservicio, ni otros grupos de la población. Se desconocen igualmente las características sociodemográficas o epidemiológicas de las personas infectadas.

La infección por el virus de la hepatitis B representa un desafío para el clínico debido a su curso subclínico en la mayoría de las personas infectadas, quienes son capaces de transmitir la infección agravando este problema de salud pública. En este estudio exploratorio buscamos determinar la seroprevalencia del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) en diversos grupos de población de la ciudad de Durango, México, e intentamos identificar las características de las personas asociadas a la infección.

Material y métodos

Diseño y periodo de estudio: Se llevó a cabo un estudio epidemiológico observacional y comparativo, durante los años 2006 y 2007.

Población: 775 personas de seis grupos de la ciudad de Durango: 141 sexoservidoras registradas, 100 estudiantes de medicina, 150 donadores de sangre, 104 solicitantes de certificados médicos, 100 mujeres embarazadas y 180 adictos a drogas.

Criterios de inclusión: Los generales para los grupos estudiados fueron edad de 18 años o más, de uno u otro sexo, de cualquier nivel socioeconómico, habitantes de la ciudad de Durango y que aceptaran participar en el estudio. En el grupo de sexoservidoras, además se consideraron los siguientes criterios de inclusión: haberse dedicado al sexoservicio durante por lo menos tres meses y estar registrada en la Dirección Municipal de Salud Pública y Medio Ambiente. En el grupo de estudiantes de Medicina se consideró también el siguiente criterio de inclusión: ser estudiante inscrito en alguno de los 10 semestres de la carrera de médico cirujano de la Facultad de Medicina de la Universidad Juárez del Estado de Durango. En el grupo de donadores de sangre se incluyó ser donador voluntario del Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea de la Secretaría de Salud de Durango. En el grupo de solicitantes de certificados médicos se consideró, además, ser solicitante de certificado de salud en el Centro de Salud 1 de la ciudad de Durango. En el grupo de mujeres embarazadas un criterio de inclusión más fue estar en control prenatal en el Hospital General de la Secretaría de Salud de la ciudad de Durango. Finalmente, en el grupo de adictos a drogas se consideró tener antecedente de consumo de drogas y estar registrado en algún grupo de rehabilitación de drogadictos en la ciudad de Durango.

Cuestionario: A todos los participantes se les aplicó un cuestionario para obtener datos sociodemográficos y epidemiológicos importantes como lugar de origen, nivel socioeconómico, antecedentes familiares de hepatitis, transfusionales, traumáticos y quirúrgicos, así como antecedentes de haber sido tratados mediante acupuntura, punciones en las orejas, tatuajes, uso de drogas, enfermedades de transmisión sexual, no uso de condón, alcoholismo, promiscuidad sexual, prácticas homosexuales o bisexuales, hemodiálisis, y viajes nacionales o al extranjero.

Pruebas de laboratorio: Los sueros de los participantes fueron analizados para detectar el HBsAg mediante ensayo inmunoenzimático ETI-MAK-4 fabricado por DiaSorin® (Saluggia, Italia). Los sueros positivos al ensayo inmunoenzimático fueron adicionalmente analizados para confirmar la presencia de HBsAg. La confirmación de la presencia de HBsAg en suero se realizó mediante neutralización HBsAg Confirmatory Test fabricado por DiaSorin® (Saluggia, Italia). En ambas pruebas se siguieron las instrucciones del fabricante y se incluyeron controles positivos y negativos.

Aspectos éticos: La participación en el estudio fue voluntaria y se obtuvo una carta de consentimiento informado de los participantes. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General de la Secretaría de Salud de la ciudad de Durango. Se cumplió con las normas de ética establecidas en los principios de la Declaración de Helsinki (versión 2004).

Análisis estadístico: Los datos se analizaron con la ayuda de los paquetes computacionales Epi-Info versión 3.3.2 y Microsoft Excel.

Resultados

Datos sociodemográficos: De los 775 participantes, 382 (49.3%) fueron mujeres y 393 (50.7%) fueron hombres. La edad promedio en las sexoservidoras fue de 23.4 años, en los estudiantes de medicina de 20.3 años, en los donadores de sangre de 30.3 años, en los solicitantes de certificados médicos de 28.7 años, en las mujeres embarazadas de 24.7 años, y en los adictos a drogas de 28.2 años. La mayoría de las personas (73.4%) pertenecía a nivel socioeconómico medio, 21.9% a nivel bajo y 4.7% a nivel alto. En cuanto al lugar de origen de los participantes, la mayoría (89.4%) nació en el estado de Durango, 9.7% en otros estados de la república mexicana y 0.9% en el extranjero.

Serorreactividad al HBsAg y seroprevalencia: De los 775 participantes estudiados, 13 (1.7%) fueron positivos al HBsAg mediante el ensayo inmunoenzimático ETI-MAK-4. Los sueros de estos 13 participantes con resultados positivos al ensayo inmunoenzimático fueron adicionalmente analizados para confirmar la presencia de HBsAg mediante neutralización HBsAg Confirmatory Test. Esta prueba fue positiva en solo un caso. Por lo tanto, la seroprevalencia general del HBsAg fue de 0.1%. En el cuadro I se muestran los resultados de las pruebas de laboratorio en los diversos grupos estudiados. El caso positivo correspondió a una persona del grupo de adictos a drogas y la prevalencia en este grupo fue

Cuadro I. Grupos de población estudiados y reactividad al HBsAg

Grupos	Personas incluidas (n)	Hombres/ mujeres (n)	Edad promedio (años)	Personas positivas al HBsAg mediante inmunoensayo (n)	Personas positivas al HBsAg mediante prueba confirmatoria (n)
Sexoservidoras	141	-/141	23.4	0	-
Estudiantes de medicina	100	38/62	20.3	2	0
Donadores de sangre	150	131/19	30.3	0	-
Solicitantes de certificados médicos	104	59/45	28.7	0	-
Mujeres embarazadas	100	-/100	24.7	3	0
Adictos a drogas	180	165/15	28.2	8	1
Total	775	393/382	26.3	13	1

entonces de 0.5%. Este caso positivo fue un hombre de nivel socioeconómico bajo, de 36 años de edad, casado, nacido en la ciudad de Durango, profesionista y con ocupación de comerciante. Además, había salido del país a los Estados Unidos Americanos y a diversos lugares dentro del territorio nacional. Refirió consumo de drogas en sus viajes nacionales, consumo diario de drogas inhaladas por 18 años, y antecedentes positivos a tabaquismo y alcoholismo. Negó el uso de drogas intravenosas. Respecto a sus prácticas sexuales refirió ser heterosexual y uso de condón, negó promiscuidad sexual y antecedente de enfermedad de transmisión sexual. Igualmente refirió antecedente quirúrgico positivo y negó antecedentes transfusionales, de trasplantes, de punciones (*piercing*) y de hemodiálisis.

Discusión

En este estudio encontramos una prevalencia de serorreactividad al HBsAg de 0.1% en diversos grupos de población de la ciudad de Durango, México. Cabe destacar que esta prevalencia se basa en resultados de la prueba de neutralización confirmatoria para la presencia del HBsAg en suero, la cual es más fidedigna y genera una estadística más confiable que las basadas únicamente en pruebas inmunoenzimáticas de rutina. De hecho, si se hubiera considerado únicamente la prueba inmunoenzimática, la prevalencia sería erróneamente de 1.7% (13/775), la cual pudiera generar conclusiones epidemiológicas equivocadas. Los resultados de la prueba de neutralización obtenidos en este estudio generan preocupación por la alta frecuencia (92.3%) de resultados falsos positivos al HBsAg. De los 13 casos positivos al ensayo inmunoenzimático, solamente uno se confirmó positivo por neutralización. Esto tiene implicaciones importantes, por ejemplo: en un banco de sangre pudiera desecharse sangre positiva a la prueba pero en realidad sin HBsAg y probablemente sin riesgo de transmitir la infección. Igualmente, personas con resultado falso positivo pudieran erróneamente excluirse como candidatas a donación de órganos, o quizás pudieran sufrir injustificadamente rechazo en algún trabajo o por su pareja.

La prevalencia encontrada en donadores de sangre en este estudio (0.1%) es comparable a la identificada en

donadores de sangre del sur del país (Mérida, Yucatán), donde se informó 0.2%.¹⁰ La baja seroprevalencia de HBsAg en donadores de sangre es esperable, ya que los requisitos para donar sangre generalmente excluyen a candidatos de donantes con alto riesgo de infección para VHB. La seroprevalencia de HBsAg en mujeres embarazadas en Durango fue más baja que la informada en otras ciudades del noreste y sureste de México, donde se ha encontrado 1.2 y 2.5%, respectivamente.¹¹ La baja prevalencia en sexoservidoras de Durango es comparable a 0.2% indicada en un grupo de población similar de la ciudad de México.¹² En estudiantes de medicina, nuestra prevalencia fue igualmente baja que la señalada en un estudio en estudiantes de nuevo ingreso de la Facultad de Medicina de Nuevo León.¹³

En el presente estudio epidemiológico exploramos grupos de población no analizados previamente en la ciudad de Durango. En dos investigaciones anteriores en la ciudad de Durango, una en pacientes con enfermedad hepática aguda y crónica de tres hospitales públicos y otra en internos del centro de rehabilitación social, se encontró una seroprevalencia de HBsAg baja.^{14,15} Por lo tanto, los resultados de estos estudios indican que la seroprevalencia de HBsAg en habitantes de la ciudad de Durango es baja. Por otro lado, en un estudio en pacientes psiquiátricos de un hospital de salud mental público de la ciudad de Durango, la serorreactividad al HBsAg resultó más alta (7.1%).¹⁶ Sin embargo, los casos positivos no fueron confirmados mediante prueba de neutralización.

En el presente estudio no fue posible establecer estadísticamente alguna asociación entre alguna característica sociodemográfica o epidemiológica y la infección, debido a la muy baja frecuencia de serorreactividad al HBsAg. No obstante, resulta interesante observar que el único caso positivo al HBsAg tenía antecedente de viajes nacionales y al extranjero. Esta característica fue previamente asociada con la serorreactividad al HBsAg en pacientes con enfermedad hepática de la ciudad de Durango.¹⁴ Esto resalta la importancia de este antecedente y orienta a especular que la infección por el VHB en el caso positivo encontrado fue posiblemente adquirida fuera de Durango. Por otro lado, aparte del antecedente de viajes, el único antecedente que pudiera estar relacionado fue una cirugía previa.

La presente investigación se basó en la determinación del HBsAg y no en otros marcadores de infección. El HBsAg

es considerado el mejor marcador serológico para el diagnóstico de infección por el VHB, es eficiente y razonable en cuanto a costo-efectividad ya que detecta infecciones agudas y crónicas.¹⁷ A diferencia de los marcadores de anticuerpos contra el VHB, el HBsAg ayuda a identificar a los potenciales transmisores de la infección.

En conclusión, se encontró que la seroprevalencia de HBsAg en diversos grupos de población de la ciudad de Durango es baja, comparable o más baja a las informadas en otras ciudades de México. Se recomienda la realización de la prueba confirmatoria del HBsAg por la alta frecuencia de resultados falsos positivos obtenidos mediante el ensayo inmunoenzimático.

Referencias

1. **Tran TT, Martin P.** Hepatitis B: Epidemiology and natural history. *Clin Liver Dis* 2004;8:255-266.
2. **PoI S.** Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Rev Prat* 2005;55:599-606.
3. **Rawls RA, Vega KJ.** Viral hepatitis in minority America. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:144-151.
4. **Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, Dehesa M, Juárez A, Castañeda B, et al.** Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004;3:30-33.
5. **Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV.** Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol* 2004;38 (Suppl): S158-S168.
6. **Ranger-Rogez S, Denis F.** Hepatitis B mother-to-child transmission. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2:133-145.
7. **Tang S, Lai KN.** Chronic viral hepatitis in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2005;9:169-179.
8. **Tanaka J.** Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000;18(Suppl 1): S17-S19.
9. **Maddrey WC.** Hepatitis B: An important public health issue. *J Med Virol* 2000;61:362-366.
10. **García-Montalvo BM.** Seropositivity of HIV, HBV, HCV and *Treponema pallidum* in blood donors in southeast Mexico. *Rev Invest Clin* 2006;58:567-572.
11. **Vázquez-Martínez JL, Coreño-Juárez MO, Montaña-Estrada LF, Attlan M, Gómez-Dantés H.** Seroprevalence of hepatitis B in pregnant women in Mexico. *Salud Publica Mex* 2003;45:165-170.
12. **Juárez-Figueroa L, Uribe-Salas F, Conde-González C, Hernández-Ávila M, Olamendi-Portugal M, Uribe-Zúñiga P, et al.** Low prevalence of hepatitis B markers among Mexican female sex workers. *Sex Transm Infect* 1998;74:448-450.
13. **Flores-Castañeda MS, García-Méndez BL, Tijerina-Menchaca R.** HCV and HBV seropositivity in university students of the State of Nuevo León, México. *Rev Gastroenterol Mex* 1996;61:327-331.
14. **Alvarado-Esquivel C, Arellano-Santos CV, Salazar-Arana JL, Mercado-Suárez MF.** Prevalence of hepatitis B virus infection in patients suffering from acute and chronic liver disease in three public hospitals in Durango, Mexico. *Gac Med Mex* 2006;142:447-450.
15. **Alvarado-Esquivel C, Sablon E, Martínez-García S, Estrada-Martínez S.** Hepatitis virus and HIV infections in inmates of a state correctional facility in Mexico. *Epidemiol Infect* 2005;4:679-685.
16. **Alvarado-Esquivel C, Arreola-Valenzuela MA, Mercado-Suárez MF, Espinoza-Andrade F.** Hepatitis B virus infection among inpatients of a psychiatric hospital of Mexico. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2005;1:10.
17. **Lau DT, Hewlett AT.** Screening for hepatitis A and B antibodies in patients with chronic liver disease. *Am J Med* 2005;118 (Suppl 10A):28S-33S.

Adolescentes con leucemia aguda linfoblástica de *novo*: eficacia y seguridad de un protocolo pediátrico versus uno de adultos

Manuel Antonio López-Hernández,* Martha Alvarado-Ibarra, Rosa María Jiménez-Alvarado, José Enrique De Diego-Flores y Crescencio Mauricio González-Avante

Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 06 de junio de 2008

Aceptado: 06 de junio de 2008

RESUMEN

Objetivo: Conocer la eficacia y tolerancia de programas de quimioterapia diseñados para niños o adultos en pacientes de 15 a 25 años de edad con leucemia aguda linfoblástica de novo.

Material y métodos: Pacientes de 15 a 25 años con leucemia aguda linfoblástica de novo, Phi⁻ y sin infiltración inicial al sistema nervioso, atendidos de 2001 a 2006. Veinte pacientes recibieron un esquema diseñado para niños con riesgo alto (LALIN) y 20 el diseñado para adultos (LALA). Ambos son intensivos e incluyen dexametasona, daunorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, citarabina, metotrexate, mercaptopurina y profilaxis al sistema nervioso. La suspensión electiva es a dos y tres años, respectivamente, en remisión completa continua.

Resultados: Los pacientes fueron similares en edad, sexo, hepatoesplenomegalia, adenomegalia, cifra de leucocitos y plaquetas. La citomorfología y el inmunofenotipo predominantes fueron L2 y B CD10+. Resultados LALIN/LALA, fallas 2/0 (p=0.49), recaídas 0/4 (p=0.05), defunciones 4/7 (p=0.48). Sobrevida libre de evento a 70 meses, 70 y 40% (p=0.12).

Conclusiones: En pacientes de 15 a 25 años el esquema de quimioterapia diseñado para niños es más eficaz, con menor frecuencia de recaídas que el de adultos. La toxicidad no se incrementa.

Palabras clave:

Leucemia aguda linfoblástica, quimioterapia, adolescentes

SUMMARY

Objective: To ascertain efficacy and safety of two chemotherapy regimens, one designed for adults and the other one for children, in adolescent patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Methods: Between 2001-2006, we included patients aged 15-25, with de novo, Phi⁻ ALL, without initial central nervous system (CNS) infiltration. Twenty patients received a chemotherapy regimen designed for children with high-risk ALL (LALIN) and twenty a regimen for adults (LALA). Both were intensive and included dexamethasone, daunorubicin, cyclophosphamide, vincristine, cytarabine, methotrexate and mercaptopurine as well as CNS prophylaxis. Elective suspension of chemotherapy occurred at two and three years respectively, in patients with continued complete remission.

Results: Patients in both groups were comparable in age, sex, presence and size of hepatosplenomegaly, initial leukocytes and platelet counts. Predominant in both groups was L2 morphology and B-cell CD10(+) immunophenotype. Results for the LALIN/LALA groups were: failures 2/0 (p=0.49); relapses 0/4 (p=0.05); therapy associated deaths 4/7 (p=0.48); and event free survival at 70 months follow-up was 70% and 40% (p=0.12).

Conclusions: In patients aged 15-25, with de novo ALL, a chemotherapy regimen designed for children had significantly less relapses, than adult regimen. We saw no increase in toxicity in the LALIN versus the LALA group.

Key words:

Lymphoblastic acute leukemia, chemotherapy, adolescents

Introducción

La leucemia aguda linfoblástica en los adolescentes tiene mal pronóstico si se compara con el observado en los niños. La diferencia biológica entre la leucemia aguda linfoblástica en diferentes edades se ha reconocido desde hace muchos años y explica la diferente respuesta al tratamiento. Así, los inmunofenotipos de peor pronóstico son

más frecuentes conforme la edad aumenta: en adultos predominan los linajes T y B maduro.¹ Las alteraciones citogenéticas consideradas de buen pronóstico (hiperdiploidias) son más frecuentes en niños y las de mal pronóstico (Phi⁺) en adultos.²

Al estudiarse las menores supervivencias libres de recaídas en pacientes con leucemia aguda linfoblástica de edad superior a la niñez, además de las referidas desventajas

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Manuel Antonio López-Hernández. San Sebastián 44, Col. Chimalistac, 01070 México D.F., México. Correo electrónico: lopema@prodigy.net.mx

biológicas en los adolescentes, también se han observado diferencias de índole social que inciden en el destino final. En un estudio del *Children's Cancer Grau* (Arcadia, California, USA), se encontró que los grupos cooperativos pediátricos para el tratamiento del cáncer reclutan preferentemente a pacientes menores de 15 años, y más de 75% de los adolescentes de 15 a 19 años no tiene acceso a estos grupos multicéntricos.³ En la mayoría de los hospitales, por lo menos en México, si los pacientes tienen más de 15 años se consideran adultos y, si cursan con leucemia aguda linfoblástica son tratados con protocolos de adultos. De tener edades inferiores son considerados niños y manejados con protocolos pediátricos. Algo parecido sucede en otras partes del mundo. Los datos anteriores señalan el menor interés en el diseño de esquemas de quimioterapia para los adolescentes. Sin embargo, en los últimos años se han iniciado estudios tendientes a mejorar los esquemas de quimioterapia para ellos.

El uso de protocolos con quimioterapia intensiva para adultos se asocia con mayor eficacia en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica. Con uno de ellos, del grupo CALGB, usado en los últimos cinco años de la década pasada,⁴ se obtuvo una remisión inicial de 86%, con sobrevida libre de evento a tres años de 46%; la edad media fue de 32 años; al analizar el destino de los enfermos menores de 30 años, los resultados fueron claramente superiores en ellos, con remisiones iniciales de 94% y sobrevida libre de evento a tres años de 51%. Resultados semejantes fueron observados con el protocolo de hiper-CVAD.⁵ Estos datos y otros similares indican que la quimioterapia intensiva tiene impacto más favorable en pacientes jóvenes, comparada con lo observado en adultos o viejos.

En el año 2000 se comunicaron los resultados de comparar los protocolos CCG 1882 (pediátrico) y CALGB 8811-9511 (adultos) en adolescentes.⁶ Las remisiones iniciales fueron de 96 y 93%, y la sobrevida libre de evento de 64 y 38%. En un estudio mexicano se trató a un grupo de 33 adolescentes con el protocolo pediátrico *St Jude's Total XI*; la remisión inicial fue de 76% y la mediana de sobrevida libre de leucemia fue de 29 meses; y al compararse con un grupo histórico de niños (11 a 14 años) las diferencias no fueron significativas.⁷

Estos informes inducen a suponer que los jóvenes mayores de 15 años pueden tener mejor pronóstico si se tratan con protocolos intensivos de tipo pediátrico. En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, la edad límite entre niños y adultos es la de 15 años. Los menores se han tratado como leucemia aguda linfoblástica infantil y los mayores, como leucemia aguda linfoblástica de adultos. El propósito de este trabajo es comparar la eficacia y seguridad de un protocolo diseñado para niños *versus* el diseñado para adultos, en pacientes de 15 a 25 años con leucemia aguda linfoblástica de *novo*.

Material y métodos

Pacientes de 15 a 25 años con leucemia aguda linfoblástica de *novo*, atendidos en el Servicio de Hematología de 2001 a 2006.

Cuadro I. Programa de quimioterapia LALA

Fase	Drogas	mg/m ² /día	Días/fase
1.0	Dexametasona	10	-4 a 0
	Metotrexate IT	12.5	1
	Dexametasona IT	5	1
	Vincristina	2	1, 8, 15, 22
	Daunorrubicina	60	0 y 1
	Ciclofosfamida	750	2
	Prednisona	100	1-7 y 15-22
	Asparaginasa	6'000'000 u	8, 15, 21, 28
2.0	Citarabina	3'000	1 a 4
3.1	Dexametasona IT	10	1
	Metotrexate IT	12.5	1
	Metotrexate	1'000	1
	Vincristina	2	1
3.2	Ciclofosfamida	750	1
	Daunorrubicina	50	1
	Vincristina	2	1
	Prednisona	100	1 a 5
3.3	Etopósido	150	1 a 3
	Citarabina	300	1 a 3
4.0	Metotrexate	12.5 IT	1, 4, 8, 12
	Dexametasona	5.0 IT	1, 4, 8, 12
5.0	Mercaptopurina	100	1 a 28
	Metotrexate	12.5	1 a 8
6.0	Metotrexate IT	12.5	1
	Dexametasona	5	1
	Ciclofosfamida	600	1
	Citarabina	200	1 a 4

La asparaginasa se repite en cada 3.2, y 3.3 hasta llegar a 4.0. A partir de 6.0, los ciclos son rotativos: 3.1, 3.2, 3.3, 5.0, 6.0, etc., hasta completar tres años en remisión completa continua. Entre cada ciclo hay 14 días de descanso.

El estudio fue experimental, prospectivo, comparativo, aleatorio y abierto. Se incluyeron enfermos con 15 a 25 años, leucemia aguda linfoblástica *de novo* clasificada mediante citomorfología (FAB) e inmunofenotipo, de uno y otro sexo, fracción de expulsión ventricular izquierda (FEVI) >50%, Karnofsky >60%, y aceptación del paciente y familiares mediante carta de consentimiento con información.

El inmunofenotipo incluyó TdT, CD34, DR y CD45. Para la identificación del linaje *B* se usaron el CD10, CD19, CD20, CD22, CD79 e inmunoglobulinas citoplasmáticas y de superficie. Para el tipo *T*, CD2, CD3 (citoplasmática y de superficie), CD4, CD8, CD5 y CD7. Se clasificaron según criterios conocidos.⁸

No fueron incluidos pacientes con infiltración inicial al sistema nervioso central, cromosoma Phi+, positividad a VIH, sepsis, diabetes mellitus, insuficiencias orgánicas no hematológicas o embarazo. La translocación BCR/ABL se identificó con cariotipo y reacción en cadena de la polimerasa.

Se eliminaron quienes se negaron a continuar en el estudio y los que recibieron dosis incompletas de quimioterapia.

Cuadro II. Programa de quimioterapia LALIN

Fase	Drogas	mg/m ² /día	Días
1.0	Igual a LALA		
2.0	Igual a LALA	3'000	1 a 4
3.1	Metotrexate	1'000	1
	Vincristina	2	1
3.2	Prednisona	180	1 a 7
	Vincristina	2	1
4.1	Metotrexate IT	12.5	1, 4, 8, 12
	Dexametasona IT	5	1, 4, 8, 12
4.2	Mercaptopurina	300	1 a 4
4.3	Ciclofosfamida	600	1
4.4	Vincristina	1.5	3
4.5	Prednisona	180	1 a 7
4.6	Metotrexate	650	1
4.7	Daunorrubicina	40	1
4.8	Citarabina	200	3
	Mercaptopurina	100	3
5.1	Metotrexate IT	12.5	1
	Dexametasona IT	5	1
5.2	Mercaptopurina	300	1 a 4
5.3	Ciclofosfamida	600	1
5.4	Vincristina	1.5	3
5.5	Prednisona	180	1 a 7
5.6	Metotrexate	650	1
5.7	Daunorrubicina	40	1
5.8	Citarabina	200	3
	Mercaptopurina	100	3

El metotrexate IT y la dexametasona IT durante la inducción se repiten el día 15 de la fase. La asparaginasa se proporciona a 4 millones U/m², tres por semana desde 1.0 hasta 4.8. El mantenimiento subsecuente (5.1 a 5.8) se aplica hasta completar dos años en remisión completa continua.

Un grupo recibió quimioterapia según el protocolo LALA, originalmente diseñado para todos los pacientes con leucemia aguda linfoblástica de 15 a 60 años. Este programa tiene fases de inducción (1.0), intensificación (2.0) y consolidación (3.1, 3.2 y 3.3), repetidas tres veces, para pasar a ciclos alternos de mantenimiento con 5.0, 6.0, 3.1, 3.2 y 3.3, repetidos en esa secuencia, hasta completar tres años de tratamiento continuo (Cuadro I). Cuando se alcanzó la dosis acumulativa de 550 mg/m² de superficie corporal en daunorrubicina, se sustituyó por ciclofosfamida (750 mg/m² de superficie corporal). La profilaxis al sistema nervioso central se aplicó en todas las fases según se anota en el mismo cuadro.

El otro grupo recibió quimioterapia según el protocolo LALIN, originalmente diseñado para menores de 15 años, con riesgo intermedio o alto. Este programa tiene fases de inducción (1.0), intensificación (2.0), consolidación (3.1 y 3.2), mantenimiento inicial (4.2 a 4.7) y mantenimiento subsecuente (5.2 a 5.7). Cuando se alcanzó la dosis acumulativa de 550

mg/M² SC en daunorrubicina, se sustituyó por ciclofosfamida (750 mg/m² de superficie corporal). La profilaxis al sistema nervioso central se proporcionó de acuerdo con lo señalado en el cuadro II. Si los leucocitos iniciales fueron superiores a 50 × 10⁹/l, se agregó radioterapia profiláctica en 4.1.

En ambos protocolos la remisión inicial se buscó en el día 28, con los criterios conocidos de desaparición de todas las alteraciones clínicas atribuidas a la leucemia, normalización de la sangre y médula ósea (con <5% de blastos).

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba exacta de Fisher cuando se aplicó la χ^2 . Las comparaciones entre promedios se realizaron con Anova o Kruskal-Wallis con $p < 0.05$ para significancia. Se obtuvo la reducción del riesgo absoluto y relación de momios. La tabla de sobrevida libre de evento se calculó con el método de Kaplan.

Resultados

El estudio se llevó a cabo de 2001 a 2006. Los enfermos evaluables fueron 40 y su distribución fue de 20 en cada rama. Todos los pacientes fueron incluidos sobre la base de intención de tratar. Fueron comparables en edad, sexo, hepatoesplenomegalia, adenomegalia, cifra de leucocitos y plaquetas. La citomorfología fue L1 y L2, igualmente distribuidos. El inmunofenotipo predominante en ambos grupos fue la estirpe B CD10 positivo. En 23 enfermos el cariotipo mostró resultados: ocho lo tuvieron normal, ocho con hiperdiploidia y siete con hipodiploidias; se distribuyeron igualmente en ambas ramas. Los detalles de estos datos iniciales se indican en el cuadro III. Ninguna variable inicial mostró diferencia estadísticamente relevante ($p > 0.14$).

En ambos protocolos hay drogas y dosis parecidas. La diferencia básica es la continuidad en la quimioterapia. En LALA, después de la inducción (1.0), los ciclos se aplican cada 14 días. Esto determina que en el curso de tres años, las drogas antineoplásicas sean administradas durante 412 días con 683 de descanso repartidos entre los ciclos, de manera que solo 37% del tiempo se mantienen con quimioterapia. En el programa LALIN, después de la inducción (1.0), los antineoplásicos se administran casi continuamente con pocos intervalos de reposo. En los dos años que dura el tratamiento reciben aplicaciones por 401 días, con 357 de descanso, que representa 53% de tiempo bajo tratamiento. Al compararse la cantidad de días en que se proporciona antineoplásicos en LALA y en LALIN, se encuentra que en éste hay mayor continuidad, con diferencia estadística significativa ($p < 0.00001$).

Los resultados generales y totales incluyen 11 defunciones, dos fallas terapéuticas (95% de remisiones) y cuatro recaídas. De ellas, en la rama LALA sucedieron siete defunciones y cuatro en LALIN ($p = 0.48$). En la rama LALA todos entraron a remisión completa y en LALIN dos pacientes no la alcanzaron ($p = 0.49$). La recaídas en LALA y LALIN fueron de cuatro y ninguna ($p = 0.05$). La sobrevida libre de evento,

Cuadro III. Datos iniciales clínicos, hemáticos, mieloides y de inmunofenotipo

Variable	Total	LALIN	LALA	p
Edad	17 (16-25)	17 (16-25)	18 (15-24)	0.20
Sexo (F/M)	10/30	4/16	6/14	0.70
Hepatomegalia (n)	10	6	4	0.70
Esplenomegalia (n)	10	5	5	1.00
Adenopatías (n)	9	5	4	1.00
Leucocitos ($\times 10^9/l$)	58 (0.7-512)	92 (0.7-512)	23 (9-143)	0.14
Plaquetas ($\times 10^9/l$)	93 (3-650)	81 (3-659)	104 (3-315)	0.14
FAB (L1/L2)	6/34	3/17	3/17	1.00
Tipo B	37	19	18	0.54
Tipo T	3	1	2	0.54

calculada a 70 meses (Figura 1), indica mejor destino para los pacientes de LALIN ($p=0.12$).

La reducción del riesgo absoluto y relación de momios es de 25% y 0.35 en favor de LALIN. El número de pacientes necesario para tratar es de cuatro. No se encontró influencia pronóstica en sexo, hepatoesplenomegalia, cuenta inicial de leucocitos, cuenta inicial de plaquetas o inmunofenotipo.

Discusión

Los pacientes aquí analizados son semejantes en cuanto a las variables estudiadas al momento del diagnóstico. Sin embargo, los resultados son diferentes y favorecen a quienes se trataron con el protocolo pediátrico en el aspecto de menor número de recaídas. La quimioterapia de inducción en ambos programas es la misma, de manera que no pueden atribuirse las fallas, observadas en LALIN, a mayor eficacia del programa LALA. La toxicidad de ambos protocolos, como se refleja en la frecuencia de defunciones, fue comparable a pesar de ser más intensivo el de tipo pediátrico.

Hay numerosa información en cuanto al impacto pronóstico de algunas características biológicas de la leucemia aguda linfoblástica en diferentes edades. Al estudiarlas en

pacientes con leucemia aguda linfoblástica de uno a nueve años *versus* 10 a 21 años, se han encontrado abundantes datos de mal pronóstico en el segundo grupo: predominio de estirpe T, mayor nivel de deshidrogenasa láctica, mayor cuenta leucocitaria, índice de ADN < 1.16 (en los de menor edad) y baja frecuencia de hiperdiploidia.⁹ En adolescentes también se refiere mayor frecuencia de Phi+ y menor de traslación TEL-AML.^{10,11} En una revisión de 5181 menores de 18 años manejados con las versiones 86, 90 y 95 del protocolo ALL-BFM, la probabilidad de sobrevida libre de evento a cinco años fue de 0.82 para enfermos de uno a cinco años, y de 0.59 para los mayores de 15 años. Además de las desventajas biológicas conocidas, se agrega superior incidencia de CD10 negativos y de falta de respuesta a la prednisona.¹²

A pesar de estar bien definidas las desventajas, hay evidencia de que los enfermos con leucemia aguda linfoblástica de 15 a 25 años de edad tienen mejor pronóstico si son tratados con protocolos pediátricos. Dos protocolos franceses, el FRALLE-93 (pediátrico) y el LALA-94 (adulto),¹³ mostraron remisión inicial de 94 y 83%, y sobrevida libre de evento de 67 y 41%; salvo la media de edad, 15.9 y 17.9 años, todas las variables restantes (clínicas, citomorfológicas, inmunológicas y citogenéticas) fueron comparables. En dos artículos consecutivos, un grupo danés informó de los resultados en 99 pacientes de 10 a 19 años tratados con protocolos pediátricos o de adultos, y comparados en forma histórica. Concluyen la conveniencia de usar protocolos pediátricos en adolescentes.^{14,15}

En Suecia fueron atendidos enfermos con leucemia aguda linfoblástica de 10 a 40 años. Se trataron según el protocolo pediátrico NOPHO ($n=144$) o uno para adultos ($n=99$). El estudio fue retrospectivo.¹⁶ La frecuencia de remisiones fue de 99 y 90%. La sobrevida libre de evento fue favorable al NOPHO ($p=0.01$). Los pacientes con 15 a 25 años de edad tuvieron sobrevida libre de evento superior a los de 26 a 40 años ($p=0.01$).

En un reciente informe del Dana-Farber Cancer Institute,¹⁷ se revisa el destino de 844 enfermos con leucemia aguda linfoblástica de uno a 18 años de edad tratados con dos protocolos consecutivos. Se compara el destino de pacientes con uno a 10 años ($n=685$), 10 a 15 años ($n=108$)

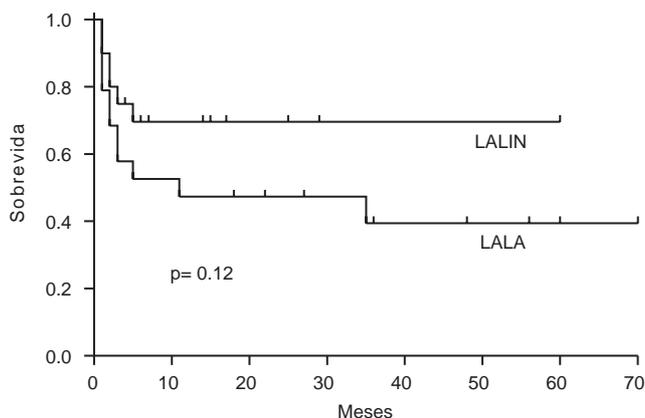


Figura 1. Sobrevida libre de evento (Kaplan).

y 15 a 18 años ($n=51$). Con un seguimiento promedio de 6.5 años, la supervivencia libre de evento fue de 85, 77 y 78%, respectivamente. No se informa diferente toxicidad entre los tres grupos.

Existe una revisión sistemática¹⁸ donde se advierte una consistente ventaja en la supervivencia de los adolescentes con leucemia aguda linfoblástica si son tratados con programas pediátricos de quimioterapia.

Por lo que se advierte, los adolescentes tienen mejor pronóstico si se tratan con protocolos más intensivos que los diseñados para adultos. Indudablemente la ventaja de los protocolos pediátricos es que son intensivos y los antineoplásicos se proporcionan en forma casi continua, con poco tiempo de reposo. En los dos protocolos aquí empleados, los agentes son los mismos, se aplican en forma rotativa, las dosis por ciclo son comparables e, incluso, el protocolo para adultos se aplica durante un año más. El cambio central es que en el programa para niños la aplicación de los antineoplásicos es casi continua, con pocos periodos de reposo. Por lo menos en el presente estudio, esta estrategia no incrementó la toxicidad del protocolo más intensivo.

Referencias

1. Pullen J, Schuster JJ, Borowitz M, Amylon M, Carroll AJ, Land V, et al. Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) Study. *Leukemia* 1999;13:1696-1707.
2. Radich JP. Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15:21-36.
3. Bleyer WA, Tejada H, Murphy SB, Robison LL, Pollock BH, Severson RK, et al. National cancer clinical trials: Children have equal access; adolescents not. *J Adolesc Health* 1997;21(6):374-375.
4. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Sculman P, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811. *Blood* 1995;85:2025-2037.
5. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortés J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:547-561.
6. DeAngelo DJ. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. En: Berliner N, Lee SJ, Linenberger M, Vogelsang GB, editors. *Hematology* 2005. 1st edition. Washington, DC: The American Society of Hematology; 2005, pp. 123-130.
7. Ruiz-Argüelles G, Apreza-Molina MG. Resultados del tratamiento de leucemias agudas en adolescentes. *Rev Invest Clin* 1997;49:271-275.
8. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams Hematology*. 6th edition. New York: McGraw-Hill; 2001, pp. 1141-1161.
9. Santana VM, Crist WM, Rivera GK, Look AT, Behm FG, Raimondi SC, et al. Presenting features and treatment outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1990;4(2):87-90.
10. Nachman JB. Adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a new "age". *Rev Clin Exp Hematol* 2003;7(3):261-269.
11. Nachman JB. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2005;130(2):166-173.
12. Mörice A, Zimmermann M, Reiter A, Gadner H, Odenwald E, Harbott J, et al. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from trials ALL-BFM 86, 90 and 95. *Klin Padiatr* 2005;217(6):310-320.
13. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003;21:774-780.
14. Schroder H, Kjeldstad M, Boesen AM, Nielsen OJ, Schmidt KG, Johnsen HE, et al. Acute lymphoblastic leukemia in Danish children and young people 10 to 19 years of age. Should young adults with acute lymphoblastic leukemia be treated in the same way as children? *Ugeskr Laeger* 2006;168(26-32):2554-2558.
15. Schroder H, Kjeldstad M, Boesen AM, Nielsen OJ, Schmidt KG, Johnsen HE, et al. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents between 10 and 19 years of age in Denmark. Secondary publication. *Dan Med Bull* 2006;53(1):76-79.
16. Hallböök H, Gustafsson G, Smedmyr B, Söderhäll S, Heyman M. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer* 2006;107(7):1551-1561.
17. Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D, Stevenson K, Loh ML, Asselin BL, et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols. *J Clin Oncol* 2007;25(7):813-819.
18. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, Webb D. Adolescents with acute lymphoblastic leukemia: emerging from the shadow of pediatric and adult treatment protocols. *Pediatric Blood Cancer* 2006;47(6):748-756.

Confiabilidad y análisis factorial de la versión en español del índice de calidad de sueño de Pittsburgh en pacientes psiquiátricos

Alejandro Jiménez-Genchi,* Eduardo Monteverde-Maldonado, Alejandro Nenclares-Portocarrero, Gabriel Esquivel-Adame y Adriana de la Vega-Pacheco

Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 19 de junio de 2008

Aceptado: 20 de junio de 2008

RESUMEN

Introducción: El Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (ICSP) se ha convertido en un instrumento estándar para la medición de la calidad del sueño. No obstante, no se ha evaluado su estructura factorial y, además, la existencia de dos versiones en castellano ha puesto de manifiesto la necesidad de realizar adaptaciones. El objetivo de este estudio fue evaluar la confiabilidad y composición factorial del ICSP.

Material y métodos: Ochenta y siete pacientes psiquiátricos y 48 sujetos control se sometieron a una entrevista psiquiátrica y completaron el ICSP. Se estimó la consistencia interna y composición factorial del ICSP, se compararon las calificaciones por grupo y sexo, y se estimó la relación con la edad. Los grupos no difirieron significativamente en edad y sexo.

Resultados: El ICSP obtuvo un coeficiente de confiabilidad satisfactorio (0.78) y coeficientes de correlación significativos (0.53 a 0.77) entre los componentes y la suma total, quedando conformado por dos factores: calidad de sueño per se y duración del sueño. Los pacientes presentaron calificaciones más altas que los sujetos control, tanto en la suma total como en los componentes, excepto en la duración del sueño. No se identificaron diferencias por sexo, ni relación significativa con la edad.

Conclusiones: Estos resultados indican que el ICSP es un instrumento confiable para la evaluación de la calidad del sueño en población mexicana.

Palabras clave:

Calidad de sueño, insomnio

SUMMARY

Background: The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) has become a standard instrument to measure sleep quality. However, its factor structure has not been fully explored and the available Spanish versions have revealed the need to make adaptations. Our objective was to assess the factor structure and reliability of the PSQI.

Methods: Eighty seven psychiatric patients without treatment and 48 control subjects underwent psychiatric structured assessment and completed the PSQI. Internal consistency and factor structure of PSQI was measured and the scale scores were compared between groups and by gender. Association with age was also calculated.

Results: There were no significant differences between psychiatric patients and control subjects on age and gender. Subjects had no problem understanding and answering the questions in the instrument. The PSQI displayed a satisfactory reliability coefficient (0.78) and component-total score correlations were all significant (0.53-0.77). The PSQI showed two main factors: sleep duration and sleep quality. Patients obtained significantly higher scores than controls, in both the global and the component scores, with the exception of sleep duration. The PSQI scores were not significantly different between males and females and were not associated with age.

Conclusions: The PSQI is a reliable instrument to measure sleep quality in Mexican subjects.

Key words:

Sleep quality, insomnia

Introducción

Las alteraciones en el dormir afectan a una proporción elevada de la población.^{1,2} De acuerdo con estudios realizados en la última década, se trata además de un problema creciente, ya que mientras 62% de la población adulta en 1999 presentaba uno o más síntomas de algún

trastorno del dormir, para 2005 se había incrementado la cifra a 75%.³

Aunque las alteraciones en el dormir pueden estar asociadas a numerosas condiciones (eventos estresantes, efectos secundarios de medicamentos, enfermedades médicas, etcétera), es en los individuos con padecimientos psiquiátricos donde se presentan con mayor frecuencia.⁴ Alteraciones

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Alejandro Jiménez-Genchi. Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", Servicios Clínicos, Calz. México-Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Del. Tlalpan, 14370 México D. F., México. Tel.: (55) 5655 7999. Fax: (55) 5655 8570. Correo electrónico: jimalex@imp.edu.mx; alegenchi@yahoo.com.mx

tales como el insomnio o la hipersomnia son síntomas cardinales para el diagnóstico de trastornos inducidos por sustancias (por ejemplo, cafeína, alcohol, nicotina, cocaína, opiáceos y sedantes), trastornos del estado de ánimo (episodios depresivos mayores, maníacos y trastornos distímicos) y trastornos de ansiedad (trastorno por estrés posttraumático, trastorno por estrés agudo y trastorno de ansiedad generalizada).⁵ De hecho, el insomnio asociado a trastornos psiquiátricos es el tipo de insomnio con mayor prevalencia tanto en la población general como en aquella que recibe atención en clínicas de trastornos del dormir.^{4,6} En particular, alrededor de 90% de los pacientes con depresión mayor sufre alguna alteración en el dormir.⁷

Los diarios de sueño, que habitualmente se emplean en la evaluación clínica, permiten realizar una estimación cuantitativa del dormir, sin embargo, no consideran aspectos cualitativos. La calidad del dormir, por su parte, es difícil de definir ya que es una dimensión más amplia y compleja que comprende aspectos cuantitativos pero también subjetivos de bienestar y de funcionamiento diurno, entre otros. Como una forma de aproximarse a su medición, en 1989 Buysse y colaboradores⁸ presentaron el *Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh* (ICSP), un cuestionario autoaplicable que proporciona una calificación global de la calidad del sueño a través de la evaluación de siete componentes hipotéticos.

El ICSP ha logrado amplia aceptación en el área clínica y de investigación y se ha traducido a varios idiomas. Desde 1997 se encuentra disponible una traducción al español,⁹ sin embargo, los resultados de un segundo estudio con población colombiana¹⁰ han puesto de manifiesto la necesidad de adaptar las traducciones y determinar sus propiedades clinimétricas. En este sentido, cabe subrayar que hasta donde sabemos, el ICSP no se ha sometido a análisis factorial, lo cual es relevante en virtud de que puede brindar sustento al constructo "calidad del sueño".

Contar con información sobre el comportamiento psicométrico del ICSP en nuestra población cobra aún más importancia si se considera que recientemente un grupo de expertos en el área revisaron los instrumentos disponibles para la evaluación del insomnio y han recomendado el uso del ICSP como medición estándar.¹¹ Esto con la finalidad de establecer estándares para los procedimientos de investigación en el área del insomnio y de esta forma facilitar las comparaciones entre diferentes estudios.

Con base en lo anterior, el objetivo del presente estudio fue evaluar la confiabilidad y validez factorial del ICSP en pacientes psiquiátricos e individuos control.

Material y métodos

La muestra fue conformada por dos grupos de sujetos adultos. El primero se obtuvo de la población que solicita atención médica en el Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", de la cual se seleccionaron los pacientes que reunieron las siguientes características: edad de 18 años o más, cursar con un trastorno psiquiátrico, no estar bajo tratamiento farmacológico o psicoterapéutico, y

aceptar participar otorgando el consentimiento informado por escrito. El grupo control fue conformado por sujetos voluntarios con las siguientes características: edad de 18 años o más, ausencia de trastorno psiquiátrico y aceptar participar proporcionando su consentimiento informado por escrito.

Procedimiento

Uno de los investigadores estableció el diagnóstico del trastorno psiquiátrico (basado en el DSM-IV)⁵ o su ausencia (en el caso de los individuos del grupo control) mediante la Minientrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI).¹²

Tras haber concluido la entrevista diagnóstica, el investigador pidió al participante que completara el ICSP, cuestionario autoaplicable que consta de 24 preguntas, sin embargo, solamente las respuestas para las primeras 19 se emplean para obtener la puntuación global.⁸ El cuestionario investiga los horarios para dormir, eventos asociados al dormir como las dificultades para empezar a dormir, despertares, pesadillas, ronquido, alteraciones respiratorias, calidad del dormir, ingesta de medicamentos para dormir y existencia de somnolencia diurna. Los 19 reactivos se agrupan en siete componentes que se califican con una escala de 0 a 3. La suma de los componentes da lugar a una calificación global, donde una mayor puntuación indica una menor calidad en el dormir. En el estudio original de Buysse y colaboradores,⁸ el ICSP mostró un coeficiente de homogeneidad interna elevada (alfa de Cronbach=0.83) y coeficientes de correlación moderados a altos entre los componentes y la calificación global (r de Pearson=0.46 a 0.85). Los autores informaron que una puntuación >5 distingue a los sujetos con un mal dormir de aquellos que duermen bien, con una elevada sensibilidad y especificidad (89.6 y 86.5%, respectivamente).

Este instrumento se ha validado en castellano con población española⁹ y colombiana.¹⁰ Decidimos utilizar la traducción realizada por Royuela y Macías,⁹ a la cual se le hicieron modificaciones mínimas para ajustar algunas expresiones al español de nuestra población. Por ejemplo, en la pregunta 5 (inciso c) se utilizó "sanitario" en lugar de "servicio". La versión empleada y la forma de calificarlo para obtener las puntuaciones aparecen en el apéndice.

Análisis

Para evaluar la homogeneidad interna del instrumento se calculó el alfa de Cronbach, así como los coeficientes de correlación de Pearson entre las puntuaciones de los componentes y entre los componentes y la suma total. El ICSP (en su conformación por siete componentes) se sometió a análisis factorial exploratorio por el método de extracción de los componentes principales.

Mediante pruebas t para muestras independientes se compararon las puntuaciones en cada componente y la suma total de los grupos. Asimismo, se compararon las puntuaciones globales por sexo y se estimó su relación con la edad, esta última mediante el coeficiente de correlación de Pearson. En virtud del número de comparaciones, el nivel de alfa se estableció en 0.005 (corrección de Bonferroni).

Cuadro I. Coeficientes de correlación de Pearson entre las calificaciones en cada componente y la suma total del ICSP*

	Suma total
Calidad de sueño subjetiva	0.77
Latencia de sueño	0.70
Duración del dormir	0.53
Eficiencia de sueño	0.68
Alteraciones del sueño	0.74
Uso de medicamentos para dormir	0.53
Disfunción diurna	0.71

*ICSP=Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh.

Resultados

Se estudiaron 135 sujetos: 87 pacientes psiquiátricos y 48 sujetos control. La distribución de los pacientes en las diferentes categorías diagnósticas fue la siguiente: trastorno depresivo mayor, 54% (n=47); trastornos de ansiedad, 20.6% (n=18); trastorno bipolar, 8% (n=7); trastorno por uso o abuso de sustancias, 10.3% (n=9); trastornos psicóticos, 3.4% (n=3); trastornos de la conducta alimentaria, 1.1% (n=1); otros trastornos, 2.2% (n=2).

La edad de la muestra fue de 34.4±12.5 años (rango de 18 a 73) y 70.4% (n=95) correspondió al sexo femenino. Los pacientes psiquiátricos no difirieron significativamente de los sujetos control respecto a la edad (34.1±13.0 *versus* 34.9±10.2, respectivamente; $t=0.38$, $gl=133$, $p=.69$) y sexo (mujeres, 66.6% *versus* 77%, respectivamente; $\chi^2=1.6$, $gl=1$, $p=0.24$).

No se registraron dificultades en la comprensión ni omisiones en el llenado del cuestionario entre los participantes. En relación con la homogeneidad interna, el ICSP obtuvo un coeficiente de confiabilidad de 0.78; los coeficientes de correlación entre los componentes fueron desde 0.06 a 0.77, mientras que entre los componentes y la suma total fueron de 0.53 a 0.77 (Cuadro I). El análisis factorial produjo dos factores (valor *eigen* > 1) que explicaron 63.2% de la varianza. El primer factor, al que consideramos como la calidad del sueño *per se*, quedó conformado por los componen-

tes 1, 2, 4, 5, 6, 7 (cargas factoriales 0.82, 0.75, 0.61, 0.80, 0.46 y 0.74, respectivamente) y el segundo (la duración del dormir) por el componente 3 (carga factorial 0.77).

Como se esperaba, los sujetos control mostraron mayor calidad en su dormir en comparación con los pacientes psiquiátricos, quienes obtuvieron calificaciones significativamente más altas en todos los componentes, excepto en la duración del sueño (Cuadro II).

Las calificaciones de las mujeres en el ICSP no difirieron significativamente de las obtenidas por los hombres (9.3±4.9 *versus* 9.0±3.9, respectivamente; $t=0.27$, $gl=133$, $p=0.78$). Tampoco se encontró una relación significativa entre las puntuaciones en el ICSP y la edad ($r=-0.10$, $p=0.23$).

Discusión

El ICSP resultó ser un instrumento sencillo y accesible tanto en términos de llenado como de obtención de la puntuación, confiable para la medición de la calidad del sueño en población mexicana tanto en el campo clínico como en el de investigación.

El coeficiente de consistencia interna de 0.78 y los coeficientes de correlación significativos entre los reactivos y la suma total muestran, además, que su versión en español posee una confiabilidad aceptable. Tanto en el reporte original como en uno posterior se obtuvieron coeficientes de confiabilidad ligeramente más elevados (0.83 y 0.80).^{8,13} Con las versiones en castellano se han obtenido coeficientes de 0.81 en población española y de 0.77 en población colombiana.^{9,10} En este estudio empleamos la primera de ellas porque es una traducción fiel al original mientras que la segunda fue sometida a algunas modificaciones en el proceso de adaptación que pueden dar lugar a confusiones dado que se modificó incluso el orden de las preguntas.

Como evidencia adicional de la validez del instrumento encontramos que permite distinguir a un grupo de sujetos en el que son frecuentes las alteraciones del dormir, de un grupo control sin psicopatología. En virtud de estos resultados es posible suponer que la versión en español comparta otras de las propiedades documentadas del ICSP, como su estabilidad temporal y susceptibilidad de cambio.⁸

Cuadro II. Comparación entre los grupos de las calificaciones por componente y global del ICSP

	Pacientes psiquiátricos		Sujetos control		t (gl 133)	p
	(n=87)	media (DE)	(n=48)	media (DE)		
Calidad de sueño subjetiva	1.90	(0.75)	0.64	(0.60)	-10.1	0.001
Latencia de sueño	1.80	(0.86)	0.66	(0.75)	-7.6	0.001
Duración del dormir	1.20	(1.1)	1.0	(0.66)	-1.2	0.200
Eficiencia de sueño	1.30	(1.3)	0.35	(0.60)	-4.8	0.001
Alteraciones del sueño	1.80	(0.68)	1.0	(0.32)	-8.3	0.001
Uso de medicamentos para dormir	0.91	(1.2)	0.12	(0.48)	-4.2	0.001
Disfunción diurna	2.30	(0.90)	1.1	(0.89)	-7.2	0.001
Global	11.50	(3.8)	5.1	(2.60)	-10.2	0.0001

ICSP=Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh.

Los resultados del análisis factorial brindan sustento a los componentes hipotéticos de la calidad de sueño y de manera singular separan el aspecto cuantitativo del cualitativo.

Además, la relevancia en la distinción de estos dos aspectos se vio reflejada en la ausencia de diferencias significativas entre los grupos con respecto a la duración del dormir. Este hallazgo subraya lo inexacto e incompleto que puede resultar una evaluación del dormir basada solamente en aspectos cuantitativos, como el número de horas que se duermen por noche.

Entre las limitaciones del estudio se encuentran los resultados negativos respecto a la relación entre la calidad del dormir, el sexo y la edad. No obstante que está bien documentada la asociación entre el insomnio y el sexo femenino y su relación positiva con la edad, el ICSP no ha mostrado sensibilidad al efecto de estas variables.⁸ Es difícil encontrar una explicación satisfactoria, sin embargo, suponemos que puede estar relacionada con el hecho de que el ICSP concede menor valor a la continuidad del dormir, específicamente a la presencia de insomnio intermedio y final, de los cuales el primero se considera el subtipo más frecuente.¹⁴ Cuando se han utilizado instrumentos que conceden una importancia equitativa a los diferentes subtipos de insomnio, la relación con el sexo y la edad resulta significativa.¹⁵

Referencias

1. **Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, Kales JD, Healey S.** Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry* 1979;136:1257-1262.
2. **Téllez-López A, Guerrero ME, Gutiérrez F, Niño MP, Silva MV.** Hábitos y trastornos del dormir en residentes del área metropolitana de Monterrey. *Salud Mental* 1995;18:14-22.
3. National Sleep Foundation. 2005 Sleep in America Poll. Disponible en http://www.sleepfoundation.org/_content/hottopics/2005_summary_of_findings.pdf (Consultado el 11 de abril de 2005).
4. **Ohayon M.** Prevalence of DSM-IV diagnostic criteria of insomnia: Distinguishing insomnia related to mental disorders from sleep disorders. *J Psychiatr Res* 1997;31:333-346.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1997.
6. **Buyse DJ, Reynolds III CF, Kupfer DJ, Thorpy MJ, Bixler E, Manfredi R, et al.** Clinical diagnoses in 216 insomnia patients using the International Classification of Sleep Disorders (ICSD), DSM-IV and ICD-10 categories: A report from the APA/NIMH DSM-IV field trial. *Sleep* 1994;17:630-637.
7. **Reynolds CF, Kupfer D.** Sep research in affective iones: state of the art circa 1987. *Sleep* 1987;10:199-215.
8. **Buyse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ.** The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
9. **Royuela A, Macías JA.** Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburgh. *Vigilia-Sueño* 1997;9:81-94.
10. **Escobar-Córdoba F, Eslava-Schmalbach J.** Validación colombiana del índice de calidad de sueño de Pittsburgh. *Rev Neurol* 2005;4:150-155.
11. **Buyse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Lichstein KL, Morin CM.** Recommendations for a standard research assessment of insomnia. *Sleep* 2006;29:1155-1173.
12. **Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Amorin P, Janavs J, Weiller E, et al.** The MINI International Neuropsychiatric Interview (M. I. N. I.): The development and validation of a structured diagnostic interview. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 20):22-23.
13. **Carpenter JS, Andrykowski MA.** Psychometric evaluation of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *J Psychosom Res* 1998;45:5-13.
14. **Ohayon MM, Roth T.** What are the contributing factors for insomnia in the general population? *J Psychosom Res* 2001;51:745-755.
15. **Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ.** Athens Insomnia Scale: Validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res* 2000;48:555-560.

Apéndice

Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh

Nombre y apellidos: _____

Sexo: _____ Edad: _____

Las siguientes preguntas hacen referencia a la manera en que ha dormido durante el último mes. Intente responder de la manera más exacta posible lo ocurrido durante la mayor parte de los días y noches del último mes. Por favor conteste TODAS las preguntas.

1. Durante el último mes, ¿cuál ha sido, usualmente, su hora de acostarse? _____
2. Durante el último mes, ¿cuánto tiempo ha tardado en dormirse en las noches del último mes?
(Apunte el tiempo en minutos) _____
3. Durante el último mes, ¿a que hora se ha estado levantando por la mañana? _____
4. ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes?
(el tiempo puede ser diferente al que permanezca en la cama) (Apunte las horas que cree haber dormido) _____

Para cada una de las siguientes preguntas, elija la respuesta que más se ajuste a su caso. Por favor, conteste TODAS las preguntas.

5. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido problemas para dormir a causa de:
 - a) *No poder conciliar el sueño en la primera media hora:*
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 - b) *Despertarse durante la noche o de madrugada:*
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 - c) *Tener que levantarse para ir al sanitario:*
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 - d) *No poder respirar bien:*
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 - e) *Toser o roncar ruidosamente:*
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 - f) *Sentir frío:*
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 - g) *Sentir demasiado calor:*
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 - h) *Tener pesadillas o "malos sueños":*
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 - i) *Sufrir dolores:*
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 - j) *Otras razones (por favor descríbalas a continuación):*

 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
6. Durante el último mes ¿cómo valoraría, en conjunto, la calidad de su dormir?
 - Bastante buena
 - Buena
 - Mala
 - Bastante mala
 7. Durante el último mes, ¿cuántas veces habrá tomado medicinas (por su cuenta o recetadas por el médico) para dormir?
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 8. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conducía, comía o desarrollaba alguna otra actividad?
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 9. Durante el último mes, ¿ha representado para usted mucho problema el "tener ánimos" para realizar alguna de las actividades detalladas en la pregunta anterior?
 - Ningún problema
 - Un problema muy ligero
 - Algo de problema
 - Un gran problema

Instrucciones para calificar el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh

Componente 1: Calidad de sueño subjetiva

Examine la pregunta 6, y asigne el valor correspondiente

Respuesta	Valor
Bastante buena	0
Buena	1
Mala	2
Bastante mala	3

Calificación del componente 1: _____

Componente 2: Latencia de sueño

1. Examine la pregunta 2, y asigne el valor correspondiente

Respuesta	Valor
≤15 minutos	0
16-30 minutos	1
31-60 minutos	2
>60 minutos	3

2. Examine la pregunta 5a, y asigne el valor correspondiente

Respuesta	Valor
Ninguna vez en el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces a la semana	2
Tres o más veces a la semana	3

3. Sume los valores de las preguntas 2 y 5a

4. Al valor obtenido asigne el valor correspondiente

Suma de 2 y 5a	Valor
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Calificación del componente 2: _____

Componente 3: Duración del dormir

Examine la pregunta 4 y asigne el valor correspondiente

Respuesta	Valor
>7 horas	0
6-7 horas	1
5-6 horas	2
<5 horas	3

Calificación del componente 3: _____

Componente 4: Eficiencia de sueño habitual

1. Calcule el número de horas que se pasó en la cama, en base a las respuestas de las preguntas 3 (hora de levantarse) y pregunta 1 (hora de acostarse)

2. Calcule la eficiencia de sueño (ES) con la siguiente fórmula:

$$[\text{Núm. horas de sueño (pregunta 4)} \div \text{Núm. horas pasadas en la cama}] \times 100 = \text{ES} (\%)$$

3. A la ES obtenida asigne el valor correspondiente

Respuesta	Valor
> 85%	0
75-84%	1
65-74%	2
<65%	3

Calificación del componente 4: _____

Componente 5: Alteraciones del sueño

1. Examine las preguntas 5b a 5j y asigne a cada una el valor correspondiente

Respuesta	Valor
Ninguna vez en el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces a la semana	2
Tres o más veces a la semana	3

2. Sume las calificaciones de las preguntas 5b a 5j

3. A la suma total, asigne el valor correspondiente

Suma de 5b a 5j	Valor
0	0
1-9	1
10-18	2
19-27	3

Calificación del componente 5: _____

Componente 6: Uso de medicamentos para dormir

Examine la pregunta 7 y asigne el valor correspondiente

Respuesta	Valor
Ninguna vez en el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces a la semana	2
Tres o más veces a la semana	3

Calificación del componente 6: _____

Componente 7: Disfunción diurna

1. Examine la pregunta 8 y asigne el valor correspondiente

Respuesta	Valor
Ninguna vez en el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces a la semana	2
Tres o más veces a la semana	3

2. Examine la pregunta 9 y asigne el valor correspondiente

Respuesta	Valor
Ningún problema	0
Problema muy ligero	1
Algo de problema	2
Un gran problema	3

3. Sume los valores de la pregunta 8 y 9

4. A la suma total, asigne el valor correspondiente:

Suma de 8 y 9	Valor
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Calificación del componente 7: _____

Calificación global del ICSP

(Sume las calificaciones de los 7 componentes)

Calificación global: _____

Efecto del ibuprofeno y ácido acetilsalicílico sobre el deterioro cognitivo, poder antioxidante total e isoprostanos séricos

Marcia Gabriela Ibáñez-Hernández,^{a*} Miguel Ángel Macías-Islas,^a Ana Bertha Zavalza-Gómez,^b Fermín Paul Pacheco-Moisés^c y Genaro Gabriel Ortiz^c

^aClínica de Demencias, Hospital de Especialidades y ^bUnidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco-Obstetricia, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

^cDepartamento de Química, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México

^dCentro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido en su versión modificada: 21 de mayo de 2008

Aceptado: 06 de junio de 2008

RESUMEN

Introducción: Existen estudios controvertidos sobre la prevención de la enfermedad de Alzheimer y el uso de antiinflamatorios no esteroideos. El objetivo fue evaluar el efecto del ibuprofeno y ácido acetilsalicílico sobre el deterioro cognitivo, poder antioxidante total (PAT) e isoprostanos (8-iso-PGF₂á) séricos.

Material y métodos: Entre abril de 2004 y febrero de 2006, a 18 mujeres mayores de 55 años de edad se les realizó escrutinio con la Prueba Mínima del Estado Mental de Folstein (MMSE); Prueba Corta para la Evaluación de la Memoria y la Atención, Syndrome Kurtz Test (SKT) y Escala de Depresión Geriátrica de Yasevage. Fueron asignadas aleatoriamente para recibir 400 mg/día de ibuprofeno (n=9) o 500 mg/día de ácido acetilsalicílico (n=9) durante un año. En la visita basal, seis meses y al año se determinó PAT y 8-iso-PGF₂á séricos.

Resultados: A un año de intervención, en cinco mujeres (55.6%) el MMSE aumentó cuatro puntos con ácido acetilsalicílico comparado con tres (33.3%) de ibuprofeno (p=0.028). El PAT aumentó (p=0.01) y disminuyeron los 8-iso-PGF₂á (p=0.01) en ambos grupos en comparación con los valores basales.

Conclusiones: Ambos medicamentos mejoraron el estado cognitivo y el perfil oxidativo en la población estudiada.

Palabras clave:

Ácido acetilsalicílico, deterioro cognitivo, ibuprofeno, isoprostanos, poder antioxidante total

SUMMARY

Background: There is controversy about the prevention of Alzheimer's disease with nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). Our objective was to evaluate the effect of ibuprofen and acetylsalicylic acid on cognitive impairment, serum total antioxidant power (TAP) and isoprostane (8-iso-PGF₂á).

Methods: We applied from April 2004 to February 2006 a Folstein mini-mental state (MMSE), Syndrome Kurtz Test (SKT) and a geriatric depression scale (Yasevage) to eighteen eligible women. They were 55 years and older. All women (n=18) with normal cognitive state were randomized to ibuprofen 400 mg per day (n=9) and acetylsalicylic acid 500 mg per day (n=9) for one year. Serum TAP and 8-iso-PGF₂á were performed at baseline, after six months and one year of treatment.

Results: After one year of treatment with acetylsalicylic acid five women (55.6%) raised their score 4 points in MMSE compared with 3 points increased (33.3%) showed by the ibuprofen group. TAP increased (p=0.01) and 8-iso-PGF₂á reduced (p=0.01) in both groups compared with baseline.

Conclusions: Both drugs improved the cognitive state and oxidative status of our population.

Key words:

Acetylsalicylic acid, cognitive impairment, ibuprofen, isoprostane, serum total antioxidant power

Introducción

El envejecimiento exitoso es un estado cognitivo similar al de sujetos de mediana edad, aunque con algunas reducciones subclínicas en la memoria secundaria, la rapidez en las habilidades perceptivo-motoras, el cálculo numé-

rico y la capacidad visoespacial. Estos cambios solamente se evidencian en pruebas neuropsicológicas, particularmente en personas mayores de 50 años.¹ Aproximadamente 40 % de las personas mayores de 65 años tiene problemas de memoria (en Estados Unidos cerca de 1% progresará a demencia cada año).²

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Marcia Gabriela Ibáñez-Hernández. Joaquín Fernández de Lizardi 2983, Col. Jardines la Paz, 44860 Guadalajara, Jalisco, México. Correo electrónico: marciagabrielaibanez@yahoo.com.mx

Trabajo realizado en la Clínica de Demencias del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, con apoyo financiero por parte del Fondo de Fomento a la Investigación (FOFOI) IMSS-2004/054.

El deterioro cognitivo es un estado entre la cognición normal y la demencia, caracterizado por importantes deficiencias en la memoria y el aprendizaje no atribuibles a la edad, nivel educativo o enfermedad médica.²⁻⁴ Los estudios sugieren que cada año 10 a 15% de estos individuos tiende a progresar a enfermedad de Alzheimer (EA) clínicamente probable.⁵ El declive de la capacidad cognitiva asociado a la edad muestra mayor riesgo de desarrollar discapacidades funcionales, principales factores de riesgo para la pérdida de independencia y dificultad para realizar actividades instrumentales de la vida diaria. La alteración cognitiva del anciano tiene una repercusión significativa en sus actividades domésticas, ocupacionales y sociales.¹ La demostración del deterioro cognitivo a través de diferentes pruebas psicométricas, complementa la exploración del estado mental y funcional del paciente. Las pruebas más frecuentemente usadas para estatificar la demencia son la *Clinical Dementia Rating* (CDR) y *Global Deterioration Scale* (GDS), que permiten discernir entre normalidad y demencia leve (CDR 0.5 y GDS 2, respectivamente). Estas escalas valoran el deterioro cognitivo mediante una exploración neuropsicológica sistematizada; contienen preguntas para evaluar praxis, lenguaje y concentración. Se les considera instrumentos específicos y sensibles para valorar los diversos componentes de los procesos involucrados en la adquisición, almacenamiento y evocación de la información.^{6,7} Otras pruebas útiles en la predicción de la evolución de los pacientes son la Prueba Mínima del Estado Mental de Folstein (MMSE), escala que permite detectar el deterioro cognitivo, evaluar su gravedad y establecer un seguimiento de los cambios cognitivos a lo largo del tiempo;⁸ Prueba Corta para la Evaluación de la Memoria y la Atención Síndrome Kurtz Test (SKT), que documenta la evolución de una enfermedad que causa un deterioro en la función cerebral y disminución del rendimiento cognitivo, y permite medir el deterioro en la atención y la memoria;⁹ y la Escala de Yasevage, que evalúa la presencia de depresión en personas ancianas.¹⁰

El estrés oxidativo está involucrado en la etapa temprana de la cascada patológica. Las neuronas se enfrentan a una carga de estrés oxidativo y metabólico que podría ser la característica universal del proceso de envejecimiento. El cerebro es especialmente vulnerable al daño por radicales libres debido a su alto contenido de ácidos grasos insaturados, alto índice de consumo de oxígeno y escasas enzimas antioxidantes. Los individuos con deterioro cognitivo y EA leve muestran:¹¹

1. Niveles altos de peroxidación lipídica; oxidación de ácidos nucleicos en tejido cerebral *post mortem*, líquido cefalorraquídeo, plasma, orina y leucocitos periféricos.
2. Bajos niveles de antioxidantes plasmáticos y, por lo tanto, baja capacidad antioxidante plasmática total.

La generación de oxidantes produce daño a proteínas, lípidos y nucleótidos, lo que contribuye significativamente a la disfunción neuronal y degeneración asociada a la edad y enfermedades neurodegenerativas.^{12,13} Los 8-iso-PGF₂ α son moléculas isoméricas de la ciclooxygenasa derivados de la prostaglandina F₂ alfa, son producidos exclusivamente

por peroxidación catalizada del ácido araquidónico por los radicales libres. También son químicamente estables, lo que los hace atractivos como biomarcadores cuantitativos de la peroxidación lipídica.¹⁴ Se ha informado que los 8-iso-PGF₂ α poseen diversas actividades biológicas, incluyendo estimulación de la vasoconstricción e inducción de la mitogénesis en las células del músculo liso.¹⁵

Se sabe que la respuesta inflamatoria es componente principal de la EA y se ha propuesto que el tratamiento a largo plazo con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) puede reducir el riesgo de adquirir la enfermedad, retardar su inicio, reducir la severidad sintomática y enlentecer el declive cognitivo.¹⁶⁻²⁴ Los mecanismos de acción atribuibles a los AINEs son: a) proteger las neuronas reduciendo la respuesta celular al glutamato;^{16,25} b) disminuir la cantidad de proteína β -amiloide circulante derivada de plaquetas; c) proteger contra el daño endotelial a través de la inhibición de la ciclooxygenasa; d) preservar la función cognitiva reduciendo el riesgo de infartos y ataques cerebrales isquémicos transitorios; e) sustentar el flujo cerebral.^{17,18,22,24,26-28} No hay estudios que demuestren el efecto del tratamiento antiinflamatorio en población cognitivamente normal como parte de una prevención primaria para el desarrollo de la enfermedad demencial. Por ello hemos realizado este ensayo clínico con asignación al azar, ciego simple, para determinar el efecto del ibuprofeno y ácido acetilsalicílico sobre el deterioro cognitivo, PAT e 8-iso-PGF₂ α a un año de tratamiento.

Material y métodos

Diseño general del estudio

Entre abril de 2004 y febrero de 2006 se realizó una campaña de detección oportuna de EA a todas las personas que acudieron a la consulta externa de la Clínica de Demencias del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara Jalisco, México. En dicha campaña se aplicó el MMSE a 350 personas de diferentes edades con alteración subjetiva de la memoria. Se invitó a participar en el presente estudio a 134 sujetos mayores de 55 años sin deterioro cognitivo pero con riesgo de desarrollarlo. De los 134 sujetos, solo 18 mujeres cumplieron con todos los criterios de inclusión siguientes: edad entre 55 y 65 años, puntuación en el MMSE entre 25 y 30 puntos, SKT de 0-4 puntos, Escala de Depresión Geriátrica (Yasevage) de 0-5 puntos, escolaridad mínima de seis años, de uno u otro sexo, no estar ingiriendo ibuprofeno ni ácido acetilsalicílico al tiempo de iniciar el ensayo clínico, sin demencia (de cualquier tipo) y que accedieran a otorgar por escrito consentimiento previa información de los propósitos del estudio. No se incluyeron sujetos que tuvieran enfermedad ácido péptica activa, discrasias sanguíneas, tratamiento con tetraciclínas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, β -bloqueadores y estatinas; aquellos que dos meses antes al inicio del estudio hubieran ingerido AINEs por más de dos semanas, individuos con condiciones comórbidas que respondan a AINEs, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus, enfermedades

Cuadro I. Distribución de los sujetos reclutados (n=134) para el estudio clínico

Total de candidatos(n)	Participantes en el estudio clínico (%)	Excluidos por padecer HTA (%)	Excluidos por uso crónico de AINEs (%)	Excluidos por Enf. ácido péptica (%)	Excluidos por presentar otras patologías (%)
134	14	41	24	16	5

endocrino-metabólicas que pudiesen cursar con demencia durante su evolución, procesos infecciosos capaces de provocar demencia, pacientes con accidente vascular cerebral, portadores de enfermedad cardiovascular y condiciones que pudieran interferir con la evaluación de las pruebas psicométricas. Tampoco se incluyeron pacientes a quienes el uso prolongado de AINEs les condicionara un riesgo para la salud (alergias, sangrado previo de tubo digestivo, etcétera). Durante el proceso de selección se excluyó a 86% de los sujetos por tener hipertensión arterial sistémica, condiciones comórbidas que respondían al tratamiento con AINEs, enfermedad ácido péptica y otras patologías (Figura 1, Cuadro I).

El nivel neuropsicológico se evaluó mediante MMSE, SKT y la Escala de Depresión Geriátrica de Yasevage de 15 ítems.

Posterior a firmar un consentimiento bajo información, las candidatas fueron asignadas de manera aleatoria a un grupo de tratamiento: 400 mg/día de ibuprofeno (n=9) o 500 mg/día de ácido acetilsalicílico (n=9). Las evaluaciones psicométricas, determinación de PAT e 8-iso-PGF2á, química sanguínea, biometría hemática, perfil de lípidos y pruebas funcionales hepáticas, se realizaron en la etapa basal, a los seis meses y al año. Cada mes se efectuó una visita de control para indagar y registrar reacciones adversas al tratamiento, apego al mismo y un examen físico completo. El cumplimiento del tratamiento se llevó a cabo mediante el recuento de tabletas o cápsulas de gel sobrantes devueltas, y el registro en un calendario de la toma del medicamento de estudio diariamente. A cada paciente se le proporcionó el medicamento en cantidades controladas.

Los 8-iso-PGF2á presentes en suero se purificaron mediante extracción en fase sólida usando columnas de Silica Sep Pak (Waters; WAT043400) y columnas C18 Sep Pak (Waters; WAT043395). Su determinación se realizó mediante

inmunoensayo enzimático competitivo (kit EA 84 de Oxford Biomedical Research, Oxford, MI), en donde el 15-isoprostano F2t presente en la muestra compete con el 15-isoprostano F2t conjugado a la peroxidasa de rábano para unirse a un anticuerpo policlonal específico para 15-isoprostano F2t cubierto sobre una microplaca. La actividad de la peroxidasa de rábano desarrolla un color cuando el sustrato se adhiere; la intensidad del color es proporcional a la cantidad de 15-isoprostano F2t unido e inversamente proporcional a la cantidad de 15-isoprostano F2t presente en la muestra experimental.²⁹

Para la determinación del PAT se utilizó un kit comercial TA O1 de Oxford Biomedical Research (Oxford, MI). Los antioxidantes presentes en el suero oxidan al Cu⁺⁺ en Cu⁺ generando un complejo estable con la batocuproína, que tiene un máximo de absorbancia a 490 nm. Los valores de absorbancia obtenidos de las muestras se comparan con una curva estandarizada usando ácido úrico como reductor típico.³⁰

El ensayo clínico fue revisado y aprobado por los Comité de Ética y de Investigación Clínica del Hospital donde se desarrolló.

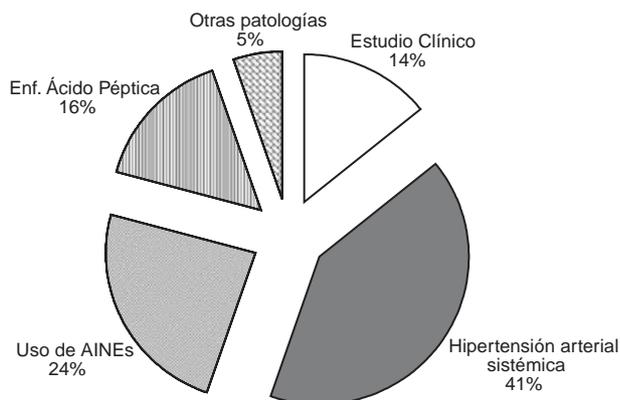
Análisis estadístico

El examen estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS versión 10.0. Los valores se presentan en promedios y desviación estándar o en medianas y rangos. La comparación entre los dos grupos se analizó mediante U de Mann-Whitney, y la evolución en cada uno de los tratamientos entre el nivel basal y los valores finales y a seis meses mediante la prueba de pares igualados de Wilcoxon. Las variables cualitativas y dicotómicas se analizaron mediante χ^2 . Se consideró un nivel de significación a una $p < 0.05$.

Resultados

Todas las participantes incluidas finalizaron el estudio. En el estado basal no se observaron diferencias entre los grupos en relación a la edad, índice de masa corporal, química sanguínea, pruebas funcionales hepáticas, perfil de lípidos, pruebas neuropsicológicas, 8-iso-PGF2á y PAT (Cuadro II). En el grupo con ácido acetilsalicílico el MMSE aumentó cuatro puntos en cinco mujeres (55.6%) al comparar el resultado de la prueba basal con la anual (Figura 2). En el grupo con ibuprofeno no se observaron cambios significativos (Figura 3).

El cambio en el PAT fue significativo en ambos grupos de intervención y en todos los tiempos dentro de los grupos ($p=0.01$, Figura 4); se observó reducción en la cuantificación

**Figura 1.** Distribución de los participantes del estudio (n=134).

Cuadro II. Características clínicas, neuropsicológicas y bioquímicas basales de los grupos de estudio

Variables	ASA (n=9)		Ibuprofeno (n=9)		p
Edad (años)	60 ± 5	(60, 55-67)	58 ± 3	(56, 55-65)	0.30
IMC (kg/m ²)	30 ± 5	(30, 27-32)	29 ± 4	(30, 26-31)	0.49
Presión arterial media (mmHg)	96 ± 17	(97, 67-128)	88 ± 14	(90, 67-105)	0.29
MMSE (puntos)	27 ± 2	(27, 25-30)	29 ± 2	(29, 25-30)	0.15
SKT (puntos)	2 ± 3	(2, 0-10)	0.7 ± 0.87	(0, 0-2)	0.11
Escala de depresión (Yasevage)	4 ± 3	(3, 0-9)	2 ± 2	(3, 0-5)	0.37
Glucosa (mg/dl)	88 ± 7	(82, 80-93)	90 ± 10	(78, 76-95)	0.39
HDL-c (mg/dl)	45 ± 15	(33, 28-42)	40 ± 12	(30, 35-40)	0.46
LDL-c (mg/dl)	129 ± 34	(134, 125-180)	120 ± 20	(128, 98-150)	0.99
Triglicéridos (mg/dl)	152 ± 67	(147, 120-175)	162 ± 57	(110-156)	0.75
Colesterol total (mg/dl)	202 ± 36	(150, 145-176)	197 ± 44	(176, 167-199)	0.64
TGO (U)	29 ± 7	(27, 19-44)	31 ± 12	(29, 22-40)	0.34
TGP (U)	28 ± 16	(24, 19-34)	31 ± 11	(26, 23-32)	0.85
Creatinina (mg/dl)	0.88 ± 0.27	(0.8, 0.5-0.9)	0.86 ± 0.25	(0.7, 0.4-0.9)	0.47
Isoprostanos (ng/dl)	0.91 ± 0.06	(0.91, 0.78-0.99)	0.93 ± 0.04	(0.91, 0.90-0.99)	0.69
Poder antioxidante total (μmol)	589 ± 151	(633, 305-764)	639 ± 202	(713, 131-793)	0.31

IMC=índice de masa corporal, MMSE=Minixamen del Estado Mental de Folstein, SKT=prueba corta para evaluar la memoria y la atención, HDL-c=colesterol de lipoproteínas de alta densidad, LDL-c=colesterol unido a proteínas de baja densidad, TGO=transaminasa glutámico oxalacética, TGP=transaminasa glutámico pirúvica. Promedio±DE (mediana, rango).

de 8-iso-PGF₂α con ácido acetilsalicílico al comparar el año versus seis meses ($p=0.04$); así mismo, en el grupo con ibuprofeno se modificó en todos los tiempos: basal, a los seis meses y un año ($p=0.01$, $p=0.01$ y $p=0.05$, respectivamente), como se observa en la figura 5. No hubo al respecto diferencia entre los grupos.

El cumplimiento del tratamiento a lo largo del estudio fue mayor de 95% en ambos grupos. En relación a la presencia de eventos adversos no observamos diferencia estadística entre los grupos. Con la administración de ácido acetilsalicílico fue más frecuente el dolor epigástrico y la cefalea (89%) y con el ibuprofeno, la sensación de plenitud gástrica (78%). Ningún paciente abandonó el estudio por eventos adversos al tratamiento. No se observaron cambios en las pruebas de función hepática o en las cifras de creatinina sérica respecto a la basal con ninguno de los fármacos utilizados durante el estudio (Cuadro II).

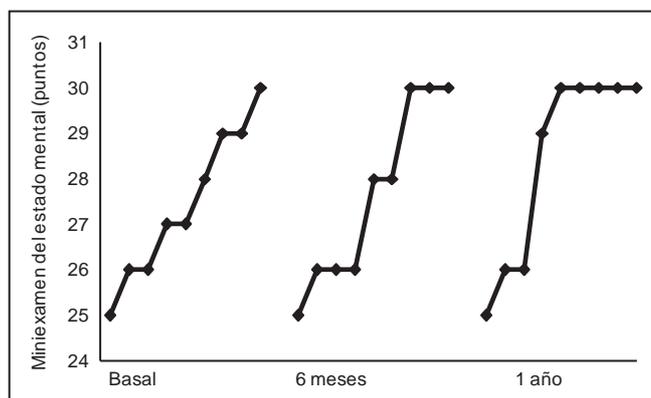


Figura 2. Aumento en la puntuación del MMSE en cada participante con la administración de 500 mg/día de ácido acetilsalicílico. Graficado de manera individual ($p=0.028$).

Discusión

Veld y colaboradores estudiaron la asociación entre el uso de AINEs, la EA y la demencia vascular en 6989 sujetos mayores de 55 años. El riesgo de adquirir EA se estimó en relación al uso acumulado de los AINEs. El diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno y salicilatos se encuentran entre los AINEs que utilizaron para este estudio. Encontraron que el riesgo relativo para EA fue de 0.95 (IC 95%=0.70-1.29) para los sujetos con un mes o menos de uso acumulado; de 0.83 (IC 95%=0.62-1.11) para los que tenían más de un mes pero menos de 24 meses; y de 0.20 (IC 95%=0.05-0.83) para los que usaron AINEs por 24 meses o más. Concluyeron que sus resultados sugerían que el uso de AINEs tiene un efecto benéfico sobre el riesgo de padecer EA y recomendaron la realización de ensayos clínicos en el área de prevención primaria para confirmar este hallazgo y demostrar si los beneficios de tal

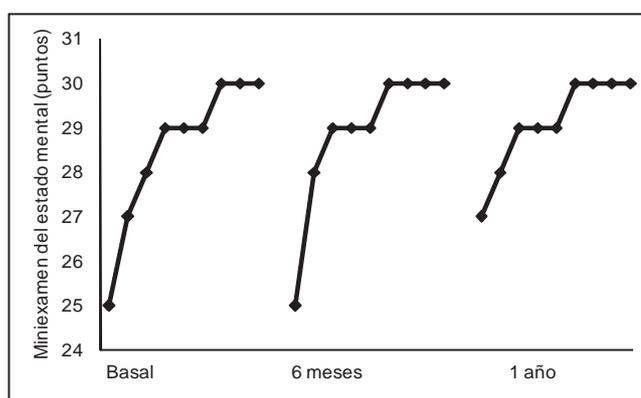


Figura 3. Aumento en la puntuación del MMSE en cada participante con la administración de 400 mg/día de ibuprofeno. Graficado de manera individual ($p=0.028$).

terapia sobrepasan los riesgos potenciales.¹⁶ Kang y colaboradores investigaron el uso regular de AINEs y la función cognitiva en 16 128 mujeres entre los 70 y 81 años de edad; se incluyeron AINEs tales como acetaminofeno, aspirina e ibuprofeno. En ese estudio, el riesgo relativo global fue de 0.93 (IC 95%=0.68-1.26) para las usuarias de aspirina a largo plazo (más de cinco años) y de 0.77 (IC 95%=0.57-1.05) para las usuarias a largo plazo del ibuprofeno.¹⁸

En los pacientes con EA se presenta una respuesta inflamatoria crónica caracterizada por activación de la microglia, astrocitos reactivos, factores de complemento e incremento en la expresión de citocinas inflamatorias asociado a depósitos de proteína beta amiloide, evidencia que muestra que esta inflamación contribuye a la patogénesis de la EA.³¹ Los estudios epidemiológicos proveen información general de que los agentes antiinflamatorios podría retrasar el inicio y enlentecer la progresión de la EA. Con base en ello, realizamos el presente estudio en donde se seleccionó a 18 mujeres mayores de 55 años cognitivamente normales y se les asignó de manera aleatoria 500 mg/día de ácido acetilsalicílico o 400 mg/día de ibuprofeno por un año, y se analizó la actividad oxidativa mediante pruebas bioquímicas de PAT y determinación de 8-iso-PGF2 α séricos.

El uso de 500 mg diarios de ácido acetilsalicílico por un año mostró incremento significativo en la calificación del MMSE en las usuarias. En contraste, la administración de 400 mg diarios de ibuprofeno durante el mismo lapso no produjo efecto sobre estas mediciones. En este aspecto es importante señalar que una de las debilidades del estudio es el error tipo beta debido al tamaño de la muestra.

El MMSE es una prueba que permite detectar deterioro cognitivo y evaluar su gravedad, además de ser sensible a los cambios a través del tiempo. Por ello, la *American Geriatric Society* lo recomienda como instrumento de elección para la evaluación cognitiva en población geriátrica,

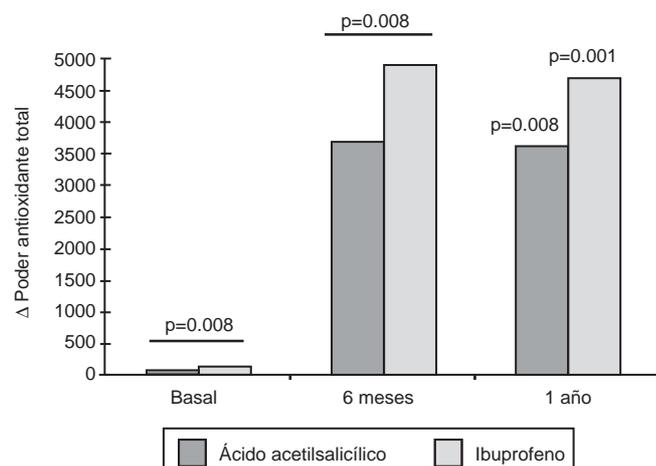


Figura 4. Incremento del PAT desde la visita basal al año de administración de ibuprofeno ($639 \pm 202 \mu\text{mol}$) o ácido acetilsalicílico ($589 \pm 151 \mu\text{mol}$). La significancia estadística se obtiene al comparar la determinación de seis meses *versus* basal, la de un año *versus* seis meses, y un año *versus* basal.

para seguimiento de la evolución natural y para documentar la respuesta de un individuo al tratamiento. Una calificación de 30 a 25 puntos es considerada normal.⁸ Los estudios de confiabilidad *test-retest* del MMSE demuestran que satisfacen los requerimientos de estabilidad de las puntuaciones para intervalos cortos de tiempo, en condiciones clínicas estables.³¹ El SKT evalúa las alteraciones cerebrales asociadas al envejecimiento y tiene alta sensibilidad para detectar deterioro en las capacidades mentales (como atención y memoria). Para su calificación existen ocho tablas normativas: con dos grupos de edad (55 a 65 años y 66 a 85 años) y cuatro niveles de escolaridad (nula, uno a cuatro años, cinco a nueve años y más de 10 años.). El SKT es una prueba que se encuentra validada y estandarizada para población mexicana y cuando se obtiene una calificación de cero a cuatro puntos muestra que no hay insuficiencia del rendimiento cerebral en el sujeto.⁹

Tanto el ácido acetilsalicílico como el ibuprofeno aumentaron significativamente el PAT y disminuyeron los 8-iso-PGF2 α durante el seguimiento de los pacientes. El aumento del PAT fue significativo en ambos grupos de intervención en todos los tiempos dentro de los grupos ($p=0.01$, Figura 4); se observó una reducción en la cuantificación de 8-iso-PGF2 α con ácido acetilsalicílico al comparar el año *versus* seis meses ($p=0.04$); así mismo, en el grupo con ibuprofeno se modificó en la basal *versus* un año ($p=0.01$ y $p=0.05$, respectivamente). Como se muestra en la Figura 5, no hubo diferencia entre grupos.

Lo anterior, junto con el resultado obtenido en las escalas neuropsicológicas, podría apoyar la hipótesis propuesta por McGeer, Halliday y Lim de que el uso de AINEs reduce o previene el deterioro cognitivo al disminuir los factores que promueven la inflamación en el sistema nervioso central.^{21,23,32}

El potente efecto antiinflamatorio de estos fármacos hace pensar que pudiesen favorecer la prevención primaria del declive cognitivo en sujetos de menos de 65 años de edad con factores de riesgo para enfermedades neurodegenerativas con componente inflamatorio.

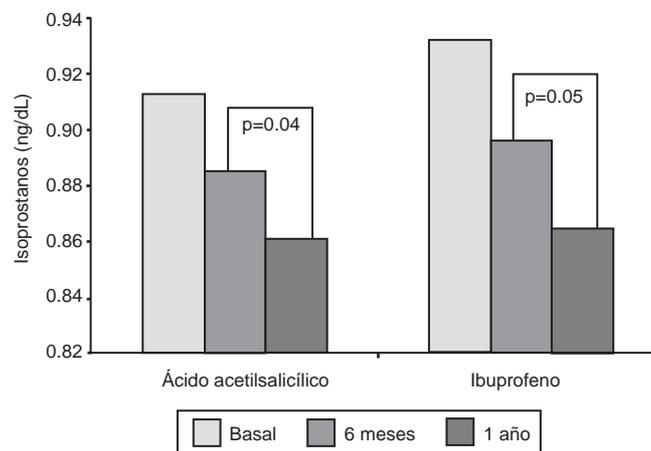


Figura 5. Disminución en la concentración de 8-iso-PGF2 α en los grupos de estudio durante un año de administración de ibuprofeno o ácido acetilsalicílico.

Sin embargo, el grupo en el que debería usarse esta prevención de acuerdo a nuestros resultados presenta características especiales. En primer lugar, debe considerarse el potencial riesgo de sangrado de tubo digestivo que estos tratamientos de prevención pudiesen provocar.³³ En este grupo etario, la segunda precaución que debemos tomar en cuenta es la baja reserva renal y que el uso crónico de AINEs puede provocar complicaciones serias y permanentes.³⁴

Los AINEs están asociados a numerosos problemas gastrointestinales, que van desde síntomas dispépticos leves a severos hasta el desarrollo de úlcera gástrica o duodenal, hemorragia o perforación, y otros eventos, los cuales podrían llevar a la hospitalización o la muerte.³⁵ Huerta y colaboradores hacen referencia del riesgo de una primera admisión al hospital por un infarto del miocardio asociado a uso frecuente de AINEs; dicho riesgo es de 1.3 (IC 95%=1.1 a 1.6). Los autores concluyen que el aumento de riesgo, aunque discreto, puede resultar en un impacto considerable para la salud pública, particularmente en la población de mayor edad.³⁶

El uso crónico de AINEs tiene efectos colaterales importantes que pudieran verse potenciados por las características fisiológicas propias del envejecimiento, y debido a que su administración tendría que iniciarse a una edad temprana y de manera crónica es posible un aumento en casos de hemorragias del tubo digestivo, hipertensión arterial, cefalea y vértigo.³⁷ Tomando en cuenta estos aspectos se protegería la mucosa gastrointestinal de los candidatos a tal intervención o preferir el uso de ibuprofeno para minimizar dichas complicaciones.

En el presente estudio, la principal limitante fue encontrar sujetos mayores de 55 años con envejecimiento "exitoso", es decir, libres de enfermedades relacionadas a la edad, enfermedades crónico-degenerativas o comórbidas que respondieran al tratamiento con AINEs, para tener un tamaño de muestra adecuado e incluir un grupo control. Otra limitante fue que solo se incluyeron en el estudio sujetos del sexo femenino, por lo que no fue posible analizar cómo se comportarían las variables de eficacia secundaria en sujetos del sexo masculino.

Nuestros hallazgos requieren confirmación posterior en investigaciones futuras y determinar el tiempo de inicio y necesario para aprovechar los efectos benéficos del ibuprofeno y el ácido acetilsalicílico al tratar de prevenir o enlentecer el deterioro cognitivo.

Referencias

1. **Ardila A.** El proceso de envejecimiento normal. En: Arango JC, Fernández S, Ardila A, editores. Las demencias. Aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento. México: El Manual Moderno; 2003. pp. 3-7.
2. **Small GW.** What we need to know about age related memory loss. *BMJ* 2002;324:1502-1505.
3. **Kryscio RJ, Schmitt FA, Salazar JC.** Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia. *Neurology* 2006;66:828-832.
4. **Greenaway MC, Lacritz LH, Binagar D.** Patterns of verbal memory performance in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and normal aging. *Cog Behav Neurol* 2006;19:79-84.
5. **Grundman M, Petersen RC, Ferris SH.** Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol* 2004;61:59-66.

6. **Fernández S.** Evaluación neuropsicológica de las demencias. En: Arango JC, Fernández S, Ardila A, editores. Las demencias. Aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento. México: El Manual Moderno; 2003. p. 143.
7. **Mohr E.** Diseño de ensayos clínicos en la época de los tratamientos de la demencia: dificultades y opciones. En: Gauthier S, Scheltens P, Cummings JL, editores. Enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados. Barcelona, España: Ars Medica; 2006. pp. 119-120.
8. **Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.** Minimal state: A practical guide for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198.
9. **Ostrosky F.** Determination of normative criteria and validation of the SKT for its use in spanish population. *J Int Psychogeriatr* 1999;2:1-11.
10. **Agudo C.** Adaptación y validación al castellano de la versión abreviada de la Geriatric Depression Scale (GDS) de Yesavage. *Aten Primaria* 2000; 26(Supl 1):328.
11. **Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X.** Involvement of oxidative stress in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65(7):631-641.
12. **Head E, Liu J, Hagen M.** Oxidative damage increases with age in a canine model of human brain aging. *J Neurochem* 2002;82:375-381.
13. **Dorado C, Rugeiro C, Rivas S.** Estrés oxidativo y neurodegeneración. *Rev Fac Med UNAM* 2003;46(6):229-235.
14. **Montine TJ, Beal MF, Cudkovic ME.** Increased CSF F₂ - isoprostane concentration in probable AD. *Neurology* 1999;52(3):562-565.
15. **Mark RJ, Fuson KS, May PC.** Characterization of 8-epi prostaglandin F₂(alpha) as a marker of amyloid [beta]-peptide-induced oxidative damage. *J Neurochem* 1999;72(3):1146-1153.
16. **Veld BA, Ruitenbergh A, Hofman A.** Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001;345:1515-1521.
17. **Broe GA, Grayson DA, Creasey HM.** Anti-inflammatory drugs protect against Alzheimer disease at low doses. *Arch Neurol* 2000;57:1586-1591.
18. **Kang JH, Grodstein F.** Regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cognitive function in aging women. *Neurology* 2003;60:1591-1597.
19. **Crean AJ, Gussekloo J, Vrijzen B.** Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of dementia. *Am J Epidemiol* 2005;161:114-120.
20. **Jantzen PT, Connor KE, DiCarlo G.** Microglial activation and -amyloid deposits reduction caused by nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug in amyloid precursor protein plus presenilin-1 transgenic mice. *J Neurosci* 2002;22(6):2246-2254.
21. **McGeer PL, Schuzer M, McGeer EG.** Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: A review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996;47(2):425-432.
22. **Reines SA, Block GA, Morris JC.** Rofecoxib No effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology* 2004;62:66-71.
23. **Halliday GM, Shepherd CE, McCann HD.** Effect of anti-inflammatory medications on neuropathological findings in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57(6):831-836.
24. **Eriksen JL, Sagi SA, Smith TE.** NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target γ -secretase and lower A β 42 in vivo. *J Clin Invest* 2003;112:440-449.
25. **Sugaya K, Uz T, Kumar V.** New anti-inflammatory treatment strategy in Alzheimer's disease. *Jpn J Pharmacol* 2000;82:85-94.
26. **Bradbury J.** New mechanism proposed for NSAIDs reduction of Alzheimer's disease incidence. *Lancet* 2001;358:1616.
27. **Broe GA, Grayson DA, Creasey HM.** Anti-inflammatory drugs protect against Alzheimer disease at low doses. *Arch Neurol* 2000;57(11):1586-1591.
28. **Etminan M, Gill S, Samii A.** Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2003;327:128-131.
29. Oxford Biomedical Research. Enzyme immunoassay for isoprostane. Product No. EA 84.
30. Oxford Biomedical Research. Colorimetric microplate assay for total antioxidant power. Product No. TA 01.
31. **Cockrell JR, Folstein MF.** Minimal state examination (MMSE). *Psychopharmacol Bull* 1988;24:689-692.
32. **Lim GP, Yang F, Chu T.** Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2000;20(15):5709-5714.
33. **Sung JJY, Russell RI, Yeomans N, Chan FKL, Chen SL, Fock KM.** Non-steroidal anti-inflammatory drug toxicity in the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;(Suppl):G58-G68.
34. **Aalami OO, Fang TD, Song HM, Nacamuli RP.** Physiological features of aging persons. *Arch Surg* 2003;138:1068-1076.
35. **Russell RI.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal damage - problems and solutions. *Postgraduate Med J* 2001;77(904):82-88.
36. **Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Rodriguez LA.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart* 2006;92(11):1610-1615.
37. **Insel PA.** Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents: drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. En: Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 8th edition. Republic of Singapore: Maxwell Macmillan International Editions; 1991. pp. 638-681.

Comparación de metoprolol versus clonazepam como tratamiento de primera intención en pacientes con síncope neurocardiogénico

Manlio F. Márquez,* Karla Urias-Medina, Jorge Gómez-Flores, Ajax Sobrino, Arturo Sotomayor-González, Antonio González-Hermosillo y Manuel Cárdenas

Departamento de Electrocardiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 11 de junio de 2008

Aceptado: 04 de julio de 2008

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia de metoprolol versus clonazepam como tratamiento de primera intención en pacientes con síncope neurocardiogénico.

Material y métodos: Se llevó a cabo estudio prospectivo, longitudinal y aleatorizado en el que se evaluó el efecto del metoprolol (50 mg dos veces al día) versus clonazepam (0.5 mg una vez al día) sobre la sintomatología asociada a los tres meses y la recurrencia de síncope a 12 meses. La distribución de los datos fue normal, el análisis estadístico se realizó por métodos paramétricos considerando significancia estadística una $p \leq 0.05$.

Resultados: De 54 pacientes, 32 fueron tratados con metoprolol y 22 con clonazepam. No hubo diferencias en las características basales entre ambos grupos. El número de síntomas por paciente se redujo en el grupo de metoprolol de 5.2 ± 2.5 a 1.9 ± 2.1 ($p < 0.001$), y en el grupo de clonazepam de 5.5 ± 2.5 a 1.5 ± 2.2 ($p < 0.001$). La recurrencia de síncope a los 12 meses fue de 10% en el primer grupo y de 5% en el grupo de clonazepam, sin diferencia estadísticamente significativa.

Conclusiones: El tratamiento con metoprolol o clonazepam disminuye en forma significativa los síntomas de distonía neurovegetativa asociados y la recurrencia de síncope es similar con ambos tratamientos.

Palabras clave:

Síncope neurocardiogénico, metoprolol, clonazepam, prueba de inclinación

SUMMARY

Objective: We compared the effects of a metoprolol and clonazepam in patients with neurocardiogenic syncope.

Methods: We compared the effects of a metoprolol and clonazepam in a prospective, randomised trial in 54 patients. Patients were randomly assigned to metoprolol (starting dose 50 mg bid) or clonazepam (starting dose 0.5 mg qd). We assessed a primary combined endpoint of syncope and pre-syncope on a follow-up of 12 months.

Results: The primary combined endpoint of syncope and pre-syncope occurred in the metoprolol group in 3, 4, and 10% of patients at 3, 6, and 12 months respectively. In the clonazepam group it was no recurrence in the first 6 months, and 5% recurrence at 12 months follow-up (non significant differences between groups). Clinical symptoms commonly associated with neurally mediated syncope were decreased similarly in both treatment groups, in the metoprolol group from 5.2 ± 2.5 to 1.9 ± 2.1 ($p < 0.001$) and in the clonazepam group from 5.5 ± 2.5 to 1.5 ± 2.2 ($p < 0.001$).

Conclusions: Pharmacological treatment of neurocardiogenic syncope with metoprolol or clonazepam resulted in similar prevention of syncope and presyncope. Both treatments decreased clinical symptoms but complete symptomatic resolution was rarely observed.

Key words:

Neurocardiogenic syncope, metoprolol, clonazepam, head tilt-test

Introducción

Los resultados de los diferentes estudios sobre el tratamiento del síncope neurocardiogénico han demostrado la eficacia de múltiples fármacos, incluyendo bloqueadores de los receptores betaadrenérgicos (betabloqueadores), algunos antiarrítmicos con efecto anticolinérgico (disopiramida), mineralocorticoides (fludrocortisona), inhibidores de la recaptura de serotonina (paroxetina), etcétera.¹ Se ha

propuesto la utilidad del clonazepam, un derivado benzodiazepínico, para prevenir la recurrencia del síncope en pacientes refractarios a otras terapias.² El presente estudio se planeó para comparar la eficacia del tratamiento farmacológico de primera intención en el síncope neurocardiogénico con metoprolol, fármaco betabloqueador selectivo de receptores beta-1 adrenérgicos, o con clonazepam, fármaco benzodiazepínico, en pacientes con síncope neurocardiogénico confirmado mediante prueba de inclinación positiva.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Manlio F. Márquez. Departamento de Electrocardiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Juan Badiano 1, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, 14080 México D.F., México. Tel.: (55) 5513 3740. Fax: (55) 5573 0994. Correo electrónico: manliomarquez@yahoo.com

Material y métodos

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de síncope neurocardiogénico confirmado mediante prueba de inclinación. Se realizó un muestreo consecutivo: se capturaron pacientes con diagnóstico de síncope neurocardiogénico confirmado mediante prueba de inclinación realizada en el Departamento de Electrocardiología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", centro hospitalario de tercer nivel de atención especializado en cardiología. Se solicitó su participación voluntaria cuando dicha prueba fue positiva.

Los objetivos del estudio fueron:

1. Comparar el efecto del metoprolol *versus* clonazepam como tratamiento de primera intención en pacientes con síncope neurocardiogénico en la recurrencia de síncope en un seguimiento a 12 meses.
2. Comparar los efectos del metoprolol y clonazepam como tratamiento de primera intención en pacientes con síncope neurocardiogénico en la reducción de la sintomatología asociada a distonía neurovegetativa en un seguimiento a tres meses.

Los criterios de inclusión fueron historia clínica completa (incluyendo evaluación cardiovascular y neurológica), exámenes de laboratorio de rutina normales (biometría hemática, química sanguínea de cuatro elementos y electrolitos séricos), electrocardiograma de 12 derivaciones de superficie en reposo, prueba de inclinación positiva (espontánea o farmacológica). Los criterios de exclusión fueron enfermedades concomitantes que expliquen el síncope, ya fuesen cardíacas, neurológicas o de otro tipo; padecer cualquier otra enfermedad cardiovascular o neurológica. El criterio de eliminación fue la falta de apego al tratamiento.

Definiciones

Síncope neurocardiogénico: Pérdida transitoria y abrupta del estado de alerta asociada a hipotensión arterial sistólica (menor de 80 mmHg) o bradicardia (menos de 60 lpm) durante una prueba de inclinación con fines diagnósticos.

Respuesta del síncope al tratamiento: Se considerará un tratamiento exitoso cuando prevenga la recurrencia del síncope en los 12 meses que dure el estudio.

Recurrencia del síncope: Repetición del síncope durante el tiempo de estudio.

Respuesta de la sintomatología de distonía neurovegetativa al tratamiento: Se considerará tratamiento exitoso cuando se eliminen los síntomas de distonía neurovegetativa. Cuando el tratamiento disminuya, sin eliminarlos, ya sea la frecuencia o intensidad de la sintomatología de distonía neurovegetativa, se considerará como "parcialmente exitoso".

Prueba de inclinación

La prueba de inclinación se realizó en la forma convencional. A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa, exámenes de laboratorio de rutina, electrocardiograma de 12 derivaciones y se descartó la presencia de otra patología

asociada como causa de síncope. Se sometieron a un reto ortostático por medio de la prueba de inclinación que se realizó como paciente externo (ambulatorio), durante la mañana, entre las 9 y 11 horas, en ayuno, en una habitación aislada con luz tenue. Los pacientes fueron canalizados con solución salina normal (0.9%) para mantener una vena periférica permeable. Se obtuvo monitoreo electrocardiográfico continuo (Electronics for Medicine, USA).

La prueba se llevó a cabo en una mesa con un soporte en los pies con capacidad de giro en forma súbita a 70° sobre la horizontal. Se colocó al paciente en decúbito supino a 0°, sujetando la región toracoabdominal a la mesa mediante una banda de plástico, y se mantuvo así durante cinco minutos antes de iniciar el reto ortostático. Posteriormente se llevó a 70° manteniendo la posición de pie. Se realizaron determinaciones de la presión arterial cada cinco minutos y cada minuto en caso de aparición de los síntomas. La prueba se suspendió al momento de que el sujeto desarrolló síncope junto con disminución de la frecuencia cardíaca a menos de 40 lpm, asistolia o hipotensión arterial sistémica (tensión arterial menor de 90/60 mmHg).

Los pacientes se dividieron en tres grupos con base en la respuesta cronotrópica y hemodinámica, y de acuerdo con la clasificación propuesta por Sutton:³

1. **Síncope vasodepresor**, cuando la frecuencia cardíaca se incrementó en forma inicial para después disminuir menos de 10% de la del pico máximo, con hipotensión durante el síncope.
2. **Síncope cardiainhibitorio**, cuando la frecuencia cardíaca disminuyó a menos de 40 latidos por minuto en el momento del síncope durante más de 10 segundos o hubo asistolia mayor de tres segundos, esto acompañado de hipotensión.
3. **Síncope mixto**, cuando la frecuencia cardíaca aumentó al inicio de la prueba y posteriormente disminuyó, manteniéndose por arriba de 40 lpm, o cuando la frecuencia cardíaca disminuyó a menos de 40 lpm por menos de 10 segundos o con asistolia menor de tres segundos. La hipotensión precedió o acompañó a la bradicardia.

A todos los pacientes se les aplicó un cuestionario al inicio del tratamiento y cada tercer mes hasta completar un seguimiento de 12 meses, el cual indagó la sintomatología asociada al síncope: fatiga, cefalea, disnea, diaforesis, mareo, palidez, náusea, palpitaciones y temblor. Todos los pacientes recibieron las mismas indicaciones generales: hacer su vida normal, no utilizar otras medidas no prescritas por este servicio (dietas, medias elásticas, remedios caseros, tés, descongestionantes nasales o antigripales, etcétera).

Los pacientes fueron asignados a cada tratamiento de acuerdo con la terminación del número de registro del Instituto. Aquellos cuyo registro terminaba en número par fueron tratados con 50 mg de metoprolol (Lopresor®) vía oral, cada 12 horas, y los pacientes con registro non recibieron clonazepam (Rivotril®), cinco gotas (0.5 mg) disueltas en ½ vaso de agua cada mañana. Fueron citados cada mes por tres meses para valorar síntomas y efectos secundarios. En caso de recurrencia de síncope o persistencia de sintomato-

logía de distonía neurovegetativa al mes, se aumentó la dosis de metoprolol a 100 mg cada 12 horas o de clonazepam a 10 gotas (1.0 mg) disueltas en ½ vaso de agua cada mañana. El seguimiento continuó cada tres meses hasta completar un año.

Análisis estadístico

Se realizaron medidas de dispersión como media, desviación estándar, máxima y mínima. Se utilizó estadística no paramétrica para la comparación de variables relacionadas usando la prueba de Wilcoxon para rangos asignados; se consideró significativa una $p < 0.05$ a dos colas. También se realizó una curva de Kaplan-Meier para comparar la supervivencia libre de síncope en el grupo con clonazepam, metoprolol y en la población total.⁴

Consideraciones éticas

Este protocolo, incluyendo su carta de consentimiento informado, fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (número de registro 00-285).

Resultados

Población estudiada. Se incluyeron 63 pacientes que aceptaron participar en el estudio. Inicialmente fueron asignados 34 a metoprolol y 29 a clonazepam (Figura 1). Hubo una pérdida de nueve pacientes en el seguimiento a tres meses (dos en el grupo asignado a metoprolol y siete en el grupo asignado a clonazepam), por lo que el presente análisis se realizó con los 54 pacientes restantes, siendo 39 mujeres y

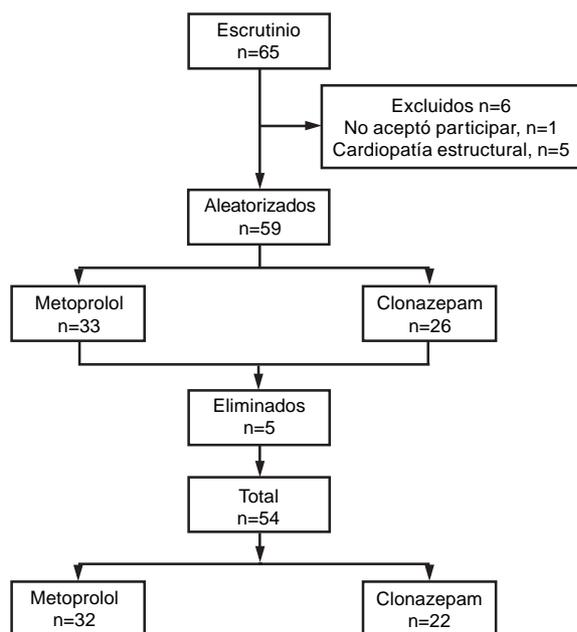


Figura 1. Diagrama de flujo de la población estudiada.

Cuadro I. Características demográficas y respuestas hemodinámicas observadas durante la prueba de inclinación (PI) en los pacientes analizados

	Metoprolol n=32	Clonazepam n=22	Total n=54	p
Edad	21.9±11.5	22±12.5	22±11.8	0.968
Mujeres	25 (78%)	13 (62%)	38 (72%)	0.581 Φ
Respuesta hemodinámica (VASIS) observada en la PI				
Cardioinhibitoria	7 (22%)	2 (9.5%)	9 (17%)	0.096
Vasodepresora	5 (16%)	5 (24%)	10 (19%)	1.000
Mixta	20 (62%)	15 (66.5%)	35 (64%)	0.303

Estadística utilizada: *Levene para igualdad de varianzas, Φ Prueba binomial basada en la aproximación de Z, **Chi cuadrada.

15 hombres; la edad promedio fue de 22 ± 11.8 años (intervalo de siete a 62 años). Treinta y dos pacientes recibieron tratamiento con metoprolol y 22 con clonazepam. No hubo diferencias significativas en las características basales ni en los síntomas asociados con la distonía neurovegetativa entre ambos grupos (Cuadro I). La respuesta hemodinámica en la prueba de inclinación fue en 16 y 23% vasodepresora, 22 y 9% cardioinhibitoria, y 62 y 68% mixta, en el grupo tratado con metoprolol y clonazepam, respectivamente.

Respuesta del síncope al tratamiento. La recurrencia de síncope a los tres, seis y 12 meses de seguimiento fue de 3, 4 y 10% en el grupo con metoprolol. En el grupo de clonazepam no hubo recurrencia en los primeros tres y seis meses, y la recurrencia a 12 meses fue de 5%. El análisis estadístico a 12 meses no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (Figura 2).

Sintomatología de distonía neurovegetativa y respuesta al tratamiento. La incidencia de los nueve síntomas considerados de origen neurovegetativo en el grupo total antes del inicio del tratamiento fue fatiga 69%, cefalea 61%, disnea 56%, diaforesis 46%, mareo 93%, palidez 56%, náusea

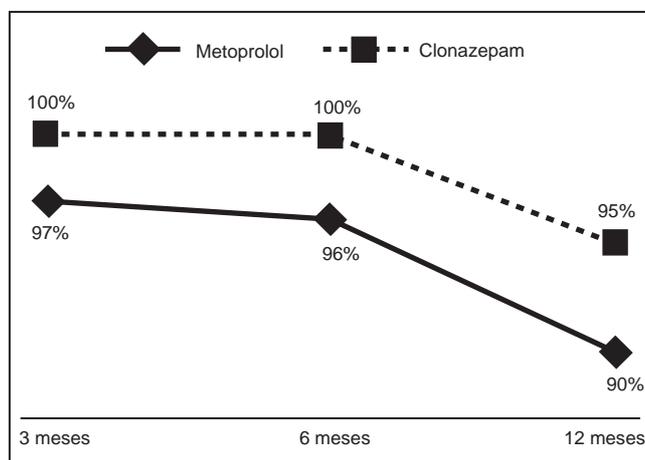


Figura 2. Curva actuarial de seguimiento "libre de síncope" en ambos grupos de tratamiento.

Cuadro II. Sintomatología basal y al tercer mes después del inicio del tratamiento con metoprolol o clonazepam

	Metoprolol n= 32				Clonazepam n=22			
	Basal n (%)	3er mes n (%)	δ (% de cambio)	<i>p</i>	Basal n (%)	3er mes n (%)	δ (% de cambio)	<i>p</i>
Fatiga	23 (72)	6 (19)	74	0.000	14 (64)	5 (23)	64.3	0.003
Cefalea	17 (53)	7 (22)	59	0.008	16 (73)	5 (23)	68.7	0.001
Disnea	16 (50)	6 (19)	62.5	0.004	14 (64)	2 (9)	85.8	0.001
Diaforesis	14 (44)	6 (19)	57.2	0.007	11 (50)	3 (14)	72.7	0.011
Mareo	29 (91)	18 (56)	38	0.001	21 (96)	9 (41)	57.2	0.001
Palidez	18 (56)	6 (19)	66.7	0.001	12 (55)	2 (9)	83.4	0.001
Nausea	16 (50)	5 (16)	68.7	0.000	12 (55)	2 (9)	83.4	0.001
Palpitaciones	21 (66)	11 (34)	47.7	0.002	14 (64)	3 (14)	78.6	0.002
Temblores	10 (31)	0 (0)	100	0.002	7 (32)	3 (14)	57.2	0.046

Estadística utilizada: Prueba de rangos señalados de Wilcoxon.

52%, palpitaciones 65% y temblor 32%. En ambos grupos, todos los síntomas mejoraron a los tres meses de tratamiento (Cuadro II). El número de síntomas por paciente en el grupo de metoprolol se redujo de 5.2 ± 2.5 a 1.9 ± 2.1 ($p < 0.001$) y en el grupo de clonazepam de 5.5 ± 2.5 a 1.5 ± 2.2 ($p = 0.017$) (Cuadro II). El número de pacientes con resolución total de la sintomatología a los tres meses de seguimiento fue de 28.1% con metoprolol y de 27.8% con clonazepam, mientras que la resolución parcial (la mejoría de los síntomas) fue de 53% con metoprolol y 59% con clonazepam, diferencias sin significancia estadística entre grupos.

Efectos colaterales. Solamente un paciente asignado al grupo de clonazepam tuvo que suspender el tratamiento debido a somnolencia excesiva (hipersomnolia diurna que le impedía trabajar). Ningún paciente del grupo con metoprolol presentó efectos secundarios ni tuvo que suspender el tratamiento.

Limitaciones del estudio. Por no contar con un grupo control no se puede descartar un efecto placebo.

Discusión

La incidencia de síncope neurocardiogénico se considera relativamente alta en nuestro medio, aunque no existen estudios epidemiológicos nacionales. Las investigaciones acerca de la fisiopatología del síncope neurocardiogénico han revelado que se trata de un proceso complejo en el que intervienen factores neurales, endocrinos, cronotrópicos y hemodinámicos.¹ Se han descrito múltiples medidas para el tratamiento de estos sujetos, por lo que se justifica investigar la respuesta al tratamiento con diferentes agentes farmacológicos ya que ello puede repercutir en un manejo más racional. La evidencia disponible sugiere que el tratamiento debe individualizarse para cada paciente ya que existen múltiples medidas, incluyendo las farmacológicas, que han sido informadas como útiles para el tratamiento de estos enfermos, por lo que es necesario hacer la comparación de

estos métodos para conocer aquel que tenga mayor capacidad de prevenir los episodios de síncope, así como aquel capaz de mejorar significativamente los síntomas relacionados con esta distonía neurovegetativa.

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con intolerancia ortostática son la prevención de los episodios de síncope y presíncope, y la resolución de la sintomatología asociada. Los resultados de diferentes estudios sobre el tratamiento del síncope neurocardiogénico han señalado una posible eficacia de múltiples fármacos, incluyendo bloqueadores de los receptores betaadrenérgicos (betabloqueadores), algunos antiarrítmicos con efecto anticolinérgico (disopiramida), mineralocorticoides (fludrocortisona), inhibidores de la recaptura de serotonina (paroxetina) y benzodiazepínicos (clonazepam), entre otros.^{1-3,5-7} También se han propuesto medidas no farmacológicas tales como la ingesta de sal, agua, ejercicio aeróbico y respiración controlada.^{1,8}

Aunque la eficacia de los betabloqueadores ha sido cuestionada, existen múltiples estudios que señalan un beneficio agudo con el empleo de betabloqueadores. Giele-rak⁹ realizó una segunda prueba de inclinación bajo propranolol intravenoso en pacientes con una prueba positiva y observó que este betabloqueador fue efectivo para prevenir la positividad en la segunda prueba en 53% de los pacientes. Ventura y colaboradores¹⁰ observaron que los betabloqueadores redujeron significativamente la recurrencia de síncope (ocho de 28 pacientes bajo fármaco *versus* 20/28 bajo placebo, a un año de seguimiento). La controversia existe porque en otros estudios controlados no se logró observar ningún beneficio con los betabloqueadores.¹¹ Sin embargo, uno de estos estudios utilizó atenolol, fármaco que desde los estudios no controlados había demostrado ser ineficaz para el tratamiento del síncope neurocardiogénico.¹²

En el presente estudio se investigó el efecto sobre la recurrencia de síncope y la resolución de la sintomatología de distonía neurovegetativa en un grupo de pacientes con síncope neurocardiogénico confirmado mediante prueba de inclinación positiva. Se compararon dos fármacos, el metoprolol,

un betabloqueador selectivo de receptores beta-1 adrenérgicos, y el clonazepam, un derivado benzodiazepínico con efecto sobre los neurotransmisores a nivel del sistema nervioso central. Para homogeneizar los grupos, ambos recibieron las mismas medidas higiénico-dietéticas.

Efectos sobre el síncope. Ambos esquemas de tratamiento tuvieron efecto benéfico para prevenir las recurrencias de síncope en un seguimiento a 12 meses, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos. La tasa de recurrencia observada fue similar a la informada en la literatura médica. Es importante señalar que no todos los betabloqueadores funcionan igual en pacientes con síncope neurocardiogénico. Los únicos agentes que han demostrado tener utilidad en estudios aleatorizados donde se han comparado con placebo son el pindolol y el metoprolol. Otros agentes, como el atenolol, no han demostrado ser eficaces para prevenir la recurrencia de síncope. Por esto se decidió valorar un solo un agente betabloqueador y se escogió el metoprolol, debido a que al carecer de efecto simpático-mimético intrínseco no se asocia con la aparición de palpitaciones que puede producir el pindolol.

Efectos sobre la sintomatología. Sin constituir una regla, la mayoría de pacientes que sufren síncope neurocardiogénico presenta múltiples síntomas asociados, ya sea como pródromos del síncope o en forma intercrítica. De hecho, muchas veces son estos síntomas los que obligan al paciente a buscar atención médica. Para fines de este estudio se seleccionaron nueve síntomas que frecuentemente refieren los pacientes: fatiga, cefalea, disnea, diaforesis, mareo, palidez, náusea, palpitaciones y temblor. Del total de pacientes, el síntoma más frecuente fue el mareo (93%), seguido por la fatiga (69%), las palpitaciones (65%) y la cefalea (61%). El número de síntomas por paciente en el grupo de metoprolol se redujo de 5.2 ± 2.5 a 1.9 ± 2.1 ($p < 0.001$) y en el grupo de clonazepam de 5.5 ± 2.5 a 1.5 ± 2.2 ($p = 0.017$). En los pacientes tratados con metoprolol hubo reducción significativa del mareo, palidez y palpitaciones, mientras que con el clonazepam se observó disminución significativa del temblor en un seguimiento de tres meses. Cabe señalar que aunque en la mayoría de los sujetos los síntomas se redujeron, hubo

resolución completa solo en 28% de los pacientes con metoprolol y en 27% de los pacientes con clonazepam. Solo uno de los síntomas desapareció en todos los pacientes y fue el temblor, en el grupo de metoprolol. El hecho de que no se haya observado diferencia estadísticamente significativa en la resolución de los síntomas entre ambos grupos, traduce que el efecto de ambos tratamientos fue similar. La recurrencia de síncope a los 12 meses de seguimiento es similar con ambos tratamientos (10 y 5%, respectivamente).

Referencias

1. **Hermosillo AG, Márquez MF, Jáuregui-Renaud K, Cárdenas M.** Orthostatic hypotension, 2001. *Cardiol Rev* 2001;9:339-347.
2. **Kadri NN, Hee TT, Rovang KS, Mohiuddin SM, Ryan T, Ashraf R, et al.** Efficacy and safety of clonazepam in refractory neurally mediated syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:307-314.
3. **Sutton R, Petersen M, Brignole M.** Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1992;2:180-183.
4. **Dawson-Saunders B, Trapp RG.** Bioestadística médica. México: El Manual Moderno; 1997. pp. 223-248.
5. **Grubb BP, Wolfe DA, Samoel D, Temesy-Armos P, Han H, Elliot L.** Usefulness of fluoxetine hydrochloride for prevention of resistant upright tilt induced syncope. *PACE* 1993;16:458-456.
6. **Ward CR, Gray JC, Gilroy JJ, Kenny RA.** Midodrine: A role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart* 1998;79:45-49.
7. **Girolamo ED, Di Lorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A.** Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1227-1230.
8. **Jáuregui-Renaud K, Márquez MF, Hermosillo AG, Sobrino A, Lara JL, Kostine A, et al.** Paced breathing can prevent vasovagal syncope during head-up tilt testing. *Can J Cardiol* 2003;19:698-700.
9. **Gielerek G, Makowski K, Cholewa M.** Prognostic value of head-up tilt test with intravenous beta-blocker administration in assessing the efficacy of therapy in patients with vasovagal syncope. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:65-72.
10. **Ventura R, Maas R, Zeidler D, Schoder V, Nienaber CA, Schuchert A, et al.** A randomized and controlled pilot trial of beta-blockers for the treatment of recurrent syncope in patients with a positive or negative response to head-up tilt test. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:816-821.
11. **Brignole M.** Randomized clinical trials of neurally mediated syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S64-S69.
12. **Madrid AH, Ortega J, Rebollo J, Manzano JG, Segovia JG, Sánchez A, et al.** Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: A prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:554-559.

I. Avances terapéuticos en nefrología^a

Alejandro Treviño-Becerra*

Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina de México
Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México, México D. F., México

Recibido en su versión modificada: _____ de 2007

Aceptado: _____ de 2008

RESUMEN

El Comité Permanente de Insuficiencia Renal Crónica de la Academia Nacional de Medicina efectuó el Simposio "Avances Terapéuticos en Nefrología", para realizar un análisis de sus actividades y conocer sobre las complicaciones cardiovasculares de la insuficiencia renal crónica, el tratamiento de la anemia crónica secundaria, lo referente a terapias de diálisis y las llamadas continuas de reemplazo renal y los progresos que se han logrado en la atención nefrológica en nuestro país; así como sobre las acciones para que la enfermedad renal crónica sea incluida en los Programas Nacionales de Salud; el progreso en la terapia génica, en farmacología, en la medicina regenerativa en el riñón artificial en la diálisis peritoneal. Se muestran los alcances sociales, económicos y políticos de esta creciente enfermedad, así como sugerencias para hacer detección, diagnóstico oportuno y controlar las complicaciones metabólicas y hemodinámicas.

Palabras clave:

Insuficiencia renal, diálisis

SUMMARY

The National Academy of Medicine Chronic Renal Failure Committee held a symposium on "Therapeutic Advances in Nephrology" to analyze its activities and learn about the cardiovascular complications of chronic renal failure, the treatment of secondary chronic anemia, issues regarding dialysis therapies and the so-called continuous renal replacement therapies, as well as the progress made in nephrologic care in our country, and the actions undertaken to include chronic renal failure in the National Health Program. Other topics addressed included the progress made in gene therapy, pharmacology, and regenerative medicine, and the artificial kidney, peritoneal dialysis. The social, economic and political scope of this growing disease were presented, together with suggestions for the timely detection and diagnosis and control of the metabolic and hemodynamic complications of CRF.

Key words:

Renal failure, dialysis

Prácticamente han pasado 40 años desde que inicié mi entrenamiento en Medicina Interna y continué en Nefrología. Hace cinco o cuatro décadas, la terapia de la insuficiencia renal crónica era con dietas secas, hiposódicas estrictas, dosis altas de furosemide, alcaloides de rawolfia intravenosos, sales de aluminio, transfusión de glóbulos rojos, diálisis peritoneal con catéter rígido, líquido en botellas de vidrio, hemodiálisis con acetato de ocho a 10 horas de duración, trasplante renal en receptores muy seleccionados con grandes dosis de prednisona y sin ninguna legislación; medidas que han quedado atrás, pero que aún se pueden encontrar en ciertas áreas del país por médicos no nefrólogos. La nefrología es la primera especialidad médica que contó antes que otras con dos avances terapéuticos espectaculares: el órgano artificial y el trasplante del órgano, pero parece haberse quedado atrapado su progreso en esas dos quimeras.³

Los antecedentes del Comité Permanente de la Insuficiencia Renal Crónica se dieron bajo la Presidencia del doctor Enrique Wolpert, en 1999;⁴ en el cuadro I se muestra la participación de los presidentes de la Academia que han permitido continuar las actividades de este comité, hasta la actual Directiva que preside el doctor Emilio García Procel. El hecho más sustancial fue que en el año 2000 se logró incluir una línea de acción: "Fortalecer la prevención y tratamiento de la insuficiencia renal crónica", en el Plan Nacional de Salud 2000-2006.⁵ En tanto que para el Plan Nacional de Salud 2007-2012 se propusieron acciones nacionales para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad renal crónica (Cuadro II).⁶

"La multicausalidad en la etiología de la insuficiencia renal, el incremento notable en la expectativa de la vida y la tendencia epidemiológica en nuestro medio, con cada vez mayor incremento en padecimientos como hipertensión

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Alejandro Treviño-Becerra. Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México, Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Col. Magdalena de las Salinas, 07760 México D.F., México. Tel. y fax: (55) 5747 7632. Correo electrónico: atrebe@salud.gob.mx

^aSesión Académica conjunta entre el Comité Permanente de Terapéutica de la Enfermedad Renal Crónica (Competirc) del 12 de marzo en torno al Día Mundial del Riñón, que se efectúa el segundo jueves de marzo, por tercer año consecutivo.^{1,2}

Cuadro I. Presidentes de la Academia Nacional de Medicina y su relación con el Competirc

Dr. Enrique Wolpert	Primer Foro Académico y publicación del libro <i>La insuficiencia renal en México</i>
Dr. Julio Sotelo	Formación del Comité e inclusión en el Plan Nacional de Salud
Dr. Juan Ramón de la Fuente	Inicio de actividades
Dr. Miguel Tanimoto	Consolidación de actividades regulares
Dr. Misael Uribe	Proyección internacional
Dr. Emilio García Procel	Reglamentación

arterial y diabetes, hace que el riesgo sea mayor para la insuficiencia renal aguda y crónica. Por otra parte, la realmente vertiginosa proliferación de conocimientos científicos y el espectacular desarrollo tecnológico que se dispone en la atención médica de este campo implica la necesidad de investigar, valorar y divulgar, en nuestro medio, las prácticas médicas más accesibles y eficientes para promover su aplicación en nuestro sistema de salud". (Dr. Carlos Martínez Gutiérrez, Décimo Foro Académico Competirc).⁷

Es asombroso, pero en la literatura mundial contemporánea aún se discute sobre cuál es la mejor técnica para medir la función renal, si bien la técnica de filtración glomerular mediante la depuración de creatinina endógena en orina de 24 horas ha probado su eficacia y eficiencia por décadas.⁸ Por otro lado, se inserta el término *síndrome cardiorrenal o renocárdico* para establecer la interrelación entre estos órganos vitales y su mortalidad asociada en los padecimientos renales; se olvida que en muchas partes del mundo, entre otros México, los primeros nefrólogos se formaron en institutos de cardiología y de nutrición.⁹

En la literatura del siglo XXI, la genética renal solo ha dado avances en la enfermedad renal poliquística del adulto, en la enfermedad de Berger y en algunos trastornos tubulares.¹⁰ La investigación de los xenotransplantes casi ha sido abandonada por los problemas en el huésped. La terapia celular y la medicina regenerativa en el riñón enfermo no está próxima, porque el riñón tiene varios tejidos, lo que ha impedido su aplicación directa; sin embargo, la regeneración

Cuadro III. Fármacos propuestos para evitar la fibrosis renal

- Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- Estatinas.
- Inhibidores del óxido nítrico.
- Inmunosupresores.
- Favorecedores de la angiogénesis.
- Drogas antineoplásicas.
- Inhibidores de la fibrogénesis.
 - Absorbentes
 - Carbonáceos orales (índole Kremezin)
 - Anticuerpos monoclonales humanoides

Japan Society of Nephrology (2001-2006).

Cuadro II. Acciones nacionales para el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedad renal crónica

1. Consensar los criterios de inicio de diálisis crónica y de la aplicación de los diferentes tratamientos dialíticos.
2. Constituir el Consejo de Prevención y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica.
3. Aumentar plazas para nefrólogos y de residencia en nefrología.
4. Establecer los Cursos de Técnicos en Diálisis.
5. Campañas de detección, prevención de enfermedades renales.
6. Formular programas de investigación en mecanismos de progresión de la insuficiencia renal crónica.
7. Incorporar a la insuficiencia renal crónica en la lista de enfermedades de reporte obligatorio.
8. Arrancar el Censo Nacional de Pacientes que Inician Diálisis Crónica.
9. Capacitar al médico general en el diagnóstico y tratamiento oportuno de la insuficiencia renal crónica.
10. Intensificar acciones con el Centro Nacional de Trasplantes (Cenatra).

de los túbulos renales en necrosis tubular aguda es a través de células progenitoras.

En la actualidad se ensayan nuevos fármacos que pudieran ser útiles para revertir la fibrosis renal, pero mientras no se logre identificar, conocer y frenar el proceso fisiopatológico, el parénquima renal enfermo pasa de la cicatrización a la fibrosis a través de procesos como el estrés oxidativo, de cambios proteómicos, de la apoptosis, de la modificación de la hemodinámica intraglomerular. Es necesario que se descubran nuevas sustancias terapéuticas (Cuadro III),¹¹ por lo que continuarán incrementándose día a día los enfermos renales avanzados por enfermedades extrínsecas como la diabetes, la hipertensión y quizá la acción nociva del café, nicotina, alcohol, obesidad, vida sedentaria y sustancias potencialmente nefrotóxicas, entre ellas plantas y vegetales.

El cultivo, tejidos y la nanotecnología se vislumbran como recursos terapéuticos que podría generar un riñón

Cuadro IV. Prevenir complicaciones de la enfermedad renal crónica

- Control de "hiper"
 - Hipertensión
 - Hiperuricemia
 - Hipercaliemia
- Control de "hipos"
 - Hipotensión arterial
 - Hipocalcemia
 - Hiponatremia
 - Hipocalorías
 - Hipoalbuminemia/desnutrición
 - Anemia y carencia de hierro
 - Acidosis metabólica
 - Oliguria

Cuadro V. Futuro del riñón artificial

-
- Cercano al biológico.
 - Funciones endocrinas y metabólicas.
 - Riñón artificial con dos membranas (Nissenson).
 - Awak: Diálisis peritoneal automática portátil. Elimina mayor cantidad de moléculas medianas y sustancias unidas a proteínas (M. Roberts, D. Lee).
 - Viwakpd: Cinturón portátil de diálisis peritoneal (C. Ronco y L. Fecondini).
 - Radical: Funciones glomerulares por filtros de membranas sintéticas y células tubulares obtenidas de células madres (David Hume).
-

artificial portátil y adherible; hay experiencias clínicas en insuficiencia renal aguda.^{12,13} Estas tecnologías son a futuro; a mediano plazo estamos inmersos en la escalada progresiva del número de enfermos renales crónicos a nivel mundial: en menos de 10 años se pasó de aproximadamente un millón de enfermos en diálisis crónica a más de 2,500,000, incrementando los costos¹⁴⁻¹⁶ y haciendo notar la escasez de recursos, incluyendo de especialistas, enfermeras, técnicos y nutriólogos para atender esta enfermedad.¹⁷

Ante la creciente población de enfermos renales crónicos que progresan fisiopatológicamente a los estadios finales, se consideran importantes dos acciones. La primera es controlar las complicaciones de la propia enfermedad renal crónica y con ello tratar de mantener un equilibrio metabólico, nutricio y hemodinámico, para lo cual hay que incidir en tratar las alteraciones bioquímicas que tienden a elevarse y aquellas que se encuentran por debajo de lo normal, de tal manera que al corregirlas permitan “equilibrar” al paciente, que no se acentúen esos trastornos y con ello tener menos sintomatología,^{15,18} y eventualmente alcanzar la diálisis crónica o el trasplante renal en mejores condiciones (Cuadro IV). La segunda es la detección temprana.^{11,14,15,19-22}

Mencionaré algunos avances en la diálisis peritoneal: los mejores catéteres, máquinas automáticas para infusión de líquido, la formulación de soluciones de diálisis llamadas biocompatibles con otros *buffer* o sustancias osmóticas que sustituyen a la glucosa, entre ellas la maltosa del maíz o icodextrina. La compatriota doctora Elvia García López ha concluido su tesis doctoral en el Instituto Karolinska; en ella nos habla de las ventajas y desventajas de esta sustancia.²³

La razón por la cual Hong Kong, Australia y Canadá^{1,14,15,23-25} han repuntado en el crecimiento y mejores resultados de la diálisis peritoneal es la intervención reglamentaria de los gobiernos, lo que hace volver nuevamente el interés a esa terapéutica, que mal administrada lleva al paciente en insuficiencia renal crónica (etapa 4) a la muerte prematura.

Por otro lado, a pesar de los avances, existen trastornos que puede generar la diálisis crónica, y la peritoneal continua o cíclica tiene mayores beneficios en el control hemodinámico y metabólico que la hemodiálisis, la cual es más efectiva y ofrece mejores resultados a largo plazo. De tal manera, en

los últimos lustros y en base a los avances tecnológicos, se buscan métodos dialíticos fisiológicos, continuos, simples y prácticos de hemodiálisis. En el cuadro V se señalan algunos de estos proyectos y los nombres de los investigadores involucrados que tendrán estos prototipos dentro de cinco o más años, sin embargo, su costo será elevado.¹²

Por lo antes mencionado, los individuos que ya tienen insuficiencia renal crónica en fase avanzada deben recibir tratamiento correcto y oportuno, de tal manera que el Competirc ha formulado los siguientes objetivos y propuesto algunas metas:

Objetivos

1. Establecer un Programa Nacional de detección y prevención de enfermedades renales.
2. Implantar un sistema integral de información a nivel nacional para establecer una base de datos donde se registre a los pacientes con enfermedad renal.
3. Identificar a través del registro de pacientes renales, a la población que amerite terapia sustitutiva (diálisis y trasplante).
4. Crear un registro de pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis crónica que permita, entre otras cosas, un control médico financiero.
5. Establecer un Programa Nacional de Unidades de Hemodiálisis para el tratamiento de pacientes.

Metas

1. Desarrollar un programa nacional de detección y prevención de las enfermedades renales, las cuales sean clasificadas en los cinco estadios de daño renal aceptados universalmente.
2. Iniciar programas de tratamiento en la enfermedad renal en etapas 1, 2 y 3.
3. Implantar programas de educación médica continua en nefrología para médicos generales, con la finalidad de identificar a la población en riesgo y obtener los conocimientos de los procedimientos para prevención, tratamiento y referencia temprana.
4. Desarrollar y controlar los programas de diálisis peritoneal y hemodiálisis con calidad y eficiencia.
5. Incrementar la estructura y recursos humanos en nefrología y creación de plaza.
6. Crear un premio nacional en enfermedades renales en este país.

Por último, quiero señalar el daño que ha ocasionado el calificativo de terminal a la insuficiencia renal crónica; debe ser sustituido por el término de avanzada, permanente o final, más ahora que se legisló para suprimir la terapéutica a los enfermos “terminales”; podría ocurrir que se encasille a los enfermos renales crónicos, pero tratables, en esa legislación.

En el inicio del siglo XXI han aparecido otros actores profesionales o sociales que pueden modificar la atención nefrológica en el país, que en años recientes lamentablemente ha sido liderada por la industria de diálisis. Ellos son el propio Competirc, la Fundación Mexicana del Riñón, el Seguro Popular, nuevas sedes de formación de nefrólogos, entre ellos el Hospital Juárez de México; el Día Mundial del Riñón,

el Colegio Mexicano de Nefrología, otras sociedades de nefrología, los Departamentos de Nefrología Intervencionista, la Comisión de Salud de la Cámara de Diputados y nuevas compañías que promueven sus fármacos, entre otros.

He pedido a destacados nefrólogos que cubran los temas de este simposio, uno de ellos con historia de cerca de medio siglo en la nefrología mexicana, maestro de muchas generaciones, el doctor José Carlos Peña; y más recientes, los doctores Juan Tamayo y Arturo Reyes Marín.

Referencias

1. **Collins AJ, Couser SW, Dircks HJ, Kopple DJ, Reiser T, Riella M, et al.** World Kidney Day, an idea whose time to come. *Clin Exp Nephrol* 2006;10:89-90.
2. **Shah SV, Feehally J.** The Third World Kidney Day. Looking back and thinking forward. *Clin Exp Nephrol* 2008;12:89-92.
3. **Treviño BA.** Insuficiencia renal crónica en México. *Nefrol Mex* 2002;23:2, 47.
4. Academia Nacional de Medicina. Memoria del X Foro Académico de la Insuficiencia Renal Crónica. México: Competirc, Academia Nacional de Medicina; 2006.
5. **Sotelo MJ.** Prólogo. En: Treviño BA, editor. La insuficiencia renal crónica en México. Un enfoque de salud integral. México: El Manual Moderno; 2001. pp. 1-2.
6. **Treviño BA.** La insuficiencia renal crónica en México. Memoria del Segundo Foro Académico Sobre Insuficiencia Renal Crónica Programa Prioritario de Salud. *Nefrol Mex* 2002;23:1-2.
7. National Kidney Foundation. Kidney Disease Quality Initiative DOQUI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation classification, and stratification. Part 5. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S76-S92.
8. **Cockcroft DW, Gault MH.** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
9. **Treviño BA.** Enfermedad renal crónica y los diferentes tratamientos sustitutos: Diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal. *Vox Medica* 2008;9:2-4.
10. **Yoshitaka AI.** Gene therapy targeting kidney disease: Routes and vehicles. *Clin Exp Nephrol* 2006;10:229-235.
11. **Usami T, Kimura G.** Proposal of mappings renal failure in Japan and its application for strategy to arrest end stage renal disease. *Clin Exp Nephrol* 2006;10:8-12.
12. **Surd V, Roneu C, Malesso F, Brendola N, Beizai M, Eron C, et al.** Wearable hemofilter for continuous ambulatory ultrafiltration. *Kidney Int* 2008;73:497-506.
13. **Ruoka TS.** Secretion of xenobiotics via multidrug resistance protein (MD12) in kidney application to development of artificial "hybrid kidney". *Clin Exp Nephrol* 2001;5:137-143.
14. **Elmer JL.** The economic burden of end stage renal disease in Canada. *Kidney Int* 2007;72:1122-1124.
15. **Levey AS, Atkins R, Coreshi J, Cohen EP, Collins AJ, y cols.** Enfermedad renal crónica como problema global en salud pública. Abordaje e iniciativas propuestas de la Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007;3:232-243.
16. **Schettino MMA, Otero CF, Rodríguez RA, Aguilar MC, Barzoblobr SA, Cardona Ch J, y cols.** Análisis comparativo de los costos en diálisis peritoneal y hemodiálisis en una unidad de tercer nivel. *Nefrol Mex* 1997;18:147-152.
17. **Torres ZM, Torres PJ, Trinidad RP.** Formación de nefrólogos en México. *Nefrol Mex* 2002;23:2-11.
18. **Cianciarusso G, Potd A, Pisani A, Torraca S, Anhecchini R, Lombardi P, et al.** Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4-5 randomized controlled trial. *Nephrol Dial Trasplante* 2008;23:636-644.
19. **Torrez-Zamora M.** Detección de la enfermedad renal crónica en etapas tempranas para hacer más lenta la progresión de la insuficiencia renal. *Nefrol Mex* 2003;24:146-148.
20. **Schettino MMA.** Necesidades de elaboración de programas de detección temprana de las enfermedades renales. *Nefrol Mex* 2002;23:2-53.
21. **Yamagata K, Iseki K, Niya K, Imai H, Kino Y, Matsuo S, et al.** Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin Expl Nephrol* 2008;12:1-8.
22. **Tamayo OJA.** Relatoria y conclusiones del Segundo Foro Académico sobre Insuficiencia Renal Crónica en México Programa Prioritario de Salud. *Nefrol Mex* 2002;23:2-83.
23. **García LE, Anderstand B, Heimbürger O, Amic G, Wegmski A, Lindholm B.** Determination of high and low molecule wean molecules of icodextrin in plasma and dialysate, using gel filtration chromatography in peritoneal dialysis patient. *Peritoneal Dial Int* 2005;29:181-191.
24. **Peña JC.** Transición y equilibrio de la diálisis peritoneal y la hemodiálisis en México en la próxima década. Memoria del II Foro Académico de la Insuficiencia Renal Crónica de la Academia Nacional de Medicina. *Nefrol Mex* 2002;23:77-80.
25. **Treviño BA.** The Mexican peritoneal dialysis model. A personal reflection. *Artif Organs* 2007;31:249-252.

II. Daño renal y riesgo de enfermedad cardiovascular

José Carlos Peña-Rodríguez

Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina de México
Jefe la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Ángeles-Mocel, México D. F., México

Recibido en su versión modificada: _____ de 2007

Aceptado: _____ de 2008

RESUMEN

El 50% de las muertes en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal es de origen cardiovascular. En este artículo se discuten y analizan las causas tradicionales y no tradicionales de daño cardiovascular. Se tratan algunos de estos factores que a juicio del autor son los más importantes y de alguna manera modificables, tales como los factores hemodinámicos, hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda excéntrica y concéntrica, y la cardiomiopatía dilatada. A estos factores hemodinámicos se suman los factores no tradicionales relacionados con la insuficiencia renal y la uremia, tales como anemia, PTH elevada, trastornos del K⁺, Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺ en suero, fosforemia superior a 6 mg/dl, elevación de la PCR y de la troponina T cardiaca, también de la metilarginina plasmática ADMA (dimetil-arginina asimétrica) que bloquea la sintasa del óxido nítrico y, finalmente, la disfunción endotelial. Estos factores conducen a hipertrofia ventricular izquierda, rigidez arterial, enfermedad vascular periférica y enfermedad coronaria; todos o algunos pueden desencadenar infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca y, en ocasiones, muerte súbita. Finalmente se resumen los tratamientos de las complicaciones cardiovasculares mencionadas.

Palabras clave:

Daño cardiovascular, daño renal, factores tradicionales, factores no tradicionales

SUMMARY

Cardiovascular complications are the main cause of death (50%) in patients with chronic renal failure. In this review is analyzed and discussed the traditional a non traditional causes of cardiovascular damage, in patients with chronic renal failure. Some but not all of the factors involved were dissected and analyzed. The hemodynamic factors such as: left ventricular hypertrophy eccentric and concentric and dilated cardiomyopathy were described. To these hemodynamic factors were added non traditional factors such as: anemia, elevated PTH, alterations in K⁺, Ca⁺⁺ and Mg⁺⁺, serum phosphate above 6mg/dl, increased PCR and cardiac troponine T plasma values, accumulation of asymmetric dimethyl arginine (ADMA) a blocker of nitric oxide synthase and endothelial dysfunction. All these factors produced left ventricular hypertrophy, arterial stiffness, peripheral vascular disease, coronary disease, myocardial infarction, heart failure and in some cases sudden death. It is also summarized the main treatments of the cardiovascular complications.

Key words:

Cardiovascular damage, renal failure, traditional factors, non traditional factors

Introducción

Es un hecho demostrado que las enfermedades cardiacas dan lugar a 50% de las muertes¹ en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (Figura 1). Si la muerte no ocurre por un evento cardiaco, los decesos son secundarios a complicaciones por daño vascular cerebral o en otros territorios. Por lo tanto, para reducir la muerte de los enfermos renales terminales es fundamental incidir en el daño cardiovascular, ya sea con prevención o reducción del riesgo, para de este modo prolongar la sobrevivencia de los pacientes en diálisis o con trasplante renal.

Es clara la relación que existe en el descenso de la función renal estimada por filtración glomerular, ya sea medida o calculada, y la mortalidad por daño cardiovascular. Cuando población con una filtración glomerular <70 ml/minuto se

comparó con población control cuya filtración glomerular fue >90 ml/minuto, el riesgo de muerte aumentó cinco veces por cada mil sujetos. En este estudio se hizo un ajuste multivariado para edad, sexo, raza, presión sistólica, diabetes mellitus, colesterol, índice de masa corporal, tabaquismo, infarto del miocardio, accidente vascular cerebral, actividad física y educación.²

En otro estudio realizado en pacientes con infarto agudo del miocardio y diferentes grados de daño renal se encontró que a medida que la función renal se redujo, el riesgo de muerte se incrementó por complicaciones cardiovasculares como reinfarto, insuficiencia cardiaca, accidente vascular cerebral y resucitación después de paro.³

El informe más trascendente del riesgo de muerte por daño cardiovascular fue el de Foley y colaboradores en 1998,⁴ que mostró dos poblaciones: una en diálisis y otra

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: José Carlos Peña-Rodríguez, Hospital Ángeles-Mocel, Gelati 29, Cons. 304, Col. San Miguel Chapultepec, Del. Miguel Hidalgo, 11850 México, D.F., México. Correo electrónico: Nefro2004@prodigy.net.mx

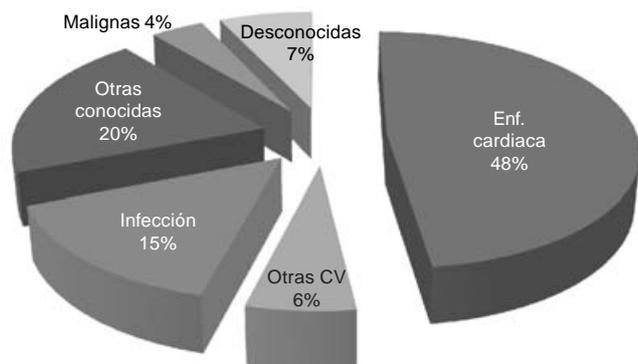


Figura 1.- Diferentes causas de muerte en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica. Destacan con cerca del 50% las enfermedades cardíacas, según el registro de los Estados Unidos de Norteamérica sobre Enfermedades Renales, del año 2005.

control sin daño renal, en sujetos con edades que oscilaron de 25 a 85 años, tanto negros como blancos. El riesgo de muerte aumentó entre los 25 y los 34 años de edad casi 500% en los pacientes en diálisis, sin importar la raza; de ese punto el riesgo se redujo progresivamente hasta que después de los 85 años la diferencia fue menor entre ambas poblaciones, pero todavía significativa.

Los mecanismos y factores que favorecen el daño cardiovascular (CV) se acentúan a medida que progresa el daño renal. En las siguientes páginas los analizaremos y nos concentraremos en aquellos que a juicio del autor son más importantes o están mejor estudiados.

Factores tradicionales y no tradicionales de daño CV

Los factores tradicionales de daño CV son vejez, sexo masculino, hipertensión arterial y diabetes, factores no modificables. Los modificables son intolerancia a glúcidos y síndrome metabólico, dislipidemia, tabaquismo, menopausia e inactividad física.

Además, analizaremos los factores no tradicionales secundarios al daño renal progresivo: expansión del volumen extracelular, actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, homocisteína, síndrome inflamatorio y desnutrición, metabolismo mineral anormal, especialmente hiperfosfatemia, estrés oxidante, daño endotelial, anemia y uremia.

Factores hemodinámicos

Son dos los factores hemodinámicos que determinan el daño CV en los pacientes renales: la expansión del volumen extracelular y la hipertensión arterial. La hipertensión arterial condiciona aumento de la poscarga, que se sigue de hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo y expansión del volumen extracelular, que produce aumento del gasto cardíaco y sobrecarga del volumen circulante e hipertrofia

excéntrica del ventrículo izquierdo. Ambos trastornos dan lugar a remodelación del miocardio e inicialmente hipertrofia de los miocitos; posteriormente al progresar la hipertrofia se establece un desequilibrio entre la irrigación capilar que es incapaz de alcanzar todas las fibras musculares del miocardio. Esto último se traduce en fibrosis del corazón. Hay que señalar que estos factores hemodinámicos empeoran a medida que se deteriora la función renal. La insuficiencia renal da lugar, además, a cardiomiopatía urémica, estimulación el sistema renina-angiotensina-aldosterona, generación de anemia, aparición de trastornos del calcio y el fósforo con elevación de la hormona paratifoidea; estos últimos aceleran la calcificación vascular y todos sumados dan lugar a la cardiopatía del enfermo renal, que es una mezcla de hipertrofia concéntrica y excéntrica del corazón, que conlleva a insuficiencia cardíaca, isquemia e infarto del miocardio, paro cardíaco y muerte.

Aoki y colaboradores, en el año 2005,⁵ informaron de un estudio en 50 pacientes en hemodiálisis con cardiomiopatía dilatada sin enfermedad coronaria asociada, que fueron contrastados contra un grupo control de 50 pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática sin diálisis. A todos se les practicó biopsia endomiocárdica y se les observó por 3.1 ± 2.3 años. La hipertrofia de los miocitos fue mayor en el grupo de diálisis que en el grupo control ($p < 0.001$). La fibrosis intermiocítica, aun cuando mayor en el grupo de diálisis, no fue diferente del grupo control ($p = ns$). En el análisis multivariado de los pacientes en diálisis se encontró que la fibrosis miocárdica grave ($>30\%$) fue un marcador de muerte CV al compararla con el grupo de fibrosis leve a moderada o contra el grupo control, a pesar de que estos pacientes presentaban una fibrosis cardíaca semejante al grupo con diálisis, o sea, de más de 30%; la diferencia en el riesgo de muerte fue muy significativa ($p < 0.03$).

Disfunción sistólica y diastólica en pacientes en diálisis

La insuficiencia cardíaca clásica se define por los síntomas y signos clásicos de insuficiencia cardíaca que se asocian como componente habitual a una caída en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Por el contrario, la definición de insuficiencia cardíaca diastólica, de acuerdo a Vasan y Levy en el año 2000,⁶ se caracteriza por datos clínicos de insuficiencia cardíaca, en presencia de una fracción de expulsión normal $>50\%$, aumento en la presión diastólica del ventrículo izquierdo, aumento de la rigidez pasiva del ventrículo izquierdo y relajación activa anormal del ventrículo izquierdo.

Es frecuente esta forma de insuficiencia cardíaca en pacientes renales crónicos en estadio V que van a ingresar a diálisis. Es importante su diagnóstico y control ya que la retención de sodio y la expansión del volumen intravascular tan frecuente en estos pacientes se complica fácilmente con edema pulmonar cardiogénico y la ultrafiltración en diálisis con hipotensión. Es decir, los límites de tolerancia del corazón que sufre insuficiencia cardíaca diastólica son muy estrechos, ya que la presión intraventricular izquierda aumenta y se

reduce con variaciones pequeñas en el volumen que maneja el ventrículo izquierdo. La curva de presión-volumen de la ley de Starling se desvía hacia la izquierda.

Muerte súbita en la IRCT

El 40 % de las muertes súbitas en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal es de origen cardíaco. Su etiopatogenia se puede resumir en las siguientes alteraciones: hipertrofia del ventrículo izquierdo, reducción en la reserva coronaria, que se inicia con el desequilibrio en la irrigación capilar del miocito, fibrosis progresiva del corazón, hiperactividad simpática, estímulo exagerado del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y los cambios iónicos bruscos en K⁺, Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺ durante la diálisis.

Factores oxidantes

Una de las sustancias que se acumula en la insuficiencia renal es un antioxidante conocido como ADMA (dimetil arginina asimétrica). Tanto la ADMA como la SMDA (dimetil arginina simétrica) se generan durante el metabolismo proteico. Su fuente principal son las metilargininas de las proteínas del nucléolo. Las argininas metil transferasas de las proteínas metilan estas proteínas y generan ADMA y SDMA. La mayoría de la ADMA (80%) es degradada por la enzima dimetilarginina dimetilamino hidrolasa (DDAH) y 20% restante es eliminada por el riñón. La SDMA es excretada fundamentalmente por la orina y no es degradada por la DDAH.⁷

La ADMA es un inhibidor de la sintasa del óxido nítrico y, por tanto, reduce su producción. En los últimos años ha emergido como un biomarcador de enfermedades renales y cardiovasculares. Debido a que la ADMA se acumula en la insuficiencia renal se le considera una toxina urémica. Participa en la regulación del tono vascular y su acumulación reduce la circulación en diferentes territorios, condiciona disfunción endotelial y aterosclerosis. En un estudio de Aslam y colaboradores,⁸ la mezcla de amlodipina y valsartán en pacientes con daño renal terminal en hemodiálisis redujo en seis semanas el estrés oxidativo y las metilargininas plasmáticas (ADMA y SDMA). El estudio fue corto y su efecto sobre mortalidad y reducción de eventos CV no es valorable, por lo que sería deseable realizar estudios doble ciegos prospectivos con seguimiento de dos a tres años para contestar esas preguntas.

Trastornos del metabolismo mineral

El fósforo, semejante a lo que se mencionó para otras sustancias que se acumulan en la insuficiencia renal, se comporta como una toxina urémica. Esto se ha demostrado en estudios epidemiológicos. Más de 70 % de los pacientes con insuficiencia renal en diálisis cursan con fósforo en suero arriba de 6 mg/dl.⁹ Un fósforo elevado y un cociente Ca × P alto correlaciona con mayor riesgo de mortalidad, sin embar-

go, el calcio solo no es factor predictivo de mortalidad. Otros autores han encontrado que un cociente Ca × P elevado se asocia a calcificación valvular y aórtica. Goodman, en el año 2000,¹⁰ informó que la calcificación de arterias coronarias es común en pacientes adultos jóvenes con uremia. Esta calcificación correlaciona con el cociente Ca × P y con la ingestión de calcio utilizado como quelante del fósforo.

En resumen, las consecuencias del fósforo en sangre elevado dan lugar a hiperplasia de las paratiroides e hiperparatiroidismo secundario con elevados valores de TPI, así como a calcificaciones vasculares, especialmente coronarias con graves problemas de conducción con arritmias, calcificaciones valvulares y aórticas, y calcificaciones pulmonares, viscerales, periarticulares y cutáneas (calcifilaxis). Finalmente, estos trastornos del metabolismo mineral favorecen, además, como ya se mencionó, la fibrosis del miocardio.

Los estudios de Giachelli¹¹ demostraron que la incubación del músculo liso de la pared vascular, con concentraciones ascendentes de fósforo solo y de calcio y fósforo, en el medio de cultivo favorece el depósito de sales de calcio en la pared vascular. De hecho, la célula endotelial se transforma fenotípicamente en un osteoblasto y esta mutación funcional es la causa de las calcificaciones vasculares.

Por lo tanto, el control de los valores de fósforo en sangre a lo largo del tiempo reduce o impide la calcificación vascular y el riesgo de muerte.

En la figura 2 se enlistan los factores tradicionales no modificables (sexo, edad, historia familiar y diabetes mellitus tipo II), así como los modificables (hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome metabólico, tabaquismo, hiperhom-

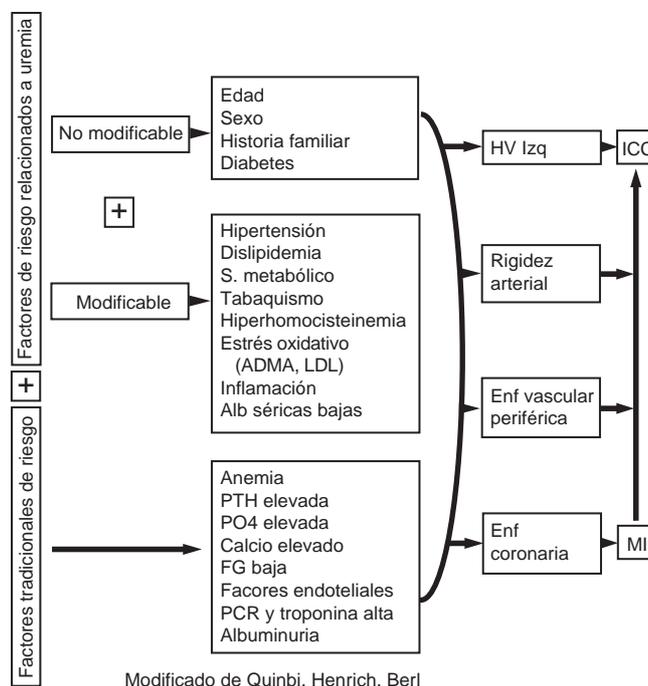


Figura 2.- Se muestra la interrelación de los factores ya conocidos de riesgo de muerte cardiovascular, más los que genera la Enfermedad Renal Crónica.

Cuadro I. Medidas terapéuticas mencionadas en la literatura en los pacientes con daño renal avanzado, con o sin diálisis y graves complicaciones cardiovasculares

- Dosis baja de aspirina, betabloqueadores en enfermedad coronaria crónica
- Terapia antioxidativa (con ella los resultados han sido variables).
- Ejercicio, tipo de resistencia pasiva positiva.
- Control estrictos de la glucemia en diabetes mellitus tipo II.
- Control de la presión arterial (<130/70 mmHg) con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) y bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA).
- Control estricto del volumen corporal con hemodiálisis diaria.
- Uso de ácido fólico y complejo B para reducir la homocisteína.
- Control de producto $\text{Ca} \times \text{PO}_4$, debajo de 50 y mantener la hormona paratiroidea intacta (PTHi) 1.5 a 2 veces arriba de lo normal.
- Hematócrito cercano a 36 mm.
- Reducir lipoproteínas de baja densidad (LDL) <70 mg/dl en enfermedad coronaria.
- Uso de betabloqueadores (carvedilol) en insuficiencia cardíaca congestiva.
- Mejorar el control del volumen de líquidos corporales con diálisis convencional de más duración y dietas más estrictas.

cistinemia, síndrome inflamatorio con elevación de la proteína C reactiva (PCR) y desnutrición con albúmina en suero baja). A éstos se suman los factores no tradicionales relacionados con la insuficiencia renal y la uremia, tales como anemia, PTH elevada, fosforemia arriba de 6 mg/dl, calcio sérico alto, factores endoteliales mencionados anteriormente, elevación de la PCR y de la troponina, además de albuminuria. Todos conducen, como se aprecia en la figura, a hipertrofia del ventrículo izquierdo, rigidez arterial, enfermedad vascular periférica y, finalmente, enfermedad coronaria, que dan lugar a complicaciones graves como infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca y, en ocasiones, a muerte súbita.

Tratamientos propuestos en las complicaciones CV de la IRCT

En el cuadro I se resumen los tratamientos más mencionados en la literatura en los pacientes con daño renal avanzado, con o sin diálisis, y graves complicaciones cardiovasculares.

En resumen, en esta presentación se enlistaron los factores tradicionales y no tradicionales que determinan el daño cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada con o sin diálisis. Se analizaron algunos de estos factores que a juicio del autor son los más sobresalientes en la aparición y progresión del daño cardiovascular, así como la elevada mortalidad CV a medida que progresa la insuficiencia renal y la participación de los factores hemodinámicos, que sumados a las alteraciones hormonales y bioquímicas descritas dan lugar a lo que se conoce como cardiopatía urémica. También se mencionó el impacto que los factores analizados tienen en la aparición de las múltiples manifestaciones del daño vascular y la muerte prematura en muchos de estos enfermos. Finalmente, se enumeran los tratamientos descritos en la literatura que inciden en las diversas causas que se han señalado como más importantes en la aceleración del daño vascular.

Referencias

1. US Renal Data System. USRDS Annual Data Report: Atlas of end stage renal disease in the United States. USA: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2005.
2. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK, et al. J Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:745-753.
3. Anavekar NS, McMurray JJ, Velázquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcome after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1258-1295.
4. Foley RN. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S16-S23.
5. Aoki J, Ikari Y, Nakajima H, Sugimoto T, Hatori M, Tanimoto S, et al. Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:333-340.
6. Vasani RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: A call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2006;113:2118-2121.
7. Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine in end stage renal disease patients: A biomarker modifiable by calcium blockade and angiotensin II antagonism? *Kidney Int* 2006;70:2053-2055.
8. Aslam S, Santha T, Leone A, Wilcox C. Effects of amlodipine and valsartan on oxidative stress and plasma methylarginines in end stage renal disease patients in hemodialysis. *Kidney Int* 2006;70:2109-2115.
9. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium \times phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-617.
10. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478-1483.
11. Giachelli CM. Vascular calcification: In vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S300-S304.

III. Hemodiálisis y terapias continuas

Fernando Arturo Reyes-Marín

Medico Adscrito al Servicio de Nefrología del Hospital Juárez de México. México D. F., México

Recibido en su versión modificada: de 2007

Aceptado: de 2008

RESUMEN

La hemodiálisis y terapia continua representan formas de terapia de reemplazo renal, las cuales han apoyado a los pacientes con enfermedad renal: tanto aguda, como crónica y permiten disminuir la morbimortalidad, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes que la padecen. En los últimos 20 años se han registrado notables avances tecnológicos en la investigación en la hemodiálisis y terapia continua: hemodiafiltración venovenosa continua, se han mejorado las máquinas de hemodiálisis y hemodiafiltración, los hemofiltros, los accesorios que requieren las máquinas y se han descritos filtros especiales, revestidos de células de túbulo proximal procedentes de riñones humanos, que permiten ofrecer mejor diálisis: más remoción de solutos, toxinas y mediadores químicos. No obstante, de estos adelantos en la tecnología de la terapia de reemplazo renal, los estudios clínicos indican que la mortalidad en los pacientes con IRA es del 50-60% y cuando se han comparado la terapia continua con la hemodiálisis estándar en ensayos clínicos aleatorizados: el tiempo de recuperación es más rápido y hay mejor control de variables como volumen, sepsis con terapia continua que con hemodiálisis estándar, sin embargo, la mortalidad es la misma con ambas modalidades de terapia dialítica.

Palabras clave:

Hemodiálisis estándar, terapia continua, hemodiafiltración

SUMMARY

Continuous therapy and hemodialysis are special kinds of renal replacement therapies, they have supported patients with chronic and acute renal diseases, and have allowed decreased morbimortality and improved quality of life in these population of patients.

In the last 20 years have been described technological advances in this field, we have new hemodialysis machines and devices: filters, lines and have been showed new filters with human proximal tubular cells, from deceased donor kidneys not suitable for transplantation because of excessive fibrosis, they allow better ultrafiltration rates and improve clearance of toxins, cytokines and electrolytes. In spite of the fact, technological advances, clinical research indicates that the mortality is high in patients with acute renal failure and continuous therapy and when two modalities of dialytic treatment: hemodialysis and hemodiafiltration were compared in randomized studies, the mortality was similar in both groups and only recovery time in days, volume control and improved in clearance of cytokines were better in hemodiafiltration.

Key words:

Hemodialysis, continuous therapy and hemodiafiltration

La terapia continua de reemplazo renal tiene sus orígenes en la década de los setenta, cuando los intensivistas y nefrólogos valoraban pacientes en la unidad de cuidados intensivos con insuficiencia renal aguda y veían con frustración que no podían tratarlos con hemodiálisis por la presencia de inestabilidad hemodinámica e hipotensión arterial; ante esta situación empezaron a planear cómo podrían dializarlos sin riesgo adicional de incrementar la morbimortalidad. En este contexto, Peter Kramern, en 1977,¹ inició la terapia continua, la cual consistía en tener un acceso vascular a la arteria y vena femoral, con líneas arterial y venosa conectadas a un filtro y una línea accesorio para la ultrafiltración. La presión de la arteria permitía que la sangre se desplazara al filtro y no se necesitaba una

bomba externa; con el tiempo este sistema desapareció porque el acceso vascular a la arteria era difícil y no práctico. Se valoraron otros accesos como el venoso, que podría ser la vena yugular interna, la subclavia o la femoral, para dar inicio a la hemofiltración venovenosa continua.² Años más tarde aparecieron las primeras máquinas, las cuales tenían accesorios similares a las de hemodiálisis convencional, destacando la presencia de una bomba externa que podía regular presiones de flujo sanguíneo de 50 a 100 ml/minuto; el procedimiento recibió el nombre de *hemodiafiltración venovenosa continua*.³ Con el tiempo aparecieron más máquinas de hemodiafiltración con más accesorios como de control volumétrico, ultrafiltración, anticoagulación, etcétera.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fernando Arturo Reyes-Marín. Hospital Juárez de México, Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Col. Magdalena de las Salinas, 07760 México D.F., México. Correo Electrónico: atrebe@salud.gob.mx

Las principales diferencias entre las tres modalidades de terapia dialítica (hemodiálisis continua, hemofiltración continua y hemodiafiltración continua) son las siguientes:

1. En la hemodiálisis continua, la solución de diálisis es impulsada a través del compartimiento de la solución de diálisis (dializado) del filtro a una velocidad lenta y continua. El mecanismo principal de eliminación de solutos es la difusión. La cantidad de solución ultrafiltrada por la membrana es baja (3-6 l/día).
2. En la hemofiltración continua no se usa solución de diálisis. En su lugar, se infunde un gran volumen (25 a 50 l/día) de líquido de reposición, ya sea en la línea de entrada o en la de salida de sangre (técnica predilución o posdilución, respectivamente). Con la hemofiltración continua el volumen de líquido que necesita ultrafiltrarse a través de la membrana (30-55 l/día) es mucho mayor que con la hemodiálisis continua, en la que el volumen de la solución ultrafiltrada es de 3-6 l/día.
3. La hemodiafiltración continua es una combinación de hemodiálisis continua y hemofiltración continua. Se usa solución de diálisis y también se infunde líquido de reposición, ya sea en la línea de entrada o en la de salida de sangre. El volumen diario de solución ultrafiltrada por la membrana es elevado, pero no tanto como en la hemofiltración continua, ya que la cantidad de solución de reposición usada en la hemodiafiltración continua es menor que la de la hemofiltración continua.

Por otra parte, en la ultrafiltración lenta continua no se usa solución de reposición ni de diálisis. El volumen de la solución diaria ultrafiltrado por la membrana es bajo (3-6 l/día), similar al de hemodiálisis continua.⁴

Las ventajas de la terapia continua en pacientes con insuficiencia renal aguda es para pacientes con inestabilidad hemodinámica, quienes por tener episodios de hipotensión arterial severa no pueden ser conectados a una máquina de hemodiálisis intermitente convencional y no es posible ultrafiltrar grandes cantidades de volumen (10-15 l) en 24 horas.⁵

Las principales indicaciones de la terapia dialítica continua son insuficiencia renal aguda con falla orgánica múltiple, edema agudo pulmonar, edema cerebral, posoperatorio de trasplante hepático, cardíaco y renal, en donde se requieren grandes cantidades de ultrafiltración, choque séptico, insuficiencia cardíaca congestiva severa y estado catabólico severo.⁶

Las ventajas que representa la terapia continua en contraste a la hemodiálisis intermitente es que el desplazamiento que hace el volumen (agua) del espacio intracelular al intersticio, de éste al vascular y del vascular al hemofiltro es progresivo, transitorio y secuencial; de esta forma se evitan los episodios de hipotensión arterial comunes con la hemodiálisis convencional.⁷ Por otra parte, la concentración de nitrógeno de urea (BUN) es depurada en mayor cantidad, ya que con la hemodiálisis convencional las concentraciones de BUN presentan elevaciones antes de la diálisis y durante los días en los que no se ha realizado, y descensos cuando se lleva a cabo, situación que no ocurre con la terapia continua, ya que con ésta se efectúa de manera continua, bien sean 6, 12, 18 o 24 horas.⁷

De manera similar, las concentraciones de bicarbonato se mantienen en niveles constantes y no experimentan los descensos que presenta la hemodiálisis convencional cuando el paciente no está en hemodiálisis. En cuanto a la depuración de sustancias derivadas de la inflamación intercurrente, como interleucinas 1, 6 y 10 y factor de necrosis tumoral, se ha demostrado que es superior al compararla con la obtenida por hemodiálisis convencional; depuraciones de 30.7 y 36.1 l/día han sido informadas con terapia continua y mejoría clínica en pacientes con insuficiencia renal aguda y sepsis.⁸

No obstante de estar precedida de fundamentos fisiológicos, técnicos y médicos muy sólidos, al comparar terapia continua con hemodiálisis intermitente (terapia convencional) en ensayos clínicos aleatorizados, los resultados no son tan favorables; en la mayoría no les va tan bien a los pacientes. La mayoría de ensayos clínicos (nivel de evidencia 1) que han comparado ambas modalidades de tratamiento tiene como objetivo primario valorar la mortalidad; para sorpresa de muchos investigadores, la mortalidad es igual en ambas modalidades de terapia dialítica y en algunos incluso es mayor en la terapia continua.⁹

De seis ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron a 760 pacientes,⁹ al comparar la terapia continua con hemodiálisis intermitente se demostró que la mortalidad fue de 64 y 63%, respectivamente; no hubo diferencia estadística significativa (IC 95%=0.93, 0.70-1.30). En el estudio de Vinsonneau y colaboradores,¹⁰ que es el ensayo clínico aleatorizado con más pacientes incluidos (359 pacientes), se comparó hemodiálisis intermitente contra terapia continua: la mortalidad fue de 68 y 67%, respectivamente, sin significancia estadística significativa (IC 95%=1.05, 0.60-1.70).

Kerry C. Cho y colaboradores¹¹ demostraron en un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 206 pacientes con terapia continua y a 192 pacientes con terapia en hemodiálisis intermitente, que el riesgo relativo fue de 1.85, es decir, los pacientes en terapia continua tuvieron 1.8 más riesgo de morir que aquellos en hemodiálisis intermitente ($p<0.05$); demostraron que en los pacientes que están en terapia continua la mortalidad fue más alta.

Finalmente, en un metaanálisis¹² que incluyó 12 ensayos clínicos aleatorizados, el riesgo relativo de mortalidad en el total fue de 1 (IC 95%=0.92-1.08); prácticamente la mortalidad fue la misma en ambas modalidades de terapia dialítica.

Dentro de las innovaciones tecnológicas que se han descrito en hemodiálisis se encuentra el riñón de David Hume,¹³ el cual tiene la característica de que uno de los hemofiltros está revestido de células de túbulo contorneado proximal de riñón humano, procedente de riñones de donador cadavérico que han sido desechados para trasplante; los hemofiltros son tratados previamente con matriz de proteína y mantenidos a una temperatura de 37°C. Este hemofiltro es conectado a otro hemofiltro, haciendo una semejanza al glomérulo y al segmento del túbulo contorneado proximal, tienen una doble función: por una parte, el primer hemofiltro tiene las funciones del glomérulo y el otro hemofiltro, con las células de túbulo contorneado proximal, realiza las funciones del túbulo contorneado proximal, funciones en equilibrio

ácido-base, hormonales, activación de vitamina D, eliminación de productos inflamatorios (citocinas, FNT, etcétera). Estudios *in vitro* y animales han mostrado resultados prometedores y buena tolerancia. En humanos se han realizado estudios de fase clínica I y II con ocho y 10 pacientes con insuficiencia renal aguda y la tolerancia fue buena, así como una reducción en la mortalidad de 20%.¹⁴

Otra innovación en la hemodiálisis en la enfermedad renal crónica es el uso de un accesorio nuevo, que consiste en un cinturón con todos los accesorios que tiene una máquina de hemodiálisis: filtro, línea arterial y venosa, minibombas, regeneradores de solución, etcétera. El cinturón tiene un peso de 5 a 6 kg, el paciente lo puede usar diariamente en su hogar y se lo pone como un cinturón adherido a la cintura; se puede realizar una sesión de hemodiálisis diaria de seis horas, con adecuada tasa de depuración de solutos y ultrafiltración. Un estudio piloto realizado en el Reino Unido con la participación de connotados investigadores, que incluyó a ocho pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, demostró que la tolerancia fue adecuada, con buena eficacia en cuanto a depuración de solutos.¹⁵

Finalmente, en un estudio que comparó hemodiálisis nocturna diaria contra hemodiálisis convencional en pacientes en programa crónico de hemodiálisis,¹⁶ el objetivo fue comparar la reducción en masa muscular miocárdica, control de presión arterial y calidad de vida. Demostró que con la hemodiálisis nocturna la reducción en la masa muscular ventricular izquierda fue mayor que con la hemodiálisis convencional, 13 g ($p < 0.05$). En tanto que en la presión arterial sistémica y calidad de vida no hubo diferencias significativas ($p > 0.05$) entre ambas modalidades dialíticas.

Se puede concluir que:

- La hemodiafiltración A-V o V-V continua es una opción práctica y útil de terapia dialítica en el manejo de la insuficiencia renal aguda.
- La HAVV es la modalidad ideal en el manejo de los pacientes con inestabilidad hemodinámica o severamente comprometidos con el manejo de volumen y estado catabólico severo (unidad de cuidados intensivos).
- No hay diferencia estadística ni clínica en cuanto a la mortalidad; es la misma en ambas modalidades de tratamiento dialítico.

- Desafortunadamente es una modalidad costosa para la mayoría de hospitales e inaccesible en muchos países.
- Nuevas modalidades de tratamiento dialítico podrán estar disponibles a corto plazo y ser útiles.

Referencias

1. **Kramer P, Wigger W, Rieger J.** Arteriovenous hemofiltration: A new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr* 1977;55:1121-1129.
2. **Lauer A, Saccaggi A, Ronco C.** Continuous arteriovenous hemofiltration in the critically ill patients. *Ann Intern Med* 1983;99:455-500.
3. **Ronco C, Brendolan A, Bragantini L.** Continuous arteriovenous hemofiltration. *Contrib Nephrol* 1985;48:70-78.
4. **Geronemus R, Schneider N.** Continuous arteriovenous hemodialysis: A new modality for treatment of acute renal failure. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984;30:610-615.
5. **Bellomo R, Parkin G, Love J.** Management of acute renal failure in the critically ill with continuous hemovenous hemodiafiltration. *Ren Fail* 1992;14:183-186.
6. **Ronco C.** Continuous renal replacement therapies for the treatment of acute renal failure in intensive care patients. *Clin Nephrol* 1993;40:187-198.
7. **Grootendorst AF, Van Boemel AF, Van Der Hoven B.** High volume ultrafiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med* 1992;18:235-240.
8. **Bellomo R, Tipping P, Boyce N.** Continuous venovenous hemofiltration with dialysis remove cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med* 1993;21:522-526.
9. **Palevsky PM, Murray PT.** Acute kidney injury and critical care nephrology. *NephSAP* 2007;6:325-330.
10. **Vinsonneau C, Camus C, Combes A.** Continuous venovenous hemodiafiltration versus intermittent hemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2006;368:379-385.
11. **Cho KC, Himmelfarb J, Paganini E.** Survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3132-3138.
12. **Tonelli M, Manns B, Feller Kopman D.** Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002;40:875-885.
13. **Humes HD, Weitzel WF, Bartlett RH.** Initial clinical results of the bioartificial kidney containing human cells in ICU patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004;66:1578-1588.
14. **Humes HD, Weitzel WF, Bartlett RH.** Renal cell therapy is associated with dynamic and individualized responses in patients with acute renal failure. *Blood Purif* 2003;21:64-71.
15. **Davenport A, Gura V, Ronco C.** A wearable haemodialysis device for patients with end stage renal failure: A pilot study. *Lancet* 2007;370:2005-2010.
16. **Culleton BF, Walsh M, Klarenbach S.** Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs. conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life. *JAMA* 2008;298:1291-1300.

IV. La cobertura nacional de la enfermedad renal crónica

Juan Alfredo Tamayo-Orozco*

Asesor del Secretario de Salud Federal

Secretario-Tesorero del Comité Permanente de Trabajo sobre Insuficiencia Renal Crónica de la Academia Nacional de Medicina de México, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: de 2007

Aceptado: de 2008

RESUMEN

La cobertura de la enfermedad renal crónica debe cumplir lo establecido en la reforma del artículo 4° constitucional aprobada en el año 2004. La Comisión Nacional de Protección Social en Salud paga la cobertura a la salud de todos los mexicanos mediante el Seguro Popular, a través de un catálogo universal de servicios que ejerce un presupuesto anual per cápita o mediante los fondos de gastos catastróficos en problemas de alto costo asistencial, como la diálisis o el trasplante. Los regímenes estatales del Seguro Popular contratan exclusivamente servicios de establecimientos acreditados por el Sistema Integral de Calidad, primordialmente los de las redes de atención de los servicios o secretarías de salud de los estados. La política pública para atender la enfermedad renal crónica enfrentará integralmente el problema, incluirá su escrutinio en las poblaciones de alto riesgo, la determinación de la reserva renal residual, la identificación y manejo enérgico de los factores de deterioro, incluyendo la preparación y selección del manejo de la insuficiencia renal terminal con alguna modalidad de diálisis o trasplante. Competirc participa en este importante reto diseñando el protocolo de atención y la cédula de acreditación de los establecimientos respectivos.

Palabras clave:

Enfermedad renal crónica, cobertura de la atención

SUMMARY

Chronic kidney disease coverage in Mexico is regulated under constitutional mandate approved by the Congress in 2004 through the National Commission for Social Health Protection (CNPSS) it does so under the Popular Health Insurance (SP) following the rules of an universal health services catalog (CAUSES) based upon a budget in a per capita basis or in more expensive clinical situations like dialysis and transplantation, through a specific fund for catastrophic expenses. SP operates through credited services by the Intergated Quality System SICalidad mainly represented by the already existing network of our public health system. Mexican public health policy to care for chronic renal disease will involve screening of high risk populations, definition of remnant kidney parenchyma function, deterioration factors, early and strict intervention regimes, early identification of the advanced chronic kidney insufficiency, training and optimal selection of the dialysis or transplantation procedures when required. Competirc is actively involved in the design of the clinical guidelines as well as the accreditation standards for establishments for dialysis and transplantation.

Key words:

Chronic kidney disease, health coverage systems

Panorama de la cobertura de la salud a nivel nacional

A partir de la reforma al artículo 4° constitucional aprobada por el H. Congreso de la Unión, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 27 de febrero de 2004,¹ de acuerdo a ley y reglamento vigentes,^{2,3} se norma el funcionamiento de una Comisión Nacional para la Protección Social en Salud (CNPSS), que se encarga de poner en marcha diversos planes para lograr que todos los mexicanos tengan acceso a servicios de salud de calidad y con calidez sin costo alguno. De tal modo que nadie tenga que pagar por prevención, promoción de la salud, atención médica o medicamentos a partir de su bolsillo.

Para cumplir con ese mandato fue creada la CNPSS, que desde entonces funciona como órgano desconcentrado de

la Secretaría de Salud y su brazo operativo consta de dos programas principales: el Seguro Popular y el Seguro para la Nueva Generación, que a su vez funcionan mediante un catálogo universal de servicios (CAUSES).⁴

Hasta antes de esta reforma, 53% de los mexicanos, en ese entonces cerca de 60 millones de personas, tenía que pagar con recursos propios (de su bolsillo) por la atención médica de su salud; a esta población se le denominaba "abierta". Desde entonces son el centro de atención del proceso para la afiliación del Seguro Popular y del Seguro para la Nueva Generación. Hasta la fecha, estos seguros han dado acceso a más de 27 millones de mexicanos que se encontraban en ese sector abierto.⁵

El 47% restante de la población mexicana está cubierto para el pago de los gastos que genera la atención de su salud por alguna de las instituciones que forman parte del Consejo

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Juan Alfredo Tamayo-Orozco. Av. Insurgentes Sur No. 299 PH, Col. Condesa, Del. Cuauhtémoc, 06100 México, D.F., México. Correo electrónico: jatamayo@salud.gob.mx

de Salubridad General de la Presidencia de la República;⁶ las más grandes a saber son el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), las Fuerzas Armadas, La Marina, los servicios médicos de PEMEX, los del Transporte Colectivo de la Ciudad de México, entre los públicos; y las instituciones de seguros especializados en salud (ISES), que cubren en diferentes formas el pago de los servicios médicos privados.

Dentro de la reforma mencionada se propuso como meta que para el año 2010 todos y cada uno de los mexicanos disfrutemos de un solo sistema universal de servicios de salud, de modo que la protección social a la salud esté totalmente garantizada sin desembolsos del erario personal para toda la población.

Éste es un reto muy grande en el que nos tocará participar a todos los profesionales de la salud como actores directamente involucrados en tal proceso de cambio.⁷

La cobertura del Seguro Popular y la del Seguro para la Nueva Generación se ejerce mediante un catálogo de servicios que incluye acciones preventivas, de diagnóstico, tratamiento y seguimiento, conocido como Catálogo Universal de Servicios de Salud (CAUSES), y se apoya para gastos mayores no considerados en el per cápita que cubren las intervenciones mencionadas, en un fondo federal para gastos catastróficos, que también se ejerce por la CNPSS.

En cada estado de la República se creó un Régimen Estatal de Protección Social en Salud (REPSS), que funciona en coordinación con el gobierno de cada estado mediante la Organización Pública Descentralizada (OPD) y contrata los servicios que necesita para cumplir con CAUSES, utilizando como proveedor preferente la red de establecimientos de los Servicios o Secretaría de Salud de cada estado (SESA), mismos que se deben acreditar en el Sistema Integral De Calidad (SICalidad) de la Secretaría de Salud Federal. Donde no exista la infraestructura o los servicios en los SESA, el REPSS puede contratar a terceros acreditados, incluso particulares.

Hasta el momento de escribir esta presentación, en términos generales ésta es la forma como el Sector Salud ejerce la cobertura de los servicios de salud a la población, y cumple así con el mandato del H. Congreso de la Unión para hacer válido el derecho constitucional que el artículo 4º ahora nos otorga a todos los mexicanos.

La cobertura pública de la enfermedad renal crónica en México

En esencia se ejerce en las mismas redes o sistemas de atención mencionados para todo el sistema de cobertura, cada institución tiene sus comités de expertos y ha diseñado sus propios protocolos de atención, que difieren entre instituciones y hasta en aspectos fundamentales.

Por ello empezaremos por dar un panorama de cómo se hace la cobertura de la atención de la enfermedad renal crónica en el mundo, así como su impacto global, para posteriormente centrar nuestra atención en los programas

que están funcionando en México, así como los esfuerzos por desarrollar lo que pudiera ser una política pública de atención de la enfermedad renal crónica en nuestra nación.

Escenario e impacto mundial de la enfermedad renal crónica

Actualmente se informa que en países como Estados Unidos, Canadá, Europa y Japón, entre 8 y 11% de la población adulta tiene enfermedad renal crónica sin saberlo.⁷ Esta figura aplicada al escenario mexicano hace pensar en un impacto en cerca de 4.5 millones de adultos, que aparentemente son sanos pero tienen enfermedad renal crónica.

Por otro lado, la enfermedad renal complica el curso de enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y las dislipidemias, que en México alcanzan en este momento proporciones epidémicas.

De ahí que en todo el mundo actualmente se exhorte a los sistemas de salud para desarrollar programas orientados a la detección oportuna de la enfermedad renal crónica, sobre todo en grupos vulnerados por las enfermedades citadas.

Detección oportuna de la enfermedad renal crónica y determinación de la reserva renal intacta y remanente (RRR)

Existen varias estrategias en el mundo para detectar de manera simple en la comunidad, es decir en el primer nivel de atención, la presencia de enfermedad renal en población abierta o en grupos de alto riesgo (con diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia o daño vascular sistémico); todas se fundamentan en la búsqueda intencionada de factores de riesgo y de albuminuria, proteinuria e incluso microalbuminuria en tres muestras de orina obtenidas al azar, de preferencia en días diferentes separados por lo menos una semana entre sí.

Existen recomendaciones de ratificar esta proteinuria con técnica de química clínica y en proporción a la creatinina de la misma muestra.⁸

Una vez detectada la presencia de enfermedad renal es importante definir la reserva renal remanente, lo que permite definir la etapa de deterioro en que se encuentra cada caso (Cuadro I). Para ello, en la actualidad se utilizan fórmulas que toman como base la creatinina del suero, la edad, sexo, peso

Cuadro I. Clasificación de la enfermedad renal crónica de acuerdo con la tasa de filtración glomerular

Etapas 1	>90 ml/minuto
Etapas 2	89 a 60 ml/ minuto
Etapas 3	59 a 30 ml/ minuto
Etapas 4	29 a 15 ml/ minuto
Etapas 5	<15 ml/ minuto

En general, las etapas 1 y 2 se pueden atender en el primer nivel de atención; la etapa 3 requiere atención por un especialista, preferentemente un nefrólogo; las etapas 4 y 5, de un tratamiento sustitutivo de la función renal. Am J Kidney Dis 2002;39:846-875.

y estatura, y se están validando otras que no dependen de la creatinina, ya que ésta se altera con el catabolismo muscular característico de la enfermedad renal crónica avanzada.⁸

La reserva es suficiente para mantener la homeostasis y, por ende la buena calidad de vida, hasta la etapa 3 temprana, es decir, hasta que el número de nefronas es de 45 % de la reserva original (100%). En estos casos una buena intervención puede rescatar a las nefronas semidañadas y conservar a las remanentes, lo que se refleja en frenar e incluso evitar que el caso llegue a etapas más avanzadas. Cuando la reserva renal remanente es insuficiente, requiere la participación de especialistas y finalmente diálisis en alguna de sus modalidades o trasplante renal.

Existen diversas guías de atención clínica sustentadas en la mejor evidencia científica y las mejores prácticas clínicas que se enfocan al manejo intensivo y eficiente de los padecimientos que se asocian o son causa de enfermedad renal progresiva crónica, con el objetivo de rescatar las nefronas semidañadas y conservar intactas las nefronas sanas.⁹⁻¹²

En algunos países del mundo, la aplicación de estas guías en las últimas décadas parece haber logrado que la llegada de nuevos casos a diálisis sea programada, informada y en equilibrio entre el número de casos que ingresan a estos programas con el número que lo abandona, sea por trasplante o muerte. En otras palabras, se ha contenido el crecimiento de estas poblaciones cuyo costo de atención alcanza dimensiones catastróficas.⁷

Escenario e impacto de la enfermedad renal crónica en México

Aproximadamente 47% de 103 mil pacientes con insuficiencia renal terminal está recibiendo tratamiento con diálisis o trasplante renal en el IMSS y el ISSSTE, otro 3% lo recibe de otras instituciones, incluida la medicina privada. Pocas compañías de seguros cubren el gasto de estos procedimientos y si lo hacen, es por un plazo finito.

En ninguna institución perteneciente al Consejo de Salubridad General se realiza sistemáticamente la detección oportuna de la enfermedad renal crónica ni se cuenta con programas de alto impacto para frenar sus repercusiones en el sistema nacional de salud, en particular los gastos asociados a la diálisis y el trasplante.

Tres grupos han informado datos referentes a la incidencia y prevalencia de la enfermedad renal crónica y solo uno ha incursionado en el diseño y validación de protocolos de atención eficientes, dirigidos a frenar el deterioro de la RRR y así retrasar e idealmente evitar la necesidad de diálisis y trasplante renal.⁹⁻¹¹

La Secretaría de Salud está diseñando un programa para el manejo integral de la enfermedad renal crónica, que consta de las siguientes estrategias y que llegado el momento pretende unificar este manejo para todo el sistema nacional de salud:

1. Identificar los casos que tienen enfermedad renal crónica originada por diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad y daño vascular en la comunidad donde

viven, en primer nivel de atención, con recursos del Seguro Popular.

2. Definir la RRR y el estado de deterioro de estos casos en primer nivel de atención, con recursos del Seguro Popular.
3. Aplicar un protocolo de atención sustentado en las mejores evidencias científicas y prácticas clínicas en todas las unidades de atención primaria de la salud, ligado al que seguirán las unidades más especializadas, aprovechando y mejorando los recursos del Seguro Popular.
4. Aplicar un sistema de capacitación continua, mejora continua de la calidad de la atención y de eficiencia económica de la gestión.

Los académicos enfrentamos una gran oportunidad de incidir sistemáticamente en la solución de este importante reto a la salud. El Comité Permanente de Trabajo sobre Insuficiencia Renal Crónica (Competirc) participa activamente en las diferentes iniciativas de la Secretaría de Salud, del Consejo de Salubridad General y con la Comisión de Salud de las Cámaras del Congreso de la Unión.

Conclusiones

México cursa aceleradamente hacia un escenario más equitativo en la cobertura de la salud de todos sus ciudadanos. La CNPSS, a través del Seguro Popular y el Seguro para la Nueva Generación, incluye en su CAUSES suficientes recursos para la identificación oportuna de la enfermedad renal crónica, que se utilizarán de manera protocolizada en cuanto el grupo encargado de diseñar esta política pública logre la aprobación de las instancias correspondientes.

Solo así contaremos con un registro o censo nominal que aunado a un sistema de capacitación y asesoría en servicio, se ligará al Sistema Integral de Calidad, diseñado para asegurarlo y mejorarlo, y para la eficiencia económica de la atención en todas sus redes.

Referencias

1. Reforma al artículo 4° constitucional aprobada por el H. Congreso de la Unión. Diario Oficial de la Federación del 27 de febrero de 2004.
2. Reforma a la Ley General de Salud. Diario oficial de la Federación del 19 de junio de 2007.
3. Secretaría de Salud. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Protección Social en Salud. Diario Oficial de la Federación del 5 de abril de 2004.
4. http://www.seguro-popular.salud.gob.mx/contenidos/red_prestadores/red_causes/red_causes_inicio.html
5. <http://www.seguro-popular.salud.gob.mx/contenidos/cobertura.html>
6. Secretaría de Salud. Reglamento interior del Consejo de Salubridad General. (primera sección). Diario Oficial de la Federación del 30 de octubre de 2001.
7. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives. A position statement from kidney disease improving global outcomes. *Kidney Int* 2007;72:247-259.
8. National Kidney Foundation. K/DOQUI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl 1):S1-S266.
9. Paniagua R, Ramos A, Fabián R, Lagunas J, Amato D. Chronic kidney disease and dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2007;27:405-409.
10. García-García G, Monteón-Ramos JF, García-Bejarano H, Gómez-Navarro B, Reyes IH, Lomeli AM, et al. Renal replacement therapy among disadvantaged populations in Mexico: A report from the Jalisco Dialysis and Transplant Registry (REDTJAL). *Kidney Int* 2005;97(suppl):S58-S61.

11. **Cueto-Manzano AM, Cortés-Sanabria L, Martínez-Ramírez HR, Rojas-Campos E, Barragán G, Alfaro G, et al.** Detection of early nephropathy in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2005;68(suppl):S40-S45.
12. **Keith D, Nicholls G, Guillion C.** Longitudinal follow up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Int Med* 2004;164:659-663.

¿Es posible seguir mejorando los registros de las defunciones en México?^a

Rafael Lozano-Ascencio*

Dirección General de Información en Salud, Secretaría de Salud, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: de 2007

Aceptado: de 2008

RESUMEN

En relación con los registros de defunciones México cuenta con una experiencia centenaria, sin embargo, en la actualidad no ha logrado resolver los problemas de subregistro de defunciones infantiles y maternas. Dada la importancia que tiene el contar con un registro de las defunciones completo y particularmente no fallar en aquellos que permiten evaluar los avances de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), la Dirección General de Información en Salud de Secretaría de Salud inicia a partir de 2002, la búsqueda intencionada de las defunciones maternas e infantiles a nivel nacional con el fin de aminorar el efecto ocasionado por la mala clasificación de las defunciones. De acuerdo con lo establecido por las agencias internacionales encargadas de monitorear los ODM, los resultados de este trabajo confirman que en cuatro años se pudieron recuperar 20% de las muertes infantiles esperadas y alrededor de 36% del subregistro de muertes maternas. Los avances logrados a través de la búsqueda intencionada permiten afirmar que al menos una parte del camino para contrarrestar el subregistro se ha recorrido y lo que resta por hacer en la mejora de los registros de defunciones en México está bien definido y se puede lograr en el mediano plazo.

Palabras clave:

Muerte materna, mortalidad infantil

SUMMARY

Regarding death registries, Mexico has more than one hundred years of experience. However, to date we have been unable to solve the problem of filling out correctly infant and maternal death certificates. The need to have a comprehensive death registry system as described in the Millennium Development Goals (MDGs) led the Health Information Office at the Ministry of Health, in 2002, to initiate an "intentional search of maternal and infant deaths" at the national level in order to decrease the problems associated with misclassification of deaths. According to the estimates put forth by international agencies that do follow-up on the MDGs, after four years of work, this study reports a 20% improvement in the number of infant deaths registered and 36% of maternal deaths. The advances achieved through the intentional search allowed us to conclude that at least a significant aspect related to the improvement of death registries was completed. But we still have an important task before us. Fortunately, as a consequence of this study, next steps have been clearly defined and improvements will be achieved in the short term.

Key words:

Maternal death, infant mortality

Introducción

México es un país con cultura centenaria en los registros de defunciones. Los historiadores en salud pública reconocen que la Clasificación de Causas de Defunción que Jacques Bertillon propuso en 1893, se aplicó por primera vez en San Luis Potosí por el doctor Jesús Monjarás. Este hecho constituye el primer antecedente en el continente americano. Cinco años después, la *American Public Health Association* recomendó adoptar la clasificación de Bertillon en Estados Unidos, Canadá y México. Esta clasificación también se conoce como la 1ª versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE).¹

Ese mismo año se empezó a transcribir en las boletas estadísticas, la información recolectada en los registros civiles estatales, habiéndose logrado con ello algo semejante a un sistema de estadísticas vitales cuyos resultados culminaron en el *Boletín Demográfico*. En él se incluyeron las principales causas de muerte, la mortalidad infantil, la mortalidad por grupos de edad, etcétera. Aunque dichas publicaciones resultaron muy meritorias para los encargados de las estadísticas de salud de aquella época, éstas presentaban serios problemas de calidad, integridad y oportunidad.

Entre 1948 y 1951 se publicó un decreto presidencial que establecía que en México se debía adoptar el modelo de certificado de defunción que proponía la recién constituida

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Rafael Lozano-Ascencio. Reforma 450, piso 11, Col Juárez, Del. Cuauhtémoc, 06600 México D.F., México

^aTrabajo preparado en el mes de marzo de 2007 para ingresar a la Academia Nacional de Medicina.

Organización Mundial de la Salud. A partir de entonces se empieza a usar en nuestro país un formato que además de los datos de la persona fallecida incluía dos apartados en la sección médica del certificado: en la primera parte había tres líneas para anotar la causa directa de muerte y sus complicaciones; y en la segunda aparecían dos líneas para anotar otras causas contribuyentes. Al contarse con esta información los codificadores que habían sido entrenados en el manejo de la 6ª Revisión de la CIE pudieron incorporar las reglas para la selección de la causa básica de defunción, lo cual permitió generar estadísticas de mortalidad susceptibles de comparaciones internacionales.² De hecho, la base de datos de mortalidad de la Organización Mundial de la Salud incorporó los datos de México a partir de 1955.³

A pesar del avance logrado por las autoridades sanitarias al incorporar estándares internacionales en las estadísticas de mortalidad, en esa época se mantienen las agencias funerarias como las encargadas de distribuir el certificado de defunción a los prestadores de servicios de salud.

Este proceso se modificó con la publicación de la Ley General de Salud en 1984. Mediante este instrumento jurídico se otorgó a la Secretaría de Salud la atribución de aprobar los formatos del Certificado de Defunción con base a la normatividad que ella misma emitía.⁴ Dos años después se expidió un decreto en el Diario Oficial de la Federación en donde se facultaba a la Secretaría de Salud para imprimir y distribuir los certificados de defunción y muerte fetal a las autoridades sanitarias, profesionales de la salud y personal autorizado en todo el país. Es importante resaltar que en esos años se sustituyeron las boletas y cuadernillos donde se transcribían los datos procedentes de las actas de defunción levantadas por el Registro Civil. El certificado de defunción se constituyó en la fuente primaria para la elaboración de las estadísticas de mortalidad. Gracias a estos esfuerzos, México logró ordenar los procesos del sistema de registro de las defunciones que ya contaba con estándares internacionales para codificar las causas de muerte.

Para reforzar este proceso, en 1998 se producen dos eventos importantes. El Centro Mexicano de Clasificación de Enfermedades (Cemece) ejecuta la instrucción emitida por las máximas autoridades de salud del país para implantar la 10ª Revisión de la CIE, misma que había sido publicada en 1994. Este hecho coloca a México dentro de los 20 primeros países que modernizaron sus criterios de clasificación. En segundo lugar, ese mismo año se introduce el Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones (SEED). Este sistema consiste en estandarizar el proceso de recolección, procesamiento y análisis de los certificados de defunción, así como garantizar su captura en una aplicación electrónica. Mediante esta aplicación electrónica se inicia en México la Vigilancia Epidemiológica a través de las Defunciones. El SEED se transforma en un activo de los registros de las defunciones, pues con un retraso de dos a tres meses de que sucedieron las muertes, da cuenta de una gran cantidad de las defunciones que suceden en el país. Vale la pena aclarar que el SEED es de uso exclusivo de la Secretaría de Salud y respeta que sea el INEGI el que dé la última palabra en materia de estadísticas oficiales de mortalidad.⁵

Desafortunadamente, estos avances son insuficientes para lograr los niveles de cobertura y calidad esperados. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud nuestro país presenta uno de los mejores registros de defunciones en el mundo,⁶ pero también adolece de problemas de subregistro en las defunciones de menores de cinco años o en las muertes por causas maternas.^{7,8} Más aún, observaciones propias de las defunciones en México no solo muestran problemas de integridad de las defunciones, sino también de calidad. Por ejemplo, persiste un número importante de muertes por causas mal definidas o por causas inespecíficas (insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática, etcétera), por edad no especificada, etcétera.⁹⁻¹¹

Ante la imperiosa necesidad de seguir mejorando la calidad de los registros de defunciones y aumentar su cobertura, la Dirección General de Información en Salud (DGIS) de la Secretaría de Salud, se dio a la tarea de desarrollar varios procedimientos sobre la búsqueda intencionada de las defunciones maternas e infantiles en el país, bajo las hipótesis de que gran parte de las muertes maternas no aparecía en estadísticas oficiales emitidas por el INEGI debido a problemas de mala clasificación o porque a pesar de estar certificadas las muertes infantiles, no llegaban los documentos al Registro Civil, por lo que para el INEGI no era posible ingresarlas a las "estadísticas oficiales".

La búsqueda intencionada de defunciones es pertinente pues se enfoca a mejorar la calidad de dos indicadores fundamentales en el seguimiento de las metas presidenciales, de las metas del Programa Nacional de Salud 2001-2005¹² y de los Objetivos de Desarrollo del Milenio.¹³ Además, es relevante pues busca apoyar a los prestadores de servicio en mejorar los criterios de evaluación al tomar datos que derivan de los hechos registrados y no de estimaciones, como generalmente sucede con las agencias internacionales para los países que consideran de deficiente calidad en sus registros. A mediano plazo se pretende que las cifras generadas a nivel nacional sustituyan las estimaciones de las agencias internacionales.

Material y métodos

Aunque ya se tenía idea de la magnitud del subregistro de las defunciones por estudios previos, fue necesario establecer un punto de partida que posteriormente permitiera medir el efecto de las acciones emprendidas para corregirlo. Conciliar las estimaciones internacionales con las nacionales es una tarea necesaria al inicio de un ejercicio como el presente. Para el estudio de la mortalidad materna se analizaron las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, UNICEF y el Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA)¹⁴ y las que derivan de las encuestas de dinámica demográfica de 1992 y 1997.¹⁵ Para calcular el subregistro de la mortalidad infantil se usaron las estimaciones generadas por el Consejo Nacional de Población (Conapo) como estándar de oro.¹⁶

En 2002, la DGIS realizó un estudio en nueve entidades federativas en donde aplicó el método RAMOS (*Reproductive Age Mortality Study*)¹⁷⁻¹⁹ modificado para captar las

mueres maternas que pudieran estar mal clasificadas. Para esto se seleccionó una lista de alrededor de 50 causas de muerte que cuando alguna se presenta en mujeres en edad fértil debe ser descartada la relación con una causa materna.^{20,21} Para tal efecto se debe documentar lo mejor posible cada caso. Además de la fotocopia del certificado de defunción, se solicita al prestador de servicios un resumen del expediente clínico, copia del acta del comité de mortalidad materna y los resultados de la autopsia verbal, si ésta hubiera sido realizada. Este procedimiento se ha venido generalizando y en la actualidad se aplica en las 32 entidades federativas y en las instituciones del sector público. Este procedimiento se inicia con la revisión sistemática de los registros de defunciones de mujeres de 10 a 55 años de edad del año en curso en el SEED; se seleccionan los casos donde las causas son sospechosas, si la mujer estaba embarazada o si ya existía el código de muerte materna según la 10ª Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10).²² También se analizan las bases de datos de los egresos hospitalarios seleccionando los casos con los mismos criterios. Todas estas defunciones se documentan creando un expediente para cada una. Este proceso permite descartar un porcentaje importante de defunciones. Sin embargo, las que resultan seleccionadas se vuelven a codificar por dos codificadores independientes del Centro Mexicano de Clasificación de Enfermedades (Cemece). Los resultados positivos se le presentan anualmente al personal encargado de las estadísticas de salud del INEGI, para que éste a su vez los incorpore a la base de datos que dará origen a las estadísticas oficiales.

Respecto a las defunciones de menores de cinco años, los procedimientos que se siguieron se construyen a partir de observaciones realizadas en los estados de Durango, Guerrero y Sinaloa. Regularmente cuando se comparaban las defunciones que se registraban en el INEGI y las que se obtenían en el SEED, se observaba que en todos los estados siempre era mayor el número de defunciones que captaba el INEGI. Esta diferencia se explicaba porque el INEGI recuperaba, además de los certificados de defunción que recogían en las oficinas del Registro Civil, las actas de defunción que se expedían sin certificado. Sin embargo, en 2001 se identifica, en los estados antes mencionados, una diferencia en sentido opuesto. El SEED captaba más defunciones infantiles que el INEGI.

Al solicitarles una explicación, los encargados de generar las estadísticas en los servicios estatales de salud argumentaron que obtenían una fotocopia del certificado de defunción que le habían entregado los médicos a los familiares a la muerte de los menores. Esta copia posteriormente la capturaban en el SEED y por esta razón se generaba una relación entre SEED e INEGI en sentido opuesto a lo esperado. En las entidades mencionadas se confirmó que una proporción de familiares no acudía al Registro Civil a registrar la defunción de los menores, por lo que el INEGI no podía captar este evento.

Dado que la diferencia en el número de defunciones en menores de un año era considerable, se decidió solicitar al resto de las entidades federativas que documentaran aque-

llas defunciones que aparecían en el SEED y no en los registros del INEGI. Para tal efecto se acordó con el INEGI que debía proporcionar a la DGIS los registros de las defunciones de los menores de cinco años para que se hiciera una confronta registro a registro con las defunciones infantiles que arrojaba el SEED. De esta manera se identificaban las defunciones que no habían sido incorporadas al Registro Civil y que en consecuencia no tenía INEGI en sus bases de datos. Posteriormente la DGIS solicitó a las entidades federativas la copia fotostática de los certificados de defunción de las muertes infantiles no registradas, para poder enviarlos al INEGI con el propósito de que fueran incorporados a la base de datos de mortalidad.

Para calcular tanto la razón de mortalidad materna como la tasa de mortalidad infantil, se requiere contar con información aceptable sobre los nacidos vivos, que en ambos casos es el denominador. Desafortunadamente en nuestro país la estadística que deriva del Registro Nacional de Población (Renapo) incluye un número importante de nacidos vivos de registro extemporáneo,^{23,24} por lo que se optó por usar las cifras de nacimientos estimados que derivan de las proyecciones de población del Conapo.²⁵

Resultados

En 2003 se publicaron por primera ocasión los resultados de la búsqueda intencionada de muertes maternas. En la primera experiencia para corregir la mala clasificación de las defunciones de mujeres en edad fértil se recuperaron 228 de las 1309 que sucedieron ese año, lo que significa una mejora de 15.2% respecto al total de defunciones maternas o 40% respecto al subregistro detectado por las agencias internacionales. Adicionalmente a la inconsistencia en las cifras se observaron inconsistencias en los diagnósticos.

Codificar los certificados con el apoyo de la información complementaria permitió, además, rescatar muertes que no habían sido codificadas como maternas, corregir causas originalmente clasificadas como obstétricas indirectas y modificar la codificación de causas obstétricas directas. En el cuadro I se presenta el resumen de las modificaciones resultantes al usar la información complementaria. Destaca la recuperación de 48 defunciones que originalmente no se codificaron como maternas. De no haberse corregido las muertes maternas en 2003, hubieran sido 1291 como se observa en el cuadro. Asimismo, mediante la corrección se logra un incremento de las causas atribuibles al aborto (de 78 a 86); de la enfermedad hipertensiva del embarazo (399 a 411) y de la sepsis puerperal (36 a 45). Sin embargo, la hemorragia del embarazo, parto y puerperio es la más afectada, ya que al aclarar las causas y corregir la codificación, éstas aumentan de 264 a 344. En contraste se observa una reducción en el número de las complicaciones residuales del embarazo y parto (211 a 183) y de las causas obstétricas indirectas (219 a 181).

Como se aprecia en el cuadro I, entre los problemas de mala clasificación destacó la codificación del término "atonía uterina" (CIE-10 O62.0, O62.1, O62.2) que debió haberse

Cuadro I. Modificaciones en la distribución de las causas de muerte materna con el apoyo de información complementaria. 2003

Causas	CIE-10	Sin información complementaria			
		n	%	n	%
Total		1 339	100.0	1 339	100.0
Enfermedades no obstétricas	(A00-N99, Q00-R99)	37	2.8	0	0.0
Causas externas	W00-Y98	11	0.8	0	0.0
Causas maternas	O00-O99, A34, B20-B24 + emb.	1 291	96.4	1 339	100.0
- Aborto	O00-O08	78	5.8	86	6.4
- Enfermedad hipertensiva del embarazo	O10-O16	399	29.8	412	30.8
- Hemorragia durante el embarazo, parto y puerperio	O20, O44-O46, O67, O72	264	19.7	344	25.7
- Otras complicaciones del embarazo y parto	O21-O43, O60-O66, O68-O71, O73-O75	211	15.8	183	13.7
- Sepsis puerperal	A34, O85-O86	36	2.7	45	3.4
- Otras compl. del puerperio	O87-O92	51	3.8	53	4.0
- Causa no especificada	O95	7	0.5	4	0.3
- Muertes tardías	O96-O97	18	1.3	26	1.9
- Obstétricas indirectas	O98-O99	219	16.4	181	13.5
- Otras	B20-B24, C58	8	0.6	5	0.4

Fuentes: INEGI. Base de datos de defunciones, 2003; DGIS. Sección de Salud. Estudio de las muertes maternas, 2003.

codificado como O72.1. En el certificado, este término se presentó en forma variada, solo o acompañado de otras causas tales como choque mixto, choque hipovolémico, falla orgánica múltiple, etcétera.

En el índice de la CIE-10 sólo existe entrada para la que ocurre en el trabajo de parto correspondiendo a "anormalidades de la dinámica del trabajo de parto". Dado que en muchos certificados el registro es incompleto y no se anota que la atonía uterina sucedió en el posparto o que se acompañó de hemorragia durante o después de la expulsión de la placenta, el término fue codificado en la categoría O62. Por ello cuando se efectúa una agrupación de las causas, la mayoría de las listas propuestas hace que la categoría O62 quede en un residual fuera de las hemorragias. Los defectos en el registro y los problemas de codificación pueden producir un descenso artificial de esta complicación. Aunque desde 2002 se había detectado este problema, la corrección de la clasificación de la hemorragia ese año no fue totalmente satisfactoria pues no se recibió la suficiente información aclaratoria. Sin embargo, para 2003 la hemorragia pasó de 18.1 a 26.3 debido a la corrección de la mala clasificación.

En el cuadro II se presentan las defunciones maternas por entidad federativa entre 2001 y 2005. En dicho cuadro no se constata que las variaciones en cinco años pueden ser reales o artificiales, aunque queda la sensación de la mejora del registro en la mayoría, es posible que algunas tendencias al descenso sean reales como el caso de Chiapas, Guanajuato, Veracruz y Zacatecas. En contraste con lo que se aprecia en Baja California, Guerrero, Hidalgo y Tabasco en donde el incremento puede estar relacionado con la mejora del registro o con un mayor número de decesos por estas causas.

También en 2003 se publica por primera ocasión en las estadísticas del INEGI, los resultados de la búsqueda intencionada de muertes infantiles que no habían sido registradas en las oficialías del Registro Civil. En el cuadro III se presentan las defunciones registradas en las oficialías del

Cuadro II. Defunciones maternas por entidad federativa. 2001 a 2005

Entidad de residencia	2001	2002	2003	2004	2005
República Mexicana	1 250	1 303	1 307	1 232	1 233
Aguascalientes	11	6	12	5	7
Baja California	18	16	22	33	28
Baja California Sur	2	6	9	4	3
Campeche	3	11	9	7	9
Coahuila de Zaragoza	19	23	21	15	24
Colima	1	2	3	4	1
Chiapas	87	94	106	96	82
Chihuahua	41	50	33	34	57
Distrito Federal	100	77	98	86	80
Durango	14	14	18	24	14
Edo. de México	233	191	209	197	197
Guerrero	80	77	83	69	85
Hidalgo	23	31	32	34	37
Jalisco	53	50	56	66	52
Michoacán de Ocampo	45	39	47	39	46
Morelos	22	25	28	14	22
Nayarit	10	16	15	10	18
Nuevo León	16	22	10	11	20
Oaxaca	63	80	50	64	69
Puebla	97	88	89	87	74
Querétaro de Arteaga	19	19	17	18	15
Quintana Roo	14	12	14	11	13
San Luis Potosí	40	42	38	32	24
Sinaloa	12	19	11	18	22
Sonora	21	23	18	18	18
Tabasco	7	14	22	21	21
Tamaulipas	29	22	22	26	30
Tlaxcala	16	19	16	12	14
Veracruz Llave	81	113	94	99	82
Yucatán	18	28	21	17	19
Zacatecas	14	16	22	9	8

Fuente: INEGI. Base de datos de Mortalidad. 2001-2005

Cuadro III. Certificados de defunción en menores de un año por entidad federativa. 2002

Entidad federativa	INEGI (1)	Conapo (2)	Estudio (3)	Corrección (1+3)	Por ganar/1 (2-1)	Ganancia/2 %
NACIONAL	35 364	44 094	1 758	37 122	8 730	20.1
Aguascalientes	358	398	21	379	40	52.5
Baja California	959	946	0	959	-13	0.0
Baja California Sur	143	171	0	143	28	0.0
Campeche	184	367	37	221	183	20.2
Coahuila	524	840	25	549	316	7.9
Colima	116	201	1	117	85	1.2
Chiapas	1 430	2 807	113	1 543	1 377	8.2
Chihuahua	1 085	1 224	168	1 253	139	120.9
Distrito Federal	2 837	2 284	24	2 861	-553	-4.3
Durango	118	677	368	486	559	65.8
Edo. de México	6 696	5 227	63	6 759	-1 469	-4.3
Guerrero	389	2 081	211	600	1 692	12.5
Hidalgo	823	1 157	20	843	334	6.0
Jalisco	2 142	2 561	12	2 154	419	2.9
Michoacán	1 034	1 967	110	1 144	933	11.8
Morelos	470	644	37	507	174	21.3
Nayarit	161	420	55	216	259	21.2
Nuevo León	962	1 276	47	1 009	314	15.0
Oaxaca	1 344	2 194	3	1 347	850	0.4
Puebla	3 557	2 681	1	3 558	-876	-0.1
Querétaro	643	665	1	644	22	4.5
Quintana Roo	344	425	19	363	81	23.5
San Luis Potosí	783	1 138	50	833	355	14.1
Sinaloa	244	1 108	125	369	864	14.5
Sonora	715	887	1	716	172	0.6
Tabasco	665	982	26	691	317	8.2
Tamaulipas	553	1 113	10	563	560	1.8
Tlaxcala	547	441	18	565	-106	-17.0
Veracruz	2 197	3 396	26	2 223	1 199	2.2
Yucatán	506	769	0	506	263	0.0
Zacatecas	431	698	71	502	267	26.6
NE	208		87	295		

Fuente: INEGI. Base de Datos. 2002.

Registro Civil y que el INEGI había incorporado a la base de datos de mortalidad (columna 1); las que el Conapo estimaba como esperadas (columna 2) y las que cada entidad federativa proporcionó a la DGIS en este estudio (columna 3). En la siguiente columna se presenta la corrección para 2002. En total fueron 1758 muertes infantiles recuperadas, lo que representa 20.1% del número esperado de defunciones en menores de un año. En el mismo cuadro se observa que este primer esfuerzo coordinado de búsqueda intencionada de muertes infantiles trajo buenos resultados en Chihuahua, Durango, Sinaloa, Guerrero; aunque no logro atraer la atención de Colima, Jalisco, Puebla y Sonora. Al usar las cifras de Conapo como estándar de oro se producen resultados dudosos en entidades en donde se registran más defunciones que las que se esperarían, como es el Distrito Federal, Estado de México, Tlaxcala y Baja California.

En años subsecuentes se ha continuado refinando este proceso de recolección de defunciones hospitalarias que no fueron registradas por los familiares, obteniendo anualmen-

te en promedio más de 1200 certificados de defunción que no habían sido registrados. En 2003 se recuperan 1100 certificados en 23 entidades federativas; en 2004 se integran a la base de datos 1277 muertes infantiles de 20 entidades federativas y en 2005 se lograron captar 1399 de 24 entidades. Se puede confirmar que a pesar de la importancia que este procedimiento tiene para mejorar la calidad de la información y la obligación de hacerlo pues se trata de un acuerdo del Consejo Nacional de Salud, no se ha logrado la total participación de todas las entidades federativas. No obstante, en la figura 1 se aprecia el acercamiento paulatino de las tendencias en la mortalidad infantil observada o registrada por INEGI (incluyendo las que se obtienen mediante la búsqueda intencionada que coordina la DGIS) y la mortalidad infantil estimada por el Conapo.

Finalmente se presentan los cuadros IV y V en los que se identifica que la mayor parte de los certificados que se recuperan y no se registran suceden en los primeros siete días de vida. En el primero se muestra que en 2002 repre-

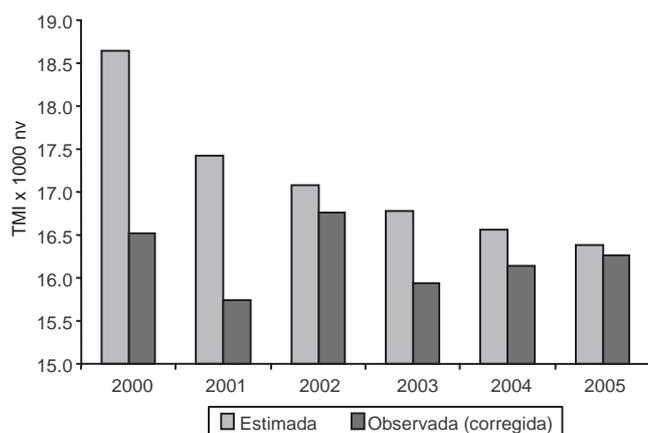


Figura 1. Tasa de mortalidad infantil. México, 2000-2005. Fuentes: Conapo. Indicadores Sociodemográficos, 2002. INEGI. Bases de datos de mortalidad, 2000-2005. Conapo. Proyecciones de Población, 2002.

sentaron 59% y en 2005, 64%, confirmándose con ello que el subregistro de las defunciones infantiles se concentra en los primeros días de vida. Asimismo, en contra de lo esperado, muchas de las defunciones recuperadas se ubican en áreas urbanas de baja marginación o en lugares donde existen oficialías del Registro Civil. En el cuadro V se observa que casi 60% de los certificados ubicados por el estudio corresponden a municipios de muy baja y baja marginación. Aunque también en el mismo cuadro se aprecia que la mayor ganancia en términos relativos se logra en los municipios de muy alta marginación.

Discusión

La disponibilidad de información oportuna y de calidad es esencial para los encargados de operar y administrar programas de salud y políticas públicas en general. Los registros de defunciones representan una de las fuentes de información más antiguas y que con más frecuencia se usan en materia de evaluación y seguimiento de políticas de salud por la sensibilidad de algunos indicadores y la posibilidad que tienen de compararse tanto a nivel nacional como internacio-

Cuadro IV. Certificados de defunción de menores de un año recuperados según grupos de edad. 2002 y 2005

Edad	2002		2005	
	n	%	n	%
<7 días	1 043	59.3	893	63.8
7-28 días	312	17.7	234	16.7
1-11 meses	380	21.6	257	18.4
NE	23	1.3	15	1.1
Total	1 758		1 399	

nal. Si bien la muerte es un indicador de efecto negativo de cualquier acción en salud, su magnitud y modificación en el tiempo permiten conocer indirectamente los resultados de la respuesta social organizada. Una situación aún no superada a nivel nacional y muy común a nivel internacional es la "paradoja de la información". Esto es, en los lugares donde se requiere contar con más información sobre los efectos negativos en salud, es precisamente donde ésta se encuentra ausente o en el mejor de los casos se registra parcialmente o de manera incompleta.²⁶ En México esta "paradoja" que sucede en Guerrero, Chiapas y Oaxaca, se recrudece en los municipios marginados y zonas de bajo índice de desarrollo humano. La tasa de mortalidad infantil, que deriva de los registros regulares, no correlaciona como se esperaría con el grado de marginación o carencias que esos lugares presentan. La evidencia que confirma este hecho se refiere en diferentes comunicaciones científicas,²⁷⁻³⁰ y pone en aprietos a cualquier analista de mortalidad no informado que puede equivocarse diciendo que la mortalidad infantil es más alta en los estados donde el registro es mejor.

Cuando se va al detalle en el análisis de los niveles de la mortalidad infantil o materna en México, se confirma que el subregistro se divide en dos componentes: la omisión y la mala clasificación. El primero se presenta en sitios de alta marginación en donde prácticamente todos los partos suceden fuera de la unidad médica y los nacimientos y defunciones ni se certifican, ni se registran en tiempo y forma. Estos lugares se caracterizan por que ante la ausencia de información regular, los menores se vuelven "invisibles" al nacer y al morir, pues no aparecen en ninguno de los registros adminis-

Cuadro V. Certificados de defunción en menores de un año por nivel de marginación. 2002

Nivel de marginación	INEGI (1)	Conapo (2)	Estudio (3)	Estudio (%)	Corregido (1+3)	Por ganar (2-1)	Ganancia %
Muy baja	18 110	22 541	721	41.0	18 831	4 431	16.3
Baja	5 722	7 222	327	18.6	6 049	1 500	21.8
Media	4 320	5 431	211	12.0	4 531	1 111	19.0
Alta	5 303	6 707	280	15.9	5 583	1 404	19.9
Muy alta	1 701	2 194	132	7.5	1 833	493	26.8
NE	208		87	4.9	295		
Total	35 364	44 095	1 758	100.0	37 122	8 731	20.1

trativos predestinados para esos hechos vitales. Se sabe de la existencia y magnitud de este fenómeno, pues a través de los Censos de Población y Vivienda o de las encuestas de dinámica demográfica se pueden generar estimaciones de la natalidad y la mortalidad infantil, que ponen en evidencia las diferencias entre lo observado (registrado) y lo esperado (estimaciones). En este caso, el subregistro se explica por problemas estructurales. Las barreras de acceso se relacionan con aspectos económicos, geográficos y culturales.

En cambio, la mala clasificación se asocia más con problemas organizacionales. Estos niños o mujeres son "visibles" en al menos uno de los instrumentos de registro. Éstos son los casos que se recuperan mediante la búsqueda intencionada de las defunciones y su consecuente inclusión en las estadísticas oficiales. Las defunciones mal clasificadas se concentran en sitios de baja marginación o en áreas suburbanas. Se caracterizan por defectos en el llenado de los documentos o en el cumplimiento del proceso de certificación-registro de las defunciones. Por supuesto que estos procesos administrativos deficientes mezclan barreras estructurales y organizacionales. Por ejemplo, los familiares del difunto acuden a los cementerios sin el acta de defunción y los encargados de los cementerios reciben los cadáveres sin la correcta documentación. En este caso son las autoridades municipales y no las estatales o federales las que deben evitar estas irregularidades. Los mecanismos de regulación no son lo suficientemente poderosos para que todos sigan el mismo procedimiento.

A través de este estudio se contribuye con una mejor dimensión del componente organizacional del subregistro. Se logra identificar su ubicación geográfica e institucional y se establecen algunas hipótesis sobre los principales motivos que lo producen. En consecuencia, para atacar los problemas ocasionado por el subregistro de muertes infantiles y maternas se deben realizar al menos cuatro acciones en paralelo:

- a) Dimensionar su magnitud.
- b) Identificar la proporción que está asociada con la omisión y con la mala clasificación.
- c) Seleccionar el método más robusto para corregir los problemas de omisión.
- d) Organizar acciones coordinadas a nivel nacional de búsqueda intencionada de defunciones maternas o infantiles.

Mediante estas actividades, pero sobre todo por la realización de la última, es factible contribuir con una mejor cultura sobre la información en salud en nuestro país. Estas acciones deben incluir a todos los actores involucrados en el proceso de producción de las estadísticas de mortalidad. Se debe trabajar intensamente con las personas que llenan el certificado de defunción, pues como se observa en el caso de las muertes maternas, los problemas generados por falta de información se resuelven analizando una por una las "posibles" muertes maternas. Dado que en México 98% de los certificados es llenado por médicos, la estrategia de capacitación debe iniciar desde las escuelas de medicina y continuar con las instituciones donde se encuentran ejerciendo la profesión.

Parece mentira, pero el problema de llenado empieza desde el momento en que los colegas no se detienen a leer el instructivo que aparece en la parte posterior del documento. Este hecho se confirma por el elevado número de certificados que son anulados por mal llenado. Anualmente se prevé que 20% del total se "eche a perder", esto es, uno de cada cinco, y no existen incentivos para mejorar esta práctica. Sin embargo, en ocasiones los médicos se enfrentan a situaciones difíciles pues no conocen a la persona que falleció o el informante tampoco es una persona que pueda ayudar en la obtención de los datos requeridos. En promedio, una de cada tres defunciones es certificada por el médico tratante, 15% por un médico forense y 50% por otro médico; de éstos, en 78% de los casos el informante es un pariente en línea directa. A las dificultades inherentes al formulario y a la imprecisión de los datos, habría que añadir el "rechazo" que existe en muchos médicos para el llenado de este formato, pues rara vez le ven un sentido práctico a su expedición, aunque reconocen que sin él se le dificultaría a los deudos el trámite administrativo de la inhumación.

La mejor manera de ilustrar los problemas de llenado es a través de algunos ejemplos de corrección de la mala clasificación en el caso de las muertes maternas: en un caso el certificado de defunción mencionaba "congestión visceral generalizada" sin mención de embarazo y el registro del egreso hospitalario de la misma mujer decía "enfermedad hipertensiva del embarazo" y "shock hipovolémico". En otra defunción codificada como epilepsia, la información adicional señaló que la paciente falleció en la sala de urgencias de una unidad médica debido a que había dejado de tomar los medicamentos al saberse embarazada. Hubo certificados en donde sólo aparecía un diagnóstico como "shock hipovolémico", "coagulación intravascular diseminada", "posoperatorio de histerectomía", pero no se mencionaba la causa obstétrica que generó estas complicaciones. Por fortuna en otras defunciones se pudo codificar la muerte como materna aunque no hubiera mucha precisión en el segundo diagnóstico, debido a que se informaron términos como preeclampsia, eclampsia, hemorragia posparto, ruptura uterina, etcétera.

También se observaron ciertas dificultades con las causas obstétricas indirectas, ya que en ocasiones los médicos no especifican si el embarazo complicó a la enfermedad preexistente o incidental, o si esta última tuvo un efecto negativo sobre la evolución del embarazo, condición que pide la CIE-10 para establecerlas como obstétricas indirectas. Como frecuentemente se consignaba en el certificado que no había relación o que no habían complicado el embarazo, fue de gran ayuda el resumen médico del caso o los resultados de la autopsia verbal.

A lo anterior se suman las diferencias en la interpretación de los diagnósticos entre los codificadores y el dominio que éstos tienen de la CIE y sus reglas de clasificación. Es importante reconocer que la CIE no presenta suficientes ejemplos ni notas exhaustivas para la codificación de las causas maternas. Además, en ocasiones la secuencia de eventos nos es suficientemente conocida por los médicos ni por los codificadores. Un número importante de causas obstétricas indirectas podría corresponder en realidad a

causas obstétricas directas si se hubiera efectuado cierta indagación previa e informado al codificador de los resultados. Esto ocurre con diagnósticos tales como: anemia aguda, choque hipovolémico, sepsis, choque séptico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia cerebral, infarto agudo del miocardio e insuficiencia cardiorrespiratoria, en los cuales no se menciona la relación con alguna complicación obstétrica.

Para corregir los procedimientos que siguen los codificadores y en consecuencia mejorar la calidad de la información, se instrumentaron varias acciones:

- a) Se elaboró un curso sobre codificación de causas maternas exclusivamente. A diferencia de los cursos de actualización que tradicionalmente se ofrecen a los codificadores, en este caso se concretó al capítulo "XV Embarazo, Parto y Puerperio" (O00-O99) de la CIE-10 y a las reglas de codificación relacionadas.³¹
- b) Se capacitó a los codificadores y a los estadísticos de los servicios estatales de salud, sobre los procedimientos a desarrollar para realizar la búsqueda intencionada de muertes maternas (método RAMOS modificado). Estas acciones se vieron reforzadas por el interés que algunos secretarios de salud de los estados pusieron en el procedimiento y por el "empoderamiento" que las áreas de estadística recibieron tanto por los cursos de capacitación, como por el reconocimiento público que se hizo al buen desarrollo de sus actividades.

A solicitud del doctor Julio Frenk Mora, secretario de salud, un grupo interagencial externo a la Secretaría de Salud, realizó la certificación del programa Arranque Parejo en la Vida y como parte de ello, de los procedimientos que se siguen para la generación de cifras, con el fin de garantizar que éstas derivan de procedimientos reproducibles y que han sido institucionalizados. Lo anterior responde a tres aspectos fundamentales: lo sensible del tema tanto a nivel nacional como internacional; de 2002 a 2005 el número de muertes maternas no descendió en parte por la corrección de los problemas de mala clasificación; hacer transparentes los procesos de producción de cifras. La lección indica que "...en épocas de escándalo provocado por los medios de comunicación, es mejor hacer transparentes los procedimientos que se siguen para la producción de cifras..."³²

La certificación fue avalada por la Organización Panamericana de la Salud-México y por el UNFPA, y dentro de sus principales recomendaciones establece que la búsqueda intencionada de las muertes maternas ha mejorado la calidad del dato. Se acepta que mediante esta propuesta metodológica se maximiza el uso de los recursos disponibles en el país y que en corto tiempo se consiguió mejorar la calidad del dato con un aumento de 15% en el registro de las muertes maternas directas y tardías confirmadas respecto a la base original entre 2002 y 2005.

También se reconoce que se avanzó en la colaboración entre la Secretaría del Salud, el Registro Civil y el INEGI para mejorar el registro de la muerte materna, además, una mayor coordinación en tres áreas al interior de la Secretaría: salud reproductiva, epidemiología y estadística. Sin embar-

go, ese mismo informe plantea que debido a la reciente implementación de este nuevo procedimiento, "...el principal desafío es su permanencia como un procedimiento continuo independientemente de los cambios en el gobierno...". Establece que se trata de "... crear una cultura de buena certificación entre los médicos para resolver el problema del mal llenado de los formatos y del Certificado de Defunción, y lograr un mejor conocimiento de la CIE-10"... y que "...sería bueno aspirar a incorporar al sistema de información de salud, la muerte materna no certificada por los médicos...", así como "...establecer los registros médicos electrónicos que puedan interoperar dentro del sistema de información de salud y el sistema de estadísticas vitales..."³³

Con lo expresado en este documento se pretende dar sustento a una respuesta afirmativa a la pregunta del título. Se sabe que el subregistro de la mortalidad en México en gran medida se asocia a los menores de cinco años y aunque no se logra corregir totalmente, al menos se identifican sus fuentes generadoras, se clasifican y se atacan, usando diferentes soluciones en el terreno. Como se trataba de mejorar los procesos organizacionales que giran alrededor del registro de los hechos vitales, se desarrollaron acciones que involucran a numerosas personas, que cuando actúan de manera coordinada y ordenada pueden incrementar el volumen y la calidad de los registros. La búsqueda intencionada de defunciones en menores de cinco años y en mujeres en edad fértil cuenta con procedimientos estandarizados que en un momento dado pueden ser aplicados en otros países.

En contraste, cuando se trata de resolver barreras estructurales, los procesos de mejora son más lentos y requieren acciones más enérgicas y de inversiones más costosas. Más allá de generar incentivos para que los familiares acudan al Registro Civil y no vayan directamente a los cementerios o de generar actividades regulatorias sobre los panteones para que no reciban cadáveres sin la adecuada documentación, se trata de trabajar a favor de una cultura sobre la información en salud. Una cultura que modifique patrones de conducta en todos los niveles, por ejemplo, que facilite que la gente acuda a registrar los nacimientos y decesos de manera oportuna;³⁴ que los funcionarios faciliten los trámites; que permeé a la sociedad el uso de la información y de las estadísticas que derivan de estos registros; que los médicos compartan el interés por contar con buenos datos para orientar la toma de decisiones y se apliquen en el llenado de los certificados al momento de expedirlos.

La corrección de la mala clasificación también debe orientarse a que los médicos mejoren en la distinción de una muerte fetal (óbito) y de una muerte infantil. El diagnóstico de nacido vivo puede llegar a ser la única diferencia, pues en el caso de la muerte infantil hay un nacido vivo que posteriormente muere. En cambio, en la muerte fetal no se registran signos de vida al momento del nacimiento. Aunque parezca obvia la construcción de este diagnóstico, en la práctica no resulta tan sencillo. En los lugares donde existe una importante contribución de muertes fetales con más de 36 semanas de gestación y por arriba de 2500 g, puede dudarse que en ninguna de ellas se presentaran signos de vida, aunque

la muerte quede registrada como fetal. Hace 20 años, en Chiapas, Oaxaca y Guerrero, dos terceras partes de las muertes fetales registradas sucedían después de la semana 36 de gestación; en la actualidad son una de cada dos.

Para mejorar estos problemas se debe certificar cada uno de los nacidos vivos en este país. Para ello se requiere contar con un formato único de certificado de nacimiento y con todos los mecanismos administrativos y legales para garantizar su distribución, expedición y uso estadístico de la información. Se necesita el mandato para que todos los prestadores que atienden partos puedan expedirlo. El día que en México exista este procedimiento se mejorará la precisión en la construcción de indicadores relacionados con mortalidad infantil y materna a nivel nacional, estatal y municipal.

Los avances logrados a través de la búsqueda intencionada permiten afirmar que al menos una parte del camino para contrarrestar el subregistro se ha recorrido, pero que lo que resta por hacer en la mejora de los registros de defunciones en México está definido y se puede lograr en plazos no muy largos.

Agradecimientos

El autor agradece especialmente la colaboración de los doctores Luis Manuel Torres Palacios, Jorge Lara y de la Lic. Angela Santillán, quienes año con año coordinan la búsqueda intencionada de las muertes maternas desde la Dirección General de Información en Salud. Asimismo a quienes colaboraron en diferentes fases de esta experiencia: María Beatriz Duarte, Alejandro Suárez Valdez, Patricia Fernández-Ham, María de la Cruz Muradás, Juan José González Vilchis, Patricia N. Soliz, Dylis Walker, Bernardo Hernández, Ana Langer, Rosa María Núñez y Guadalupe Amaro Maqueo.

Referencias

- Bertillon J. Classification of the causes of death. (Abstract). Trans. 15th Int. Cong. Hyg. Demog. Washington, 1912: 52-55. Citado en: WHO. International Classification of Diseases; Geneva: WHO; 1977.
- En 1931 y 1940 se publican los Decretos sobre los modelos de certificado de defunción (el de 1940 fue aprobado por el Departamento de Salubridad Pública) e incluye dos líneas: la primera para anotar la enfermedad principal que ocasionó la muerte y la segunda para anotar una enfermedad intercurrente (si la hubo) que causó la defunción.
- Organización Mundial de la Salud. Base de datos de mortalidad. Disponible en <http://www.who.int/healthinfo/morttables/en/index.html>
- Secretaría de Salud. Ley General de Salud. Título Décimo Sexto. Autorizaciones y Certificados. Capítulo III. Certificados. Artículo 392. Disponible en <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf>
- Fernández S, Álvarez C. La mortalidad como instrumento para la vigilancia epidemiológica. En: De la Fuente JR, Tapia R, Lezana MA, editores. La información en salud. México: McGraw-Hill Interamericana; 2001. pp. 161-171.
- Mathers C, Ma Fat D, Inoue M, Rao Ch, López A. Counting the death and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. Bull World Health Organ 2005;83:171-177.
- Organización Mundial de la Salud. Estadísticas de Salud en la Américas. Disponible en <http://www.paho.org/spanish/DD/AIS/HSA2006.htm>
- Hill K, AbouZhar C, Wardlaw T. Estimates of maternal mortality in 1995. Bull World Health Organ 2001;79:182-193.
- Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño. Estadísticas de mortalidad en México. Muertes registradas en el año 2000. Salud Publica Mex 2002;44:266-282.
- Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño. Estadísticas de mortalidad en México. Muertes registradas en 2001. Salud Publica Mex 2002;44:565-581.
- Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño. Estadísticas de mortalidad en México. Muertes registradas en 2002. Salud Publica Mex 2004;46:169-185.
- Secretaría de Salud. Programa Nacional de salud, 2001-2006. La democratización de la salud en México. Hacia un sistema universal de salud. México: SS; 2001.
- United Nations. Road map towards the implementation of the United Nations Millennium Declaration. Report of the Secretary General. 56th session. A/56/236. September 6, 2001.
- AbouZhar C, Wardlaw T. Maternal mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA. New York: WHO; 2003.
- INEGI. Encuesta Nacional de dinámica demográfica, 1992 y 1997. México: INEGI;
- Conapo. Proyecciones de población 2002. Disponible en <http://www.conapo.org.mx>
- Betrán A, Wojdyla D, Posner S, Gülmezoglu M. National estimates for maternal mortality: an analysis based on the WHO systematic review of maternal mortality and morbidity. BMC Public Health 2005;5:131-140.
- Castellanos M. Investigación sobre mortalidad en mujeres en edad reproductiva con énfasis en mortalidad materna. Universidad Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, 1990.
- Walker GJ, Ashley DE, McCaw AM, Bernard GW. Maternal mortality in Jamaica. Lancet 1986;1:486-488.
- Lozano R, Torres LM, Duarte MB, Suárez A, Lara J, Santillán A, González JJ. Medición del subregistro y mala clasificación de la mortalidad materna en México, 2002. Versión preliminar preparada para la Segunda Reunión del Comité Regional Asesor en Estadísticas de Salud (CRAES), 10 a 12 de septiembre de 2003, Washington, DC.
- Lozano R, Torres LM, Lara J, Santillán A, González JJ. Medición de la mala clasificación de la mortalidad materna en México 2002-2004. Síntesis Ejecutiva No. 16 DGIS. Secretaría de Salud, México 2005. Disponible en <http://sinais.salud.gob.mx/publicaciones/sintesis/mmc mortalidadmaterna.pdf>
- Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Décima Revisión. Publicación Científica Núm. 554. Washington, DC: OMS/OPS; 1995.
- Figuroa-Campos B. Registro extemporáneo de los nacimientos en México. Demos 1998;11:35-37. Disponible en <http://www.ejournal.unam.mx/dms/no11/DMS01116.pdf>
- Estadísticas de mortalidad relacionada con la salud reproductiva. México 2002. Salud Publica Mex 2004;46:75-88.
- Conapo. Proyecciones de población 2002. Disponible en <http://www.conapo.org.mx>
- World Health Organization. Report for the consultation meeting on the WHO Business Plan for Classifications. EIP/MHI/CAT/412. Geneva: WHO; 1994.
- Cordero E. La subestimación de la mortalidad infantil en México. Demografía y Economía 1968;II:55-60.
- Bobadilla JL. La mortalidad en México. En: Ortiz-Quezada F, editor. Vida y muerte del mexicano. Vol. 1. México: Folios Ediciones; 1988. pp. 15-42.
- Gómez de León J, Partida V. Niveles de mortalidad infantil y fecundidad en México por entidad federativa, 1990. Centro de Estudios en Población y Salud. Documento de Trabajo 2; 1992.
- Partida V. La mortalidad en los primeros años de vida. En: Zúñiga E, coord. México, ante los desafíos de desarrollo del milenio. México: Conapo; 2006. pp. 193-235.
- Cemece. Materiales del curso de codificación de maternas. México: Secretaría de Salud; 2003.
- Dr Julio Frenk Mora. Comunicación personal.
- UNFPA, OPS, SS. Certificación del Programa Arranque Parejo en la Vida y de la generación de estadísticas de mortalidad materna. Informe Ejecutivo. México: SS-UNFPA; 2007.
- En 2006 se difundió en todo el país un cartel en el que se establecen los pasos a seguir en el caso del haber vivido la desafortunada experiencia de la muerte de un familiar. Disponible en <http://www.sinais.gob.mx/mortalidad/certificado>

Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2

Julio César Almanza-Pérez,^a Gerardo Blancas-Flores,^{a,b} Rebeca García-Macedo,^a Francisco Javier Alarcón-Aguilar^b y Miguel Cruz^{a*}

^aUnidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

^bLaboratorio de Farmacología, Departamento de Ciencias de la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 30 de mayo de 2008

Aceptado: 30 de mayo de 2008

RESUMEN

En los últimos años, el número de pacientes con alteraciones metabólicas, tales como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, etcétera, se ha incrementado. El aumento en el peso corporal, resultante de los factores genéticos, ambientales y nutricionales, tiene un papel muy importante en el desarrollo de diversas alteraciones metabólicas. En 1994 se describió al gen de la obesidad (ob) que codifica para la proteína leptina, molécula importante en la regulación del peso corporal. La ganancia en el peso normalmente correlaciona con un incremento de la proteína leptina, generándose a largo plazo un estado de resistencia a la misma. Además de esta relación con la obesidad, la leptina también se ha asociado con la diabetes mellitus tipo 2 y con la resistencia a la insulina, característica principal de esta patología. La leptina también se ha relacionado con otras enfermedades tales como cáncer, trastornos psicológicos y sexuales, entre otros. En este trabajo se analizan algunos aspectos bioquímicos y moleculares relacionados con la fisiología de la leptina; se hace énfasis en las consecuencias patológicas que causan su desregulación en la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave:

Leptina, gen ob, adipocinas, tejido adiposo, obesidad, diabetes

SUMMARY

The number of patients with metabolic disorders, obesity, type 2 diabetes and hypertension is increasing worldwide. The increase in body weight as a consequence of genetic, environmental, and nutritional factors contributes to these disorders, playing a significant role in their disease course. In 1994 the obesity gene (ob) which encodes a protein named leptin, considered an important molecule in regulation of body weight, was described. Body weight gain has been generally correlated with high plasma levels of leptin, generating a state of leptin-resistance. Because of its association with obesity, leptin has also been connected with type 2 diabetes and insulin-resistance, an essential characteristic of this disease. Leptin has also been linked with other disorders such as dyslipidaemia, and cardiovascular disease (conditions that together are known as metabolic syndrome), as well as cancer, psychological deficits, sexual dysfunction, etc. We describe some important biochemical and molecular aspects associated with the physiology of leptin, emphasizing the pathological consequences associated with obesity and diabetes.

Key words:

Leptin, ob gen, adipokines, adipose tissue, obesity, diabetes

Introducción

Desde hace poco más de medio siglo se tiene conocimiento sobre la existencia de diversos mecanismos fisiológicos que intervienen en la regulación homeostática del peso corporal.¹ En la actualidad se reconoce que el tejido adiposo, además de servir para el almacenamiento de grasa, participa en múltiples funciones celulares importantes. El tejido adiposo blanco secreta varias moléculas llamadas adipocinas, primordiales en la homeostasis de diversos procesos fisiológicos, como la acción de la insulina, el metabolismo de la glucosa, la regulación energética y la

regulación de la presión sanguínea. Dichas citocinas son factor de necrosis tumoral tipo alfa (TNF α), adiponectina, resistina, interleucina (IL) 6, IL1B, IL8, IL10, IL15, leptina, angiotensinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno o PAI-1, entre otras.²⁻⁶

La leptina es una de las adipocinas sintetizada y secretada casi exclusivamente por el tejido adiposo y la cantidad liberada es directamente proporcional a la masa del tejido adiposo; algunas células inmunocompetentes y endoteliales también secretan leptina, aunque en menor proporción.^{7,8} La leptina es un péptido que circula en la sangre y actúa en el sistema nervioso central, regulando parte de la conducta

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Miguel Cruz. Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del Cuauhtémoc, 06725 México D.F., México. Tel.: (55) 5761 2358. Fax: (55) 5627 6914. Correo electrónico: mcruzl@yahoo.com

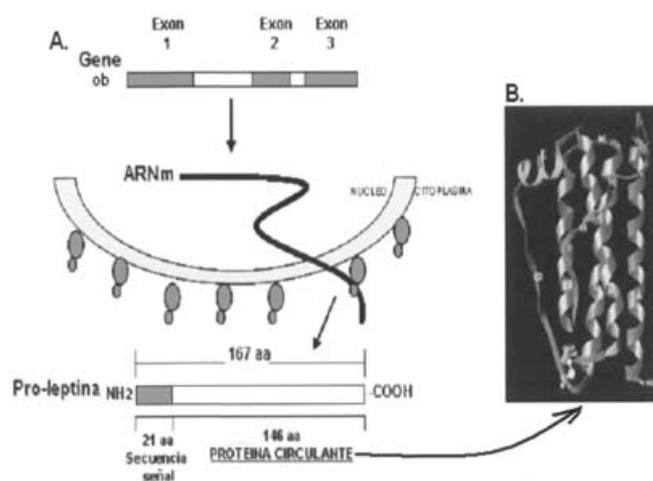


Figura 1. A) Representación esquemática del gen de leptina, compuesto por tres exones y dos intrones, que da origen a una proteína proleptina integrada por 167 residuos de aminoácidos y una proteína circulante madura de 146 aminoácidos. B) Estructura tridimensional de la proteína leptina en su forma circulante, compuesta por cinco cadenas principales en forma de hélice.

alimenticia y el balance de la energía. Se sabe que es secretada como respuesta a la alimentación para suprimir el apetito a través de una acción hipotalámica.⁸ En modelos animales se ha observado que cuando se tiene una dieta alta en grasa se presenta hiperleptinemia, generando una obstrucción funcional de la hormona que recibe el nombre de bloqueo leptinérgico, que culmina en resistencia a la leptina, mayor consumo de alimento y desarrollo de obesidad.⁹ La obesidad en los humanos presenta un fenómeno similar al descrito, ya que se produce un estado patológico conocido como resistencia a la leptina, donde se pierde cierta sensibilidad a las funciones ejercidas por la misma, agravando el padecimiento de la obesidad y aumentando el riesgo para presentar otras enfermedades metabólicas.⁹

En el presente trabajo se analizan las características moleculares de la leptina, así como sus implicaciones funcionales y metabólicas en el desarrollo de algunas patologías metabólicas relacionadas con el síndrome metabólico, tales como obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. Cabe aclarar que la leptina no solo tiene relación con el síndrome metabólico, sino también con varios otros procesos patológicos como cáncer, trastornos psicológicos, sexuales, entre otros. Un comentario adicional también es presentado acerca de la importancia en investigación de los modelos experimentales, que han sido y seguirán siendo de gran utilidad en el estudio de la leptina.

Descripción molecular de leptina

La proteína madura comprende una secuencia de 167 aminoácidos con una secuencia señal de 21 aminoácidos, tiene un peso molecular de 16 kD y presenta una estructura terciaria similar a la de las citocinas clásicas de hélice larga, como la

IL2. Una de las características fundamentales para su funcionamiento es la presencia de puentes disulfuro. La leptina humana tiene una homología de aproximadamente 84% con la de ratón y 83% con la de rata.

El gen que codifica a la proteína se denomina *ob* y fue descubierto por clonación posicional, que reveló un transcrito de ácido ribonucleico de tipo mensajero (ARNm) de 4.5 kilobases (kb) altamente conservado. El gen *ob* humano se localiza en el cromosoma 7 y el del ratón en el cromosoma 6, ambos en la región 31.3 del brazo q.¹⁰ El gen *ob* consta de 650 kb y consiste de tres exones separados por dos intrones; la región codificadora de la proteína se localiza en el exón 2 y 3 (Figura 1). Se han identificado varios elementos reguladores, como el AMP y elementos de respuesta a glucocorticoides, la proteína unida a incrementadores CCAAT de tipo alfa (C/EBP α) y sitios de unión a proteínas específicas de tipo 1 (SP1).¹¹

Regulación de la leptina

Regulación transcripcional

Para entender la regulación de la leptina es necesario conocer cómo los factores ambientales (tipo de alimentación y sedentarismo) y genéticos contribuyen a la variabilidad en los niveles plasmáticos y en la expresión del ARNm de la proteína. La expresión del gen está básicamente restringida al tejido adiposo y sus niveles están íntimamente relacionados con el almacenamiento de triglicéridos y con la masa del tejido adiposo. Dichos aspectos son importantes para definir el mecanismo molecular de la expresión del gen en el adipocito. La expresión del gen de la leptina es regulada negativamente por el receptor activado por proliferadores de peroxisomas tipo gamma (PPAR γ) y positivamente por C/EBP α . Ambos actúan como factores de transcripción que se encargan del control de la diferenciación del adipocito. La expresión del gen *ob* es inducida por C/EBP α ,¹² mientras que PPAR γ , además de regular la diferenciación del adipocito, también dirige una respuesta sistémica que consiste en un decremento en los niveles de leptina y, a su vez, en el consumo de alimento, que servirá de sustrato para el almacenamiento de grasa en los adipocitos.¹³ Esto lo logra a través de las interacciones cerebrales que ejerce leptina sobre diferentes moléculas en el hipotálamo. Tales moléculas son de tipo anorexigénicas derivadas de células secretoras de proopiomelanocortina (POMC) y neuronas que liberan transcritos reguladores de cocaína y anfetaminas (CART), así como moléculas orexigénicas encabezadas por el neuropéptido Y (NPY) y la proteína liberadora agouti (AgRP).¹⁴

En relación con su distribución tisular, a los 60 y 180 minutos después del consumo de alimento, la mayor concentración de leptina está presente en el intestino, mientras que el hígado, riñón, estómago y pulmón tienen cuatro veces menos y es poco abundante en la piel, músculo, corazón y cerebro.¹⁵ En el cuadro I se enlistan algunos de los reguladores más importantes para la leptina en el tejido adiposo. La expresión de la leptina en el tejido adiposo es estimulada

Cuadro I. Reguladores de leptina en el tejido adiposo

Incremento	Decremento
Sobrealimentación (Ahima, 2005; Bray, 2000) Insulina (Frühebeck, 2006; Bray 2000)	Ayuno (Frühebeck 2006) Estimulación de receptores β-adrenérgicos (Wauters et al., 2000; Ceddia et al., 2000)
Glucocorticoides (Frühebeck, 2006; Ziotopoulou et al., 2000); Citocinas (TNFα, IL-1) (Ahima, 2005; Sánchez-Muñoz et al., 2005)	Andrógenos (Ziotopoulou et al., 2000)

principalmente con el consumo de alimentos y disminuye durante el ayuno, así como en la diabetes. La insulina, los glucocorticoides y los estrógenos son los reguladores positivos de la síntesis de leptina; mientras que las catecolaminas (a través de sus receptores β3 adrenérgicos), los andrógenos y los ácidos grasos de cadena larga, inhiben la síntesis de la proteína.

Receptor de leptina

En los primeros ensayos de aislamiento del receptor de leptina se aisló del plexo coroideo de ratón, denominándolo Ob-R. Se han descrito al menos seis isoformas de las variantes del ARNm del gen que codifica para el receptor de leptina Ob-R;^{16,17} todas comparten un dominio extracelular idéntico localizado en el extremo aminoterminal, donde se encuentra el sitio de unión con la leptina y difieren en su porción carboxilo-terminal (Figura 2). Cinco de las seis isoformas (Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd y Ob-Rf) poseen dominios transmembranales, pero solo Ob-Rb contiene el segmento intracelular necesario para la activación de las cinasas, llamada región Box 2, que permite la activación de Janus cinasa (JAK).¹⁶ Además de la existencia de receptores

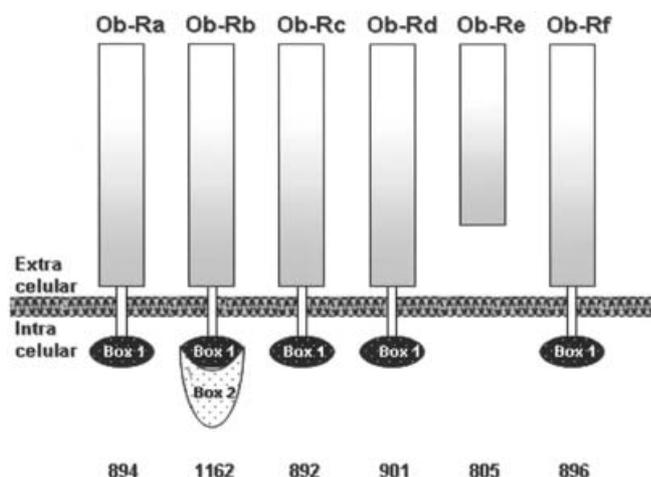


Figura 2. Representación esquemática de la estructura general de los diferentes receptores para leptina. Las regiones de alta homología están representadas por Box 1. En la parte inferior se muestra el número de residuos de aminoácidos para cada receptor. Asimismo, se muestra otra secuencia característica del receptor más conocido Ob-Rb, la región Box 2.

Ob de dominio intracelular en el plexo coroideo, también se han encontrado receptores en regiones hipotálamicas tales como el núcleo arcuato, paraventricular y ventromedial, implicadas en la regulación del balance energético.^{18,19}

La leptina se une a los receptores de los plexos coroideos para ejercer su acción, siendo transportada a través del líquido cefalorraquídeo, atraviesa la barrera hematoencefálica y se propicia su unión a las diferentes regiones del sistema nervioso central, en donde existen receptores específicos.²⁰

Mecanismo de señalización de la leptina

La señalización intracelular originada por la unión de leptina al receptor Ob-Rb está asociada con el sistema JAK-STAT (*signal transducers and activators of transcription*), al igual que la originada por IL6 y todos los receptores de clase I (Figura 3).²¹ Las JAK son una familia de tirosina cinasas intracelulares que presentan dos sitios activos y son activadas principalmente por receptores de tipo citocina. Ob-Rb activa de manera preferencial a JAK2^{14,22} e induce la autofosforilación del complejo Lep-Rb-JAK2. Este evento da inicio a

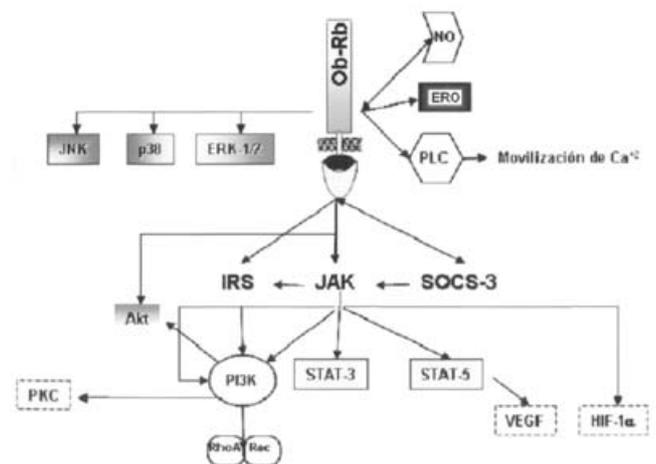


Figura 3. Vías de señalización activadas y reguladas por leptina al unirse a su receptor de tipo Rb. Se muestra la activación de tres moléculas: IRS (sustrato receptor de insulina), JAK (cinasas activadoras de Jun) y SOCS3 (supresor de señalización de citocinas). A partir de ese punto participan una serie de moléculas como *signal transducers and activators of transcription* (STATs), fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3-K), y proteína cinasa C (PKC), incidiendo sobre otros factores o retroalimentando el ciclo.

una cascada de fosforilaciones que involucra diversos sistemas enzimáticos; entre ellas está JAK2, que como todas las tirosina cinasas, fosforila a las proteínas con dominios SH₂. Estas proteínas pertenecen a tres familias diferentes: la primera está constituida por las proteínas ERK (*extracellular-signal regulated kinase*); la segunda comprende las proteínas STAT3, que una vez fosforiladas son translocadas al núcleo, donde funcionan como reguladoras transcripcionales; el tercer grupo está asociado al sistema Lep-Rb-JAK2 e incluye las IRS (*insulin receptor substrate*), pertenecientes a su vez al grupo de proteínas acopladoras (*docking proteins*).^{22,23} Una vez que la leptina se une a su receptor se produce un cambio conformacional debido a la activación de las JAKs; esta activación es generada por la transfosforilación y una subsecuente fosforilación en residuos de tirosina en la región citoplasmática del receptor de leptina. La fosforilación en la tirosina 1138 del receptor es seguida por una asociación de las proteínas STAT. La fosforilación de STAT culmina con la disociación del receptor y la translocación al núcleo para regular la expresión de genes diana, como es el gen *ob*.^{14,24}

Las proteínas IRS, aunque no poseen actividad enzimática, pueden ser fosforiladas por varios sistemas de tirosina cinasas, entre los que se incluyen los asociados a receptores de insulina y algunos receptores de citocinas. Las IRS están relacionadas con la activación de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3-K). Esta enzima actúa sobre la fosforilación de fosfolípidos de la membrana plasmática con la finalidad de permitir la síntesis de inositol trifosfato (IP3), conocido mediador de la liberación de calcio a partir de los depósitos intracelulares.²⁵ Asimismo, PI3-K activa a la proteína cinasa C (PKC), importante en diversas vías de señalización como la de los polioles, las hexosas y la formación de productos de glucosilación avanzada (AGEs).

Se ha demostrado que estas vías de señalización están alteradas en diversos trastornos metabólicos como la diabetes mellitus tipo 2. Además, se ha probado que la activación de Ob-Rb también puede conducir a la estimulación de la vía de señalización Ras-MAPK en varios tipos celulares.^{14,26}

Funciones de la leptina

Una de las funciones más estudiadas de la leptina es la regulación, en el hipotálamo, del peso corporal. Como ya se mencionó, el receptor de leptina de tipo Ob-Rb se expresa ampliamente en las neuronas de varios núcleos hipotalámicos, y todos estos núcleos están relacionados con la regulación de la ingesta de alimento y el balance energético.²⁷ En la figura 4 se observa el circuito hipotalámico y la acción de la leptina después de la ingestión de alimento. Este circuito tiene una regulación negativa a través del NPY y AgRP,^{28,29} y regulación positiva a través de células secretoras de POMC y neuronas que liberan CART.³⁰⁻³² La señalización positiva ocurre en el núcleo paraventricular y la inhibición en el hipotálamo lateral. Una perfecta homeostasis entre estos dos sistemas provoca que el efecto final de la leptina sea disminución de los niveles de insulina, glucosa y lípidos,

aumento de la saciedad, de la termogénesis y de algunas hormonas como las tiroideas y las reproductivas.¹⁴

Estados metabólicos alterados relacionados con la leptina

Al descubrimiento de los genes de la leptina, también llamado gen de la obesidad, y su receptor (gen *db*), se pensó que se habían descubierto los puntos clave para el control del peso corporal.³³ Asimismo, se observó que la administración de leptina produce pérdida de peso en ratones,³⁴ lo cual representó un hecho sobresaliente que llamó la atención de la industria farmacéutica para el desarrollo de terapias para el control del peso corporal por medio de la administración exógena de esta adipocina. Desafortunadamente, dichos efectos no se pudieron demostrar en personas, ya que la administración de leptina genera diferentes respuestas en los individuos: en algunos produce pérdida de peso, en otros genera efectos adversos o no origina ningún cambio.^{33,34} A la par se descubrieron también diferentes asociaciones de esta citocina con diversas enfermedades, especialmente del metabolismo, que se describen a continuación.

Participación de la leptina en la obesidad

La obesidad es una enfermedad muy común en sociedades industrializadas y su crecimiento es acelerado; su etiología

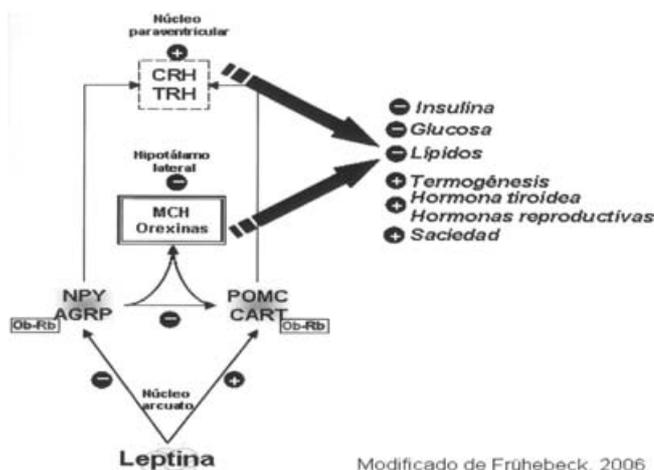


Figura 4. Circuito cerebral a nivel hipotalámico de leptina, y efectos que desencadena al unirse a su receptor en cada región del cerebro. Una vez unido a su receptor, leptina inhibe a NPY (neuropéptido Y) y AgRP (proteína liberadora agouti), con esto se activa POMC (propiomelanocortina) y CART (transcrito regulador de anfetaminas); estos cuatro factores tienen efecto sobre MCH (hormona concentradora de melanina) y las orexinas, a nivel del hipotálamo lateral y sobre CRH (hormona liberadora de corticotropina) y TRH (hormona liberadora de tirotrina), a nivel de núcleo paraventricular. Esta regulación iniciada por la leptina causa disminución en la insulina, glucosa, lípidos, así como incremento de las hormonas tiroideas y reproductivas, estimulando la termogénesis y la saciedad.

es compleja y es el resultado de la combinación del efecto de genes, medio ambiente, estilo de vida y la interacción entre éstos.³⁵⁻³⁸ La obesidad es definida como un incremento en la grasa corporal, aunque en muchos estudios, la obesidad es definida con base en medidas antropométricas, talla, peso y medición de cintura. La adiposidad, que es la fracción total de la masa corporal compuesta por el almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo, se encuentra estrechamente correlacionada con parámetros fisiológicos importantes como la presión sanguínea, la sensibilidad a la insulina, los niveles de triglicéridos y las concentraciones de leptina.³⁹

Se ha asociado a la obesidad con condiciones médicas que pueden causar la muerte prematura, artritis, defectos al nacimiento, varios tipos de cáncer, infertilidad, insuficiencia respiratoria, pancreatitis, diabetes, enfermedades cardiovascular, hipertensión.⁴⁰⁻⁴²

Como se mencionó, el tejido adiposo tiene gran participación en la liberación de citocinas entre las que destaca la leptina, la cual está anormalmente elevada en individuos obesos; tanto su expresión como su secreción están altamente correlacionadas con la grasa corporal y el tamaño del adipocito.⁴³ Sin embargo, el estudio de los niveles séricos de leptina en relación a la adiposidad demuestran que la obesidad no es causada por la deficiencia de leptina sino por la hiperleptinemia; de hecho, los niveles de leptina en pacientes obesos son altos.⁴⁴ Investigaciones en humanos han demostrado que la transferencia de leptina de la sangre al líquido cefalorraquídeo es el paso limitante para causar la resistencia a la leptina.⁴⁴ En general, la resistencia a la leptina incluye desregulación en la síntesis o secreción de leptina, alteraciones del transporte en el cerebro y anomalías en receptores o señalización posreceptor.

Se ha sugerido que el dominio de unión de incrementadores CCAAT de tipo alfa que se encarga del desarrollo y la regulación metabólica de adipocito, es un sitio blanco para la desregulación en la expresión de leptina.⁴⁵ Una mutación realizada en el gen de leptina fue descrita por primera vez en 1950:⁴⁶ el ratón obeso *ob/ob* que carece de la producción de leptina. Esta mutación causa obesidad, hiperfagia, hipotermia, resistencia a la insulina e infertilidad. En humanos se ha encontrado una mutación similar en dos niños, teniendo las mismas consecuencias descritas;⁴⁷ la mutación resultó ser el cambio de una guanina en el codón 133. Otras variantes del gen humano de leptina han sido reportados: una rara mutación en el codón F17L, otra mutación en el codón V110M⁴⁸ y un polimorfismo C (-188), así como en la región promotora,⁴⁹ sin embargo, todos estos casos son aislados y la probabilidad de que sucedan es muy baja, por lo que la resistencia a la leptina influida por la carga genética es la verdadera causa generadora de complicaciones en la obesidad.

Tanto el receptor de leptina defectuoso como la propia leptina son suficientes factores para producir obesidad de origen genético.⁵⁰ Sin embargo, los blancos más comunes de la obesidad no son los defectos genéticos de leptina o su receptor, pero dependen de factores medioambientales y contenido de grasa, la cual genera que los niveles de leptina aumenten rápidamente.⁵¹

Participación de la leptina en la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2

La interacción entre la leptina y la insulina ha sido ampliamente explorada, debido principalmente a la coexistencia de estados de resistencia a la insulina y resistencia a la leptina en individuos obesos, así como a la asociación entre la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. Esta última se caracteriza por un estado severo de resistencia a la insulina asociado con hiperglucemia, lo que ha permitido postular a la leptina como la responsable de las relaciones entre obesidad y resistencia a la insulina, así como entre obesidad y diabetes mellitus tipo 2.⁵² Se sabe que entre la leptina y la insulina existe una perfecta homeostasis ya que se regulan mutuamente.^{53,54} Así, la leptina inhibe la producción de insulina en las células β del páncreas,⁵⁵ mientras que la insulina estimula la producción de leptina en el adipocito. Sin embargo, en un estado de resistencia a leptina caracterizado por hiperleptinemia, se pierde la homeostasis entre estas moléculas, de tal manera que la leptina deja de inhibir la producción de insulina en el páncreas, conduciendo a una fase de hiperinsulinemia y resistencia a esta hormona.

Asimismo, se ha demostrado que la leptina puede ser capaz de producir resistencia a la insulina en el hígado. En un estudio en ratones obesos por dieta alta en grasa (animales con resistencia a la leptina) se demostró que la leptina altera la señalización ejercida por la insulina al unirse a su receptor en el hígado, observando un efecto inhibitorio sobre la gluconeogénesis hepática.⁵⁶ Un estudio *in vitro* con células hepáticas humanas y células de hepatocarcinoma que expresaban el receptor de leptina, mostraron cambios en la señalización de la insulina al ser estimuladas con leptina, con disminución de la actividad tirosina cinasa del SRI-1 y disminución de la inhibición de la insulina sobre la gluconeogénesis.⁵⁷

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 son patologías donde la participación de las adipocinas, como IL6, resistina, TNF α , adiponectina y leptina, contribuye al deterioro del endotelio. Dichas citocinas se consideran marcadores inmunológicos importantes en diversos padecimientos. Además de contribuir al daño vascular, también se han asociado con resistencia a la insulina. Las concentraciones en plasma de IL6 y adiponectina se emplean como indicadores de la predisposición a presentar diabetes mellitus tipo 2.^{58,59}

Se ha descrito que en ambas patologías se presenta un cuadro de inflamación sistémica, donde existe desregulación de las citocinas secretadas por el tejido adiposo (adipocinas), una de las cuales es leptina. Respecto a la dinámica de la leptina, se dice que ésta puede actuar como un modulador de respuesta inmune,⁶⁰ ya que normalmente participa como citocina antiinflamatoria pues exhibe efectos directos sobre los monocitos, al incrementar la expresión y liberación de la citocina antiinflamatoria IL1;⁶¹ viceversa, la IL1B disminuye la expresión de leptina tanto a nivel de ARNm y de proteína,⁶² manteniendo un equilibrio de marcadores inflamatorios en individuos sanos. Sin embargo, en ciertas ocasiones la leptina puede fungir como citocina proinflamatoria. Este fenómeno se da cuando existe un estado de resistencia a la

leptina, por lo que el equilibrio se pierde y la balanza se inclina hacia la generación de un estado inflamatorio crónico, característico de la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad.

Se ha observado que en el tejido adiposo de roedores y de humanos,⁶³ TNF α , citocina producida por las células del sistema inmune y por el tejido adiposo, estimula la expresión de la leptina y ésta a su vez retroalimenta la producción de TNF α y éste estimula la producción de IL6 y la inhibición de PPAR γ , que es el regulador de adiponectina, produciendo un aumento en las citocinas proinflamatorias y un descenso en las antiinflamatorias. Las citocinas desreguladas por la leptina participan en la generación de resistencia a la insulina. Por ejemplo, TNF α produce una fosforilación en el receptor de insulina y en los SRI, provocando alteraciones en la unión de insulina con su receptor y en la señalización que desencadena esta unión, concluyendo con resistencia a la insulina.⁶⁴

Asimismo, se ha observado que la leptina induce la expresión de genes liberados en la inflamación en cultivos celulares de insulinoma RINm5F a través de la vía STA3, mientras que IFN γ lo hace a través de STAT1, por lo que la leptina puede ser considerada como modulador de la respuesta inflamatoria.⁶⁵

Como se mencionó, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 son patologías donde la participación de las adipocinas contribuyen al deterioro del endotelio y con ello a enfermedades cardiovasculares. En este sentido, la leptina no solo tiene efectos sobre la regulación de adipocinas en el tejido adiposo, sino que también ejerce efectos importantes sobre otros sitios, tal es el caso del endotelio, donde la leptina posee potentes efectos vasculares y participa en la regulación del tono simpático y de la presión arterial sanguínea.⁶⁶ Estos efectos han sido demostrados tanto por inyección intracerebroventricular como intravenosa de leptina, indicando acciones centrales y periféricas de la hormona. La administración de leptina por vía intracerebroventricular facilita el incremento en la presión sanguínea,⁶⁷ la cual es consistente con la propiedad simpático-excitatoria. El efecto represor de leptina es muy similar a los niveles en el líquido cefalorraquídeo.⁶⁸ Esto ha sido confirmado mediante la administración de leptina, la cual incrementa el flujo simpático a los riñones, tejido adiposo y músculo.

La leptina produce un aumento significativo de la actividad simpática, debido a su acción central sobre el hipotálamo, posiblemente porque estimula la liberación de melancortina y de la CRH. En roedores, la inyección intraventricular de leptina eleva la presión arterial media y la frecuencia cardíaca, aumenta, además, la actividad simpática renal en forma significativa.⁶⁹ Estas acciones pueden ser inhibidas con la administración previa de bloqueadores simpáticos, lo que indica la mediación del sistema simpático. Sin embargo, los efectos periféricos de la leptina son totalmente opuestos, pues la hormona estimula la liberación de óxido nítrico de las células endoteliales, el cual es un potente vasodilatador local.⁵² Así, la leptina puede ser un posible regulador del tono vascular y, por ende, de la presión arterial, mediante sus efectos centrales sistémicos y periféricos locales. Aunque dichos efectos en apariencia se contrarrestan, pueden llegar a complementarse dentro del proceso de regulación global.

Este hecho tendría relevancia en la patogénesis de la hipertensión arterial, generalmente asociada con la hiperleptinemia.^{42,70}

Modelos animales para el estudio de las funciones de la leptina

Existen diversos modelos animales para el estudio de la obesidad. La mayoría se basa en la desregulación de la leptina, generando un desequilibrio metabólico que culmina con el incremento del contenido de grasa corporal. Uno de los modelos más usados se basa en la manipulación genética de ratones cepa C57BL, en los que se provoca una mutación en el gen de leptina (*ob*) que evita que el organismo responda a los efectos de esta hormona. A estos animales se les conoce como *ob/ob* y entre las características más importantes que presentan se encuentra un notable incremento de la grasa corporal. También se han detectado algunos polimorfismos sobre el gen que codifica para leptina y sobre su receptor, observándose que éstos generan cambios en la homeostasis de la glucosa.⁷¹⁻⁷³

Otro modelo similar al anterior es el llamado *db/db*, que se basa en la mutación del gen que codifica para el receptor de leptina (gen *db*), el organismo carece de esta proteína y uno de sus efectos más notables es el desarrollo de obesidad y diabetes.⁷⁴ Las ratas Zucker, también denominadas *fa/fa*, poseen defectos en el mecanismo de señalización que se desencadenan cuando la leptina se une a su receptor, lo cual contribuye a la obesidad ligada con resistencia a la leptina y finalmente produce diabetes.⁷⁵ Existe otro modelo de ratones que desarrollan obesidad debido a la administración de glutamato monosódico (*Ob/GMS*).⁷⁶ Este modelo también se caracteriza por presentar resistencia a la leptina e hiperleptinemia, además de disturbios neuronales y metabólicos que culminan con el desarrollo de una obesidad severa, afecciones reproductivas, hipogonadismo, resistencia a la insulina y diabetes a edades avanzadas.⁷⁶⁻⁷⁸

Otro modelo de ratón empleado en el estudio de la obesidad es el generado por el consumo de una dieta alta en grasa,⁷⁹ el cual tiene la ventaja de pretender ajustarse al estilo de vida de las personas que presentan sobrepeso u obesidad,⁹ con características semejantes al síndrome metabólico. Por último, cabe subrayar que la mayoría de los modelos experimentales de obesidad propuestos convergen con la presencia de resistencia a la leptina, evidenciando desregulación y deterioro en la acción de esta hormona.

Conclusiones

Los modelos descritos para investigación en el campo de la obesidad representan un recurso invaluable que proporciona información importante para el entendimiento de los diferentes mecanismos neuroendocrinos, metabólicos e inmunológicos implicados en el desarrollo de la obesidad. Dado que el estudio de los neurotransmisores y neuropéptidos con papel orexígeno (estimulador del apetito) y ano-

rexigénico (inhibidor del apetito) tiene relación directa con la leptina, es necesario poner énfasis en el entendimiento de las relaciones entre la leptina y los diferentes sistemas biológicos del organismo, así como en la dilucidación de los mecanismos fisiopatológicos y conductuales responsables del control del consumo de alimento, lo cual permitirá el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas para las diferentes patologías relacionadas, directa o indirectamente, con el síndrome metabólico y que cursen con desregulación de la leptina.

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad Autónoma Metropolitana (Posgrado en Biología Experimental), así como al CONACyT (Becario 192901) y al Instituto Mexicano del Seguro Social (Becario 99091931), por el apoyo otorgado al alumno Julio César Almanza-Pérez. Se extiende un agradecimiento especial al Fondo para el Fomento de la Investigación (045/1/1/2005); al doctor Daniel Hernández, por la asesoría técnica; y al doctor Jesús Kumate Rodríguez, por todo el apoyo brindado. Miguel Cruz es becario exclusivo de la Fundación IMSS.

Referencias

- Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc London Ser B* 1953;140:578-596.
- Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:463-478.
- Lin Y, Berg A, Iyengar P, Lam T, Giacca A, Combs T, et al. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: The role of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2005;280:4617-4625.
- Bloomgarden ZT. The Endocrine Society Meeting: topics in insulin sensitivity and hypertension. *Diabetes Care* 2003;26:2668-2679.
- Sánchez-Muñoz F, García-Macedo R, Alarcón-Aguilar F, Cruz M. Adipocitocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gac Med Mex* 2005;141:505-512.
- Rajala MW, Scherer PE. Minireview. The adipocyte: at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144:3765-3773.
- Otero M, Lago R, Gómez R, Diéguez C, Lago F, Gómez-Reino J, et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology* 2006;45:944-950.
- Carlo AS, Pyrsky M, Loudes C, Faivre-Baumann A, Epelbaum J, Williams ML, et al. Leptin sensitivity in the developing rat hypothalamus. *Endocrinology* 2007;148:6073-6082.
- Wang M, Orci L, Ravazzola M, Unger RH. Fat storage in adipocytes requires inactivation of leptin's paracrine activity: Implications for treatment of human obesity. *PNAS* 2005;102:18011-18016.
- Ravishanker RM, Beena G, Ragunathan P, Malathi R. Analysis of structure, function, and evolutionary origin of the ob gene product-leptin. *J Biol Struct Dyn* 2007;25:183-188.
- Cui H, Cai F, Belsham DD. Leptin signaling in neurotensin neurons involves STAT, MAP kinases ERK1/2, and p38 through c-Fos and ATF1. *FASEB J* 2006;20:2654-2656.
- Noon LA, Clark AJ, O'Shaughnessy PJ, King PJ. A CCAAT/enhancer-binding protein site at -87 is required for the activation of a novel murine melanocortin 2-receptor promoter at late stages during adipogenesis. *Endocrinology* 2006;147:6019-6027.
- Lefebvre AM, Laville M, Vega N, Riou JP, Van Gaal L, Auwerx J, et al. Depot-specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects. *Diabetes* 1998;47:98-103.
- Frühbeck G. Intracellular signaling pathways activated by leptin. *Biochem J* 2006;393:7-20.
- Prins JB. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:639-651.
- Wauters M, Considine M, Van Gaal L. Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000;143:293-311.
- Kawachi H, Yang SH, Hamano A, Matsui T, Smith SB, Yano H. Molecular cloning and expression of bovine (*Bos taurus*) leptin receptor isoform mRNAs. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2007;148:167-173.
- Ziotopoulou M, Erani DM, Hileman SM, Bjorbaek C, Mantzoros CS. Unlike leptin, ciliary neurotrophic factor does not reverse the starvation-induced changes of serum corticosterone and hypothalamic neuropeptide levels but induces expression of hypothalamic inhibitors of leptin signaling. *Diabetes* 2000;49:1890-1896.
- Courtier C, Sarkis C, Séron K, Belouzard S, Chen P, Lenain A, et al. Silencing of OB-RGRP in mouse hypothalamic arcuate nucleus increases leptin receptor signaling and prevents diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:19476-19481.
- Tu H, Kastin AJ, Hsueh H, Pan W. Soluble receptor inhibits leptin transport. *J Cell Physiol* 2008;214:301-305.
- Adachi H, Takemoto Y, Bungo T, Ohkubo T. Chicken leptin receptor is functional in activating JAK-STAT pathway in vitro. *J Endocrinol* 2008;197:335-342.
- Chen C, Chang YC, Liu CL, Liu TP, Chang KJ, Guo IC. Leptin induces proliferation and anti-apoptosis in human hepatocarcinoma cells by up-regulating cyclin D1 and down-regulating Bax via a Janus kinase 2-linked pathway. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:513-529.
- Bahrenberg G, Behrmann I, Barthel A, Hekerman P, Heinrich PC, Joost HG, et al. Identification of the critical sequence elements in the cytoplasmic domain of leptin receptor isoforms required for Janus kinase/signal transducer and activator of transcription activation by receptor heterodimers. *Mol Endocrinol* 2002;16:859-872.
- Lloyd RV, Jin L, Tsumanuma I, Vidal S, Kovacs K, Horvath E, et al. Leptin and leptin receptor in anterior pituitary function. *Pituitary* 2001;4:33-47.
- Czech MP, Covera S. Signaling mechanisms that regulated glucose transport. *J Biol Chem* 1999;274:1865-1868.
- Sahu A, Metlakunta AS. Hypothalamic phosphatidylinositol 3-kinase-phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway of leptin signaling is impaired following chronic central leptin infusion. *J Neuroendocrinol* 2005;17:720-726.
- Faouzi M, Leshan R, Björnholm M, Hennessey T, Jones J, Münzberg H. Differential accessibility of circulating leptin to individual hypothalamic sites. *Endocrinology* 2007;148:5414-5423.
- Martínez JA, Aguado M, Frühbeck G. Interactions between leptin and NPY affecting lipid mobilization in adipose tissue. *J Physiol Biochem* 2000;56:1-8.
- Bray GA. Afferent signals regulating food intake. *Proc Nutr Soc* 2000;59:373-384.
- Ahima RS. Central actions of adipocyte hormones. *Trends in Endocrinol and Metabol* 2005;16307-16313.
- Grill HJ, Kaplan JM. The neuroanatomical axis for control of energy balance. *Front Neuroendocrinol* 2002;23:2-40.
- Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:379-388.
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263-1271.
- Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995;269:543-546.
- Arner P. Obesity—a genetic disease of adipose tissue? *Br J Nutr* 2000;83:S9-S16.
- Hebebrand J, Sommerlad C, Geller F, Görg T, Hinney A. The genetics of obesity: Practical implications. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:S10-S18.
- Trayhurn P. Biology of leptin—its implications and consequences for the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:S26-S28.
- Rosmond R. Association studies of genetic polymorphisms in central obesity: A critical review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1141-1151.
- Tai ES, Lau TN, Ho SC, Fok AC, Tan CE. Body fat distribution and cardiovascular risk in normal weight women. Associations with insulin resistance, lipids and plasma leptin. *J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:751-757.
- Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. *Oncogene* 2004;23:6365-6378.
- Kenchaiah S, Gaziano JM, Vasan RS. Impact of obesity on the risk of heart failure and survival after the onset of heart failure. *Med Clin North Am* 2004;88:1273-1294.
- Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003;115:37S-41S.
- Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The biology of leptin: A review. *J Anim Sci* 1998;76:1405-1420.
- Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: A possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996;348:159-161.
- He Y, Chen H, Quon MJ, Reitman M. The mouse "obese" gene: genomic organization, promoter activity, and activation by CCAAT/enhancer-binding protein-alpha. *J Biol Chem* 1995;270:28887-28891.
- Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered* 1950;41:317-318.

47. **Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al.** Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903-908.
48. **Echwald SM, Rasmussen SB, Sorensen TI, Andersen T, Tybjaerg-Hansen A, Clausen JO, et al.** Identification of two novel missense mutations in the human OB gene. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:321-326.
49. **Oksanen L, Kainulainen K, Heiman M, Mustajoki P, Kauppinen-Mäkelin R, Kontula K.** Novel polymorphism of the human ob gene promoter in lean and morbidly obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:489-494.
50. **Unger RH, Orci L.** Lipoapoptosis: Its mechanism and its diseases. *Biochim Biophys Acta* 2002;1585:202-212.
51. **Wang J, Obici S, Morgan K, Barzilai N, Feng Z, Rossetti L.** Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes* 2001;50:2786-2791.
52. **Ceddia RB, Heikki AK, Zierath JR, Sweeney G.** Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J* 2002;16:1163-1176.
53. **Morioka T, Asilmaz E, Hu J, Dishinger JF, Kurpad AJ, Elias CF, et al.** Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects β -cell growth and function in mice. *J Clin Invest* 2007;117:2860-2868.
54. **Covey SD, Wideman RD, McDonald C, Unniappan S, Huynh F, Asadi A, et al.** The pancreatic beta cell is a key site for mediating the effects of leptin on glucose homeostasis. *Cell Metab* 2006;4:291-302.
55. **Seufert J.** Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 2004;53:152-158.
56. **Brabant G, Müller G, Horn R, Anderwald C, Roden M, Nave H.** Hepatic leptin signaling in obesity. *FASEB J* 2005;19:1048-1050.
57. **Cohen B, Novick D, Rubinstein M.** Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996;274:1185-1188.
58. **Fasshauer M, Paschke R.** Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003;46:1594-1603.
59. **Cruz M, García-Macedo R, García-Valerio Y, Gutiérrez M, Medina-Navarro R, Durán G, et al.** Low adiponectin levels predict type 2 diabetes in Mexican children. *Diabetes Care* 2004;27:1451-1453.
60. **Hekerman P, Zeidler J, Korfmacher S, Bamberg-Lemper S, Knobelspies H, Zabeau L, et al.** Leptin induces inflammation-related genes in RINm5F insulinoma cells. *BMC Mol Biol* 2007;23:41.
61. **Meier CA, Bobbioni E, Gabay C, Assimakopoulos-Jeannet F, Golay A, Dayer JM.** IL-1 receptor antagonist serum levels are increased in human obesity: A possible link to the resistance to leptin? *J Clin Endocrinol Metab*, March 2002;87:1184-1188.
62. **Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, Richelsen B.** Effects of pro-inflammatory cytokines and chemokines on leptin production in human adipose tissue in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 2002;190:91-99.
63. **Trujillo ME, Lee MJ, Sullivan S, Feng J, Schneider SH, Greenberg AS, et al.** Tumor necrosis factor alpha and glucocorticoid synergistically increase leptin production in human adipose tissue: Role for p38 mitogen-activated protein kinase. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1484-1490.
64. **Zamora-Valdés D, Chávez-Tapia NC, Méndez-Sánchez N.** Mecanismos moleculares de resistencia a la insulina. *Medica Sur MG* 2004;11:149-156.
65. **Paul H, Zeidler J, Korfmacher S, Bamberg-Lemper S, Knobelspies H, Zabeau L, Tavernier J, et al.** Leptin induces inflammation-related genes in RINm5F insulinoma cells. *BMC Molecular Biology* 2007;8:41.
66. **Haynes WG.** Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension. *Current Hypertension Reports* 2000;2:311-318.
67. **Matsumura K, Abe I, Tsuchihashi T, Fujishima M.** Central effects of leptin on cardiovascular and neurohormonal responses in conscious rabbits. *Am J Physiol. Reg Integ Comp Physiol* 2000;278:R1314-1320.
68. **Shirasaka T, Takasaki M, Kannan H.** Cardiovascular effects of leptin and orexins. *Am J Physiol. Reg Integ Comp Physiol* 2003;284:R639-R651.
69. **Correia ML, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL, Haynes WG.** Leptin acts in the central nervous system to produce dose dependent changes in arterial pressure. *Hypertension* 2001;37:936-942.
70. **Coatmellec-Taglioni G, Ribiere C.** Factors that influence the risk of hypertension in obese individuals. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:305-308.
71. **Yang D, Chen H, Wang X, Tian Z, Tang L, Zhang Z, et al.** Association of polymorphisms of leptin gene with body weight and body sizes indexes in Chinese indigenous cattle. *J Genet Genomics* 2007;34:400-405.
72. **Stachowiak M, Mackowski M, Madeja Z, Szydowski M, Buszka A, Kaczmarek P, et al.** Polymorphism of the porcine leptin gene promoter and analysis of its association with gene expression and fatness traits. *Biochem Genet* 2007;45:245-253.
73. **Ellingrod VL, Bishop JR, Moline J, Lin YC, Miller del D.** Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and increases in body mass index (BMI) from olanzapine treatment in persons with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 2007;40:57-62.
74. **Henry ML, Davidson LB, Wilson JE, McKenna BK, Scott SA, McDonagh PF, et al.** Whole blood aggregation and coagulation in db/db and ob/ob mouse models of type 2 diabetes. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:124-134.
75. **Segersvärd R, Tsai JA, Herrington MK, Wang F.** Obesity alters cytokine gene expression and promotes liver injury in rats with acute pancreatitis. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:23-28.
76. **Nagata M, Susuki W, Iisuka S, Takeda S, Aburada M, Miyamoto K.** Type 2 diabetes mellitus in obese mouse model induced by monosodium glutamate. *Exp Anim* 2006;55:109-115.
77. **Perello M, Gaillard RC, Chisari A, Spinedi E.** Adrenal enucleation in MSG-damaged hyperleptinemic male rats transiently restores adrenal sensitivity to leptin. *Neuroendocrinol* 2003;78:176-184.
78. **Giovambattista A, Suescun MO, Nessler CC, Franca LR, Spinedi E, Calandra RS.** Modulatory effects of leptin on Leydig cell function of normal and hyperleptinemic rats. *Neuroendocrinol* 2003;78:270-279.
79. **Adams AC, Clapham JC, Wynick D, Speakman JR.** Feeding behavior in galanin knockout mice supports a role of galanin in fat intake and preference. *J Neuroendocrinol* 2008;20:199-206.

Coordinador:
Colaboradores:

Dr. Manuel de la Llata-Romero
Dr. Juan Urrusti-Sanz
Dr. Jesús Aguirre-García
Dr. Adalberto Poblano-Ordóñez

Mujer de 59 años con náuseas, vómitos e inestabilidad de la marcha

María Rosa Palpacelli,^{a*} Pamela Mérito-Torres,^a Arturo Carrillo-Muñoz,^a José Halabe-Cherem,^a Julia Rábago-Arredondo,^a Manlio Gerardo Gama-Moreno,^b Rafael Padilla-Longoria^c y Jaime Villaroel-Salinas^d

^aDepartamento de Medicina Interna, ^bDepartamento de Medicina Nuclear, ^cDepartamento de Cirugía y ^dDepartamento de Patología American British Cowdray Medical Center IAP, México D.F., México

Presentación del caso

Mujer en la sexta década de la vida, que ingresó al Servicio de Medicina Interna del Centro Médico ABC con diagnóstico de síndrome vertiginoso. Dentro de los antecedentes hereditarios de importancia para el padecimiento aquí descrito, destacaron una hermana operada un año antes por tumor de paratiroides, así como padre y madre fallecidos a causa de cáncer de colon y leucemia, respectivamente.

Inició su padecimiento 24 horas previas a su ingreso, manifestado por náuseas, vómitos e inestabilidad de la marcha. A la exploración física se encontró normotensa, bradicárdica, con *nistagmus* horizontal y lateropulsión a la derecha, sin ataxia, disimetría ni adiadococinesia; se palpó un nódulo renitente en región cervical izquierda (yuxtaesternocleidomastoideo). El resto del examen físico no presentó anomalías.

Se le realizó un electrocardiograma que detectó bradicardia sinusal y Qt normal; una radiografía de tórax mostró imágenes dentro de los parámetros normales.

Los resultados de los exámenes de laboratorio pueden observarse en el cuadro I. Dado el hallazgo de la tumoración se solicitó determinación de hormona paratiroidea intacta.

Así mismo, se le efectuó una resonancia magnética nuclear de difusión cerebral, que descartó enfermedad cerebrovascular y otras patologías cerebelosas. Un ultrasonido de cuello detectó aumento de la vascularización, así como del tamaño de la glándula paratiroidea superior izquierda; el resto de los vasos del cuello explorados dentro de este estudio no indicaron datos de anomalía. Finalmente se le realizó una gammagrafía con tecnecio 99 sestamibi de paratiroides que mostró incremento persistente de la captación en el polo superior del lóbulo izquierdo de tiroides

Cuadro I. Resultados de los exámenes de laboratorio

Biometría hemática	
Hematócrito	42.4%
Hemoglobina	14.3 g/dl
Leucocitos	8.700
Química sanguínea	
Glucosa	103 mg/dl
Urea	18 mg/dl
Creatinina	0.6 mg/dl
Calcio	9.8 mg/dl
Calcio iónico	5.56
Fósforo	2.9 mg/dl
Magnesio	2 mg/dl
Albúmina	3.5 mg/dl
Hormona estimulante de tiroides	2.50 UI/ml
Hormona paratiroidea intacta	Resultado: 153 pg/ml
	Valor normal: 17-73 pg/ml

compatible con adenoma paratiroideo (Figura 1).

Con estos estudios se programó paratiroidectomía mínimamente invasiva, con medición de paratohormona prequirúrgica (173 pg/ml), intraoperatoria (49 pg/ml) y posoperatoria (a los 10 minutos, 43 pg/ml) (Figura 2), que confirmó la remoción de tejido paratiroideo hiperfuncionante por el descenso mayor a 50% de la paratohormona posoperatoria, además presentó manifestaciones clínicas de hipocalcemia que respondieron al tratamiento con calcio endovenoso. Se envió la pieza quirúrgica al Servicio de Patología donde se diagnosticó adenoma de células predominantemente oxifílicas sin patrón neoplásico maligno (Figura 3).

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: María Rosa-Palpacelli. Departamento de Medicina Interna, American British Cowdray Medical Center IAP, Sur 136, esquina Observatorio, 01120 México D.F., México. Tel.: (55) 5230 8000, extensión 8570.

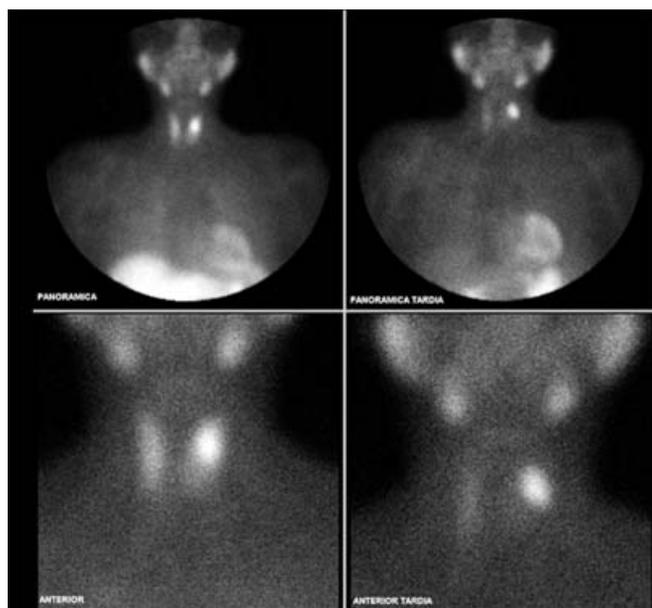


Figura 1. Imágenes planas en proyecciones panorámica y anterior de cráneo, cuello y tórax. En la parte superior con técnica de dos fases: tiroidea a los 15 minutos (a la derecha) y paratiroidea a las dos horas (a la izquierda), obtenidas tras la administración de 25 mCi de tecnecio 99 sestamibi. Se observa zona focal de incremento persistente de la captación en el polo superior del lóbulo izquierdo tiroideo compatible con adenoma de paratiroides.

Discusión

Desde que Félix Mandel realizara la primera paratiroidectomía en 1925 en Viena, muchos cambios se han producido en el diagnóstico y tratamiento.

Tras la introducción de autoanalizadores en 1970, la hipercalcemia se detecta con más frecuencia, aumentando

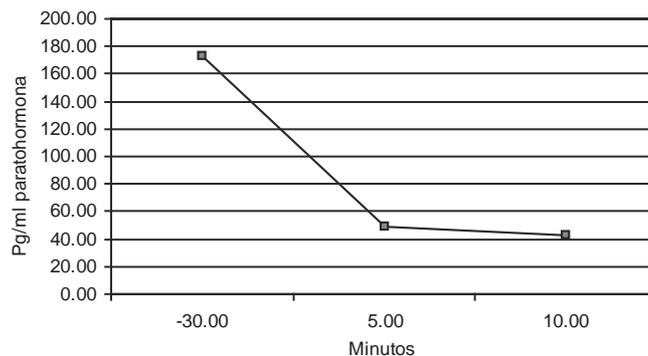


Figura 2. Mediciones de hormona paratiroidea 30 minutos antes de la cirugía, a los cinco y 10 minutos posteriores a la resección del adenoma.

la incidencia y prevalencia de hiperparatiroidismo primario. El 50% de los casos es asintomático.

Es más frecuente en mujeres después de la quinta década de la vida y en posmenopáusicas, como ocurrió en nuestro caso. Se caracteriza por secreción excesiva autónoma de hormona paratiroidea, provocando hipercalcemia, hipofosfatemia y aumento del ácido clorhídrico.

El adenoma solitario representa 85% de los casos, la hiperplasia 10%, adenoma doble 3%, carcinoma 2%. El 2% de los adenomas de paratiroides es ectópico en tiroides (la presencia de tejido paratiroideo ectópico está relacionado con los patrones de migración embrionaria del tejido paratiroideo procedente de la tercera y cuarta bolsas faríngeas).

Entre 3 y 6% de los adenomas de células oxifílicas cursa con hiperparatiroidismo primario. La mayoría es no funcional, y que lo sean depende de que presenten grupos de células principales o transicionales (el primer caso descrito fue en 1935, por Warren y Morgan).

La pérdida de heterocigocidad del cromosoma 11q ha sido descrita como la anomalía genética más frecuente en los adenomas paratiroideos, aunque la pérdida de heteroci-

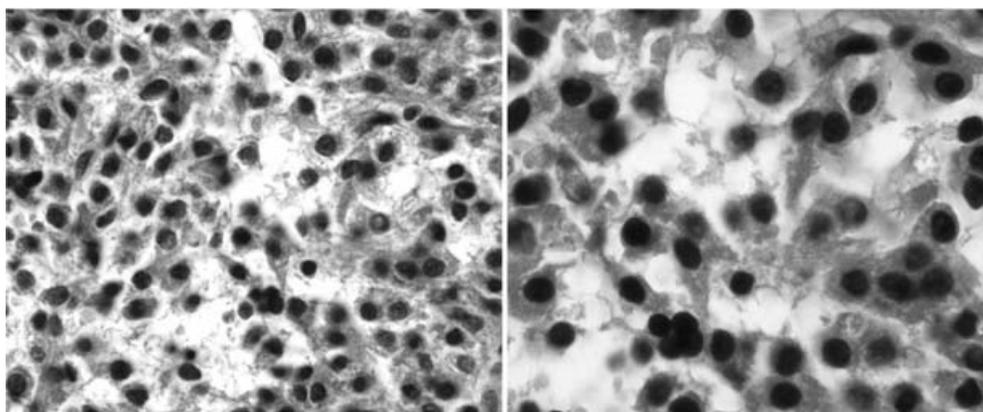


Figura 3. A mayor aumento las células neoplásicas son de tamaño mediano, con núcleos redondos con cromatina densa, nucleólos pequeños y abundante citoplasma eosinófilo granular de bordes indistintos. No se observa actividad mitótica, necrosis ni invasión vascular o capsular.

gocidad en los cromosomas 13q, 12 y 14 ha sido asociada a características histopatológicas y a cuadros clínicos más agresivos de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas dependen del exceso de calcio y hormona paratiroidea sobre sus órganos diana, y varían desde la hipercalcemia leve asintomática (como el caso aquí descrito, con fases de normocalcemia de evolución crónica), hasta la rarísima tormenta paratiroidea.

Los métodos diagnósticos preoperatorio son la ultrasonografía de cuello y la gammagrafía con tecnecio 99 sestamibi o tecnecio tetrofosmina (sensibilidad de 90.7% y especificidad de 98.8%).

La presencia de enfermedad tiroidea es la causa más frecuente de falsos positivos; otra dificultad es detectar enfermedad paratiroidea multiglandular.

Los avances en las técnicas quirúrgicas han aumentado la posibilidad de curación en más de 95% y con menos complicaciones. El procedimiento quirúrgico está indicado en los pacientes con hiperparatiroidismo primario sintomático y en los asintomáticos que presenten alguno de los siguientes hallazgos:

- Calcemia con concentraciones de 1 mg/dl por encima del límite superior de la normalidad.
- Calciuria de 24 horas con valores superiores a 400 mg.
- Aclaramiento de creatinina reducido en más de 30% (ajustado a la edad).
- Reducción de la densidad ósea en la columna lumbar, cadera o parte distal del radio >2.5 DE (por debajo del punto más alto de la masa ósea, ajustada para la edad y sexo).
- Edad menor de 50 años.
- Pacientes que no aceptan el tratamiento médico.

La determinación intraoperatoria de hormona paratiroidea fue introducida por Irvin y colaboradores, en 1994, complementando la localización isotópica y la paratiroidectomía mínimamente invasiva.

Antes y después de extirpar el adenoma se determina la hormona paratiroidea para asegurarse que la glándula extirpada es la única fuente del exceso. Un descenso del 50% de

los valores preincisionales de hormona paratiroidea se toma como indicación de resección adecuada del tejido paratiroideo hiperfuncionante. Este valor se considera eficaz en 96% de los casos. Además, la mayor parte de los pacientes puede desarrollar hipocalcemia, manifestación que también refleja curación, como sucedió en nuestro caso.

Este manejo diagnóstico y terapéutico ha aumentado las posibilidades de curación, de disminución de las complicaciones y ha abierto la posibilidad quirúrgica para pacientes de alto riesgo (como los ancianos).

Referencias

1. **Vignali E.** A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: A study of 206 consecutive cases. *Eur J Endocrinol* 2002; 146:783-788.
2. **Lumachi F.** Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high resolution ultrasonography in parathyroid localization: Comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2000; 143:755-760.
3. **Hagstrom E.** Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:33-39.
4. **Boonem S, Vanderschueren D, Pelemans W, Bouillon R.** Primary hyperparathyroidism: Diagnosis and management in the older individual. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:297-304.
5. **Irvin III, George L, Carneiro, Denise M.** Cambios en el tratamiento del hiperparatiroidismo primario. *JAMA* 2000; 284.
6. **Fleischer J, Becker C, Hamele-Bena D, Breen TL, Shonni J.** Silverbery, oxyphil parathyroid adenoma: A malignant presentation of a benign disease. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5948-5951.
7. **Hiroshi T, Yoshifumi I, Hiroko O, Kaori K.** Recent advances in the management of primary hyperparathyroidism. *Endocrine J* 2003; 50:369-377.
8. **Torpy JM.** Hyperparathyroidism. *JAMA* 2005; 293:1818.
9. **Bollerslev J, Jansson S, Charlotte L, et al.** Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: A prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1687-1692.
10. **Ponce JL, Meseguer M, Sebastián C.** Avances en el tratamiento del hiperparatiroidismo primario. *Cir ESP* 2003; 74:4-9.
11. **Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR.** Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 90(3):1525-1530.
12. **Lafferty FW, Hamlin CR, Corrado KR, Arnold A, Shuck JM.** Primary hyperparathyroidism with a low-normal, atypical serum parathyroid hormone as shown by discordant immunoassay curves. *J Clin Endocrinol Metab* 91(10):3826-3829.
13. **Amado JA.** Hiperparatiroidismo primario: Epidemiología, clínica y diagnóstico. Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.

Genómica y esquizofrenia

Fabio Salamanca-Gómez*

Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, D.F.

La esquizofrenia es un grupo heterogéneo de alteraciones del comportamiento que se caracterizan por perturbaciones del lenguaje, de la percepción, del pensamiento, del afecto, de la voluntad y de la actividad social.

Los pacientes pueden presentar síntomas positivos tales como alteraciones conceptuales o alucinaciones, o síntomas negativos como apatía, dificultad de concentración y disminución de las relaciones sociales. Los síntomas negativos están presentes en cerca de la tercera parte de los pacientes, y en general se asocian con un pobre pronóstico.

Se consideran cuatro principales subtipos de esquizofrenia: la catatónica, la paranoide, la desorganizada y la residual. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tiene síntomas de más de uno de los subtipos. La catatónica se caracteriza por un estado de completo estupor con mutismo, apatía, inactividad, rechazo a los alimentos y tendencia a mantener una posición inmóvil por horas (catalepsia). La paranoide es una de las formas más frecuentes y a menudo se presenta con un componente persecutorio acompañado de alucinaciones frecuentemente auditivas. El tipo desorganizado presenta alteraciones graves del lenguaje y del comportamiento y notables modificaciones del afecto. En el tipo residual prevalecen los síntomas negativos y no hay alucinaciones o alteraciones motoras.

La prevalencia de la esquizofrenia se estima en 1 y 2%, y varios hechos apuntan a un importante componente genético en esta entidad. En primer lugar, la frecuencia de afectados en los parientes de primer grado de un caso índice es de 6 a 10%, y si ambos progenitores presenta esquizofrenia el riesgo para la descendencia es cercano a 50%.

Un estudio interesante para tratar de discriminar el componente genético del ambiental en la esquizofrenia, consiste en investigar la concordancia entre gemelos monocigóticos (idénticos) y compararla con la encontrada en gemelos dicigóticos (fraternos), ya que los primeros tienen la misma dotación genética mientras que los segundos sólo tienen la mitad de sus genes en común. La frecuencia de concordancia en los gemelos monocigóticos es 10 a 15 veces mayor que la encontrada en los gemelos dicigotos.

Otra estrategia para tratar de controlar variables de índole ambiental es realizar estudios con hijos adoptivos comparando la concordancia entre los gemelos que permanecen con sus padres biológicos y los que crecen con sus padres adoptivos. En estos casos la concordancia entre los

gemelos monocigóticos sigue siendo muy elevada y, por supuesto, mucho mayor que la de los gemelos dicigóticos.

Previamente genes que implican susceptibilidad a la esquizofrenia han sido descritos en el cromosoma 5,¹ en el cromosoma 6,² en el cromosoma 22,³ en el cromosoma 14⁴ y en los cromosomas 8, 11 y 20.⁵

Pero lo que constituye un avance de gran trascendencia, porque permite incluir la esquizofrenia dentro de la patología genómica, es la aparición de dos recientes artículos en la revista *Nature*. En el primero de ellos, Stefansson y colaboradores,⁶ bajo la hipótesis de que la fecundidad reducida puede desempeñar una presión de selección negativa para los alelos de riesgo en la esquizofrenia, realizaron una investigación sobre variaciones del número de copias (CNVs, por sus siglas en inglés) en 9878 transmisiones de padres a hijos, e identificaron 66 CNVs de *novo*. Estas CNVs de *novo* fueron estudiadas primero en 1433 pacientes diagnosticados con esquizofrenia y en 33 250 controles. Los autores encontraron tres deleciones asociadas con la esquizofrenia, cuya localización cromosómica corresponde a 1q21.1, 15q11.2 y 15q13.3. Estas deleciones fueron corroboradas en un segundo estudio que comprendió 3285 pacientes y 7951 controles.

En el segundo estudio, el Consorcio Internacional para la Esquizofrenia,⁷ utilizando también la técnica de microarreglos, investigaron 3391 pacientes con esquizofrenia y 3181 controles. Los autores corroboraron la deleción de la región crítica asociada con el síndrome velocardiocardiofacial, localizada en el cromosoma 22q11, y también encontraron las grandes deleciones localizadas en los cromosomas 1q21.1 y 15q13.3, halladas igualmente por Stefansson y colaboradores.⁶

Los riesgos incrementados para esquizofrenia corresponden a 14.83 para la deleción 1q21.1, 2.73 para la deleción 15q11.2 y 11.54 para la deleción 15q13.3. Reviste interés destacar que las deleciones 1q21.1 y 15q13.3 también han sido descritas en pacientes con autismo.

En cuanto a la región 15q11 debe mencionarse que es una región cromosómica que presenta impronta genómica, y que corresponde a la localización de los síndromes de Prader-Willi y de Angelman. El gen que pudiera estar involucrado en el comportamiento obsesivo-compulsivo y autista de estos síndromes y en el riesgo incrementado a esquizofrenia pudiera ser el gen *CYF11*, que interacciona con la proteína del síndrome del cromosoma X frágil y con la

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fabio Salamanca-Gómez. Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Apartado Postal 12-951, 03020 México D.F., México.

Rho.GTPasa Rac1, que regula el crecimiento axonal y dendrítico y mantiene las estructuras neuronales.

Estos trabajos no solo permiten clasificar la esquizofrenia como patología genómica, sino que abren un nuevo campo para la búsqueda de otros CNVs, para correlacionar estas variaciones con las manifestaciones fenotípicas del padecimiento, y para establecer nuevos parámetros de pronóstico y de respuesta a los agentes antipsicóticos.

Referencias

1. **Sherrington R, Brynjolfsson J, Petturson H, Potter M, Duddleston K, Barraclough B, et al.** Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 1988;336:164-167.
2. **Wang S, Sun C, Walczak C, Ziegler JS, Kipps BR, Goldin LR, et al.** Evidence for a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 6 pter-p22. *Nature Genet* 1995;10:41-46.
3. **Karayorgou M, Morris A, Morrow B, Shprintzen RJ, Goldberg R, Borrow J, et al.** Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7612-7616.
4. **Brzustowics LM, Hodgkinson KA, Chow EW, Honer WG, Bassett AS.** Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science* 2000;288:678-682.
5. **Gurling HM, Kalsi G, Brynjolfsson J, Sigmundsson T, Sherrington R, Mankoo BS, et al.** Genome wide genetic linkage analysis confirms the presence of susceptibility loci for schizophrenia on chromosomes 1q21.2, 5q33.2, and 8q21-22 and provides support for linkage to schizophrenia, on chromosomes 11q23.3-24 and 20q12.1-11.23. *Am J Hum Genet* 2001;68:661-673.
6. **Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietilainen OPH, Ingason A, Steinberg S, et al.** Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008;445:232-236.
7. The International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008;455:237-241.

Un médico rural: Una posible lectura ética en el 125 aniversario del nacimiento de Franz Kafka

Jorge Alberto Álvarez-Díaz*

Programa de Ciencias Sociosanitarias y Humanidades Médicas, Universidad Complutense de Madrid, España

RESUMEN

Con el marco del 125 aniversario del nacimiento de Franz Kafka, se realiza un resumen de su biografía y se comenta su situación de paciente afectado por la tuberculosis. Se esboza un comentario del Kafka escritor y a qué podría referirse lo “kafkiano”; finalmente, se propone un comentario acerca de la ética que puede expresarse en un relato titulado *Un médico rural*. La forma de interpretarlo debe envolver la noción de responsabilidad, concepto que aparece en lo teológico, pasa a lo jurídico y se instala en lo ético. Kafka lo expresa en su literatura.

Palabras clave:

Kafka, literatura, ética, responsabilidad

SUMMARY

Within the framework of the 125 anniversary of the birth of Franz Kafka we discuss his work as a patient affected by tuberculosis. This essay outlines a review of Kafka as a writer and explains the meaning of the term “Kafkaesque”. We put forward a commentary on the ethics expressed in a short story entitled *A country doctor*. An interpretation of Kafka must involve the notion of responsibility, a theological concept that is then followed by the legal context. Finally, Kafka embraces an ethical approach expressed in his work.

Key words:

Kafka, literature, ethics, responsibility

“...catorce cuentos fantásticos o
catorce lacónicas pesadillas”
Jorge Luis Borges

Franz Kafka nace el 3 de julio de 1883 en la Ciudad Vieja de Praga, y muere justo antes de cumplir los 41 años, el 3 de junio de 1924. De esta manera, en el año 2008 se cumplen 125 años del nacimiento de un autor tan importante como enigmático. El propósito de este trabajo es recordar el relato *Un médico rural*, cuya lectura puede hacerse brevemente, pero cuya interpretación fue, es y seguirá siendo tan interesante como desafiante.

Kafka, el ser humano: esbozo biográfico

En la primera mitad del siglo XIX, Jakob Kafka (1814-1889) se casa con Franziska Platowsky (1816-1880), procreando a dos mujeres, Anna (1848-1936) y Julie (1854-1921), y a cuatro varones: Filip (1847-1914), Heinrich (1850-1886), Hermann (1852-1931) y Ludwig (1857-1911). Familia de comerciantes judíos. Por otra parte, Jakob Löwy (1824-1910) se casa con Esther Porias (1830-1859), concibiendo a una mujer, Julie (1856-1934) y a tres varones: Alfred (1852-1923), Richard (1857-1938) y Josef (1858-1932); a la muerte de Esther,

Jakob se casa con Julie Heller procreando dos varones más, Rudolf (1861-1921) y Siegfried (1867-1942). Familia muy diversa de judíos, con talmudistas, eruditos, médicos, conversos, algunos “solterones” o con fama de excéntricos. En la segunda mitad del siglo XIX, Hermann Kafka conocerá y se convertirá en consorte de Julie Löwy, cuya descendencia incluye tres mujeres: Gabriele (1889-1942), Valerie (1890-1942) y Otilie (1892-1942); y tres varones: Franz (1883-1924), Georg (1885-1886) y Heinrich (1887-1888). Georg muere a los 15 meses por el sarampión y Heinrich tan solo a los seis meses de una meningitis secundaria a una otitis (aunque Franz escribirá a su prometida Felice Bauer, un par de décadas después, que “murieron muy pequeños por culpa de los médicos”).

Esto ocurre en el Imperio Austrohúngaro, que existió entre 1867 y 1918, cuyas lenguas oficiales fueron el alemán y el húngaro, y la religión predominante la católica romana. Con capital en Viena, estaba dividido en 18 estados, siendo Praga la capital del Reino de Bohemia y contando con una de las juderías más antiguas de Europa, círculo conocido como Josefov, donde transcurre la mayor parte de la vida de Kafka.¹

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jorge Alberto Álvarez-Díaz. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Plaza de Ramón y Cajal s/n, Unidad de Historia de la Medicina, pabellón IV, sótano, despacho 3. CP 28040 Madrid, España. Tel.: (+34) 913 941 521. Fax: (+34): 913 941 803. E-mail: bioetica_reproductiva@hotmail.com

Entre ambas familias, Franz se identificaría mucho mejor con la materna; en la *Carta al Padre* dice: "Compáranos a ambos: yo, para expresarlo de modo muy breve, soy un Löwy con cierto fondo de los Kafka, el que, sin embargo, no es precisamente agitado por esa voluntad vital, comercial y conquistadora de los Kafka, sino por un agujón de los Löwy, que actúa más en secreto, más tímidamente y en otra dirección, y que a menudo cesa solamente de incitar".² En sus *Diarios* expresaría el 25 de diciembre de 1911: "En hebreo me llamo Anshel, igual que el abuelo materno de mi madre, al que ella, que tenía seis años cuando él murió, recuerda como un varón muy piadoso y erudito..."³

En esa segunda mitad del siglo XIX, la abolición de muchas leyes discriminatorias contra los judíos y el despertar del nacionalismo checo dieron pie al éxodo de los judíos de las provincias hacia las grandes ciudades, como Praga, sitio donde residirían los abuelos de Franz Kafka desde principios de la década de 1880. Hermann Kafka y Julie Löwy se casan en 1882, y al año siguiente Franz nace en la Casa de la Torre (27/1), esquina Maislova-Kaprova (en el límite de la judería). Antes de empezar a ir a la escuela ya se habían mudado al menos en cinco ocasiones, en la búsqueda de Hermann Kafka por el éxito y el reconocimiento social.

Hermann hablaba checo, pero decidió enviar a Franz a una escuela con la lengua oficial del Imperio; entre 1889 y 1893, Franz acude al Fleischmarktgasse. El bachillerato lo realiza entre 1893 y 1901 en el Altstädter Deutsches Gymnasium, también en lengua alemana; entabla amistad con Rudolf Ilowy (quien lo introduce en ideas socialistas), Hugo Bregmann (ya un sionista convencido), Ewald Felix Příbram (cuyo padre era el director del Instituto de Seguros de Accidentes de Trabajo) y Oskar Pollak (con quien se une a los objetivos de la liga anticlerical Freire Schule o Escuela Libre), leyendo por entonces socialismo, darwinismo y a Nietzsche. Por otra parte, en junio de 1896 celebra el *Barmitzvh* (rito judío "equivalente" a la confirmación católica, que para un Franz con 13 años no representó más que "subir al altar y recitar unas palabras aprendidas trabajosamente, y luego, en casa, pronunciar un pequeño discurso también aprendido de memoria"), y un año después ocurre la "Tormenta de diciembre", tres días de disturbios antijudíos en Praga.

En 1901 ingresa a la Universidad Real Imperial Alemana Carlos Fernando de Praga; empieza a estudiar química, pero la abandona tan solo a los 14 días y opta por derecho. Con un verano donde estudia historia del arte y filología alemana, termina regresando a derecho y doctorándose a los 22 años el 18 de junio de 1906, con Alfred Weber (1868-1958) como su promotor. El joven profesor Weber, hermano menor de Max Weber, había sido llamado por la Universidad en 1904 como catedrático de economía nacional, y en 1907 se traslada a Heidelberg. Durante esos años ejerció gran influencia entre los estudiantes de Praga, entre quienes se encontraba Kafka y su amigo y posterior biógrafo Max Brod (con quien seguiría en contacto hasta después de la Segunda Guerra Mundial).⁴ No se puede decir que haya sido *doctorsvater* o tutor de Kafka, ya que en aquella época no se exigía la elaboración de tesis doctoral y solo había que

aprobar tres exámenes parciales, los *rigorossen* (en historia del derecho, derecho procesal y ciencias políticas).

Franz aprendió el checo en casa y fuera de la escuela, el francés y algo de inglés e italiano. Como puede presumirse, la vida de un judío, checo de nacimiento y germanoparlante en el complejo mundo del Imperio Austrohúngaro próximo a disolverse (con un nacionalismo checo oponiéndose al dominio alemán y donde crecía el sentimiento antisemita), debió ser un verdadero acto de equilibrio psicosocial.⁵ En 1902 conoce a Max Brod en una conferencia sobre Schopenhauer, y hace amistad con Félix Weltsch y Oskar Baum.

Entre 1906 y 1916 ocurren más hechos importantes en la vida de Kafka. De 1906 a 1907 realiza un año de internado en tribunales, de 1907 a 1908 ingresa como empleado en Assicurazioni Generali, y a mediados de julio de 1908 ingresa como empleado en el Instituto de Seguros de Accidentes de Trabajo, donde permanecerá hasta su jubilación. Desde este puesto, Kafka intentaría hacer prevención de los accidentes producidos en las máquinas cepilladoras de madera, publicando en 1909 el "Informe del Instituto de Seguros de Accidentes de Trabajo del reino de Bohemia". Hay quien considera que su influencia con este trabajo ha sido clave para la introducción de reformas industriales.⁶ En 1910 se vuelve miembro del Círculo de Intelectuales (con Bertha Fanta), y en mayo inicia la escritura de sus *Diarios*; toma contacto con el teatro *yiddisch*; en 1911 escucha una conferencia pronunciada por Einstein sobre la teoría de la relatividad. En agosto de 1912 conoce a Felice Bauer, con quien tendrá una larga y peculiar relación con gran producción epistolar; constituye un año que representa un punto de inflexión especial para el propio Kafka. En septiembre de 1913 conoce a Martin Buber (escritor destacado del movimiento sionista) y a Gerti Wasner, "la suiza", con quien tendrá otra relación. En noviembre conoce a Grete Bloch, amiga de Felice Bauer, con quien se dice tuvo un hijo que muere en 1921 a la edad de siete años sin que Kafka supiera de su existencia. En 1914 se compromete con Felice Bauer, pero rompe después con ella (lo que se repetirá después). El 24 de enero de 1915 escribiría en sus *Diarios*: "Creo imposible que nos unamos alguna vez, pero no me atrevo a decirselo a ella ni, en el momento decisivo, a mí mismo. Así que he vuelto a darle esperanzas, cosa que no tiene sentido, pues cada día me envejece y me anquilosa más (...) Cada uno se dice a sí mismo en silencio que el otro es inmovible y despiadado".⁷

El periodo que abarca la Primera Guerra Mundial (1914-1918) coincide con una época de gran producción literaria de Kafka (1913-1917). Escribiría en sus *Diarios* el 2 de agosto de 1914: "Alemania ha declarado la guerra a Rusia. Por la tarde escuela de natación".⁸ Esto ha hecho que se le critique como un indiferente ante los acontecimientos de la Gran Guerra, juicio incompleto, ya que Kafka se preocupó de los hechos en muchos otros contextos. Por ejemplo, cuatro días más tarde escribiría: "Desfile patriótico (...). Estos desfiles son uno de los más repugnantes fenómenos que acompañan a la guerra. Son promovidos por comerciantes judíos, que un día son alemanes y otro checos, lo cual reconocen, ciertamente, pero nunca como ahora podían gritar tan alto".⁹

En 1918 no solo termina la Primera Guerra Mundial, Kafka conoce a Julie Wohryzek, con quien tiene una relación; lee a Kierkegaard.

Para 1919, el Imperio Austrohúngaro queda totalmente disuelto con los tratados de Saint-Germain y Trianon, y Praga se convierte en la capital de Checoslovaquia. Este primer quinto del siglo XX muestra un mundo con la llegada del comunismo y la intensificación del antisemitismo.

El último periodo de su vida es más lento y penoso por la enfermedad que le llevará a la muerte. En 1920 inicia su correspondencia con Milena Jesenská, quien será su traductora del alemán al checo; además, conoce a Gustav Janouch y a Robert Klopstock. En 1922 consigue su jubilación por enfermedad. En 1923 conoce a Dora Diamant, con quien se ha especulado tuvo una hija; tiene el proyecto de emigrar a Palestina. Kafka muere el 3 de junio de 1924 y es enterrado en el cementerio judío de Praga el 11 de junio; le seguirán su padre en 1931, su madre en 1934, sus tres hermanas en 1942 (aproximadamente; las tres mueren en Auschwitz), Grete Bloch en 1944 (a manos de un soldado nazi), Milena Jesenská también en 1944 (en un campo de concentración), Dora Diamant en 1952, Felice Bauer en 1960, y Max Brod en 1968.

Kafka, el paciente

La vivencia del proceso salud-enfermedad ha sido un tema de estudio recurrente sobre Kafka. La existencia de una obra vasta ha permitido diferentes análisis. Con documentos tales como la *Carta al Padre*, abundan las interpretaciones psicoanalíticas¹⁰ de diversa índole;¹¹ a esto se puede sumar la existencia de sus *Diarios* y de una gran comunicación epistolar, por lo que también se amplía a interpretaciones psiquiátricas;¹² se han sugerido diagnósticos tales como que padeció anorexia,^{13,14} depresión,¹⁵ cefalea de Horton,^{16,17} etcétera. Incluso se ha destacado que su proceso de creación literaria se debía precisamente a su padecer personal.¹⁸

Más allá de interpretaciones de su obra, la enfermedad de la que se puede hablar con certeza en Kafka fue la que le llevó a la muerte: la tuberculosis.¹⁹ Kafka presenta episodios de hemoptisis del 12 al 13 y del 13 al 14 de agosto de 1917, que registra en uno de los conocidos como *Cuadernos en octavo*. En una carta del 9 de septiembre le dice a Felice Bauer: “El motivo de mi silencio ha sido éste: dos días después de mi última carta, es decir, exactamente hace cuatro semanas, durante la noche, a eso de las cinco, tuve una hemorragia pulmonar. Bastante fuerte, mi garganta se pasó diez minutos o más echando sangre, pensé que no se iba a acabar nunca. Al día siguiente fui a ver al médico, el cual en esa visita, y en otras posteriores, me examinó y me miró por rayos X. Luego, a instancias de Max, he ido a ver a un profesor. El resultado, sin entrar aquí en los múltiples detalles, es que los vértices de ambos pulmones están afectados de tuberculosis”. No lo registra en sus *Diarios*, ya que las entradas aquí se separan una el 10 de agosto y la siguiente hasta el 15 de septiembre. El diagnóstico de la tuberculosis supuso para Kafka un argumento para romper definitivamente con Felice. Los médicos le aconsejan a

Kafka reposo absoluto, por lo que solicita su jubilación anticipada, pero le es denegada; sin embargo, se le concede tres meses de vacaciones que pasa en Zúrau (en checo Siæm), al noroeste de Bohemia, en una finca agrícola con su hermana Ottla.

A partir de noviembre de 1918 y por cuatro meses vive en una pensión de Libechov. De noviembre a diciembre de 1919 viaja a Schlesen, Bohemia, para un descanso que le ayudará a su cura. Hay que recordar que entonces el arsenal terapéutico médico no contaba aún con los tuberculostáticos (ni siquiera los antibióticos), y el tratamiento básicamente era con dietoterapia o cura climática²⁰ (descrita con especial belleza en *La Montaña Mágica* del Premio Nóbel Thomas Mann, si bien Kafka nunca estuvo en retiros tan largos como los descritos en esa novela). En 1920 descansa de abril a junio en Merano (Italia). Del 20 de diciembre hasta el 27 de agosto de 1921, en el Sanatorio Villa Tatra, en Tatranské-Matliary (Alto Tatra), por primera vez entre enfermos de tuberculosis.^{21,22} Luego viaja a Praga con Milena.

Las vacaciones de verano de 1923 las pasa con su hermana Elli, en Müritz, en la costa del Báltico, en la casa Glückauf. Desde ahí le escribe a Milena: “Deseaba ir a Palestina en el mes de octubre, hablábamos de ello... Se trataba de una fantasía, como puede tenerla un señor que está convencido de que ya no abandonará más su cama”. De noviembre de 1923 a enero de 1924 vive con Dora Diamant en la casa de la Grunewaldstrasse 13, en Berlín-Steglitz; de febrero a marzo en Heidestrasse 25-26 (hoy Busseallee 7-9).

En marzo de 1924, Kafka presenta una disfonía que le llevaría a la afonía posteriormente. El doctor Robert Klopstock (años después de la muerte de Kafka se graduará como neumólogo, en 1933, y estará entregado a este campo de la medicina²³) le traslada de Berlín a la clínica del profesor Hajek (quien atendiera en 1923 a Sigmund Freud de su cáncer de maxilar²⁴) en Wienerwald, Viena; luego al sanatorio del profesor Hoffmann en Kierling (hoy parte de Klosterneuburg), cerca de Viena. Le acompaña Dora Diamant. A consecuencia de la enfermedad, pierde el habla y la posibilidad de ingerir alimentos. Se le prohíbe hablar y se comunica mediante escritos que se han conservado. El día de su muerte exige una inyección de morfina y cuando se le niega dice: “Máteme; si no, usted es un asesino”.²⁵ El médico que le atendió en el momento de su muerte escribió: “su rostro es tan severo, rígido, inaccesible, como era severo y limpio su espíritu... un rostro de rey, del más noble y viejo linaje”. Muere en Kierling.

Kafka, el escritor: lo kafkiano

Kafka empezó a escribir entre 1897 y 1898, y hoy se sabe que sus primeros escritos los destruyó él mismo. Lo publicado en vida de Kafka son obras cortas, incluida la recopilación de 14 historias que hace en *Un médico rural*; todas supervisadas editorialmente por él mismo. Sus tres grandes novelas son *El Proceso*, *El Castillo* y *El Desaparecido* (conocida como *América*, título sugerido por Max Brod) y fueron editadas póstumamente, al igual que muchas otras obras cortas, sus *Diarios* y la producción epistolar.

En octubre de 1933, las obras de Kafka se prohibían en la Alemania nazi (“Lista I de la literatura perjudicial e indeseable”), sus libros se quemarían públicamente, y el 20 de abril de 1933 la Gestapo registraría el domicilio de Dora Diamant requisando los manuscritos de Kafka que aún tuviese, confiscando un legajo que se da por perdido. Sin embargo, entre 1935 y 1937 se publicaron todas las obras de Kafka conocidas por Max Brod. La noche del 14 al 15 de marzo de 1939, Brod abandonaría Praga al exilio palestino, salvaguardando los originales y manuscritos de Kafka en su equipaje de mano.²⁶ Luego de terminada la Segunda Guerra Mundial, su fama se extendió en Austria y Alemania e influiría la vida política, literaria e intelectual de Checoslovaquia.

Antes de convertirse en un adjetivo, Kafka fue un escritor que, como todos, nació en una familia dentro de un momento histórico y sociocultural que le influyó de una o de otra forma; además, afectado por una enfermedad en su momento crónica que llevaba las más de las veces a la muerte.

El adjetivo de “kafkiano” hoy día tiene el significado en español de “perteneciente o relativo a las obras de Franz Kafka o a su obra”, “característico de este escritor checo o de su obra”, y “dicho de una situación absurda, angustiosa”.²⁷ La lectura de Kafka no resulta ser sencilla, ya que sus intenciones no suelen ser discernibles, especialmente cuando un nivel de interpretación no es fácilmente sostenible a lo largo de su trabajo.²⁸ Pareciera que hay una brecha de comunicación no solamente entre Kafka y sus lectores, independientemente de que puedan ser tocados por su trabajo, sino también entre los académicos y críticos quienes interpretan su mensaje escrito. Kafka y la deliberada ambigüedad de sus escritos hacen parecer casi ridículos los esfuerzos para discernir una significación final.²⁹ A Kafka se le considera uno de los grandes escritores del siglo XX,³⁰ y las situaciones absurdas y angustiantes de su obra reflejadas en el significado común actual de lo kafkiano podrían interpretarse debidas a una influencia de Kierkegaard,³¹ pero cuando Kafka lo lee ya ha escrito algunos trabajos tales como *La transformación* (conocido como *La metamorfosis*) o *La condena*. La posible influencia de Kierkegaard parece más bien reflejada en sus últimos textos.³²

Dentro del mundo del derecho se ha interpretado el significado de lo kafkiano, lo cual tiene lógica: finalmente Kafka fue un abogado que escribió acerca de la justicia y su aplicación en más de una de sus obras, así como sobre la burocracia y otros temas relacionados. Desde esta perspectiva, lo kafkiano se ha relacionado con la perversión de la justicia³³ o la expresión del poder,³⁴ siendo considerado por algunos un autor crucial para el estudio del derecho. Además, la lectura de Kafka ha sido interpretada también desde posibles connotaciones éticas: cuando los seres humanos consienten transacciones, aun consensuadas, lo harían debido a un deseo de sometimiento a la autoridad y no por una maximización del bienestar o debido a su autonomía.³⁵ Esto ha sido refutado diciendo que la noción de libertad y autonomía, en la perspectiva del derecho, no puede expresarse totalmente desde la lectura de Kafka.³⁶ Estas divergencias en la interpretación dejan ver que es difícil concluir algo sobre el significado ético de la elección a partir solo de

la lectura de Kafka.³⁷ Para fines prácticos al respecto, el nombre de Kafka no se mencionó en ninguna sentencia en USA desde su muerte hasta los años setenta, apareciendo el nombre de Kafka en más de 400 opiniones escritas de jueces estatales y federales desde entonces hasta 2005. Al mencionarse tantas veces los significados han sido distintos, pero compartiendo entre ellos algo en común: que lo kafkiano parece ser algo que llegó para quedarse dentro del lenguaje, y que no se ha utilizado para expresar algo bueno acerca de la burocracia, un argumento legal u otro tribunal. Por el contrario, se convierte en algo a ser evitado en las cortes y corregido (si esto es posible) fuera de las cortes.³⁸ Finalmente, también se ha hecho notar la influencia de Max Weber, a través de su hermano Alfred, sobre Kafka, en lo que respecta a la sociología de la burocracia.³⁹

El análisis desde la literatura ha sido más complejo y rico respecto a lo kafkiano. Kafka cuenta con claridad y sencillez la historia secreta y narra sigilosamente la historia visible hasta convertirla en algo enigmático y oscuro. Esa inversión fundaría lo kafkiano.⁴⁰ Pero, además, lo kafkiano debe entenderse como algo segregado por la propia madeja estilística de los escritos del autor: las cuestiones laberínticas de fondo solo serían, en este sentido, la sombra que sigue, inevitablemente y sin merma alguna en el perfil, al cuerpo mismo de la escritura de Kafka.⁴¹ Como se elimina todo lo que no se identifique con el sueño y con su lógica pre-lógica, el sueño mismo queda eliminado como tal.⁴² Kafka invierte la relación normal entre las historias que componen un relato, a partir de una forma de representar en la que se disuelve la oposición sueño-vigilia.

Retomando la idea de la lógica pre-lógica del sueño y recordando las categorías *trama* (los hechos de la historia en su orden cronológico) y *argumento* (los hechos en su orden de aparición en la obra), elaboradas por el formalismo ruso,⁴³ podría decirse que el sueño carece de trama, de orden causal y temporal para los hechos, y es, entonces, puro argumento, desorden, o reorganización si se logra concebir una lógica pre-lógica o anti-lógica (en todo caso: que no sea causal ni temporal). Kafka advirtió mejor que nadie esta lógica y la convirtió, como ningún otro escritor antes, en el principio rector de la representación en sus trabajos, que se convierten en la fusión sin fallos del sueño y la vigilia. Es a la vez la mirada más lúcida sobre el mundo moderno y la imaginación más desatada.⁴⁴ Podría decirse que quizá la mejor síntesis de lo kafkiano se agrupa en cuatro rasgos principales:

1. El poder con carácter de laberinto sin fin; el mundo como una inmensa institución laberíntica de la que nadie puede sustraerse y a la que nadie logra comprender.
2. La existencia se reduce a un error, un reflejo proyectado sobre la pantalla de las ilusiones. La auténtica realidad es inaccesible, es lo inhumano y sobrenatural (con lo cual puede alcanzarse la teología). Kafka no escribió alegorías religiosas pero su obra es inseparable del aspecto teológico, en tanto es el poder el que se deifica y genera su propia teología.
3. La máquina de la autoculpabilización recorre todos los textos: el castigo es tan absurdo que el acusado, para justificarlo, busca su falta.

4. Lo cómico como tal se orienta al exterior, es solo para los lectores; al protagonista, por el contrario, lo encierra en el interior de la broma para degradarlo. Lo cómico no aparece como contrapunto de lo trágico, no ayuda a volverlo soportable, sino que lo destruye antes de que nazca, privando a la víctima de su único consuelo: la supuesta grandeza de la tragedia.⁴⁵

Aun así, hay otras visiones que proponen que lo kafkiano es toda una visión radical de la vida, la cultura y la política. Que lo kafkiano es “otra cosa”.⁴⁶

Un médico rural: un texto no descontextualizado

El 5 de marzo de 1912 escribiría en sus *Diarios*: “¡Qué médicos tan indignantes! Resueltos en lo que respecta al negocio y tan ignorantes en lo que toca a la curación que, si esa resolución en lo que respecta al negocio los abandonase, se quedarían delante de la cama de los enfermos como escolares (...) Escarbando en el oído de mi hermana, el doctor Kral convierte una inflamación del tímpano en una inflamación del oído medio; la criada se desmaya mientras enciende la estufa y el doctor declara, con esa facilidad para el diagnóstico que muestra con las criadas, que se trata de una indigestión; al día siguiente la criada vuelve a sentirse mal, tiene mucha fiebre, el doctor la hace volverse a la derecha y a la izquierda, diagnostica una angina de pecho y se va corriendo, para no verse refutado al siguiente instante. Incluso se atreve a hablar de las ‘reacciones espantosamente fuertes de esta muchacha’, y es que está tan acostumbrado a personas cuyo estado físico está a la altura de su arte médico y es provocado por él, que se siente más ofendido de lo que es capaz de reconocer por la robusta naturaleza de esta muchacha de campo”.⁴⁷

A pesar de esta dura crítica, Kafka siguió acudiendo a la consulta del doctor Heinrich Kral, en el número 11 de la Niklasstrasse, no lejos del domicilio de la familia Kafka en ese momento, como lo muestra una carta a su hermana Ottla del 16 de marzo de 1921. Con este tipo de comentarios, además del mencionado previamente en una carta a Felice sobre sus hermanos fallecidos, parecería que Kafka no tenía una muy buena opinión de los médicos. Sin embargo, hay una figura que le influye grandemente desde su posición de médico, su tío (por línea materna) Siegfried Löwy.

Tras el examen final del bachillerato, Kafka pasó unas semanas con el tío Siegfried en Helgoland y Norderney, lugares de veraneo que por entonces estaban de moda en Praga. En la época universitaria nació su amistad de por vida con su tío, médico rural en Trest, un pequeño pueblo cercano a Jihlava, en Moravia; solterón, fanático del aire libre, loco por los caballos y el motociclismo (en 1907 Kafka le había escrito entusiasmado a Brod desde Trest: “Voy mucho en moto...”; no se sabe si era una NSU —Audi—, una Laurin & Clement, o una Odradeck; ese año había 5387 motocicletas en todo el Imperio Austrohúngaro, una de ellas propiedad del tío Siegfried), y único pariente poseedor de una biblioteca considerable (en la que predominaban los clásicos alema-

nes). Fue él quien recomendó a su enfermizo sobrino los sanatorios de medicina natural, que en aquella época empezaban a estar de moda: en 1903, Kafka ingresó en el sanatorio del doctor Lahmann en Weisser Hirsch, cerca de Dresde (por entonces era el establecimiento de medicina naturista más famoso y el más elegante). En 1905 y 1906 lo haría en el reconstituido sanatorio y balneario del doctor Ludwig Schweinburg, en Zlate Hory (Silesia austriaca); le escribiría a Brod que allí se sentía “bastante lleno de vida”. También en Dresde estaba afincado el gimnasta danés J. P. Müller, “el hombre más bello del mundo” (según Erich Kästner), creador de un manual que recomendaba cierto tipo de ejercicios, y que Kafka practicaba a diario por recomendación de su tío, además del vegetarianismo y de una técnica de doble masticación recomendada por el médico americano Fletcher (1849-1919). El tío Siegfried tenía la consulta en su casa (cuyo portal delantero conducía a la caballeriza, que más tarde haría las veces de garaje), cerca de la plaza del Mercado de Trest. El tío Siegfried moriría por una inyección de una dosis letal de morfina que él mismo se aplicara la noche anterior a que la familia fuese trasladada a los campos de concentración.⁴⁸

Se sabe que entre 1916 y 1917, Franz Kafka escribe una serie de relatos que constituirán *Un médico rural*. El relato que lleva el título homónimo a la colección aparece en *Die neue Dichtung. Ein Almanach*, en Leipzig, bajo la Editorial de Kurt Wolff, 1918 (aparecido hacia finales de 1917). La productividad literaria de Kafka se ve favorecida a partir de noviembre de 1916 por la posibilidad de escribir por las noches en una casa alquilada por Ottla en la Zlatá Ulicka, la número 22, en el Hradcany (conocida como la calle de los alquimistas). En marzo de 1917, Kafka se mudó de la calle Dlohuá al palacio Schönborn, Trizste 15, al pie del Hradcany; su vivienda estaba en el segundo piso y tenía vista a la calle; a principios de agosto el escritor sufriría la hemoptisis allí. En esas dos residencias surgieron casi todos los relatos de *Un médico rural*, además de muchos otros relatos breves.

Desde el verano de 1917, Kafka preparaba la publicación del libro de 14 narraciones breves que aparecería también en la Editorial Kurt Wolff en 1920. Aunque en general se sabe poco de cuál era la opinión que Kafka tenía respecto a su producción literaria, se pueden rastrear algunas ideas. Kafka escribiría a Kurt Wolff el 27 de julio de 1917: “El que usted juzgue los manuscritos con tanta amabilidad, me confiere cierta seguridad”.⁴⁹ Y el 4 de septiembre: “No podría haberme deseado una mejor propuesta para *Un médico rural*. Por mi propia iniciativa no me habría atrevido ciertamente a pretender ese tipo de letra, no por mí, sino por usted o por la cosa. Pero dado que es usted mismo quien me lo ofrece, lo acepto con entusiasmo. ¿Significa esto que también utilizará el hermoso formato de *Contemplación*?”⁵⁰ Tal vez por todo ello escribiría en sus *Diarios* el 25 de septiembre de 1917: “Todavía puedo obtener una satisfacción pasajera de trabajos como *Un médico rural*, en el supuesto de que aún logre escribir algo así (cosa muy improbable), pero felicidad solo si puedo elevar el mundo a lo puro, verdadero, inmutable”.⁵¹ El 27 de enero de 1918 escribiría a la Editorial Kurt Wolff: “Además les pido coloquen al principio una portadilla

de dedicatoria con la siguiente inscripción: 'A mi padre'. Todavía no he recibido la corrección del título, que ha de rezar así: *Un médico rural. Relatos breves*'.⁵² A finales de marzo le escribiría a Max Brod: "Desde que decidí dedicar el libro a mi padre, tengo gran interés en que aparezca pronto. No es que con ello pudiera reconciliarme con mi padre, pues las raíces de esta enemistad resultan indesarraigables, pero por lo menos habría hecho algo: si bien no habría emigrado a Palestina, por lo menos en el mapa mi dedo se habría trasladado allí".⁵³ El 1 de octubre escribiría a la Editorial Kurt Wolff: "Les ruego no olviden tampoco la dedicatoria del libro 'A mi padre'. Les adjunto el manuscrito de *Un sueño*".⁵⁴ Hacia mayo de 1920 aparecía en Munich y Leipzig *Ein Landarzt. Kleine Erzählungen (Un médico rural. Relatos breves)*. Kafka no vería reediciones de esta obra en vida.

Un médico rural: el texto

El libro titulado como *Un médico rural. Relatos breves*, fue el sexto y último libro publicado en vida por Kafka. Los anteriores fueron *Contemplación* (1913), *La condena. Una historia* (1913), *El fogonero. Un fragmento* (1913), *La transformación* (1915), *En la colonia penitenciaria* (1919). Póstumamente se publicaría *Un artista del hambre. Cuatro historias*, a escasos tres meses de la muerte de su autor (agosto de 1924), todavía revisado por él mismo. Si bien el libro titulado *Un médico rural* se compone por 14 relatos (*El nuevo abogado*, *Un médico rural*, *En la galería*, *Un viejo folio*, *Ante la Ley*, *Chacales y árabes*, *Una visita a la mina*, *La aldea más cercana*, *Un mensaje imperial*, *La preocupación del padre de familia*, *Once hijos*, *Un fratricidio*, *Un sueño*, *Un informe para una academia*), los comentarios que se hacen en torno al texto se refieren al relato homónimo al libro. El orden que Kafka deseaba para el libro era que empezara con *El nuevo abogado* y en segundo sitio estuviera *Un médico rural*. Y así fue.

No existe manuscrito del relato, pero debió de escribirlo en un cuaderno en octavo desaparecido, utilizado por Kafka entre el 14 de diciembre de 1916 y mediados de enero de 1917, esto es, luego de haber terminado el *Cuaderno en octavo A* y antes de iniciar el *Cuaderno en octavo B*. El relato se publica solo por primera vez en 1918, dentro del libro en 1920, y posteriormente en el periódico Prager Presse, en el suplemento dominical del 3 de abril de 1921.

Evidentemente por razones de espacio no puede reproducirse la totalidad del texto, el cual vale la pena revisar; además, su lectura no demora más de 15 minutos, sin embargo, son 15 minutos que pueden dejar perplejo a cualquier lector, por la forma y el contenido del relato. Para el lector interesado, es deseable que busque la edición dirigida por Jordi Llovet, traducida directamente de las obras completas de Kafka en alemán, y que supera las ediciones revisadas por el amigo y depositario de los textos de Kafka, Max Brod. Brod realizó muchas modificaciones, con buena voluntad, pero sin ninguna consideración filológica, por lo que hay variaciones importantes que podrían llegar incluso a modificar algunas ideas.

El texto de Kafka inicia narrando: "Me hallaba en un gran aprieto: tenía que hacer un viaje urgente; un enfermo grave me esperaba en una aldea a diez millas de distancia (...)". Cuenta, además, que había una tempestad de nieve y que no tenía caballo para poder ir, ya que el suyo había muerto justo la noche anterior. Su criada buscaba alguno que le pudiesen prestar, apareciendo sola. El médico atraviesa el patio, abre la pocilga no utilizada desde hacía años, y sorpresivamente sale un mozo de cuadra ofreciendo un par de caballos. El médico la pide a la criada que le ayude al mozo, y al hacerlo éste la abraza y pega su cara contra la de ella; ella grita y busca refugio con su patrón, mostrando dos hileras de dientes en la mejilla. El médico le amenaza, pero reflexiona que se trata de un extraño que le está brindando la ayuda que necesita; entonces, sube y le dice al mozo que él mismo conducirá. El mozo le dice que sí, ya que se quedará con Rosa, la criada, quien grita y huye a encerrarse en casa, a la vez que el médico quiere que al mozo suba, pero éste palmea los caballos para que inicien el viaje. Luego, casi en un abrir y cerrar de ojos, el médico se encuentra frente al patio del enfermo; le recibe la familia, describe el ambiente en casa, y antes de abrir la ventana observa al paciente. Al estudiarlo un poco recuerda a Rosa, y continúa examinando al enfermo, quien le parece sano luego de una primera inspección. Con ello reflexiona un poco sobre su vida como médico, recordando una vez más a Rosa. "Escribir recetas es fácil, pero entenderse con la gente es en general difícil", piensa esto a la vez que le parece que su visita ha terminado, acostumbrado a visitas sin sentido, y ahora con el agregado del sacrificio de la criada. Al intentar salir, la hermana del enfermo le muestra una toalla ensangrentada, y el médico al revisar nuevamente al paciente descubre una herida en su costado derecho, en la zona de la cadera, rosada, con matices; y de cerca descubre además gusanos. Le desahucia ante la pregunta del paciente sobre si se le puede salvar. "Exigen siempre lo imposible al médico", piensa. Luego, la familia y los ancianos del pueblo le desnudan y le meten en la cama junto al paciente, contra la pared, del lado de la herida; un coro escolar canta. Luego de una conversación con el paciente, éste no confía, pero finalmente encuentra al menos consuelo con el médico. Después de ello, el médico se levanta, coge los caballos y se va lentamente, escuchando un nuevo canto del coro. Con un paso lento de los caballos, le da tiempo de reflexionar en su casa, su consulta, su sucesor, la criada y el mozo, yendo desnudo "con un carruaje terrenal y unos caballos no terrenales". Finaliza: "Una vez que se ha seguido la falsa llamada de la campanilla nocturna... ya nada puede hacerse".⁵⁵

Al estar escrito de forma continua (prácticamente sin párrafos) la lectura se vuelve un poco densa; pero por estar en primera persona y en tiempo presente, consigue que el lector pueda vivir simbólicamente lo descrito en el texto y parecerle no tan ajeno.⁵⁶

Desde el punto de vista literario, este texto es una historia modernista temprana (muy probablemente la primera) que trata el tema de ser médico. Varios críticos opinan que es más apropiado poder determinar múltiples significados en lugar de una sola interpretación para un texto, y además,

teorías poetológicas minimizan la relevancia del “significado” y la “interpretación” por la determinación de estructuras estéticas o por conseguir autorreflexiones. De esta forma, la interiorización ganada por el lector podría resultar inexplicable en lugar de verdadera. El lector tiene la capacidad y la obligación de cerrar ciertas brechas con una estructura dinámica; pero entonces el lector advierte que ese llenado de “espacios semánticos” es una autointerpretación, un acto de “recepción”, no de interpretación textual. El lector, finalmente, puede advertirse una interpretación verdadera participando en el proceso de “vaciamiento del texto de sus contenidos”. La “recepción” puede ser hecha parte del acto interpretativo.⁵⁷

En la interpretación de un trabajo integrado, las asociaciones simbólicas deben estar subordinadas a la lectura de la historia completa. Los significados simbólicos deben llenar el contexto, deben iluminar detalles de la textura tanto como las relaciones estructurales mayores, en lugar de solamente yacer a ellas. En el caso de *Un médico rural*, se abandonan las relaciones lógicas de causa y efecto, teniendo el aspecto alógico de un sueño (apareciendo detalles no como eslabones de una cadena, sino simplemente como si fuesen llegando a la mente); esto invita ya de por sí al análisis simbólico del texto.⁵⁸

Las primeras interpretaciones que se hicieron incluían varias posibilidades, que con mayor o menor discusión siguen realizándose hasta la fecha: biográficas, por influencia de lecturas hechas por Kafka, filosóficas (fundamentalmente existencialistas), psicoanalíticas (fundamentalmente freudianas) y teológicas.

De las interpretaciones biográficas, cabría destacar que son realmente escasas.⁵⁹ Sin embargo, con lo expuesto hasta este momento, es relativamente sencillo juzgar que la vida y relaciones de Kafka, particularmente con su tío Siegfried, pueden hacer pensar que tenía elementos suficientes para configurar tal historia.

La biblioteca personal de Kafka contenía grandes obras de maestros rusos y aunque Turgenev no se encontraba entre ellos, no se sabe si se familiarizó con él o no. Sin embargo, se han hecho comparaciones entre *Un médico rural* de Kafka, y *El médico rural* de Turgenev.⁶⁰ Desde luego, como una de ellas acota acertadamente, una cosa es hablar de influencia sobre Kafka, y otra, hacer la mera comparación.⁶¹ Poder sugerir una influencia es relativamente sencillo; tratar de establecerla es más complicado. Y desde luego, para comparar se puede comparar casi todo, bastando una buena dosis de sentido común, observación y descripciones adecuadas; una comparación debe basarse en el conocimiento de buena parte de la obra del autor, así como de su biografía.

Ya se ha mencionado, la vida de Kafka se ha examinado varias veces desde el prisma psicoanalítico; su obra no podría ser menos. *Un médico rural* ha sido objeto de más de una interpretación psicoanalítica, asociándosele con el existencialismo⁶² o sin él.⁶³ A pesar de que tempranamente se sugirió que no se puede hacer una descripción muy cercana a lo freudiano por el sentido general de la obra de Kafka,⁶⁴ se han hecho interpretaciones puramente freudianas: un soñador dentro de su sueño⁶⁵ (aunque en sentido freudiano estricto la interpretación de los sueños requiere que el contenido manifiesto de los sueños se evoque con asociación libre para descubrir el contenido manifiesto de los mismos, se ha argüido que, al no contar con el soñador, la literatura ofrece como sustituto de la asociación libre la calidad del lenguaje en el texto). El texto también ha servido para que se interprete psicoanalíticamente la posible homosexualidad de Kafka⁶⁶ (que algunos críticos literarios dan por hecho⁶⁷), e incluso, la posible homosexualidad del médico rural.⁶⁸ Por otro lado, se ha interpretado también a *Un médico rural* como un texto para expresar la opinión que tenía Kafka sobre el psicoanálisis.⁶⁹ Otros más, al pensar en esta gama de posibilidades complejas respecto a lo que es la interpretación de un texto, han intentado abordarlo desde perspectivas mixtas, donde intervienen argumentos psicoanalíticos, filosóficos de corte existencial y teológico.⁷⁰ Finalmente, desde interpretaciones psicoanalíticas posfreudianas se ha destacado que es necesario modificar la teoría de la individuación de Jung, ejemplificando esto con el mito del “sanador herido” que podría ejemplificarse con *Un médico rural*.⁷¹

Existen muchas otras interpretaciones variopintas acerca de *Un médico rural*, entendiéndosele como una alegoría moral,⁷² o que intenta reflejar el desempoderamiento del hombre de ciencia frente a la fuerza de la naturaleza.⁷³ Algunos más han analizado solamente fragmentos, enfatizando en lo que pueden aportar a la medicina, por ejemplo en la frase “escribir recetas es fácil, pero entenderse con la gente es en general difícil”,⁷⁴ el interpretar que el médico solo puede comprender al paciente hasta que experimenta lo mismo que éste (al recostarle desnudo junto a él),⁷⁵ que el médico en realidad es una especie de chivo expiatorio,⁷⁶ o la visión de Kafka sobre lo que es la salud y la enfermedad,⁷⁷ e incluso desde áreas no médicas, en detalles tales como el canto de la gente⁷⁸ y lo que podría significar musicológicamente.⁷⁹

Existen muchas otras interpretaciones variopintas acerca de *Un médico rural*, entendiéndosele como una alegoría moral,⁷² o que intenta reflejar el desempoderamiento del hombre de ciencia frente a la fuerza de la naturaleza.⁷³ Algunos más han analizado solamente fragmentos, enfatizando en lo que pueden aportar a la medicina, por ejemplo en la frase “escribir recetas es fácil, pero entenderse con la gente es en general difícil”,⁷⁴ el interpretar que el médico solo puede comprender al paciente hasta que experimenta lo mismo que éste (al recostarle desnudo junto a él),⁷⁵ que el médico en realidad es una especie de chivo expiatorio,⁷⁶ o la visión de Kafka sobre lo que es la salud y la enfermedad,⁷⁷ e incluso desde áreas no médicas, en detalles tales como el canto de la gente⁷⁸ y lo que podría significar musicológicamente.⁷⁹

Kafka y Nietzsche

No es algo nuevo relacionar la filosofía y la literatura. Si bien esa relación viene dada desde antiguo, existe un acuerdo en la perspectiva histórica de las relaciones entre filosofía y literatura a partir del romanticismo.⁸⁰ De hecho, fue Nietzsche, a partir de su idea del carácter metafórico del lenguaje, quien va a reconducir la comprensión romántica de la literatura hacia nuevas posiciones. Nietzsche es quien primero sostiene la idea del mundo como fábula, es decir, construcción lingüística a partir de los recursos y juegos metafóricos y retóricos del lenguaje; éste se autonomiza y se convierte en la base de todo relato. Si se suspende la correspondencia entre lenguaje y mundo, salta la idea clásica de verdad, dejando al discurso derivar en sus propios juegos. Así, Nietzsche desentmascara a la filosofía a partir de la literatura, o sea, a partir de aquello contra lo que la metafísica había pretendido constituirse. De hecho, Nietzsche llamará a la filosofía como la filología de filologías. La crítica de Nietzsche inaugura de alguna manera la centralidad del lenguaje.⁸¹

La posibilidad de relacionar la obra de Kafka y a Nietzsche no es solamente por estos argumentos. Como ya se ha mencionado, Kafka leyó a Nietzsche desde los 16 años, así que es posible suponer una influencia a través de esta lectura y establecer algún tipo de relación. Además, Nietzsche tuvo gran influencia en su momento, particularmente en lengua alemana, en la cual escribía y, parece ser, se cultivaba Kafka.

Hay varias formas de establecer la posible influencia de Nietzsche sobre Kafka. Por un lado, se puede establecer que se inició por influencia de Oscar Pollak, de Selma Kohn Robitschek (una chica con la que Kafka tal vez tendría un amorío de juventud y quien le llevaría a leer *Así habla Zaratustra*)⁸² o por la revista quincenal *Kunstwart*, de la cual Nietzsche era cofundador y Kafka suscriptor desde el último año del bachillerato.⁸³ Hay varios estudios que tratan de mostrar que el pensamiento filosófico de Nietzsche se puede ver plasmado en el literario de Kafka.⁸⁴

Particularmente con *Un médico rural* se ha hecho este tipo de acercamientos entre Kafka y Nietzsche, proponiéndose que Kafka hace una exposición de lo que sería el deber, requiriendo éste de competencia, autocontrol y un sentido estable de identidad. Kafka estaría haciendo una teología de la enfermedad con este texto.⁸⁵ Realizar un deber por los demás no requeriría de fe, pero en todo caso expresaría la fe.⁸⁶

Una posible lectura ética de *Un médico rural*

Así como relacionar literatura y filosofía no es una novedad, tampoco lo es la inclusión de la literatura como herramienta en la enseñanza de la ética médica y la bioética en general.⁸⁷ La contribución puede ser a través del contenido de la historia (qué es lo que dice) o del análisis de la forma (cómo está dicho y por qué es importante).⁸⁸ Algo tradicional en clínica es el reporte de casos, y de la misma manera se pueden reportar casos a través de la literatura.⁸⁹ Uno de estos casos puede ser el planteado por Kafka.

La sección anterior se tituló “Kafka y Nietzsche” y la presente podría ser un intento de “Kafka y Max Weber”, sobre una posible influencia del hermano del promotor del doctorado de Kafka en el pensamiento ético de este último. Si no es posible establecer, como se ha dicho previamente, una influencia directa que pudiera ser mostrable entre Max Weber y Franz Kafka, al menos se puede plantear lo que se intenta explicar a continuación: la noción de responsabilidad cambia hacia finales del siglo XIX (con Nietzsche), esto influye en la ética (con Max Weber), y pudo haber influido también en la obra de Kafka (*Un médico rural* incluido).

Kafka escribe a Martin Buber el 22 de abril de 1917: “Mi respuesta se ha demorado unos días, dado que las piezas todavía deben ser copiadas. Le envío 12 piezas. Dos de ellas —(El nuevo abogado) y (Un médico rural)— están en el *Marsyas*,* pero si precisamente éstas dos le parecen aprovechables, las sacaré del *Marsyas*, cosa que no debe ser demasiado difícil.” Todas estas piezas y otras más aparecerán más tarde en forma de libro bajo el título común de *Responsabilidad*.⁹⁰ Con esto se puede ver que hay algo que

atraviesa a estos textos, y puede ser la noción de lo que la responsabilidad es o puede ser.

El siglo XX ha sido el más fecundo y el más profuso en muchos sentidos, también en ética. Por ello, tratar de ordenar la producción ética del siglo XX es muy complicado. Otra cuestión fundamental es que cada siglo tiene que hacer su ética, así como elabora su política, su historia, etcétera. ¿Por qué? Entre otras cosas por que los problemas que plantea la realidad son distintos; por ejemplo, el siglo XX ha sido con mucho el siglo de la ciencia, y esto obliga a rehacer la ética, ya que los problemas son nuevos y por lo tanto distintos. Por ejemplo, la bioética surge en el tercer tercio del siglo XX por nuevos problemas; no se trata solo de aplicar viejas teorías a problemas nuevos, es intentar el análisis de una filosofía práctica, como la ética, a los nuevos problemas que plantea la realidad, en tanto la bioética es una ética aplicada. El desarrollo de la noción de responsabilidad es amplísimo, pero aquí se intenta a partir de lo que hace que surja todo esto.

Diego Gracia apunta a que el significado del término responsabilidad ha cobrado distintos sentidos en una corta historia. Primero aparece en teología, luego en el ámbito jurídico hasta alcanzar finalmente el ético.⁹¹ El sentido ético de la responsabilidad comienza a finales del siglo XIX cobrando importancia en los primeros años del siglo XX. El punto de inflexión de responsabilidad jurídica a responsabilidad moral es Nietzsche. Autor difícil por aforístico y porque su pensamiento no es estructurado, lo que dificulta su interpretación. Es un moralista (o un inmoralista en todo caso); quiere dar un tajo respecto a todo lo anterior, considera que la ética hasta el siglo XIX ha estado errada.

Para Kant, todas las pasiones, afectos, sentimientos, son elementos que condicionan la libertad, por eso para actuar moralmente bien se debe actuar por el puro deber, y el puro deber no puede actuar con pasiones, etcétera; entonces hay que anular todo eso hasta el puro acto inteligente. Esto Kant lo encuentra en la tradición estoica (constante en la ética). Nietzsche va contra todo eso. Dice que eso va contra la vida, que se trata de una ética basada en la idea de culpa, y hay que acabar con eso: la ética debe ser otra cosa y no puede ir en contra de la vida. En su nueva ética, el principio debe ser la responsabilidad. En Nietzsche aparece el término “responsabilidad” con un cierto sentido ético, pero no aún el de “ética de la responsabilidad”. Este término aparecerá en el año 1919, inmediatamente después del fin de la Primera Guerra Mundial.

Nietzsche dice en la *Genealogía de la Moral* que: “Ésta es cabalmente la larga historia de la procedencia de la *responsabilidad* (...). Situémonos, en cambio, al final del ingente proceso, allí donde el árbol hace madurar por fin sus frutos, allí donde la sociedad y la eticidad de la costumbre sacan a luz por fin aquello *para lo cual* ellas eran tan solo el medio: encontraremos como el fruto más maduro de su árbol, al *individuo soberano*, al individuo igual tan solo a sí mismo, al individuo que ha vuelto a liberarse de la eticidad de la costumbre al individuo autónomo, situado por encima de la

*“Marsyas. Eine Zweimonatsschrift”, editado por Theodor Tagger (pseudónimo de Ferdinand Bruckner), #1, julio/agosto, Berlín, 1917.

eticidad (pues 'autónomo' y 'ético' se excluyen) en una palabra, encontraremos al hombre de la duradera voluntad propia, independiente, al que le es *lícito hacer promesas* —y, en él, una conciencia orgullosa, palpitante en todos sus músculos, de lo que aquí se ha logrado por fin y se ha encarnado en él, una auténtica conciencia de poder y libertad, un sentimiento de plenitud del hombre en cuanto tal. Este hombre liberado, al que realmente le es *lícito hacer promesas*, este señor de la voluntad *libre*, este soberano —¿cómo no iba a conocer la superioridad que con esto tiene sobre todo aquello a lo que no le es lícito hacer promesas ni responder de sí, cómo no iba a saber cuánta confianza, cuánto temor, cuánto respeto inspira, él '*merece*' las tres cosas; y cómo, en este dominio de sí mismo, le está dado también necesariamente el dominio de las circunstancias, de la naturaleza y de todas las criaturas menos fiables, más cortas de voluntad? El hombre 'libre', el poseedor de una voluntad duradera e inquebrantable, tiene también en esta posesión suya, su *medida del valor*: mirando a los otros desde sí mismo, honra o desprecia; y con la misma necesidad con que honra a los iguales a él, a los fuertes y fiables (aquellos a quienes les es *lícito hacer promesas*) —es decir, a todo el que hace promesas como un soberano, con dificultad, raramente, con lentitud, a todo el que es avaro de conceder su confianza, que *honra* cuándo confía, que da su palabra como algo de lo que uno puede fiarse, porque él se sabe lo bastante fuerte para mantenerla incluso frente a las adversidades, incluso 'frente al destino'—: con igual necesidad tendrá preparado su puntapié para los flacos galgos que hacen promesas sin que les sea lícito, y su estaca para el mentiroso que quebranta su palabra ya en el mismo momento en que aún la tiene en la boca. El orgulloso conocimiento del privilegio extraordinario de la *responsabilidad*, la conciencia de esta extraña libertad, de este poder sobre sí y sobre el destino, se ha grabado en él hasta su más honda profundidad y se ha convertido en instinto, en instinto dominante: .. ¿cómo llamará a este instinto dominante, suponiendo que necesite una palabra para él? Pero no hay ninguna duda: este hombre soberano lo llama su *conciencia*...".^{92,*}

De alguna forma, Nietzsche inaugura la noción de la responsabilidad ética entendiéndola como algo distinto de la culpa, y donde tiene que ver más la acción humana, independientemente de aspectos religiosos o jurídicos. La conciencia moral se trata de otra cosa.

Por otro lado, Max Weber es uno de los padres de la sociología. Político, formó parte de comisión de Alemania que fue a negociar los tratados de Versalles. Será Max Weber quien introduce la noción de "ética de la responsabilidad", contraponiendo en cierto sentido su significado a la "ética de la convicción". Lo hace en una conferencia pronunciada en 1919. Dice Weber que "con esto llegamos al punto decisivo. Tenemos que ver con claridad que toda acción éticamente orientada puede ajustarse a dos máximas fundamentalmente distintas entre sí e irremediamente opuestas: puede orientarse conforme a la 'ética de la convicción', o conforme a la 'ética de la responsabilidad' [*gesinnungsethisch* oder *verantwortungsethisch*]. No es que la ética de la convicción sea idéntica a la falta de responsabilidad o la

ética de la responsabilidad a la falta de convicción. No se trata en absoluto de esto. Pero sí hay una diferencia abismal entre obrar según la máxima de una ética de la convicción, tal como la que ordena (religiosamente hablando): 'el cristiano obra bien y deja el resultado en manos de Dios' o según una máxima de la ética de la responsabilidad, como la que insta a tener en cuenta las consecuencias previsibles de la propia acción (...) Cuando las consecuencias de una acción realizada conforme a una ética de la convicción son malas, quien la ejecutó no se siente responsable de ellas, sino que responsabiliza al mundo, a la estupidez de los hombres o a la voluntad de Dios que los hizo así. Quien actúa conforme a una ética de la responsabilidad, por el contrario, toma en cuenta todos los defectos del hombre medio (...). Ninguna ética del mundo puede eludir el hecho de que para conseguir fines 'buenos' hay que contar en muchos casos con medios moralmente dudosos, o al menos peligrosos, y con la posibilidad e incluso la probabilidad de consecuencias laterales moralmente malas. Ninguna ética del mundo puede resolver tampoco cuándo y en qué medida quedan 'santificados' por el fin moralmente bueno los medios y las consecuencias laterales moralmente peligrosos. (...) Nadie puede, sin embargo, prescribir si hay que obrar conforme a la ética de la responsabilidad, conforme a la ética de la convicción, o cuándo conforme a una y cuándo conforme a otra. Lo único que puedo decirles es que cuando en estos tiempos de excitación que ustedes no creen 'estéril' (la excitación no es ni esencialmente ni siempre una pasión auténtica), veo aparecer súbitamente a los políticos de convicción en medio del desorden gritando: 'el mundo es estúpido y abyecto, pero yo no; la responsabilidad por las consecuencias no me corresponde a mí, sino a los otros para quienes yo trabajo y cuya estupidez o cuya abyección yo extirparé', lo primero que hago es cuestionar la solidez interior que existe tras esta ética de la convicción. Tengo la impresión de que en nueve casos de cada diez me enfrento con odres llenos de viento que no sienten realmente lo que están haciendo, sino que se inflaman con sensaciones románticas. Esto no me interesa mucho humanamente y no me conmueve en absoluto. Es, por el contrario, infinitamente conmovedora la actitud de un hombre maduro (de pocos o muchos años, eso no importa), que siente realmente y con toda su alma esta responsabilidad por las consecuencias y actúa conforme a una ética de la responsabilidad, y que al llegar a un cierto momento dice: 'no puedo hacer otra cosa, aquí me detengo'. Esto sí es algo auténticamente humano y esto sí cala hondo. Esta situación puede, en efecto, presentársenos en cualquier momento a cualquiera de nosotros que no esté muerto interiormente. Desde este punto de vista la ética de la responsabilidad y la ética de la convicción no son términos absolutamente opuestos, sino elementos complementarios que han de concurrir para formar al hombre auténtico, al hombre que puede tener 'vocación política'.⁹³

Kafka, entonces, escribe en alemán; con el ambiente cultural de su época y sus posibles influencias, debió de tener algún tipo de contacto con la obra de Nietzsche, y su situación de relación peculiar con Max Weber a través de su

* Todas las itálicas de la cita son del original

hermano Alfred Weber, tutor en el doctorado de Kafka. De esta forma, parece que en el resto de su obra la noción de responsabilidad es compartida con la visión de Nietzsche en un sentido de responsabilidad moral, aunque tal vez no llega a desarrollar en su producción literaria la noción de “ética de la responsabilidad” de Max Weber.

Por ejemplo, en *La transformación*, se puede leer que el afamado protagonista “Quería de verdad abrir la puerta, deseaba sinceramente dejarse ver y hablar con el apoderado; estaba deseoso de saber lo que los otros, que tanto deseaban verle, dirían ante su presencia. Si se asustaban, Gregor no tendría ya *responsabilidad* alguna y podría estar tranquilo, pero si lo aceptaban todo con tranquilidad entonces tampoco tenía motivo para excitarse y, de hecho, podría, si se daba prisa, estar a las ocho en la estación”.*

De forma más clara e interesante, parece adelantarse a la idea de responsabilidad global que abarcara la ética del siglo XX: se es responsable de lo que se hace y de lo que no se hace. Con ello, en la *Carta al Padre* puede leerse: “No me era posible, cuando me encontraba con otras personas, transformarme repentinamente; más bien, frente a ellas, mi sentimiento de culpa se agudizaba más todavía, ya que, como dije antes, debía indemnizarlos por el daño que tú les causabas, y del que yo compartía la *responsabilidad*”. Por otro lado, le dice a su padre que “En primer lugar, tu también niegas tener culpa alguna ni *responsabilidad* de tu parte, con lo cual nuestros procedimientos se igualan”.

Probablemente la obra donde se deja ver más clara una idea madura de esta noción nueva de responsabilidad en un sentido moral y un tanto coqueteando con el desarrollo de Weber de la ética de la responsabilidad, sea *El Proceso*. Por ejemplo, una respuesta de la señorita Bürstner a K, tempranamente en el desarrollo del texto es “Discúlpeme, me he asustado tanto por los golpes repentinos, no por las consecuencias que podría traer consigo la presencia del capitán. Después de su grito estaba todo tan silencioso y de repente esos golpes, por eso estoy tan asustada. Yo estaba sentada al lado de la puerta, los golpes se produjeron casi a mi lado. Le agradezco sus proposiciones, pero no las acepto. Puedo asumir la *responsabilidad* por todo lo que ocurre en mi habitación y, además, frente a cualquiera. Me sorprende que no note la ofensa que suponen para mí sus sugerencias, por más que reconozca sus buenas intenciones. Pero ahora márchese, déjeme sola, ahora lo necesito mucho más que antes. Los pocos minutos que usted había pedido se han convertido en media hora o más”. Más aun, cuando K está con el pintor y se sucede en el diálogo esta parte de la conversación: “—¿Es usted inocente? —preguntó. —Sí —dijo K—. La respuesta a esta pregunta le causó alegría, especialmente porque la respondió ante un particular, es decir, sin asumir *responsabilidad* alguna. Nadie hasta ese momento le había preguntado de un modo tan directo. Para disfrutar de esa alegría, añadió: —Soy completamente inocente.”

Aunque no es muy abundante el uso del término por Kafka en su obra restante, en *El Castillo* también se puede plasmar esta idea, por ejemplo: “—Se lo explicaré —dijo la posadera en un tono como si esa aclaración no fuese un último favor sino ya la primera pena que imponía—, estaré

encantada de explicárselo. Ciertamente, yo no pertenezco al castillo, y soy solo una mujer, y solo una posadera, aquí, en una posada de última categoría —bueno, no es de última categoría, pero casi—, y así es posible que no atribuya mucha importancia a mi aclaración, pero durante toda mi vida he mantenido los ojos bien abiertos y he conocido a mucha gente y yo sola he llevado todo el peso de la economía, pues mi esposo es un buen hombre, pero no un posadero, y jamás comprenderá lo que significa asumir la *responsabilidad*. Usted, por ejemplo, debe a su negligencia —en aquella noche yo estaba completamente agotada— que siga en el pueblo, que esté aquí sentado tan cómoda y pacíficamente en la cama.”

En todos estos textos se puede dejar que el entendido de la “responsabilidad” no es ya el inicial de la palabra, sino más bien se trata de una nueva categorización dentro de la vida moral, que no está necesariamente asociada a la responsabilidad jurídica en el sentido de “culpa”... se trata de algo mucho más básico, sin tener porque explicarlo desde la religión o desde el derecho, se trata de la responsabilidad moral.

Epílogo

Dice Ortega y Gasset que un epílogo es lo que se dice cuando se ha terminado de decir lo que había que decir. ¿Qué es lo que se puede decir al terminar de exponer un largo recorrido acerca de la vida de Kafka, su enfermedad y distintas formas de acercamiento a la medicina y a los médicos, junto a comentarios acerca de lo que pudo plasmar en su obra *Un médico rural?* Tal vez el resumen a destacar es que seguramente el texto se trata de la primera visión moderna del médico, y, además, que por las condiciones socioculturales del desarrollo de la obra de Kafka, le imprime un sentido ético peculiar a esta obra: el médico es responsable, en un sentido moral amplio, tanto de lo que hace (en el caso del texto, la visita a un paciente), como de lo que no hace (en el mismo caso del texto, dejar sola a su empleada), y tiene que asumir las consecuencias de ambas situaciones.

Agradecimientos

El autor es becario del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), México. El autor es Premio en Bioética “Manuel Velasco-Suárez 2007” PAHEF-PAHO/WHO, y el único responsable por los puntos de vista expresados, los cuales no necesariamente reflejan la opinión o política de la *Pan American Health and Education Foundation* o de la *Pan American Health Association*. Durante la elaboración del presente trabajo no hubo conflicto de intereses.

Referencias

1. **Wagenbach K.** Franz Kafka: Imágenes de su vida. Galaxia Gutenberg/Círculo de Lectores. 2ª. edición, Barcelona, 1998.

* Las itálicas que resaltan la palabra *responsabilidad* en esta cita, así como en el resto de citas, son del autor de este trabajo, no de Kafka o sus traductores.

2. **Kafka F.** Carta al padre. En: Kafka F. Obras completas. Tomo 4. Edicomunicación. Barcelona, 2003, pp. 1169.
3. **Kafka F.** Diarios. Contemporánea Debolsillo. Barcelona, 2006, p. 206.
4. **González García JM.** Jaulas, máquinas y laberintos (Imágenes de la burocracia en Kafka, Musil y Weber). Revista Observaciones Filosóficas 2000;4 [Consultado el 23 de noviembre de 2007]. Disponible en <http://www.observacionesfilosoficas.net/kafkaylaneurosis.htm>
5. **Mairowitz DZ, Crumb R.** Kafka para principiantes. Era Naciente. Buenos Aires, 1995.
6. **Wasserman M.** Changing minds, saving lives: Franz Kafka as a key industrial reformer. *East Eur Q* 2001;35:473-482.
7. **Kafka F.** Diarios. Op. cit. p. 429.
8. **Kafka F.** Diarios. Op. cit. p. 393.
9. **Kafka F.** Diarios. Op. cit. p. 395.
10. **Glaser FB.** The case of Franz Kafka. *Psychoanal Rev* 1964;51:99-121.
11. **Iglesias MP.** Franz Kafka: un estudio psicoanalítico (tesina de licenciatura). Buenos Aires: Universidad de Belgrano; 2005. Disponible en http://www.ub.edu.ar/investigaciones/tesinas/168_iglesias.pdf
12. **Roubicek J.** Franz Kafka. *Confin Psychiatr* 1975;18:73-94.
13. **Fichter MM.** [Franz Kafka's anorexia nervosa] *Fortschr Neurol Psychiatr* 1988;56:231-238.
14. **Fichter MM.** The anorexia nervosa of Franz Kafka. *Int J Eat Disord* 1987;6:367-377.
15. **Altschuler E.** Kafka's world. *Lancet* 2002;360:1180.
16. **Ekbom T, Ekbom K.** [Diaries and letters indicate that Franz Kafka suffered from Horton headache] *Lakartidningen* 2003;100:1540-1541.
17. **Ekbom T, Ekbom K.** Did Franz Kafka suffer from cluster headache? *Cephalalgia* 2004;24:309-311.
18. **Simpson K.** The sickness unto health: Sickness as a technology of writing in the works of Artaud, Kafka, Woolf, and Nietzsche. *Skandalon* 2005;1:85-101.
19. **Awad García C.** Kafka. Un escritor clásico víctima de tuberculosis. *Rev Colom Neumol* 2005;17:113-115.
20. **Montiel Llorente L.** La cura climática en "La Montaña Mágica", de Thomas Mann. *Balnea* 2006;1:63-78.
21. **Mydlik M, Derzsiova K.** [Franz Kafka in the Tatra Mountains] *Vnitr Lek* 2002;48:60-61.
22. **Mydlik M, Derzsiova K.** The disease of Franz Kafka. *Prague Med Rep* 2005;106:307-313.
23. **Mydlik M, Derzsiova K.** Robert Klopstock and Franz Kafka—the friends from Tatranské Matliare (the High Tatras). *Prague Med Rep* 2007;108:191-195.
24. **Diamant H.** Franz Kafka, Sigmund Freud and Markus Hajek. A connection in life and death. *Wien Klin Wochenschr* 1998;110:542-545.
25. **Brod M.** Kafka. Alianza. Madrid, 1982, p. 204.
26. **Llovet J.** Presentación. En: Franz Kafka. Obras completas I. Novelas. Galaxia Gutenberg/Círculo de lectores. Barcelona, 1999, pp. 9-38.
27. **Real Academia Española.** Diccionario de la Lengua Española. Disponible en <http://www.rae.es>
28. **McLellan NF.** Literature and medicine: Some major works. *Lancet* 1993;348:1014-1016.
29. **Caputo-Mayr ML.** Present Kafka research: An outlook. *J Modern Lit* 1977;6:331-336.
30. **Sokoliansky M.** Andrej Platonov and Franz Kafka: A typological study. *Russian Lit* 2002;51:73-90.
31. **Hopper SR.** Kafka and Kierkegaard: The function of ambiguity. *Am Imago* 1978;35:92-105.
32. **Eilitta L.** Art as religious commitment: Kafka's debt to kierkegaardian ideas and their impact on his late stories. *German Life & Letters* 2000;53:499-510.
33. **Mladek K.** Gotta read Kafka: Nine reasons why Kafka is crucial for the study of law. *Studies in Law Politics and Society* 2003;31:89-117.
34. **Schmill U.** En la colonia penitenciaria. En: Schmill U. La conducta del jabalí. Dos ensayos sobre el poder: Kafka y Shakespeare. Instituto de Investigaciones Jurídicas UNAM. 2a Edición. México, 1993.
35. **West R.** Authority, autonomy, and choice: The role of consent in the moral and political visions of Franz Kafka and Richard Posner. *Harv L Rev* 1985;99:384-428.
36. **Posner RA.** The ethical significance of free choice: A reply to Professor West. *Harv L Rev* 1986;99:1431-1448.
37. **West R.** Submission, choice, and ethics: A rejoinder to judge Posner. *Harv L Rev* 1986;99:1449-1455.
38. **Potter PB.** Ordeal by trial: Judicial references to the nightmare world of Franz Kafka. *Pierce L Rev* 2005;3:195-330.
39. **González García JM.** La máquina burocrática (Afinidades electivas entre Max Weber y Kafka). Visor. Madrid, 1989.
40. **Pigliá R.** Tesis sobre el cuento. En: Pigliá R. Formas breves. Temas. Buenos Aires, 1999, p. 97.
41. **Llovet J.** Presentación. En: Franz Kafka. Obras completas I. Novelas. Op. cit. p. 36.
42. **Adorno T.** Prólogo. En: Kafka F. El castillo. Porrúa. México, 1986, p. XII.
43. **Tomashevski B.** Temática. En: Todorov T. Teoría de la literatura de los formalistas rusos. Siglo XXI. México, 1993, pp. 199-232.
44. **Kundera M.** El arte de la novela. Tusquets. Barcelona, 1994, pp. 93-94.
45. Ídem, pp. 117-121.
46. **Deleuze G, Guattari F.** Kafka. Por una literatura menor. Era. México, 2000.
47. **Kafka F.** Diarios. Op. cit. pp. 255-256.
48. **Bamforth I.** Kafka's uncle: scenes from a world of trust infected by suspicion. *Med Humanit* 2000;26:85-91.
49. **Heller E, Beug J.** Franz Kafka. Escritos sobre el arte de escribir. Talleres de Escritura Creativa Fuentesajá. Madrid, 2003, p. 109.
50. **Heller E, Beug J.** Franz Kafka. Escritos sobre el arte de escribir. Op. cit. pp. 109-110.
51. **Kafka F.** Diarios. Op. cit. p. 505.
52. **Heller E, Beug J.** Franz Kafka. Escritos sobre el arte de escribir. Op. cit. p. 111.
53. **Heller E, Beug J.** Franz Kafka. Escritos sobre el arte de escribir. Op. cit. p. 112.
54. **Heller E, Beug J.** Franz Kafka. Escritos sobre el arte de escribir. Op. cit. pp. 112-113.
55. **Kafka F.** Un médico rural. En: Kafka F. Obras completas III. Narraciones y otros escritos. Galaxia Gutenberg / Círculo de Lectores. Barcelona, 2003, pp. 180-186.
56. **Cohn D.** Kafka's eternal present. Narrative tense in Ein Landarzt and other first-person stories. *Proceedings of the Modern Language Association of America* 1968;83:144-150.
57. **Frye LO.** Reconstructions: Kafka's "Ein Landarzt". *Colloquia Germanica* 1983;16:321-336.
58. **Guth HP.** Symbol and contextual restraint: Kafka's "Country doctor". *Proceedings of the Modern Language Association of America* 1965;80:427-431.
59. **Lawson RH.** Kafka's Der Landarzt. *Monatshefte* 1957;49:265-271.
60. **Lainoff S.** The country doctors of Kafka and Turgenev. *Symposium* 1962;16:134-145.
61. **Struc RS.** The doctor's predicament: A note on Turgenev and Kafka. *The Slavic and East European Journal* 1965;9:174-180.
62. **Cooperman S.** Kafka's "A Country Doctor": Microcosm of symbolism. *University of Kansas City Review* 1957;24:75-80.
63. **Sallinger H.** More light on Kafka's Landarzt. *Monatshefte* 1961;53(3):76-89.
64. **Church M.** Kafka. A country doctor. *Explicator* 1958;16:45.
65. **Stockholder K.** Franz Kafka. A country doctor: the narrator as dreamer. *Am Imago* 1978;35:331-346.
66. **Golomb-Bregman E.** No Rose without thorns: Ambivalence in Kafka's "A country doctor". *Am Imago* 1989;46:77-84.
67. **Woods G.** Historia de la literatura gay. La tradición masculina. Akal. Madrid, 2001.
68. **Weinstein A.** The unruly text and the rule of literature. *Lit Med* 1997;16:1-22.
69. **Marson E, Leopold K.** Kafka, Freud, and "Ein Landarzt". *German Quarterly* 1964;37:146-160.
70. **Leiter LH.** A problem in analysis: Franz Kafka's "A country doctor". *The Journal of Aesthetics and Art Criticism* 1958;16:337-347.
71. **Langendorf U.** Man for himself (individuation as an ideal). Is it necessary to modify CG Jung theory of individuation? *Anal Psychol* 1994;25:262-227.
72. **White WM.** A reexamination of Kafka's "The country doctor" as moral allegory. *Studies in Short Fiction* 1966;3:345-347.
73. **Brancato JJ.** Kafka's "A country doctor": A tale for our time. *Studies in Short Fiction* 1978;15:173-176.
74. **Murdoch JC.** To write prescriptions is easy, but to come to an understanding with people is hard. *NZFP* 2002;29:3-5.
75. **Epstein J.** Historiography, diagnosis and poetics. *Lit Med* 1992;11:23-44.
76. **Harroff S.** The structure of "Ein Landarzt": rethinking mythopoesis in Kafka. *Symposium* 1980;34:42-55.
77. **Tobias R.** A doctor's odyssey: Sickness and health in Kafka's "Ein Landarzt". *Germanic Review* 2000;75:120-131.
78. **Sussman H.** Double medicine: The text that was never a story: A reading of Kafka's "Ein Landarzt". *Modern Language Notes* 1985;100:638-650.
79. **Smyth JV.** Music theory in late Kafka. *Angelaki* 1998;3:169-181.
80. **González García JM.** Traspasando fronteras. En: Cuaderno del Seminario Público 4. Literatura y filosofía en la crisis de los géneros. Fundación Juan March. Madrid, 1999, pp. 69-78.
81. **Jarauta F.** Reflexiones transversales sobre filosofía y literatura. En: Cuaderno del Seminario Público 4. Literatura y filosofía en la crisis de los géneros. Fundación Juan March. Madrid, 1999, pp. 51-63.
82. **Gilman SL.** Franz Kafka. Reaction Books. Oxford, 2005, pp. 30-31.
83. **Wagenbach K.** Franz Kafka: una biografía. En: Kafka F. Obras completas I. Galaxia Gutenberg/Círculo de Lectores. Barcelona, 1999, pp. 49-172.
84. **Bridgewater P.** Kafka and Nietzsche. Bouvier. Bonn, 1974.
85. **Manson A.** A theology of illness: Franz Kafka's "A country doctor" *Lit Med* 2005;24:297-314.
86. **Spiegel M, Charon R.** Editors' Preface: The narrative imperative and the ethics of listening. *Lit Med* 2005;24:vii-xii.
87. **Jones AH.** Literature and medicine: Narrative ethics. *Lancet* 1997;349:1243-1246.
88. **Jones H.** Narrative based medicine: Narrative in medical ethics. *BMJ* 1999;318:253-256.
89. **Carson M.** That's another story: narrative methods and ethical practice. *J Med Ethics* 2001;27:198-202.
90. **Heller E, Beug J.** Franz Kafka. Escritos sobre el arte de escribir. Op. cit. p. 108.
91. **Gracia D.** Fundamentos de bioética. Triacastela. Madrid, 2007, p. 4.
92. **Nietzsche F.** La genealogía de la moral. Alianza Editorial. Madrid, 2006, pp. 77-79.
93. **Weber M.** El político y el científico. Alianza Editorial. Madrid, 2007, pp. 164-178.