

F U N D A D A E N 1 8 6 4

Gaceta Médica de México



Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 149 - N.º 3

Mayo - Junio 2013

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

GACETA

En este número:

Salud sexual y reproductiva
de los adolescentes en México:
evidencias y propuestas

Activación progresiva de áreas
cerebrales inducida por la ingestión
diaria de una golosina dulce

Humanismo y medicina

Consideraciones perioperatorias
en pacientes con enfermedad
de Parkinson: implicaciones
farmacológicas



PERMANYER MÉXICO
www.permayer.com



Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 149 - N.º 3

| Mayo - Junio 2013

| ISSN: 0016-3813

| www.anmm.org.mx

Incluida en/Indexed in: Index Medicus de la NLM, EUA; Medline de Medlars NLM, EUA; Biologica Abstracts, EUA; IMLA, Bireme-OPS, Brasil; Lilacs, Bireme-OPS, Brasil; Excerpta Medica, Excerpta Medica Foundation, Holanda; Artemisa, Cenids-SSA, México; Periódica, CICH-UNAM, México; Bibliomexsalud, CICH-IMSS-UNAM, México; Journal Citation Reports (JCR), EUA

EDITOR / EDITOR IN CHIEF

Alberto Lifshitz

COEDITORS / ASSOCIATE EDITORS

José Halabe
Manuel Ramiro H.

EDITORES EMÉRITOS / HONORARY EDITORS

Luis Benítez Bribiesca
Silvestre Frenk

ASISTENTE EDITORIAL / EDITORIAL ASSISTANT

Ma. Carmen Porragas de la C.

CONSEJO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Emilio García Procel
Pablo A. Kuri Morales

Juan Pedro Laclette
Alejandro Mohar Betancourt
José Narro Robles

Manuel H. Ruiz de Chávez
Julio Sotelo

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Juan Miguel Abdo Francis	Luis Felipe Abreu	Israel Lerman	Martín Rosas Peralta
Sara Gloria Aguilar Navarro	Luis Alberto Fernández Carrocera	Luis Llorente Peters	Guillermo Ruiz Argüelles
Carlos A. Aguilar Salinas	Francis Gabbai Laval	Mardia López Alarcón	Fabio Salamanca Gómez
María del Carmen Amigo	Fernando Gabilondo Navarro	Juan Carlos López Alvarenga	Melchor Sánchez Mendiola
Lourdes Arellanes	Gerardo Gamba Ayala	Lizbeth López Carrillo	Raúl Sansores Martínez
Oscar Arrieta Rodríguez	Jaime García Chávez	Malaquías López Cervantes	Patricio Santillán Doherty
José Alberto Ávila Funes	Ignacio García de la Torre	Xavier López Karpovitch	Raffaella Schiavon
Fernando Barinagarrementeria Aldatz	Emilio García Procel	Yolanda López Vidal	Moisés Selman
Verónica Barois Boullard	Raquel Gerson Cwilich	Alejandro Macías Hernández	José Sifuentes Osornio
Hugo Barrera Saldaña	Diana Gómez Martín	Abraham Majluf Cruz	Xavier Soberón
Gerardo Barroso Villa	Roberto González Amaro	Manlio Fabio Márquez Murillo	Antonio Soda Merhi
Carlos Beyer Flores	Clara Gorodezky	Jaime Mas Oliva	Julio Sotelo
Paulina Bezauri	Alicia Graef Sánchez	Héctor Mayani	Miguel Stoopen
Rubén Burgos Vargas	Enrique Graue Wiechers	Jorge Meléndez Zajgla	Lizbeth Tejero
Carlos Campillo Serrano	Rosalinda Guevara	Nahúm Méndez Sánchez	Armando Tovar Palacio
Alessandra Carnevale Cantoni	Guerardo Guinto Balanzar	Moisés Mercado Atri	Misael Uribe
Sebastián Carranza Lira	Luis Miguel Gutiérrez Robledo	Miguel Ángel Mercado	Fermín Valenzuela
Raúl Carrillo Esper	Ali Halhali Baghdad	Alejandro Mohar Betancourt	Mario Humberto Vargas Becerra
Edmundo Chávez Cosío	Mauricio Hernández Ávila	Osvaldo M. Mutchinick B.	Florencia Vargas Vorácková†
Teresa Corona Vázquez	Miguel Herrera Hernández	Humberto Nicolini	Juan Carlos Vázquez
Ricardo Correa Rotter	Marcia Hiriart Urdanivia	Carlos Ortiz Hidalgo	Eduardo Vázquez-Vela Sánchez
Juan Ramón de la Fuente	José Clemente Ibarra Ponce de León	Mario Peláez	Leopoldo Vega Franco
Camilo de la Fuente Sandoval	Fiacro Jiménez Ponce	Carlos Pineda Villaseñor	Ma. Elisa Vega Memije
José Guillermo Domínguez Cherit	Helgi Helene Jung Cook	Samuel Ponce de León	Juan Verdejo
Judith Domínguez Cherit	Susana Koffman	José Luis Ramírez Arias	Cynthia Villarreal
Alfonso Dueñas González	Eduardo Lazcano Ponce	Ana Cecilia Rodríguez de Romo	Leonardo Viniegra Velázquez
M.ª Teresa Facha García	Ana Elena Lemus	Martha Eugenia Rodríguez Pérez	Niels Wachter Rodarte
			Enrique Wolpert Barraza

EDITORES DE SECCIÓN / SECTION EDITORS

Salud y Derecho

José Ramón Cossío Díaz
Lorena Goslinga Remírez
Rodrigo Montes de Oca Arbolea

Biología Molecular y Medicina

Fabio Salamanca Gómez

Ejercicios Clínico-Patológicos

Jesús Aguirre-García
Manuel de la Llata-Romero
Juan Urrusti-Sanz

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C. / NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE OF MEXICO
MESA DIRECTIVA 2013-2014 / BOARD OF DIRECTORS 2013-2014

PRESIDENTE / PRESIDENT

Enrique Ruelas Barajas

VICEPRESIDENTE / VICE-PRESIDENT

Enrique Graue Wiechers

SECRETARIO GENERAL / GENERAL SECRETARY

Javier Mancilla Ramírez

TESORERO / TREASURER

Germán Fajardo Dolci

SECRETARIO ADJUNTO / ASSISTANT SECRETARY

Elsa Sartí

Gaceta Médica de México, órgano oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C., es uno de los medios de difusión científica de la Corporación. Todo el material científico publicado en Gaceta queda protegido por derechos de autor. Gaceta Médica de México no es responsable de la información y opiniones de los autores. Toda correspondencia deberá ser dirigida al Editor, Dr. Alberto Lifshitz, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque «B», Avenida Cuauhtémoc N.º 330, México, D.F., C.P. 06725, México.

Precio de suscripción (6 números) \$ 450.00; US \$ 100.00 extranjeros particulares; US \$ 150.00 instituciones extranjeras. Estudiantes con credencial escolar actualizada, 50% de descuento. Las remesas deberán hacerse a nombre de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C. y enviadas a la Oficina Editorial. Toda correspondencia con asuntos editoriales deberá ser dirigida a la Oficina Editorial. Certificado de Licitud de Título N.º 864; Certificado de Licitud de Contenido N.º 509, expedidos por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas. Tiraje de 2,000 ejemplares. Publicación autorizada como correspondencia de 2.ª clase por la Dirección General de Correos, con fecha de 6 de febrero de 1981. Registro DGC 0010181. Características 228421122. Tel. 5578 2044, Fax. 5578 4271.

© 2013 GACETA MÉDICA DE MÉXICO
© 2013 de la presente edición P. Permanyer

Publicación bimestral elaborada por la Oficina Editorial de Gaceta Médica de México.

Gaceta Médica de México is the official journal of the Academia Nacional de Medicina de México, A.C. (National Academy of Medicine of Mexico). The scientific material published in Gaceta is protected by copyright. Gaceta Médica de México does not hold itself responsibility for any statements made by its contributors. Mail should be sent to the Editor, Dr. Alberto Lifshitz, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque «B», Avenida Cuauhtémoc No. 330, México, D.F., C.P. 06725, México.

Yearly subscriptions (six numbers): Mex. Cy. \$450.00; foreign subscribers U.S. Cy. \$ 100.00; foreign institutions U.S. Cy. \$ 150.00. Subscription fees (checks only) should be payable to Academia Nacional de Medicina A.C. and sent to the Editorial Office. Degree Legality Certification Number 864 Certification Legality Contents Number 509. Issued by the Evaluating Commission of Publications and Illustrated Journals. Edition of 2,000 copies. Authorized as a second class mail by the Dirección General de Correos (General Post Office) in February 6, 1981. Register DGC 00101, Characteristics 228421122. Tel. 5578 2044, Fax 5578 4271.

© 2013 GACETA MÉDICA DE MÉXICO
© 2013 current edition P. Permanyer

Bimonthly publication edited by the editorial office of Gaceta Médica de México.



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

© 2013 P. Permanyer



www.permanyer.com

Temístocles, 315
Col. Polanco
Del. Miguel Hidalgo
11560 México, D.F.
Tel.: (044) 55 2728 5183

Edición impresa en México
mexico@permanyer.com

Mallorca, 310
08037 Barcelona, Cataluña
España
Tel.: +34 93 207 59 20
Fax: +34 93 457 66 42



ISSN: 0016-3813

Ref.: 1146AX133



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.



Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 149 - N.º 3

| Mayo - Junio 2013

| ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Contenido

Editorial

Editorial

249

Artículos Originales

Efecto del programa de educación maternal sobre la duración de la hospitalización del recién nacido y la madre tras el parto

250

Juan Miguel Martínez Galiano y Miguel Delgado Rodríguez

Comparación del conocimiento de la enfermedad tromboembólica venosa entre residentes y graduados en medicina interna

254

Abraham Majluf-Cruz, Demetria Aragón-García, Guadalupe Castro Martínez, Gabriela Liceaga-Cravioto, Martín Alberto Herrera Cornejo, Ernesto Alcántar-Luna, Karim Majluf-Cruz, Francisco Espinosa-Larrañaga y Jaime García-Chávez

Dosis baja de ácido transretinoico en adultos con leucemia promielocítica aguda

265

Gustavo Ramos-Blas, Xavier López-Karpovitch, Erick Crespo-Solis y Álvaro Aguayo

Activación progresiva de áreas cerebrales inducida por la ingestión diaria de una golosina dulce

272

Aurea Susana Blancas Velázquez y Carolina Escobar Briones

Programa estatal de tamizaje de la retinopatía de la prematuridad en el estado de Michoacán

280

Norma Citlali Lara-Molina, Marco Antonio Ramírez-Ortiz, Sergio Ríos-Medina, Karol Joana Méndez-Ochoa y María Teresa Tinoco-Zamudio

Los márgenes quirúrgicos positivos disminuyen la supervivencia cáncer específica de los pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical: experiencia en un centro de tercer nivel en México

286

Ricardo Arceo-Olaiz, Jazmín de Anda-González, Shaddai Urbina-Ramírez, Mariano Sotomayor de Zavaleta, Ricardo Castillejos-Molina, Fernando Gabillondo-Navarro, Guillermo Feria-Bernal y Francisco Rodríguez-Covarrubias

Evaluación *in vitro* de la protección uva de los bloqueadores solares para prescripción en México

292

Juan Pablo Castanedo Cázares, Bertha Torres Álvarez, Guillermo Valdés González y Adriana Ehnis Pérez

Artículos de Revisión

Salud sexual y reproductiva de los adolescentes en México: evidencias y propuestas

299

Lourdes Campero Cuenca, Erika E. Atienzo, Leticia Suárez López, Bernardo Hernández Prado y Aremis Villalobos Hernández

Hemofilia

308

Jaime García-Chávez y Abraham Majluf-Cruz

Diabetes mellitus tipo 2 y cáncer colorrectal: posibles mecanismos moleculares asociados

322

Clara Ibet Juárez-Vázquez y Mónica Alejandra Rosales-Reynoso

Los sexoesteroides y la diferenciación sexual cerebral: ¿la contaminación de xenoestrógenos modificaría la estructura social humana?

325

Limei Zhang, Vivian Neme-Bechara, Alfonso Escobar y Claudine Irlés

Consideraciones perioperatorias en pacientes con enfermedad de Parkinson: implicaciones farmacológicas

334

Paulina González-Latapi, Amin Cervantes-Arriaga y Mayela Rodríguez-Violante

Caso Clínico

Penfigoide ampollosa: casuística de 32 años

344

Martha Patricia Solís-Arias, Georgina Rodríguez-Gutiérrez, Alma Angélica Rodríguez-Carreón, Elisa Vega-Memije y Luciano Domínguez-Soto

Artículo Especial

Humanismo y medicina

349

Ruy Pérez Tamayo

Imágenes de Medicina

El signo de «manos de mecánico». Su significado clínico

354

Raúl Carrillo Esper, Dulce María Carrillo Córdova y Carlos Alberto Carrillo Córdova

Salud y Derecho

Reflexiones constitucionales sobre el Consejo de Salubridad General

356

José Ramón Cossío Díaz, Lorena Goslinga Remírez, Raúl Manuel Mejía Garza y Rodrigo Montes de Oca Arboleya

Biología Molecular y Medicina

Diagnóstico molecular de la enfermedad de Chagas

363

Ignacio Martínez, Alejandra Cervantes-Landín y Bertha Espinoza

Historia y Filosofía de la Medicina

Eugenésia y eutanasia: la vida indigna de ser vivida

366

Luis H. Gutiérrez-González

La segunda expedición de Balmis, revolución y vacuna

377

José Tuells y José Luis Duro Torrijos

Carta al Editor

Dificultades del proceso de negociación de la Convención para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (y un llamado a su adhesión)

385

Rubén Lisker Y. y Ricardo Tapia I.



Gaceta Médica de México

Official journal of the National Academy of Medicine of Mexico, A.C.

Volume 149 - No. 3

| May - June 2013

| ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Content

Editorial

Editorial

Alberto Lifshitz

249

Original Articles

Effect of maternal education program on duration of hospitalization of the newborn and the mother after delivery 250

Juan Miguel Martínez Galiano and Miguel Delgado Rodríguez

Awareness about venous thromboembolic disease among residents and graduates in internal medicine 254

Abraham Majluf-Cruz, Demetria Aragón-García, Guadalupe Castro Martínez, Gabriela Liceaga-Cravioto, Martín Alberto Herrera Cornejo, Ernesto Alcántar-Luna, Karim Majluf-Cruz, Francisco Espinosa-Larrañaga and Jaime García-Chávez

Low-dose all- retinoic acid in adults with acute promyelocytic leukemia 265

Gustavo Ramos-Blas, Xavier López-Karpovitch, Erick Crespo-Solis and Álvaro Aguayo

Progressive activation of brain areas induced by daily ingestion of a sweet snack 272

Áurea Susana Blancas Velázquez and Carolina Escobar Briones

Screening program in Michoacán State for Retinopathy of prematurity 280

Norma Citlali Lara-Molina, Marco Antonio Ramírez-Ortiz, Sergio Ríos-Medina, Karol Joana Méndez-Ochoa and María Teresa Tinoco-Zamudio

Positive surgical margins decrease cancer-specific survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy 286

Ricardo Arceo-Olaiz, Jazmin de Anda-González, Shaddai Urbina-Ramírez, Mariano Sotomayor de Zavaleta, Ricardo Castillejos-Molina, Fernando Gabilondo-Navarro, Guillermo Fera-Bernal and Francisco Rodríguez-Covarrubias

In vitro assessment of UVA protection by sunscreens for prescription in Mexico 292

Juan Pablo Castanedo Cázares, Bertha Torres Álvarez, Guillermo Valdés González and Adriana Ehnis Pérez

Opinion Article

Sexual and reproductive health among adolescents in Mexico: evidence and proposals 299

Lourdes Campero Cuenca, Erika E. Atienzo, Leticia Suárez López, Bernardo Hernández Prado and Aremis Villalobos Hernández

Hemophilia 308

Jaime García-Chávez and Abraham Majluf-Cruz

Type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer: possible molecular mechanisms associated 322

Clara Ibet Juárez-Vázquez and Mónica Alejandra Rosales-Reynoso

Are xenoestrogens already impacting our human social structure? 325

Limei Zhang, Vivian Neme-Bechara, Alfonso Escobar and Claudine Irls

Perioperative considerations in Parkinson's disease: pharmacologic implications 334

*Paulina González-Latapi, Amin Cervantes-Arriaga and Mayela Rodríguez-Violante**

Clínical Case

Epidemiology of bullous pemphigoid in 32 years 344

Martha Patricia Solís-Arias, Georgina Rodríguez-Gutiérrez, Alma Angélica Rodríguez-Carreón, Elisa Vega-Memije and Luciano Domínguez-Soto

Special Article

Humanism and Medicine

Ruy Pérez Tamayo

349

Medicinal Images

"The mechanic's hands" sign: It's clinical implication

Raúl Carrillo Esper, Dulce María Carrillo Córdoba and Carlos Alberto Carrillo Córdoba

354

Health and Law

Constitutional thoughts on the Mexican General Health Council

José Ramón Cossío Díaz, Lorena Goslinga Remírez, Raúl Manuel Mejía Garza and Rodrigo Montes de Oca Arboleya

356

Molecular Biology and Medicine

Molecular diagnosis of Chagas disease

Ignacio Martínez, Alejandra Cervantes-Landín and Bertha Espinoza

363

History and Philosophy of Medicine

Eugenics and euthanasia: the life unworthy of life

Luis H. Gutiérrez-González

366

The second expedition of Balmis: revolution and vaccine

José Tuells and José Luis Duro Torrijos

377

Letter to the Editor

Difficulties of the negotiation process of the Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the application of biology and medicine (and a call for its adhesion)

Rubén Lisker Y. and Ricardo Tapia I.

385

Editorial

Alberto Lifshitz^{1,*}, José Halabe² y Manuel Ramiro H.²

¹Editor; ²Editor asociado

Asumiendo su condición de órgano consultivo del Gobierno Federal, la Academia Nacional de Medicina ha abordado metódicamente varios de los problemas de salud para ofrecer puntos de vista colegiados que sirvan a las autoridades de salud para instrumentar o modificar las políticas públicas sobre distintos temas. Estas opiniones se han expresado en textos, perfectamente documentados, que han recibido el nombre de «documentos de posición» y que están destinados a convertirse en referentes tanto para propósitos académicos como, sobre todo, para propósitos prácticos, de instrumentación de políticas. Los que ya han sido difundidos se refieren al envejecimiento¹, la obesidad² y la diabetes³, tres condiciones verdaderamente torales para la salud nacional. Estos tres marcan una línea de trabajo que permitirá que la opinión de la Academia tenga influencia en los programas y políticas que se decidan apoyar y, en todo caso, estén a disposición de la autoridad para ello.

El reto del envejecimiento de la población apenas se empieza a abordar con un rezago de muchos años. En la confianza de que las familias seguirían la tradición de hacerse cargo de sus viejos, y de que los viejos enfermos serían atendidos como cualquier otro enfermo, los adultos mayores han sido regularmente excluidos de la vida social. Hoy hacemos conciencia de su incuestionable valor, sus peculiaridades funcionales, su particular forma de enfermar, la especial visión que requiere

su atención y sus variadas necesidades. Las políticas públicas sobre envejecimiento apenas empiezan a formularse y los recursos no se han previsto del todo.

Diabetes y obesidad conforman una unidad («diabesidad») que verdaderamente corresponde a un tema de seguridad nacional. No va a haber recursos que permitan contender con el problema si no se cambian las tendencias, y aunque se empiezan a percibir algunos logros, estamos muy lejos de alcanzar un nivel crítico que permita ser optimistas. El asunto es verdaderamente complejo e involucra a la sociedad en su conjunto, con responsabilidades en todos los sectores y, por supuesto, rebasa las posibilidades del sector salud.

Los temas están abiertos a debate, a profundización, a aportaciones tanto de los académicos como de los profesionales de la salud y a opiniones del público. Están a la consideración de las autoridades sanitarias las propuestas de la Academia, que han sido muy bien vistas y reconocidas por ellas. Los caminos para participar son las vías habituales de comunicación (telefónica, electrónica, personal), pero también ofrecemos la Gaceta Médica de México para recibir puntos de vista que complementen lo que los expertos han aportado. Abrimos los espacios de nuestra publicación para opiniones sobre los temas de posición de modo que se escuche verdaderamente la voz de la Academia.

Correspondencia:

*Alberto Lifshitz

Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Bloque B, Avda. Cuauhtémoc, 330

Col. Doctores, C.P. 06725, México, D.F.

E-mail: alifshitzg@yahoo.com

1. Envejecimiento y salud: investigación para un plan de acción.
2. Obesidad en México. Recomendaciones para una política de estado.
3. Recomendaciones de la Academia Nacional de Medicina sobre la creación de una política de estado para mitigar el impacto de la diabetes en México.

Efecto del programa de educación maternal sobre la duración de la hospitalización del recién nacido y la madre tras el parto

Juan Miguel Martínez Galiano^{1*} y Miguel Delgado Rodríguez²

¹Servicio Andaluz de Salud, Universidad de Jaén, Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) España; ²Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Jaén, CIBERESP, España

Resumen

Objetivos: Determinar la asociación de la educación maternal (EM) y el ingreso del recién nacido (RN), y la duración del ingreso de este y la madre tras el parto en el hospital. **Método:** Estudio multicéntrico y observacional llevado a cabo en cuatro hospitales de Andalucía desde enero de 2011 a enero de 2012. La población de estudio fueron mujeres primíparas que dieron a luz en alguno de estos centros. Se estudiaron diferentes variables sociodemográficas y del uso de los servicios sanitarios. Los datos se recogieron a través de una entrevista y la historia clínica. **Resultados:** Participaron 520 mujeres primíparas. No se detectó asociación entre la realización de la EM y el número de días que la mujer permanece ingresada tras el parto ($p = 0.691$), ni en los días de hospitalización del RN ($p = 0.305$). Tampoco se identificó asociación con la necesidad de ingreso del RN en la Unidad Neonatal (odds ratio [OR]: 0.78; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.47-1.32) o en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (OR: 0.38; IC 95%: 0.09-1.52). **Conclusiones:** La EM no parece tener influencia sobre la duración de la estancia hospitalaria de la madre y del RN tras el parto.

PALABRAS CLAVE: Educación maternal. Embarazo. Uso de los servicios sanitarios. Duración de la hospitalización.

Abstract

Objectives: To determine the association of maternal education (ME) and the admission of the newborn (NB) and the duration of admission of the NB and the mother after delivery in the hospital. **Methods:** A multicenter observational study conducted in four hospitals in Andalusia from January 2011 to January 2012. The study population consisted of primiparous women who gave birth in one of these facilities. Sociodemographic variables were studied as was the use of health services. The data were collected through interviews and reviews of medical history. **Results:** A total of 520 primiparous women were included. No association was found between the performance of ME and the number of days that the woman remains hospitalized after birth ($p = 0.691$), or in the RN hospital days ($p = 0.305$). Neither was associated with the need for admission to the neonatal unit RN (OR: 0.78; 95% CI: 0.47-1.32) or ICU (OR: 0.38; 95% CI: 0.09-1.52). **Conclusions:** The ME does not appear to have an influence on the duration of hospital stay of the mother and the newborn after delivery.

KEY WORDS: Prenatal care. Pregnancy. Use of health services. Duration of hospitalization.

Correspondencia:

*Juan Miguel Martínez Galiano
Servicio Andaluz de Salud
Universidad de Jaén
Campus Las Lagunillas, s/n
C.P. 23071, Jaén, España
E-mail: juanmiguelmartinezg@hotmail.com

Esta investigación ha sido subvencionada por el Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (PI11/01388)

Fecha de recepción en versión modificada: 08-02-2013

Fecha de aceptación: 12-02-2013

Introducción

Desde la «Declaración de Alma-Ata» se establece que la mejora del estado de salud de la población se determina por la prevención y promoción, y una utilización más racional de los avances tecnológicos. Para ello, es esencial la educación para la salud¹. Un campo muy específico se desarrolla en el ámbito de la atención perinatal, la EM. En la actualidad, tal y como se puede comprobar *in situ* en los centros sanitarios de nuestro entorno, el modelo más implementado de EM es desarrollado a través de sesiones a nivel grupal en el tercer trimestre del embarazo².

La EM ha sido objeto de numerosos estudios, con resultados que demuestran su beneficio en relación con el proceso de embarazo, parto y puerperio³. Estos beneficios repercuten tanto a nivel de la madre como del RN^{4,5}. También se tiene conocimiento de la influencia que tiene la EM sobre la utilización de forma más eficiente por las usuarias de los sistemas sanitarios y el aumento de la satisfacción de las mujeres^{6,7}, aunque no todos los estudios coinciden en esos beneficios⁸⁻¹¹. Además, la EM, a pesar de ser un servicio universal, gratuito y accesible², no es utilizado ni por la mitad de las mujeres a las que va destinada^{12,13}.

La optimización de los recursos es uno de los grandes objetivos de la administración sanitaria. En 2010, el 11.79% de todos los ingresos hospitalarios que se produjeron tuvieron como motivo el parto¹⁴. A lo largo de la historia, se ha producido la disminución de los tiempos de hospitalización por el parto; ha habido momentos en los que la estancia hospitalaria llegó a durar 14 días después del parto. Hay pocos estudios en España sobre la influencia de la EM en la utilización del sistema sanitario y están obsoletos⁶ después del cambio que se ha producido en el modelo de la atención perinatal, tanto más cuando una elevada proporción de mujeres no realizan la EM^{12,13}. El objetivo del presente trabajo es determinar la asociación de la EM y el ingreso del RN en la UCI o en la Unidad Neonatal, y la duración del ingreso en el centro hospitalario de este y de la madre tras el parto.

Material y método

Se ha realizado un estudio multicéntrico y observacional entre enero de 2011 y enero de 2012 en las áreas sanitarias de la provincia de Jaén (Complejo Hospitalario Universitario de Jaén y Hospital San Juan de la Cruz de Úbeda), el Hospital de Poniente en El

Ejido (Almería) y el Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada), todos ellos situados en el sur de España. La población de referencia fueron las mujeres que dieron a luz en algunos de estos centros y que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: primípara, gestación única y mayor de 18 años. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de los centros respectivos y se pidió consentimiento informado. Se fijó como criterio de exclusión la barrera idiomática.

El tamaño de muestra se basó en las siguientes asunciones. La proporción de mujeres que asisten a la EM es de un tercio, aproximadamente, según se ha referenciado^{12,13}. El efecto principal del estudio fue la reducción en la cifra de cesárea. Basándonos en el porcentaje medio de los últimos años de mujeres que han dado a luz por cesárea en los hospitales de estudio, que se sitúa alrededor del 20% (similar a la media de España [22.2%]¹⁵, y en un estudio realizado en España¹⁶, en el cual la frecuencia de cesárea entre las mujeres que acudían a la EM estaba alrededor del 10%, (tasa recomendada por la Organización Mundial de la Salud [OMS])¹⁷, con una potencia del 80% y error alfa del 5%, se requerían 507 mujeres. Por posibles pérdidas, la muestra se amplió a 520. Las mujeres se seleccionaron de forma consecutiva.

Se recogió información sobre la realización de EM, datos sociodemográficos (edad, sexo, estado civil, nacionalidad, nivel de ingresos, nivel máximo de estudios alcanzados, tipo de contrato, sector en el que trabaja, raza y nacionalidad), variables para describir la presencia de enfermedad durante el embarazo, embarazo buscado, nivel de atención sanitaria donde se había llevado el control del embarazo, número de días que permaneció la mujer ingresada después del parto, ingreso del RN en la Unidad Neonatal o en la UCI y duración de la estancia hospitalaria del RN. Los datos se recogieron a través de una entrevista realizada con la mujer y validados con la historia clínica y cartilla maternal.

En el análisis de datos, para variables dicotómicas se estimó la OR y su IC del 95%. En el análisis multivariable se aplicó la regresión logística, reteniendo como confundidores las variables que alteraron el coeficiente de la exposición principal en más del 10%; como posibles confundidores, *a priori* se consideraron las características sociodemográficas de la mujer y la presencia de enfermedad durante el embarazo. Cuando la variable resultado fue continua (p. ej., número de días que permanece ingresada tras el parto), se utilizó la comparación de medias, y en el análisis multivariable se empleó el análisis de la covarianza, ajustando por

Tabla 1. Asociación entre la EM y la necesidad de ingreso del RN en la Unidad Neonatal o UCI

Variable	Total (n)	EM		Análisis crudo	Análisis multivariable
		No, n (%)	Sí, n (%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Ingreso del RN en la Unidad Neonatal					
No	435	135 (81.33)	300 (83.65)	1 (referencia)	1 (referencia)*
Sí	85	31 (18.67)	54 (15.25)	0.78 (0.47-1.32)	0.79 (0.44-1.41)
Ingreso del RN en la UCI					
No	509	160 (96.39)	349 (98.59)	1 (referencia)	1 (referencia)*
Sí	11	6 (3.61)	5 (1.41)	0.38 (0.09-1.52)	0.41 (0.11-1.49)

*Ajustado por pequeño para su edad gestacional, bajo peso al nacimiento, enfermedad materna durante el embarazo, parto por cesárea y puntuación de Apgar a los 5 min de vida.

las mismas variables mencionadas. Dado que la estancia hospitalaria no sigue una distribución normal, se utilizó una transformación logarítmica.

Resultados

Participaron en el estudio 520 mujeres, de las cuales 357 (68.65%) habían acudido al programa de EM. La mayoría de ellas eran de raza caucásica y nacionalidad española, con una media de edad de 29.9 ± 5.3 años. Estaban casadas el 64.7% de los casos. El 31.73% de estas mujeres poseía estudios universitarios, y el 25.24% trabajaba en los servicios públicos, el 39.34% tenía un contrato indefinido por cuenta ajena y para el 46.94% la media de ingresos en el hogar se situaba entre los 1,000-1,999 €/mes. En el 87.50% de las mujeres no había antecedentes personales de enfermedad. El 90% de estas mujeres había buscado este embarazo.

En la tabla 1 se puede observar que 96 (18.46%) RN fueron ingresados en la Unidad Neonatal o en la UCI: en la primera ingresaron 85 (16.35%) y en la UCI 11 (2.11%).

Del total de niños ingresados en la Unidad Neonatal, 54 (15.25%) de ellos sus madres habían realizado el programa de EM frente a los 31 (18.67%) cuya madre no había realizado la EM (OR: 0.78; IC 95%: 0.47-1.32). Al ajustar por RN pequeño para su edad gestacional, bajo peso al nacimiento, enfermedad materna durante el embarazo, parto por cesárea y puntuación de Apgar a los 5 min de vida, no se apreciaron cambios significativos (OR: 0.79; IC 95%: 0.44-1.41). En la UCI ingresaron 5 (1.41%) niños cuyas madres habían acudido a las clases de EM frente a los 6 (3.61%) niños cuyas madres no habían asistido (OR: 0.38; IC 95%: 0.09-1.52). Al ajustar por RN pequeño para su edad gestacional, bajo peso al nacimiento, enfermedad materna durante el embarazo, parto por cesárea y puntuación de Apgar a los 5 min de vida, se apreció un aumento de la OR (OR: 0.41; IC 95%: 0.11-1.49), pero siguió sin ser significativo.

En la tabla 2 se puede ver la falta de asociación entre la EM y los días que permanece ingresada la madre tras el parto ($p = 0.691$) y los días de hospitalización del RN ($p = 0.305$).

Tabla 2. Asociación entre la realización de EM y el número de días que permanecen ingresados tras el parto la madre y el RN

Variable	Análisis crudo			Análisis multivariable*		
	EM			EM		
	Sí. Media (IC 95%)	No. Media (IC 95%)	p	Sí. Media (IC 95%)	No. Media (IC 95%)	p
Días de ingreso de la mujer posparto	2.37 (2.25-2.49)	2.33 (2.15-2.50)	0.691	2.39 (2.31-2.47)	2.30 (2.18-2.42)	0.231
Días que permanece ingresado el RN	2.51 (2.33-2.68)	2.69 (2.35-3.02)	0.305	2.54 (2.37-2.71)	2.64 (2.40-2.89)	0.491

*Ajustada por parto por cesárea, ingreso del RN en la Unidad Neonatal, presencia de enfermedad en el embarazo y complicaciones en el posparto.

Discusión

La EM, tal y como se desprende de nuestros resultados, tiene una influencia nula sobre el alta temprana de la madre tras el parto, entendiendo como tal el alta hospitalaria como máximo a las 24 h de haberse producido el parto, en concordancia con el estudio de Handfield, et al., que comprobaron que la realización de EM por parte de las madres tenía un efecto mínimo sobre un alta temprana de la mujer a las 24 h del parto¹⁸. Actualmente, en nuestro sistema está protocolizado el alta a las 48 h del parto para los partos vía vaginal y a las 96 h tras una cesárea, siempre y cuando no se presente alguna complicación. La EM puede ser una herramienta para formar a la mujer en los cuidados puerperales, signos y síntomas de alarma en el puerperio, etc., y así poder implementar una política de alta temprana tras el parto. Además, esta alta temprana, cuando va acompañada de una política de visitas domiciliaria por parte de la matrona, se ha visto que no tiene influencia sobre la prevalencia de depresiones posparto o la disminución de la tasa de lactancia materna¹⁹.

Según los resultados del estudio, tampoco se puede considerar que la EM tenga repercusión sobre el ingreso del RN en la Unidad Neonatal o UCI, así como en los días que este permanece ingresado en el centro hospitalario, resultados que van en sentido contrario a los que encontraron Consonni, et al.⁵.

Nunca se pueden descartar ciertos problemas de sesgo anamnésico en una encuesta, en la medida en que la mujer conoce ya el resultado del producto del embarazo, y este podría influir en las contestaciones que dé, pero aquí es poco probable que tenga alguna repercusión. Tampoco se puede descartar completamente el sesgo de confusión, limitación inherente a la mayoría de los estudios observacionales, pero que se ha tratado de controlar en el análisis multivariable.

Sería interesante plantear futuras líneas de investigación que ayuden a profundizar más en el tema y llegar a una mayor y mejor comprensión del mismo.

En conclusión, La EM no parece tener influencia sobre la duración de la estancia hospitalaria de la madre y del RN tras el parto.

Agradecimientos

A todas las mujeres que han participado de manera voluntaria y desinteresada en el estudio, y al personal que ha colaborado en la recogida de datos.

Bibliografía

1. Martín Zurro A. Atención primaria de salud. En: Cano Pérez JF, Martín Zurro A. Compendio de Atención Primaria. Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica. 3.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 3-10.
2. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Proceso Asistencial Integrado Embarazo, Parto y Puerperio. 2.ª ed. Sevilla: Consejería de Salud; 2005.
3. Gagnon AJ, Sandall J. Educación prenatal grupal o individual para el parto, la maternidad/paternidad o ambos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
4. Spinelli A, Baglio G, Donati S, Grandolfo ME, Osborn J. Do antenatal classes benefit the mother and her baby? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;13(2):94-101.
5. Consonni EB, Calderon IM, Consonni M, De Conti MH, Prevedel TT, Rudge MV. A multidisciplinary program of preparation for childbirth and motherhood: maternal anxiety and perinatal outcomes. *Reprod Health*. 2010;7:28.
6. Albizu L, Goñi J, Mejías A. Antenatal education and recognition of the onset of labour. *An Sist Sanit Navar*. 2000;23(2):337-42.
7. Maderuelo JA, Haro AM, Pérez F, Cercas LJ, Valentín AB, Morán E. Satisfacción de las mujeres con el seguimiento del embarazo: Diferencias entre los dispositivos asistenciales. *Gac Sanit*. 2006;20(1):31-9.
8. Lumley J, Brown S. Attenders and nonattenders at childbirth education classes in Australia: how do they and their births differ? *Birth*. 1993;20(3):123-30.
9. Artieta-Pinedo I, Paz-Pascual C, Grandes G, et al. The benefits of antenatal education for the childbirth process in Spain. *Nurs Res*. 2010; 59(3):194-202.
10. De la Pisa Latorre L, Idígoras Hurtado J, Ruiz Plaza JM. Influencia de la educación maternal en la incidencia de lesiones del suelo pélvico. Estudio en el Área Sanitaria del Hospital Virgen del Rocío. *Metas de enfermería*. 1999;19:37-42.
11. Lauzon L, Hodnett E. Antenatal education for self-diagnosis of the onset of active labour at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000935.
12. Márquez García A, Pozo Muñoz F, Sierra Ruiz M, Sierra Huerta R, Aguado Taberné C, Jaramillo Martín I. Perfil de las embarazadas que no acuden a un programa de educación maternal. *Medicina de Familia (And)*. 2001;2(3). Disponible en: <http://www.samfyc.es/Revista/PDF/v2n3/original5.pdf>. Consultado el 23 de mayo de 2012.
13. Pina F, Martínez ME, Rojas P, Campos M, Rodríguez MS. La planificación y la educación maternal favorecen el desarrollo del parto. *Enferm Clin*. 1994;4(5):209-15.
14. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Motivo de ingreso en el hospital. Disponible en: <http://pestadistico.msc.es/PEMSC25/Informe.aspx?IdNodo=6473&ReportPath=%2fBARSAN%2fMotivo+del+ingreso>. Consultado el 21 de mayo de 2012.
15. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia de Calidad del SNS. Instituto de Información Sanitaria. Estudio Piloto, Indicadores Clave, Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005.
16. Molina Salmerón M, Martínez García AM, Martínez García FJ, Gutiérrez Luque E, Sáez Blázquez R, Escribano Alfaro PM. Impacto de la educación maternal: vivencia subjetiva materna y evolución del parto. *Enferm Univ Albacete*. 1996:20-9.
17. Organización Mundial de la Salud. Having a baby in Europe, report on a study. *Public Health Rev*. 1986;14(3-4):255-383.
18. Handfield B, Bell R. Do childbirth classes influence decision making about labor and postpartum issues? *Birth*. 1995;22(3):153-60.
19. Brown S, Small R, Argus B, Davis PG, Krastev A. Early postnatal discharge from hospital for healthy mothers and term infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002958.

Comparación del conocimiento de la enfermedad tromboembólica venosa entre residentes y graduados en medicina interna

Abraham Majluf-Cruz^{1*}, Demetria Aragón-García^{1,2}, Guadalupe Castro Martínez³, Gabriela Liceaga-Cravioto³, Martín Alberto Herrera Cornejo^{3,4}, Ernesto Alcántar-Luna³, Karim Majluf-Cruz¹, Francisco Espinosa-Larrañaga⁵ y Jaime García-Chávez⁶

¹Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.;

²Centro de Investigación de Ciencias Médicas y Biológicas, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma Benito Juárez, Oaxaca, Oax.;

³Colegio de Medicina Interna de México, México, D.F.; ⁴Gobernador, Capítulo México, American College of Physicians; ⁵Coordinación de Educación en Salud, IMSS, México, D.F.; ⁶Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE La Raza, IMSS, México, D.F.

Resumen

Objetivo. Evaluar el conocimiento acerca de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) entre médicos internistas graduados y residentes de medicina interna. **Material y métodos.** Encuesta transversal que fue aplicada a este grupo de médicos principalmente durante diversos eventos académicos. **Resultados.** Colectamos 1,220 cuestionarios. El conocimiento general acerca de la ETV y sus factores de riesgo, tanto para pacientes médicos como quirúrgicos y las destrezas médicas para realizar el diagnóstico de esta enfermedad, fue muy bajo. La evaluación del riesgo global de ETV no se hace correctamente tanto en el paciente quirúrgico como en el no quirúrgico. El nivel de conocimiento acerca de estos factores no fue esencialmente diferente entre los internistas graduados y los residentes. **Conclusiones.** El conocimiento de la ETV y sus factores de riesgo y las destrezas diagnósticas entre los internistas mexicanos es muy bajo y no es diferente entre los graduados y los residentes.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad tromboembólica venosa. Medicina interna. Trombosis venosa profunda. Tromboembolia pulmonar. Tromboprofilaxis.

Abstract

Aims. To evaluate the awareness regarding venous thromboembolism (VTE) among Mexican graduated internists and internal medicine residents. **Material and methods.** We designed a cross-sectional survey using a questionnaire applied to internists mainly during academic meetings. **Results.** We collected 1,220 questionnaires. General knowledge about VTE and its risk factors for medical and surgical patients and the medical skills to perform the diagnosis of this disease was quite low. Assessment of the global risk for VTE is not properly done in surgical and medical patients. Level of awareness about these issues was not essentially different between graduated internists and residents. **Conclusions.** Awareness regarding VTE risk factors and the degree of diagnostic skills among Mexican internists is very low without significant differences between graduated physicians and residents.

KEY WORDS: Venous thromboembolism. Internal medicine. Deep vein thrombosis. Pulmonary embolism. Thromboprophylaxis.

Correspondencia:

*Abraham Majluf-Cruz
Apartado Postal 12-1100
México, D.F.
E-mail: amajlufc@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 22-03-2013

Fecha de aceptación: 22-03-2013

Introducción

La ETV comprende dos entidades que separáramos fisiopatológicamente, la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP). En todo el mundo, la ETV es un problema de salud pública grave, ya que afecta a miles de pacientes y es responsable por un gran número de hospitalizaciones anualmente^{1,2}. La ETV lleva implícito un riesgo muy alto de morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados por enfermedades quirúrgicas o no quirúrgicas (médicas)³. Por ejemplo, la TEP es responsable de 5-10% de las muertes en pacientes hospitalizados, un hecho que la hace la causa de muerte intrahospitalaria prevenible más frecuente⁴⁻⁷. Los pacientes hospitalizados con afecciones no quirúrgicas o médicos representan un subgrupo de riesgo más vulnerable y con una carga trombótica mayor que los enfermos quirúrgicos, ya que tienen una incidencia relativa casi 43% más alta de TEP⁸, sufren TVP proximal (con o sin extensión a la pantorrilla) más frecuentemente y tienen menos afección aislada y localizada en la pantorrilla que los pacientes sometidos a cirugía⁹. Eso no es todo, los pacientes médicos hospitalizados parecen tener un riesgo más alto para sufrir trombosis más extensas y agresivas que los quirúrgicos. Aunque el impacto de la ETV en el escenario quirúrgico se ha estudiado extensamente, esto no es así para los pacientes médicos. Finalmente, además del riesgo agudo de muerte, en el paciente médico la ETV se asocia con complicaciones a plazo largo que contribuyen a la morbilidad de los enfermos y que aumentan la carga económica derivada del tratamiento crónico de esta enfermedad¹⁰.

La incidencia de ETV ha aumentado en el mundo, esencialmente durante y después de hospitalizaciones debidas a agudización de enfermedades médicas¹¹. Aunque la frecuencia de ETV es mayor en los pacientes hospitalizados médicos que en los quirúrgicos, se indica mucho menos tromboprolifaxis en los primeros^{4,9,12-15}. Diversos factores pueden explicar este fenómeno, pero dos parecen cruciales: a) un conocimiento bajo del riesgo de ETV⁴, y b) el hecho de que la evaluación del riesgo de ETV en el paciente quirúrgico es más simple que en el médico, ya que en estos el número de condiciones mórbidas que pueden estar presentes en una hospitalización es alto, generalmente. Aunque desde hace tiempo existen guías para el uso de la tromboprolifaxis en pacientes médicos hospitalizados, están subutilizadas¹³.

Aunque es muy factible que la frecuencia de pacientes médicos en riesgo de sufrir ETV no varíe significativamente entre los países, es indiscutible que existen diferencias en la aplicación de tromboprolifaxis^{4,14}, las cuales pueden atribuirse al acceso a las guías, factores educativos, políticas de reembolso (en el caso de los seguros de gastos médicos) y a los recursos destinados para la salud en cada país. Sin embargo, es muy probable que el factor más importante sea el nivel de conocimiento acerca de esta enfermedad entre los médicos. En México, la mayoría de los pacientes hospitalizados son atendidos, directa o indirectamente, por médicos especialistas en medicina interna. En un trabajo previo demostramos que el conocimiento acerca de la ETV entre este grupo médico es bajo¹⁶. En un intento por analizar las posibles causas de esta deficiencia que nos permita sugerir cambios en la educación acerca de este problema médico, nuestro objetivo fue establecer el grado de conocimiento acerca de la ETV entre residentes y médicos graduados de la especialidad de medicina interna en México.

Material y métodos

Diseñamos una encuesta nacional utilizando un instrumento que se aplicó a residentes de medicina interna y a médicos internistas graduados que asistieron a los congresos de medicina interna nacionales e internacionales organizados por el Colegio de Medicina Interna de México. Al momento de la encuesta, el colegio agrupaba a 6,608 médicos, incluyendo 1,644 mujeres (24.8%) y 4,964 hombres (75.2%). Invitamos a participar a todos los asistentes a los eventos, y la encuesta podía ser respondida en el momento o ser enviada por correo electrónico o correo convencional. Los médicos fueron invitados a participar luego de una pequeña introducción que explicaba los objetivos del análisis. La participación fue voluntaria y anónima. Por último, de todos los participantes obtuvimos sus datos demográficos. Ya que aún no existe un consenso internacional para estratificar el riesgo del paciente médico hospitalizado, exploramos el nivel de conocimiento de todos los factores de riesgo para ETV (FRET) de acuerdo con la evidencia publicada y acorde a consensos clínicos específicamente dirigidos para evaluar a estos pacientes^{4,8,12,15,17-30}. Basado en todo este bagaje de evidencias, diseñamos un instrumento inicial que fue sometido a una validación por 10 internistas académicamente reconocidos y que respondieron el cuestionario para calibrar cada pregunta. Ya validado, el instrumento fue devuelto a los autores para modificarlo

acorde a las sugerencias y hallazgos del proceso de validación. El instrumento modificado fue sometido a una segunda validación para optimizarlo. La confiabilidad del instrumento fue estimada mediante la prueba de K de Richardson, prueba psicométrica utilizada para verificar la validez del constructo. La encuesta revalidada fue nuevamente analizada y ajustada por los autores. El instrumento comprende un total de 151 preguntas, la mayoría de las cuales ofreció cinco opciones de respuesta para ser respondidas en una escala de Likert desde «completamente de acuerdo» hasta «totalmente en desacuerdo». La encuesta constó de dos partes. La primera fue diseñada para evaluar el conocimiento acerca de la enfermedad, los FRETV y el diagnóstico. La segunda parte se diseñó para explorar el conocimiento acerca de la tromboprolifaxis. Este trabajo solo describe los resultados de la primera parte.

En una parte de la encuesta comparamos el conocimiento acerca de los factores de riesgo aterotrombótico en comparación con los FRETV. Decidimos hacer esta maniobra y explorar el problema aterotrombótico, ya que representa un tema central en la medicina interna y porque también se asocia a múltiples factores de riesgo, en analogía con los FRETV.

Análisis estadístico

Los datos continuos se estandarizaron y se expresan como promedios, y los datos categóricos como porcentajes. Las diferencias entre las variables continuas se establecieron con la prueba de t de Student para muestras independientes. Las diferencias entre las variables categóricas se evaluaron usando una prueba de χ^2 . Las diferencias de las medias para los cuatro grupos independientes correspondientes a los resultados de los residentes se analizaron con la prueba de análisis de varianza (ANOVA) de un factor. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) (v.16; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Resultados

Colectamos 1,675 encuestas de enero-diciembre de 2010. Eliminamos 445 instrumentos (27.2%) porque estaban mal respondidos. Se consideraron mal respondidos todos aquellos cuestionarios que no cumplieron con el 100% de las respuestas posibles o aquellos que no tenían los datos sociodemográficos que permitieran su agrupación, por ejemplo, por sexo,

por grupo de edad, año de residencia o tipo de práctica médica, con el objetivo de evitar sesgos de auto-selección. La muestra final fue 1,220 encuestas, cuyas características se muestran en la Tabla 1. Participaron internistas de las 32 entidades federativas de la República Mexicana y de las instituciones de salud más importantes. La tabla 2 muestra el conocimiento del riesgo trombotico, conceptos generales de la ETV y conceptos clave para el diagnóstico. La mayoría consideró a la ETV como un continuo de la TVP a la TEP. La mayoría dijo investigar los factores de riesgo asociados a ambas entidades y que estratificar el riesgo global de ETV debe hacerse en el paciente hospitalizado. Sin embargo, el análisis de otras respuestas contradice estos hallazgos. Por ejemplo, evaluar el riesgo no se consideró relevante en pacientes no hospitalizados; la TEP no se consideró como causa de muerte en la práctica clínica; el riesgo no se establece con guías publicadas; no se supo el número de FRETV en el que aumenta el riesgo para que aparezca esta enfermedad; no hubo una buena percepción del riesgo en pacientes de riesgo alto, y la mayoría consideró fácil el diagnóstico de TVP. Por otra parte, un problema total para la ETV es que un porcentaje alto de pacientes sufren la enfermedad luego del alta hospitalaria, sin embargo, la mayoría consideró que el riesgo global de ETV cae al egresar al paciente del hospital. La tabla 2 también muestra que los recursos para objetivar el diagnóstico de ETV no se usan bien. Para la mayoría de ítems con calificación no satisfactoria, el índice de respuesta adecuada (IRA) fue menor significativamente en los residentes. Por lo tanto, el aparente grado alto de conciencia de los FRETV individuales y de la necesidad de estratificar globalmente el riesgo no se traduce en la práctica clínica; esto es peor en residentes.

La tabla 3 muestra los resultados de la identificación de FRETV específicos según la evidencia publicada. La parte alta muestra los resultados de los FRETV del paciente médico y la inferior los del paciente quirúrgico. El análisis fue parcialmente satisfactorio. Aunque la mayoría consideró que evaluar el riesgo global de ETV es obligatorio en la valoración preoperatoria, los FRETV específicos para el paciente quirúrgico no se evaluaron bien. Esto contradice el hecho de que la mayoría consideró que los FRETV son más frecuentes en pacientes quirúrgicos que en los médicos y que el riesgo es mayor entre los primeros. Solo una minoría consideró que la edad mayor de 75 años es un factor de riesgo, y un porcentaje muy bajo supo que el riesgo aumenta con los días de estancia hospitalaria. Para la mayoría de los ítems en los que encontramos diferencias

Tabla 1. Características generales de los participantes

		Graduados (n = 947)	Residentes (n = 273)
		n (%)	
Sexo	Mujer	291 (30.7)	123 (45.0)
	Hombre	656 (69.2)	150 (54.9)
Edad (años)	21-30	66 (6.9)	242 (88.6)
	31-40	242 (25.5)	28 (10.2)
	41-50	353 (37.2)	1 (0.3)
	51-60	258 (27.2)	2 (0.7)
	> 60	28 (2.9)	0.0
Especialidad*	SSA	249 (26.2)	123 (45.1)
	IMSS	423 (44.6)	89 (32.6)
	ISSSTE	152 (16.1)	26 (9.5)
	Privada	42 (4.4)	14 (5.1)
	Otro	81 (8.5)	21 (7.6)
Práctica médica	Privada	174 (18.3)	18 (6.5)
	Pública	225 (23.7)	221 (80.9)
	Ambas	548 (57.8)	34 (12.4)
Investigación	Sí	235 (24.8)	127 (46.5)
	No	712 (75.1)	146 (53.4)
Trabajo actual	SSA	229 (24.1)	
	IMSS	386 (40.7)	
	ISSSTE	150 (15.8)	
	Privada	114 (12.1)	
	Otro	68 (7.1)	

SSA: Secretaría de Salud; ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

*Lugar donde realiza o realizó la especialidad.

significativas entre médicos graduados y residentes, el resultado fue mejor para estos últimos. La tabla 4 muestra los resultados de los residentes acorde al año de especialidad. Aunque se aprecian diferencias significativas en el conocimiento general del riesgo trombótico y de los FRETV en pacientes médicos y quirúrgicos, no estuvieron asociadas con el año de especialidad.

Los datos en relación con el diagnóstico, uso de guías, recursos diagnósticos y existencia de programas institucionales de evaluación del riesgo global de ETV se muestran en la tabla 5. El que la mayoría de los participantes respondieran que el diagnóstico clínico de la ETV es fácil sugiere que no se tiene idea de la

complejidad del problema. No se conocen ni se utilizan las guías de evaluación del riesgo global de ETV, y los estándares de oro para objetivar la impresión diagnóstica tampoco se conocen. De acuerdo con los datos mostrados en la tabla 4, los residentes parecen atender más pacientes con ETV pero llegan menos a este diagnóstico; esta tendencia es más clara en la práctica intrahospitalaria que en la consulta externa. Aunque las respuestas fueron mejores entre los residentes, debe subrayarse que, de cualquier manera, los índices de respuesta correcta son muy bajos. De acuerdo con las respuestas de los entrevistados, existe una carencia importante de recursos diagnósticos en los hospitales públicos y privados en México.

Tabla 2. Conocimiento del riesgo trombotico

Concepto	IRA	IRA Graduados	IRA Residentes	p
La ETV es una entidad clínica que incluye a la TVP y a la TEP	9.39	9.40	9.34	0.62
En todo paciente hospitalizado debe estratificarse el riesgo aterotrombótico	9.27	9.30	9.14	0.18
En todo paciente hospitalizado debe estratificarse el riesgo de ETV	9.45	9.52	9.19	0.01
En todo paciente hospitalizado en un servicio médico deben investigarse los factores de riesgo aterotrombótico	8.66	8.71	8.51	0.14
En todo paciente hospitalizado en un servicio médico deben investigarse los FRETV	8.16	8.18	8.12	0.74
En todo paciente hospitalizado debe considerarse la posibilidad de ETV	8.26	8.26	8.27	0.92
La trombotoprofilaxis debe considerarse en los pacientes con infarto cerebral	7.57	7.58	7.55	0.90
En todo paciente atendido en la consulta externa, privada o institucional, debe establecerse el riesgo global de ETV	7.38	7.44	7.16	0.09
Los pacientes con cáncer requieren trombotoprofilaxis	6.77	6.75	6.86	0.63
La TEP es causa de mortalidad en la práctica clínica	6.43	6.29	6.92	0.00
La trombotoprofilaxis debe considerarse en pacientes con férulas	6.37	6.26	6.76	0.03
La presencia de < 3 FRETV eleva el riesgo significativamente	5.82	5.75	6.06	0.26
La TEP debe sospecharse en todo paciente médico hospitalizado o externo	5.66	5.48	6.28	0.00
El análisis del riesgo global de ETV se basa en una guía publicada	4.75	4.55	5.44	0.00
El riesgo de ETV disminuye con el alta hospitalaria	4.53	4.59	4.34	0.37
El diagnóstico de TVP es fácil	4.23	4.39	3.65	0.00
El dímero D más el ultrasonido Doppler son una buena alternativa para hacer el diagnóstico preciso y confiable de una TVP	7.66	7.76	7.34	0.06
La combinación de electrocardiograma, gasometría arterial y telerradiografía de tórax es suficiente para diagnosticar TEP	5.77	5.61	6.30	0.01
Conocimiento del riesgo trombotico global	7.01	6.99	7.07	0.271

IRA = \sum grado de adecuación: totalmente de acuerdo = 10; más de acuerdo que en desacuerdo = 7.5; ni de acuerdo ni en desacuerdo = 5; más en desacuerdo que de acuerdo = 2.5; totalmente en desacuerdo = 0 (% respuestas)/100.

Discusión

La trombotoprofilaxis debe considerarse en todo paciente hospitalizado con afecciones médicas luego de evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios asociados. Sin embargo, a pesar de sus beneficios la trombotoprofilaxis está enormemente subutilizada. Aun en el escenario de riesgo alto de las unidades de cuidados intensivos, solo 66% de los pacientes médicos reciben trombotoprofilaxis antes del diagnóstico de TVP en comparación con los quirúrgicos. Así, miles de pacientes médicos en todo el mundo están en riesgo de sufrir ETV^{3,15,31-37}.

Los pacientes médicos representan una gran proporción del total de los hospitalizados, y la mayoría tiene un riesgo alto de ETV⁸, por lo que identificarlos e indicar la trombotoprofilaxis más apropiada son las medidas más efectivas y económicas para reducir realmente el costo de la enfermedad^{3,9,31,32}. Por lo tanto, el primer paso para elevar los índices de trombotoprofilaxis adecuada es reconocer el riesgo global de ETV de todo hospitalizado. Por esto, intentamos establecer el nivel de conocimiento de la ETV, ya que es imposible pensar en mejorar la calidad de la trombotoprofilaxis sin una evaluación previa y correcta del riesgo global de ETV, meta que depende del

Tabla 3. Conocimiento de los FRETV en pacientes médicos y quirúrgicos

Factores de riesgo	IRA	IRA	IRA	p
		Graduados	Residentes	
Conocimiento de los FRETV en pacientes médicos				
Cáncer	9.08	9.08	9.08	0.95
Obesidad	8.76	8.72	8.90	0.22
Hemiplejía	8.75	8.80	8.54	0.10
Falla cardíaca crónica descompensada	8.74	8.94	8.04	0.00
Uso de medicamentos hormonales en mujeres premenopáusicas	8.73	8.75	8.63	0.43
Déficit motor asociado a un infarto cerebral	8.71	8.79	8.46	0.05
Fracturas múltiples aun cuando deambulen con ayuda	8.69	8.75	8.51	0.11
Venas varicosas	8.57	8.76	7.88	0.00
Sexo (género)	8.50	8.42	8.76	0.01
El riesgo ETV aumenta con los días con intubación orotraqueal	8.50	8.61	8.12	0.00
Infarto agudo de miocardio	8.46	8.56	8.10	0.01
EPOC	8.43	8.58	7.88	0.00
Viajes de más de 4 h	8.08	8.14	7.86	0.14
Inmovilización con férulas fijas o móviles	7.98	7.93	8.16	0.24
Comúnmente, un paciente en UCI tiene más de 3 FRETV	7.95	7.99	7.82	0.29
Catéter central	7.39	7.55	6.82	0.00
Intubación orotraqueal	7.25	7.39	6.77	0.01
Uso de medicamentos hormonales con fines terapéuticos hombres	6.99	7.08	6.69	0.08
Trombofilia primaria	5.94	5.87	6.19	0.19
Crisis asmáticas	5.81	5.82	5.80	0.93
Egreso hospitalario	4.53	4.59	4.34	0.37
El riesgo de ETV cambia con la variedad histológica del cáncer	4.15	4.01	4.65	0.03
Conocimiento global de los FRETV en pacientes médicos	7.73	7.78	7.55	0.00
Conocimiento de los FRETV en pacientes quirúrgicos				
La tromboprolifaxis es útil antes o después de la intervención quirúrgica	8.81	8.94	8.36	0.00
El riesgo aumenta si la cirugía tiene una duración > 30 min	8.07	8.18	7.69	0.01
En la evaluación del riesgo anestésico quirúrgico estratifica el riesgo global para ETV	8.00	8.12	7.61	0.01
La cirugía laparoscópica tiene menor riesgo que la cirugía abierta para ETV	6.75	6.71	6.90	0.34
El riesgo de sufrir ETV es similar en la cirugía oncológica que en la no oncológica	6.25	6.21	6.41	0.47
El riesgo de ETV es similar para todo tipo de cirugía programada	5.56	5.54	5.63	0.73
Los FRETV son más frecuentes en pacientes no quirúrgicos que en quirúrgicos	5.55	5.68	5.13	0.02
El riesgo de ETV es igual en la cirugía programada que en la urgente	5.32	5.32	5.33	0.98
La cirugía ortopédica confiere un riesgo de ETV igual al de la cirugía abdominal	4.66	4.61	4.84	0.41
El riesgo global de ETV es mayor en los pacientes quirúrgicos que en los no quirúrgicos	3.81	3.84	3.70	0.61
Conocimiento global de los FRETV en pacientes quirúrgicos	6.27	6.30	6.15	0.13

UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 4. Conocimiento general y de los FRETV entre residentes de medicina interna

	R1* (n = 92)	R2* (n = 63)	R3* (n = 68)	R4* (n = 50)	p†
Conocimiento general del riesgo trombotico					
La ETV es una entidad clínica que incluye a la TVP y a la TEP	8.53	9.84	9.63	9.80	0.00
En todo paciente hospitalizado debe estratificarse el riesgo global aterotrombótico	8.97	9.60	9.19	8.80	0.08
En todo paciente hospitalizado debe estratificarse el riesgo global de ETV	9.08	9.13	8.97	9.80	0.11
En todo paciente hospitalizado en un servicio médico deben investigarse los factores de riesgo aterotrombótico	8.78	8.41	8.09	8.70	0.18
En todo paciente hospitalizado en un servicio médico deben investigarse los FRETV	7.93	8.21	8.01	8.50	0.53
En todo paciente hospitalizado debe considerarse la posibilidad de ETV	7.96	8.25	7.94	9.30	0.00
La tromboprofilaxis debe considerarse en los pacientes con infarto cerebral	7.12	8.06	7.43	7.90	0.20
En todo paciente atendido en la consulta externa, privada o institucional, debe establecerse el riesgo global de ETV	6.98	7.50	7.13	7.10	0.61
Los pacientes con cáncer requieren tromboprofilaxis	5.90	6.51	7.72	7.90	0.00
La TEP es causa de mortalidad en la práctica clínica	6.60	7.02	6.84	7.50	0.22
La tromboprofilaxis debe considerarse en pacientes con férulas	6.66	6.63	7.06	6.70	0.84
La presencia de > 3 FRETV eleva el riesgo significativamente	5.24	6.71	7.43	4.90	0.00
La TEP debe sospecharse en todo paciente médico hospitalizado o externo	5.63	6.55	6.32	7.10	0.00
El análisis del riesgo global de ETV se basa en una guía publicada	3.97	6.35	6.25	5.90	0.00
El riesgo de ETV disminuye con el alta hospitalaria	4.29	4.37	4.26	4.50	0.99
El diagnóstico de TVP es fácil	4.54	2.78	3.75	3.00	0.01
El dímero D más el ultrasonido Doppler son una buena alternativa para hacer el diagnóstico preciso y confiable de TVP	7.45	6.87	7.21	7.90	0.42
La combinación de electrocardiograma, gasometría arterial y telerradiografía de tórax es suficiente para diagnosticar TEP	5.79	6.31	6.25	7.30	0.19
Conocimiento global del riesgo trombotico global	6.75	7.17	7.19	7.37	0.00
Conocimiento de los FRETV en pacientes médicos					
Cáncer	8.75	8.97	9.34	9.50	0.04
Obesidad	9.13	8.41	8.82	9.20	0.12
Hemiplejía	7.77	8.93	8.60	9.40	0.00
Falla cardíaca crónica descompensada	7.39	8.33	8.01	8.90	0.00
Uso de medicamentos hormonales en mujeres premenopáusicas	8.61	7.90	8.68	9.50	0.00
Déficit motor asociado a un infarto cerebral	7.72	9.05	8.16	9.50	0.00
Fracturas múltiples aun si deambula con ayuda	8.42	9.09	7.50	9.30	0.00
Venas varicosas	7.74	8.10	7.87	7.90	0.88
Sexo (género)	8.56	8.33	9.12	9.20	0.02
El riesgo ETV aumenta con los días con intubación orotraqueal	7.66	8.06	8.46	8.60	0.11

Continúa

Tabla 4. Conocimiento general y de los FRETV entre residentes de medicina interna (continuación)

	R1* (n = 92)	R2* (n = 63)	R3* (n = 68)	R4* (n = 50)	p†
Conocimiento de los FRETV en pacientes médicos					
Infarto agudo de miocardio	7.83	8.21	8.24	8.30	0.69
EPOC	7.20	7.62	8.31	8.90	0.00
Viajes de más de 4 h	6.85	7.86	8.68	8.60	0.00
Inmovilización con férulas fijas o móviles	8.02	8.17	8.31	8.20	0.93
Comúnmente, un paciente en UCI tiene más de 3 FRETV	7.34	7.30	8.16	8.90	0.00
Catéter central	7.09	6.83	6.54	6.70	0.72
Intubación orotraqueal	5.92	7.74	7.21	6.50	0.01
Uso de medicamentos hormonales con fines terapéuticos hombres	6.44	6.03	6.84	7.80	0.02
Trombofilia primaria	6.82	6.15	5.74	5.70	0.18
Crisis asmáticas	5.24	4.68	6.54	7.20	0.00
El riesgo de ETV cambia con la variedad histológica del cáncer	5.19	4.48	5.44	2.80	0.00
Conocimiento general de los FRETV en pacientes médicos	7.41	7.63	7.84	8.12	0.00
Conocimiento de los FRETV en pacientes quirúrgicos					
La tromboprolifaxis es útil antes o después de la intervención quirúrgica	8.17	8.41	7.79	9.48	0.00
El riesgo aumenta si la cirugía tiene una duración > 30 min	7.45	8.17	7.35	8.00	0.28
En la evaluación del riesgo anestésico estratifica el riesgo global para ETV	7.09	7.62	8.16	7.80	0.18
La cirugía laparoscópica tiene menor riesgo que la cirugía abierta	6.58	6.43	7.57	7.20	0.08
El riesgo es similar en la cirugía oncológica que en la no oncológica	5.92	6.75	6.75	6.40	0.53
El riesgo global es similar para todo tipo de cirugía programada	5.16	6.87	4.71	6.20	0.01
Los FRETV son más frecuentes en pacientes no quirúrgicos que en quirúrgicos	5.22	4.76	5.00	5.60	0.60
El riesgo global para ETV es igual en cirugía programada que en la urgente	5.43	6.19	5.15	4.30	0.12
La cirugía ortopédica confiere un riesgo de ETV igual al de la cirugía abdominal	4.10	5.00	5.44	5.20	0.20
El riesgo global de ETV es mayor en los pacientes quirúrgicos que en los no quirúrgicos	3.83	5.20	2.94	2.60	0.00
Conocimiento general de los FRETV en pacientes quirúrgicos	5.88	6.54	6.09	6.24	0.08

UCI: unidad de cuidados intensivos.

*Año de residencia de medicina interna.

†ANOVA de un factor para el análisis entre el IRA más alto y más bajo.

entendimiento correcto de cada FRETV que afecta a un individuo.

Recientemente, múltiples FRETV fueron descritos para pacientes médicos, aunque su importancia varía con diferentes estudios. Se requiere más investigación para tener una escala óptima para estratificar el riesgo global en estos enfermos. Aunque los FRETV descritos

no tienen la misma potencia en los pacientes médicos hospitalizados, decidimos explorar el conocimiento acerca de todos ellos independientemente de su clasificación (de riesgo alto, posible o probable). La subutilización de la tromboprolifaxis en los servicios de medicina interna puede deberse a la percepción falsa de que el paciente no tiene suficientes FRETV o que

Tabla 5. Guías, recursos diagnósticos y programas de evaluación del riesgo de ETV

	Graduados (% Sí)	Residentes (% Sí)	p*
El diagnóstico clínico de la TVP es fácil	65.05	74.25	0.00
Conoce las guías para evaluar el riesgo de ETV	39.80	47.60	0.02
Usa las guías aceptadas para evaluar el riesgo de ETV	30.60	37.40	0.03
Conoce el estándar de oro para diagnosticar TVP	37.32	48.31	0.00
Conoce el estándar de oro para diagnosticar TEP	53.29	68.16	0.00
Atiende pacientes con ETV en su práctica hospitalaria	67.87	73.26	0.09
Atiende pacientes con ETV en su consulta externa	53.76	69.00	0.00
Ha diagnosticado ETV en su práctica hospitalaria	52.29	64.58	0.00
Ha diagnosticado ETV en su consulta externa	37.62	35.21	0.47
El hospital institucional donde trabaja cuenta con:			
– Ultrasonido Doppler	67.12	92.45	0.00
– Cuantificación del dímero D	47.93	59.70	0.00
– Flebografía ascendente	49.30	55.13	0.10
– Gammagrafía pulmonar	27.84	52.47	0.00
– Ecocardiograma transesofágico	34.49	56.27	0.00
– Tomografía axial computarizada helicoidal	46.59	72.69	0.00
– Programa de evaluación de riesgo de ETV	24.86	36.80	0.00
El hospital privado donde trabaja cuenta con:			
– Ultrasonido Doppler	77.80	64.10	0.00
– Cuantificación del dímero D	67.30	55.30	0.00
– Flebografía ascendente	60.40	47.20	0.10
– Gammagrafía pulmonar	38.30	40.50	0.60
– Ecocardiograma transesofágico	52.30	47.90	0.31
– Tomografía axial computarizada helicoidal	60.40	52.70	0.07
– Programa de evaluación de riesgo de ETV	23.70	31.10	0.03

el riesgo global es bajo. Por lo tanto, decidimos evaluar la habilidad para integrar el riesgo global analizando todos los FRETV descritos en la literatura.

¿Por qué esta encuesta en medicina interna? En primer lugar, el sistema hospitalario mexicano, institucional y privado, atiende a la mayoría de la población, ya que solo una minoría tiene acceso a servicios privados, pagados principalmente por compañías de seguros. Debido al proceso de envejecimiento de nuestra población en las últimas décadas³⁸, el número de hospitalizaciones en instituciones públicas creció

significativamente. Por ejemplo, en el Instituto Mexicano del Seguro Social, de 1,957,616 enfermos hospitalizados en 2008 (9,236,168 días de hospitalización), 38% fue en los servicios de medicina interna³⁹. Es decir, el internista atiende a una proporción creciente de enfermos hospitalizados. En segundo lugar, el internista hace la mayoría de evaluaciones del riesgo preoperatorio, por lo que, considerando pacientes médicos y quirúrgicos, el internista evalúa el riesgo global de ETV de miles de pacientes. Sin embargo, también encontramos que la evaluación de los FRETV del

paciente quirúrgico y la del riesgo global es pobre. Debido al conocimiento bajo de la ETV, es muy probable que la tromboprofilaxis no se indique adecuadamente y que cada año miles de pacientes estén expuestos a un riesgo muy alto de ETV porque no reciben medidas tromboprofilácticas apropiadas.

Algunos resultados de esta encuesta coinciden con estudios previos en otros países. Un FRETV mal identificado es la edad a la que inicia el riesgo de ETV, lo cual puede justificarse porque no existe consenso acerca de este punto. Además, estudios previos describieron que frecuentemente se asume que el riesgo global de ETV disminuye luego del alta hospitalaria^{40,41}. Como consecuencia, aun si el riesgo global persiste (ya que varios FRETV son permanentes), la tromboprofilaxis se suspende. Encontramos que la mayoría de los médicos consideró que el riesgo global disminuye luego del alta hospitalaria, una idea errónea e inapropiada, ya que el riesgo es un continuo en el que múltiples FRETV están presentes antes, durante y después de la hospitalización⁴². Evaluar los FRETV remanentes al momento del alta permite decidir qué paciente debe recibir tromboprofilaxis extendida para minimizar el riesgo de ETV en su domicilio. Por otra parte, se conoce bien la relación entre días de hospitalización, aumento de la inmovilización y aumento del riesgo global de ETV. Encontramos un nivel de conocimiento bajo acerca de los días de estancia hospitalaria como FRETV; así, este factor de riesgo no se sopesa bien en un grupo de pacientes que requieren, usualmente, hospitalizaciones prolongadas.

Al iniciar este estudio teníamos la certeza de que, debido a la información sobre la ETV vertida en los últimos años, el conocimiento de los residentes sería mayor que el de los graduados. Para nuestra sorpresa, en una buena parte del análisis esto no fue así. Desafortunadamente, esto sugiere una falta de atención a este problema en la formación de recursos humanos. Por otra parte, podemos conjeturar que el mejor conocimiento en el médico graduado quizá sea consecuencia de que, durante su práctica, se enfrenta con la enfermedad, haciéndose sensible a sus consecuencias. Ante esta evidencia, creemos imperativo sugerir a las entidades formadoras de residentes más atención a la difusión del conocimiento de la ETV.

Debemos enfatizar el que la mayoría de los entrevistados informó que el diagnóstico de ETV es fácil; sin embargo, las herramientas diagnósticas no se usan adecuadamente, lo cual se traduce en un índice bajo de objetivación del diagnóstico de TVP o TEP. Ciertamente, aunque una proporción significativa de encuestados

no conoce los recursos diagnósticos con que cuenta su hospital, es evidente que otro factor que determina la pobre objetivación del diagnóstico es la falta de recursos diagnósticos en los hospitales públicos y privados del país.

No obstante, estos datos alarmantes no son solo responsabilidad del internista. Cuando exploramos la existencia de programas de tromboprofilaxis o de evaluación del riesgo en hospitales públicos y privados encontramos que son, prácticamente, inexistentes. Una explicación puede ser la cantidad enorme de recursos asignados a las enfermedades aterotrombóticas como diabetes *mellitus* y obesidad. Aunque sería absurdo minimizar la importancia de estas últimas, la ETV es también otro reto para nuestro sistema de salud al igual que en todo el mundo. Sería deseable que en México se considerara la necesidad de crear un programa nacional, real y efectivo, para la tromboprofilaxis, incluyendo la educación médica continua para elevar el conocimiento no solo del internista sino para todos los profesionales de la salud.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Primero, es una encuesta obtenida mediante muestra por conveniencia con sus limitaciones bien conocidas. Por ejemplo, es factible que algunos cuestionarios eliminados no hayan sido completados por insuficiencia para su evaluación, por la falta de conocimiento en el tema que se exploró o desinterés para ser evaluado. Sin embargo, creemos que el instrumento *per se*, el alto número de cuestionarios analizados y la eliminación de los instrumentos incompletos nos permiten suponer que los resultados reflejan bien el nivel de conocimiento de la ETV. Además, recabamos información de internistas que trabajan en todas las entidades federativas y que atienden a pacientes con una gran diversidad étnica, social y económica. Segundo, en un estudio transversal solo es posible analizar el nivel de conocimiento al momento en que se hace la encuesta. Tercero, el instrumento se aplicó solo a asistentes a los eventos académicos mencionados. Por lo tanto, quizá esta población tenga un nivel de conocimiento más alto que la que no acude a dichos eventos. Así, es factible que los resultados sobrestimen el nivel de conocimiento de la ETV.

En conclusión, este análisis autocrítico de los internistas mexicanos muestra que su nivel de conocimiento acerca de la ETV y sus destrezas diagnósticas son bajos. Las deficiencias no solo afectan al médico graduado que no recibió entrenamiento en estos aspectos, sino también al residente en formación. Por lo tanto, se requiere un programa de educación médica

continua que eleve el uso apropiado de trombotrópico para mejorar la atención de los pacientes.

Bibliografía

- Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism. Part I: Epidemiology and diagnosis. *Circulation*. 2006;114:e28-e32.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism in Europe: the number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98:756-64.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit J, et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126 Suppl 3:338-400.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest*. 2008;133(Suppl):381-453.
- Linblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ*. 1991;302:709-11.
- Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med*. 1989;82:203-5.
- Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol*. 2004;57:1254-7.
- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT study. *Arch Intern Med*. 1991;151:933-8.
- Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, et al. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1892-8.
- Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica*. 1997;82:423-8.
- Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol*. 2005;95:1525-6.
- Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Double trouble for 2,609 hospitalized medical patients who developed deep vein thrombosis. Prophylaxis omitted more often and pulmonary embolism more frequent. *Chest*. 2007;132:554-61.
- Yu HT, Dylan ML, Lin J, Dubois RW. Hospitals' compliance with prophylaxis guidelines for venous thromboembolism. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64:69-76.
- Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost*. 2005;94:750-9.
- Spyropoulos AC. Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Chest*. 2005;128:958-69.
- Majluf-Cruz A, Castro Martínez G, Herrera Cornejo MA, Liceaga-Cravio G, Espinosa-Larrañaga F, García-Chávez J. Awareness regarding venous thromboembolism among internal medicine practitioners in Mexico: a national cross-sectional study. *Internal Medicine Journal*. 2011 Dec 8. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02646.x. [Epub ahead of print]
- Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX study. *Arch Intern Med*. 2004;164:963-8.
- Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ*. 1992;305:567-74.
- Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, et al. Risk factors for pulmonary embolism: the Framingham study. *Am J Med*. 1983;74:1023-8.
- Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000;160:3415-20.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158:585-93.
- Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med*. 1994;154:164-8.
- Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population: the study of men born in 1913. *Arch Intern Med*. 1997;157:1665-70.
- White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003;90:446-55.
- Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med*. 1992;232:155-60.
- Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1992;326:1240-5.
- Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10:499-530.
- Luzzatto G, Schafer AI. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol*. 1990;17:147-59.
- Enders JM, Burke JM, Dobesh PP. Prevention of venous thromboembolism in acute medical illness. *Pharmacotherapy*. 2002;22:1564-78.
- Nicolaidis AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol*. 2001;20:1-37.
- Francis CW. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med*. 2007;356:1438-44.
- Haas SK. Venous thromboembolic risk and its prevention in hospitalized medical patients. *Semin Thromb Haemost*. 2002;28:577-83.
- Stinnett JM, Pendleton R, Skordos L, Wheeler M, Rodgers GM. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients and the development of strategies to improve prophylaxis rates. *Am J Hematol*. 2005;78:167-72.
- Kahn SR, Panju A, Geerts W, et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res*. 2007;119:145-55.
- Chopard P, Dörffler-Melly J, Hess U, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients: definite need for improvement. *J Intern Med*. 2005;257:352-7.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371:387-94.
- Tapson VF, Decousus H, Pini M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the international medical prevention registry on venous thromboembolism. *Chest*. 2007;132:936-45.
- II Censo de Población y Vivienda 2005. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. México, 2010. Disponible en: www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Estadísticas generales. México, 2010. Disponible en: http://www.imss.gob.mx/estadisticas/financieras/m_est2008cap_3.htm.
- Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med*. 2007;167:1471-5.
- Rashid ST, Thursz MR, Razvi NA, et al. Venous thromboprophylaxis in UK medical inpatients. *J R Soc Med*. 2005;98:507-12.
- Zakai NA, Wright J, Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *J Thromb Haemost*. 2004;2:2156-61.

Dosis baja de ácido transretinoico en adultos con leucemia promielocítica aguda

Gustavo Ramos-Blas[†], Xavier López-Karpovitch*, Erick Crespo-Solís y Álvaro Aguayo

Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

Resumen

Antecedentes: El tratamiento estándar de la leucemia promielocítica aguda (LPA) incluye ácido transretinoico (ATRA) (45 mg/m²) con quimioterapia (QT). Un estudio previo evaluó ATRA a dosis bajas (25 mg/m²) y mostró eficacia clínica parecida a la dosis estándar. **Objetivo:** Evaluar remisión completa (RC) y supervivencia (SV) en adultos con LPA de novo expuestos a dosis baja de ATRA y daunorubicina (DNR). **Material y método:** Se incluyeron pacientes con LPA diagnosticados entre 2000-2006. El tratamiento consistió en fase de inducción a la remisión (IR) con ATRA (25 mg/m²) + DNR (45 mg/m²) y posteriormente tres consolidaciones con ATRA (25 mg/m²) y DNR (25 mg/m²), seguido de mantenimiento por 2 años con 6-mercaptopurina, metotrexato y ATRA (25 mg/m²). **Resultados:** La mediana de edad de los 19 pacientes fue 31 años. El 78.9% alcanzó RC. La mortalidad durante la IR fue 15.8%. Cuarenta por ciento de los enfermos recayeron y todos alcanzaron segunda RC con ATRA (45 mg/m²) + QT. Con una mediana de seguimiento de 2.97 años la SV fue 57.9%. **Conclusión:** La dosis baja de ATRA logra una tasa de RC aceptable. No se recomienda el empleo de ATRA a dosis < 45 mg/m² durante la IR en adultos con LPA de novo por la alta tasa de recaída.

PALABRAS CLAVE: Leucemia promielocítica aguda. ATRA dosis baja. Leucemia mieloide aguda.

Abstract

Background: Standard therapy in patients with acute promyelocytic leukemia (APL) includes all-trans retinoic acid (ATRA) (45 mg/m²) and chemotherapy. A previous study showed that therapeutic efficacy between low-dose ATRA (25 mg/m²) and standard dose of ATRA was alike. **Objective:** To evaluate complete remission (CR) and survival (SV) in untreated adults with APL exposed to low-dose ATRA and daunorubicin (DNR). **Material and method:** Patients diagnosed between 2000-2006 were included. Induction therapy (IT) consisted of ATRA (25 mg/m²) and DNR (45 mg/m²), followed by three consolidations with ATRA (25 mg/m²) and DNR (25 mg/m²). Maintenance included 6-mercaptopurine, methotrexate and ATRA (25 mg/m²) for two years. **Results:** Median age of the 19 patients was 31 years. CR was achieved by 78.9% of patients. Mortality during IT was 15.8%. Forty percent of patients relapsed and all achieved second CR with ATRA (45 mg/m²) and chemotherapy. With a median follow-up of 2.97 years for the entire group SV was 57.9%. **Conclusion:** Although CR rate with low-dose ATRA is acceptable, doses of ATRA < 45 mg/m² for in untreated adults with APL are not recommend due to its high relapse rate.

KEY WORDS: Acute promyelocytic leukemia. Low-dose ATRA. Acute myeloid leukemia.

Correspondencia:

*Xavier López Karpovitch
Departamento de Hematología y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga, 15
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.
E-mail: xlopezk@gmail.com

Reimpresos:

[†]Gustavo Ramos-Blas
Departamento de Hematología
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Avda. Cuauhtémoc, 330
Col. Doctores, C.P. 06720 Cuauhtémoc, México, D.F.
E-mail: dr.ramosblas@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 07-03-2013

Fecha de aceptación: 07-03-2013

Introducción

La LPA es un subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA) con características clínicas y biológicas distintas^{1,2}. En la mayoría de los enfermos se identifica la translocación recíproca balanceada entre los cromosomas 15-17, lo cual genera un gen de fusión entre las regiones promielocito (PML) y receptor α del ácido retinoico (RAR- α)^{3,4}.

La frecuencia de LPA varía de acuerdo con las características étnicas⁵. En México, la proporción de casos con LPA oscila entre el 20-35% de las LMA⁶⁻⁸. Por morfología se reconocen la forma típica hipergranular y la variante microgranular (LPAv), que puede confundirse con LMA monocítica⁹. Las características inmunofenotípicas entre ambas formas morfológicas son también distintas¹⁰⁻¹⁴.

La introducción de ATRA al tratamiento de la LPA modificó la evolución natural de la enfermedad, mejoró el pronóstico de la misma e incrementó la tasa de RC y SV libre de enfermedad¹⁵. Los estudios fase II con ATRA como agente único en LPA fueron realizados en China¹⁶ y Francia¹⁷. Con base en diferentes estudios, en particular los de los grupos GIMEMA y PETHEMA, para el año 2000 se estableció que la dosis estándar de ATRA en pacientes adultos con LPA era de 45 mg/m²/día¹⁸⁻²³. Sin embargo, solo un estudio publicado en 1993 había demostrado que la dosis baja de ATRA (25 mg/m²/día) era tan eficaz como la dosis estándar de 45 mg/m²/día²⁴.

En nuestro Departamento, a partir del año 2000, se decidió tratar a los enfermos con LPA *de novo* con ATRA a dosis baja justificado en: a) el reporte que demostró que la dosis baja de ATRA era tan efectiva como la dosis estándar²⁴; b) la percepción general de que los niños y adultos jóvenes toleran menos la dosis estándar y tienen una incidencia relativamente mayor de pseudotumor *cerebr*²⁵, y c) aspectos económicos de la población mexicana, donde el salario mínimo diario es de ~US\$ 4.90 y cada cápsula de 10 mg de ATRA (Vesanoid®) cuesta ~US\$ 10.70.

Este trabajo evalúa de manera retrospectiva el empleo de ATRA a dosis baja con QT en pacientes adultos con LPA *de novo* sin tratamiento previo.

Material y método

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LPA *de novo* que ingresaron entre el 18 de marzo de 2000 y el 15 de marzo de 2006 con citogenética t(15;17) y/o

identificación del rearrreglo molecular PML/RAR- α por hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH), desempeño físico > 30% de la escala de Karnofsky o *Eastern Cooperative Oncologic Group* (ECOG) entre 0-3, creatinina en suero < 2.5 mg/dl, pruebas de funcionamiento hepático inferior a tres veces el límite superior normal, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo normal y en las mujeres prueba de embarazo negativa. Los criterios de exclusión fueron: hemorragia cerebral o pulmonar, infección grave, enfermedad hepática o renal, embarazo, cáncer concomitante, historia de enfermedad cardíaca al menos 2 años previos a la inclusión, historia de mielodisplasia, anemia aplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna o enfermedad sistémica crónica. Los criterios de eliminación fueron: toxicidad grado III o IV relacionada con el uso de ATRA y retiro voluntario del enfermo.

El diagnóstico de LPA se estableció de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud²⁶, y el riesgo de la LPA se asignó de acuerdo con la clasificación PETHEMA²³. La evaluación morfológica de las laminillas de sangre y médula ósea se realizó con la tinción de Wright, y la inmunofenotipificación celular se practicó mediante citometría de flujo en muestras de sangre o médula ósea. El equipo empleado para realizar la inmunofenotipificación fue el CyAn ADP (Dako, Fort Collins, USA), utilizando el siguiente panel de anticuerpos monoclonales: CD2, CD34, CD56, CD117 y antígeno leucocitario humano (HLA)-DR. Desde el diagnóstico y durante la QT de inducción todos los pacientes fueron evaluados con pruebas de laboratorio para identificar coagulación intravascular diseminada.

Criterios de respuesta

Remisión completa hematológica: ausencia de promielocitos en sangre, < 5% promielocitos en médula ósea, hemoglobina > 10 g/dl y plaquetas > 100 × 10⁹/l sin transfusión y neutrófilos totales > 1,000 × μ l.

Los pacientes que no alcanzaron RC recibieron tratamiento de reinducción con esquemas de segunda línea (véase resultados).

Recaída o enfermedad activa: presencia de promielocitos en sangre, > 5% de promielocitos en médula ósea y presencia de FISH positivo para PML/RAR- α y/o citogenética para la t(15;17) en médula ósea.

Terapia de inducción

Pacientes con leucocitos al diagnóstico < 5 × 10⁹/l: ATRA 25 mg/m²/día v.o., dividido en dos dosis, por

90 días. Se adicionó QT con DNR 45 mg/m²/día en infusión iv. de 30 min por 3 días (días 1-3) cuando: se cumplieran 90 días con ATRA, cuenta leucocitaria > 5 × 10⁹/l o RC hematológica.

Pacientes con leucocitos al diagnóstico > 5 × 10⁹/l: DNR 45 mg/m²/día en infusión iv. de 30 min por 3 días (días 1-3) + ATRA 25 mg/m²/día v.o., dividido en dos dosis, por 90 días.

Terapia de consolidación

Se inició cuando el paciente alcanzó RC hematológica e incluyó tres ciclos mensuales con DNR 45 mg/m²/día en infusión iv. de 30 min por 3 días (días 1-3) + ATRA 25 mg/m²/día v.o., dividido en dos dosis, días 1-14. Segundo ciclo DNR 45 mg/m²/día en infusión iv. de 30 min por 2 días (días 1 y 2) + ATRA 25 mg/m²/día v.o., dividido en dos dosis, días 1-14, y el tercer ciclo DNR 45 mg/m²/día en infusión iv. de 30 min día 1 + ATRA 25 mg/m²/día v.o., dividido en dos dosis, días 1-14.

Terapia de mantenimiento

Se inició cuando el enfermo se encontró recuperado de las consolidaciones y continuó en RC hematológica con: mercaptopurina 90 mg/m²/día v.o.; metotrexato 15 mg/m² v.o. de forma semanal, ATRA 25 mg/m²/día v.o., dividido en dos dosis, por 2 semanas, cada 12 semanas. La dosis de mercaptopurina y metotrexato se redujeron 50% con cuenta leucocitaria < 3.5 × 10⁹/l y se suspendían ambos medicamentos con cuenta leucocitaria < 2.5 × 10⁹/l. El mantenimiento se dio por 2 años.

En los pacientes que desarrollaron síndrome de ATRA (SATRA), se suspendió el fármaco y se inició dexametasona 10 mg/12 h iv. por 3 días¹⁸. Asimismo, se utilizó filgrastim o molgramostim a consideración del clínico.

Debido al carácter retrospectivo del presente estudio, no se requirió consentimiento informado. Todos los pacientes o sus representantes fueron informados del tratamiento y firmaron el documento de autorización de manejo del Instituto. La investigación se realizó con base en los criterios de la Declaración de Helsinki para la investigación en humanos.

Análisis estadístico

El análisis se cerró el 31 de enero de 2009. Se describieron las variables continuas mediante medianas e

intervalos y las variables categóricas en frecuencias y proporciones. Se emplearon curvas de Kaplan-Meier para SV, y las curvas de SV se compararon por el método de Log-Rank. Los factores de riesgo relacionados con RC y SV se analizaron mediante regresión logística.

Resultados

En el periodo de 6 años se diagnosticaron en el Instituto 141 casos de LMA, de los cuales 19 (13.5%) correspondieron a LPA *de novo*. Las características demográficas, morfológicas e inmunofenotípicas, así como la clasificación por riesgo y el resultado clínico al último seguimiento se muestran en la tabla 1. La mediana de edad de los 19 pacientes (13 mujeres) fue de 31 años (oscilación 17-57 años). De acuerdo con el riesgo²³, 31.6%, 52.6% y 15.8% de los casos fueron de riesgo alto, intermedio y bajo, respectivamente. Al diagnóstico, seis pacientes (31.6%) tuvieron cuenta de leucocitos > 10 × 10⁹/l, 14 (73.7%) cuenta de plaquetas < 40 × 10⁹/l, y 10 pacientes (52.6%) presentaron simultáneamente dímero-D elevado y fibrinógeno bajo. Tres pacientes (15.8%) tuvieron LPAv, y el resto de ellos presentaron morfología típica. La expresión de los antígenos HLA-DR, CD34, CD117, CD56 y CD2 se analizó en 16 de 19 pacientes. En ningún caso se expresaron los antígenos HLA-DR y CD56. Siete enfermos expresaron el antígeno CD117 (43.75%), un caso con LPAv. La expresión de CD34 fue positiva en tres casos (18.7%), uno con LPAv. Solo dos pacientes (12.5%) expresaron el antígeno CD2, y ambos tenían LPAv (Tabla 1).

Al diagnóstico, en 9/19 pacientes (47.4%) se realizó citogenética, la cual fue positiva para la translocación 15;17 en el 66.6%. También se practicó FISH para PML/RAR- α en 15/19 pacientes (78.9%), la cual fue positiva en 86.7% de los casos.

De los 19 pacientes que recibieron tratamiento de IR, 15 (78.9%) alcanzaron RC, los cuatro pacientes restantes fallecieron: tres durante la terapia de IR a los días 3, 6 y 29; el cuarto paciente fue refractario a tratamiento y falleció al día 202 de seguimiento.

Posterior a la IR, la citogenética se realizó en 10/15 pacientes (66.7%), y la prueba de FISH para PML/RAR- α se practicó en 12/15 enfermos (80%). En todos los casos el estudio citogenético y/o FISH fueron negativos.

La mortalidad en los primeros 30 días fue del 15.8%. Las causas de muerte durante la IR fueron:

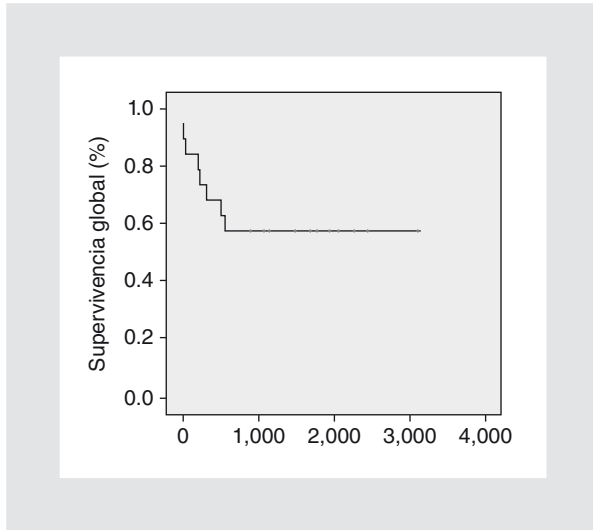


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia en el grupo total de pacientes ($n = 19$) con LPA.

hemorragia cerebral ($n = 2$), hemorragia pulmonar masiva ($n = 1$), y el paciente refractario a tratamiento falleció por aplasia secundaria a QT de reinducción. Dos pacientes presentaron SATRA, el cual se controló con éxito con dexametasona. No hubo mortalidad relacionada con el SATRA, y ambos pacientes alcanzaron RC. De los 15 pacientes que alcanzaron RC, seis (40%) recayeron. De ellos, dos habían presentado SATRA en la IR. Todos los pacientes en recaída recibieron terapia de reinducción y lograron segunda RC. Los esquemas de reinducción fueron etopósido, mitoxantrona y arabinósido de citosina (EMA)²⁷ en cuatro pacientes, 7 + 3 (arabinósido de citosina y DNR) con ATRA en uno y DNR con ATRA en un paciente. La dosis de ATRA en los tratamientos de rescate fue de 45 mg/m². Dos de los seis enfermos en segunda RC recibieron trasplante de médula ósea autólogo (Tabla 1).

Con una mediana de seguimiento para todo el grupo de 1,070 días (oscilación 3-3,106 días), la SV fue de 57.9% (Fig. 1) y las medianas (oscilaciones) de acuerdo con el riesgo²³ bajo, intermedio y alto fueron de 1,070 días (306-1,939), 1,017 días (29-3,106) y 1,083 días (3-2,447), respectivamente, sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.794$). La SV fue significativamente mayor ($p < 0.001$) en los pacientes que alcanzaron RC comparada con aquellos que fallaron a la terapia de IR (información no mostrada).

La mortalidad en los 19 enfermos fue 42.1%: tres muertes durante la IR, un paciente refractario a terapia

de IR falleció por complicaciones asociadas a la QT de salvamento, y cuatro pacientes fallecieron en RC; uno en primera RC posterior a la tercera consolidación y tres pacientes en segunda RC posterior a la tercera consolidación. Estos tres pacientes desarrollaron neumonía y fallecieron por complicaciones asociadas al proceso infeccioso. De los seis pacientes que alcanzaron segunda RC, tres permanecían vivos a la fecha del cierre del estudio, dos de ellos recibieron trasplante de médula ósea autólogo (Tabla 1).

El análisis univariado de las variables al diagnóstico, como edad, sexo, grupo de riesgo, cuenta de leucocitos y de plaquetas, cuantificación de dímero-D y fibrinógeno, así como la expresión de los antígenos CD2, CD34 y CD117 en la RC y SV, mostró que solo la cuenta leucocitaria $> 10,000 \mu\text{l}$ alcanzó significancia estadística con la SV (riesgo relativo [RR]: 5.54; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.10-27.96; $p = 0.014$).

Discusión

Está bien establecido que la dosis estándar de ATRA para el tratamiento de la LPA es de 45 mg/m², y que este debe acompañarse de QT a base de antraciclicos con o sin arabinósido de citosina²². Así, se logran tasas de RC que oscilan entre el 72-95%²⁸. En este trabajo se evaluó la dosis baja de ATRA (25 mg/m²) en combinación con DNR en pacientes con LPA *de novo*. La dosis de 25 mg/m² fue tomada del estudio publicado en 1993 por Castaigne, et al.²⁴, quienes incluyeron 12 pacientes con LPA *de novo* y 18 con LPA en recaída con una mediana de edad de 56 años (oscilación 10-81 años). En este estudio donde el ATRA se usó como agente único durante la IR y la QT se administró en la consolidación, los autores informaron que la dosis baja de ATRA lograba un pico de concentración plasmática y una mediana de área bajo la curva similar a la dosis de 45 mg/m². Además, la eficacia terapéutica y complicaciones no fueron estadísticamente diferentes a las encontradas con ATRA a 45 mg/m²²⁴.

La tasa de RC en nuestra serie fue de 78.9% inferior a la informada en el estudio previo de dosis bajas de ATRA (83.3% en los 12 casos *de novo*)²⁴. Ambas tasas de RC se encuentran dentro de lo informado en otras series, que van del 71-95%^{19-22,28-30}. En nuestro estudio, la mortalidad temprana en los primeros 30 días de establecido el diagnóstico fue del 15.8%, parecida a la informada en pacientes sin terapia previa expuestos a dosis baja de ATRA, que fue de 16.6%²⁴. Un estudio

Tabla 1. Características demográficas, morfológicas, inmunofenotípicas y riesgo al diagnóstico; desenlace clínico

Paciente	Sexo/ Edad	Riesgo	Morfología	DR	CD34	CD117	CD56	CD2	Último seguimiento
1	F/40	I	Típica	ND	ND	ND	ND	ND	Vivo, RC2
2	M/33	I	Típica	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Muerto, RC2
3	M/40	B	Típica	ND	ND	ND	ND	ND	Muerto, RC2
4	F/57	A	Típica	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Vivo, RC1
5	F/39	A	Variante	Neg	Pos	Neg	Neg	Pos	Muerto, IR
6	M/23	I	Variante	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Muerto, RC1
7	F/24	I	Típica	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Muerto, ER
8	F/31	I	Típica	Neg	Pos	Neg	Neg	Neg	Muerto, IR
9	F/18	I	Típica	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	Vivo, RC2, TMO
10	F/33	A	Variante	Neg	Neg	Pos	Neg	Pos	Vivo, RC1
11	M/25	A	Típica	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	Muerto, RC2
12	F/17	I	Típica	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Vivo, RC1
13	M/29	I	Típica	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	Perdido, RC1
14	F/39	A	Típica	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Muerto, IR
15	F/20	I	Típica	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	Vivo, RC1
16	M/18	A	Típica	Neg	Pos	Neg	Neg	Neg	Vivo, RC1
17	F/26	B	Típica	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	Vivo, RC2, TMO
18	F/40	I	Típica	ND	ND	ND	ND	ND	Vivo, RC1
19	F/33	B	Típica	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	Vivo, RC1

F: femenino; M: masculino; I: intermedio; B: bajo; A: alto; ND: no determinado; Neg: negativo; Pos: positivo; RC1: primera remisión completa; RC2: segunda remisión completa; ER: enfermedad refractaria; TMO: trasplante de médula ósea.

brasileño y más recientemente la Universidad de Stanford han informado tasas de mortalidad temprana más elevadas, del 26.4 y 26%, respectivamente^{31,32}. Desafortunadamente, dos series mexicanas publicadas en extenso no informan la tasa de mortalidad temprana^{30,33}.

La frecuencia de SATRA en nuestra serie fue de 10.5%, inferior a la informada en el estudio original de dosis bajas de ATRA²⁴, que fue de 26.6%, y dentro de lo informado por otros autores, 6-16%^{22,29,31,34,35}. Ninguno de nuestros enfermos falleció por esta complicación, mientras que en el estudio original de dosis baja de ATRA²⁴ la mortalidad asociada a SATRA fue de 37.5%. Es muy probable que la frecuencia menor de SATRA en nuestra serie se explique a QT administrada durante la IR. Se ha informado que el uso profiláctico de prednisona durante la IR evita la aparición de SATRA^{30,33}.

La tasa de recaída en nuestra serie fue de 40%, superior a la informada en estudios previos, en que osciló entre 4.1-30%^{22,29,30}. Todos nuestros enfermos alcanzaron segunda RC con diferentes tratamientos de rescate que incluyeron ATRA a 45 mg/m².

El ATRA modifica la estabilidad proteica y la actividad transcripcional de represión de la oncoproteína de fusión PML/RAR- α , lo que se traduce en diferenciación morfológica, inhibición del crecimiento y depuración de las células iniciadoras de LPA (CILPA). Los estudios *in vitro* sugieren que las dosis bajas de ATRA inducen diferenciación pero no inhiben de manera eficiente el crecimiento de las CILPA, y por ende la erradicación de las CILPA es incompleta³⁶. Esto podría explicar la tasa mayor de recaída asociada al empleo de dosis baja de ATRA durante la IR encontrada en nuestra serie.

A partir del día 552, la SV en el 57.9% de nuestros enfermos permaneció estable (Fig. 1). Esto contrasta con la SV libre de enfermedad observada a los 3 años en pacientes mexicanos, que fue menor, 41%³⁰. La SV en nuestra serie es parecida a lo informado por un grupo mexicano²⁹ y de Brasil³¹ e inferior a lo publicado por grupos colaborativos europeos³⁷. En nuestra serie, 21% de los casos fallecieron en RC, durante las consolidaciones, cifra superior a la informada por el grupo de Brasil de 10.5% y los estudios LPA96 y LPA99 del grupo español PETHEMA, de 1.9 y 0.44%, respectivamente^{31,38}. Ignoramos la causa de esta mayor tasa de mortalidad asociada a la tercera consolidación, ya que la dosis de QT usada en nuestro estudio fue semejante a la empleada por otros autores en estudios previos³⁸.

La mediana de edad en nuestra población de 31 años es semejante a la informada por autores mexicanos y brasileños y menor en comparación con las series europeas^{7,29-31,33,37}. Algunos estudios indican que la expresión del antígeno CD2 en células leucémicas de pacientes con LPA les confiere un pronóstico desfavorable^{13,39}. Encontramos que dos pacientes expresaron CD2, y ambos casos correspondieron a LPAV. La incidencia de LPAV se ha reportado en cerca de 25%¹⁰, en nuestra serie, la LPAV representó el 15.7% de los casos, y de los tres pacientes que presentaron esta morfología, uno falleció y los otros dos permanecían vivos al cierre del estudio.

Se han identificado factores que influyen en el riesgo de recaída; de estos, la cuenta plaquetaria $< 40 \times 10^9/l$ y la cuenta de leucocitos $> 10 \times 10^9/l$ confieren una probabilidad de recaída del 10 y 30%, respectivamente²³. En el análisis univariado, nuestros pacientes con cifra de leucocitos $> 10 \times 10^9/l$ al diagnóstico mostraron peor SV. Ningún otro factor impactó significativamente la RC o la SV. En relación con la distribución por riesgo²³, nuestros resultados son parecidos a los informados por el grupo de Brasil³¹. Quizá la ausencia de diferencias en la SV de acuerdo con el riesgo²³ en nuestra serie esté dada por el escaso número de casos incluidos.

Para nuestro conocimiento, este trabajo es el segundo en el que se emplea ATRA a dosis $< 45 \text{ mg/m}^2$ en adultos con LPA. Los resultados del presente estudio permiten concluir que la dosis baja de ATRA (25 mg/m^2) en combinación con DNR logra una tasa de RC aceptable (79%) y con baja frecuencia de SATRA (10.5%). Sin embargo, debido a la alta tasa de recaída (40%), no se recomienda el empleo de ATRA a dosis $< 45 \text{ mg/m}^2$ durante la IR en adultos con LPA *de novo*.

Bibliografía

- Warrell RP Jr, De The H, Wang HY, Degos L. Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1993;329:177-89.
- Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2009;114:5126-35.
- Rowley JD, Golomb HM, Dougherty C. 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukemia. *Lancet*. 1977;1:549-50.
- Grignani F, Ferrucci PF, Testa U, et al. The acute promyelocytic leukemia-specific PML-RAR- α fusion protein inhibits differentiation and promotes survival of myeloid precursor cells. *Cell*. 1993;7:423-31.
- Douer D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols PW, Watkins KJ, Levine AM. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996;87:308-13.
- Ruiz-Argüelles GJ. Promyelocytic leukemia in Mexican mestizos. *Blood*. 1997;89:348-9.
- Almaguer-Gaona C, Cantú-Rodríguez OG, Hernández-Garza NE, Gómez-Almaguer D. Leucemia aguda. Observaciones epidemiológicas en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. *Med Univ*. 1998;1:15-7.
- Piedras J, López-Karpovitch X, Cárdenas MR. Cellular immunophenotypes in 97 adults with acute leukemia. *Rev Invest Clin*. 1997;49:457-64.
- Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. A variant form of hypergranular promyelocytic leukaemia (M3). French-American British (FAB) Cooperative group. *Br J Haematol*. 1980;44:169-70.
- Paietta E, Andersen J, Gallaguer R, et al. The immunophenotype of acute promyelocytic leukemia (APL): an ECOG study. *Leukemia*. 1994; 8:1108-12.
- Orfao A, Chillon MC, Bortoluci AM, et al. The flow cytometric pattern of CD34, CD15 and CD13 expression in acute myeloid leukemia is highly characteristic of the presence of PML-RAR- α gene rearrangements. *Haematologica*. 1999;84:405-12.
- Ortuño F, Orfao A. Aplicación de la citometría de flujo en el diagnóstico y seguimiento de las leucemias agudas. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118:423-36.
- Guglielmi C, Martelli MP, Diverio D, et al. Immunophenotype of adult and childhood acute promyelocytic leukemia: correlation with morphology type of PML gene breakpoint and clinical outcome. A cooperative Italian study on 196 cases. *Br J Haematol*. 1998;102(4):1035-41.
- Piedras J, López-Karpovitch X, Cárdenas MR. Light scatter and immunophenotypic characteristics of blast cells in typical acute promyelocytic leukemia and its variant. *Cytometry*. 1998;32:286-90.
- Avvisati G, Tallman MS. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003;16:419-32.
- Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1988;72:567-72.
- Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, et al. Effect of all-transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL91 group. *Blood*. 1993;82:3241-9.
- Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell RP Jr. The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Ann Int Med*. 1992;17:292-6.
- Fenaux P, Castaigne S, Dombret H, et al. All-trans retinoic acid followed by intensive chemotherapy gives a high complete remission rate and may prolong remissions in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a pilot study on 26 cases. *Blood*. 1992;80:2176-81.
- Kanamaru A, Takemoto Y, Tanimoto M, et al. All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Japan Adult Leukemia group. *Blood*. 1995;85:1202-6.
- Avvisati G, Lo Coco F, Diverio D, et al. AIDA (all-trans retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) pilot study. *Blood*. 1996;88:1390-8.
- Sanz MA, Martín G, Rayón C, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukaemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML-RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood*. 1999;94:3015-21.
- Sanz MA, Lo Coco F, Martín G, et al. Definition of relapse risk and role of non-anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*. 2000;96:1247-53.
- Castaigne S, Lefebvre P, Chomienne C, et al. Effectiveness and pharmacokinetics of low-dose all-trans retinoic acid (25 mg/m^2) in acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1993;82:3560-3.
- Chen GQ, Shen ZX, Wu F, et al. Pharmacokinetics and efficacy of low-dose all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 1996;10:825-8.
- Arber DA, Brunning RD, LeBeau MM, et al. Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2008. p. 110-23.

27. Thomas X, Fenaux P, Dombret H, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) to increase efficacy of intensive sequential chemotherapy with etoposide, mitoxantrone and cytarabine (EMA) in previously treated acute myeloid leukemia: a multicenter randomized placebo-controlled trial (EMA trial). *Leukemia*. 1999;13:1214-20.
28. Parmar S, Tallman M. Acute promyelocytic leukemia: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:1379-92.
29. Ramos-Peñafiel CO, Castellanos-Sinco H, Montaña E, Martínez-Murillo C, Lavielle P, García-Vidrios V. Experiencia del tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (LAP) en el Hospital General de México. *Protocolo LAP 2001*. *Revista de Hematología*. 2009;10 Suppl 2:57.
30. Ruiz-Argüelles GJ, Lobato-Mendizabal E, Delgado-Lamas JL, Gómez-Almaguer D. All trans-retinoic acid decreases early mortality in patients with promyelocytic leukemia and can be given entirely on an outpatient basis. *Am J Hematol*. 1999;62:139-43.
31. Henriques R, Morais RA, Ribeiro F, De Mattos E, De Oliveira C, Fagundes E. Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. *Haematologica*. 2007;92:1431-2.
32. McClellan JS, Kohrt HE, Coutre S, et al. Treatment advances have not improved the early death rate in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*. 2012;97:133-6.
33. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel JD, López-Martínez B, Ruiz-Delgado GJ, Reyes-Núñez V. Treatment of acute promyelocytic leukemia: a single institution experience. *Rev Invest Clin*. 2005;57:415-9.
34. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all-trans retinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL group. *Blood*. 1999;94:1192-2000.
35. Firkin FC, Mathews JP, Bradstock KF, Wiley JS. A phase II study of all-trans retinoic acid (ATRA) with prednisone prophylaxis in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999;94:4225.
36. Nasr R, Guillemin MC, Ferhi O, et al. Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells through PML-RARA degradation. *Nat Med*. 2008;14:1333-42.
37. Ades L, Sanz MA, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood*. 2008;111:1078-84.
38. Sanz MA, Guillermo M, González M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*. 2004;103:1237-43.
39. Biondi A, Luciano A, Bassan R, et al. CD2 expression in acute promyelocytic leukemia is associated with microgranular morphology (FAB M3v) but not with any PML gene breakpoint. *Leukemia*. 1995;9:1461-6.

Activación progresiva de áreas cerebrales inducida por la ingestión diaria de una golosina dulce

Áurea Susana Blancas Velázquez y Carolina Escobar Briones*

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

Resumen

La ingestión de alimentos dulces y sabrosos desencadena eventos de atracón y sobreconsumo por placer, y no por hambre. En roedores, cuando se ofrecen alimentos dulces en horarios restringidos se desarrollan conductas de anticipación y a nivel cerebral se observa incremento de actividad neuronal en áreas corticolímbicas a la hora que se entrega la golosina. Este patrón de actividad persiste durante muchos días después de interrumpir el protocolo, sugiriendo un proceso de estimación de tiempo relacionado con dependencia o adicción. El presente trabajo exploró el desarrollo de esta activación neuronal en ratas que recibieron 5 g de chocolate diariamente durante ocho días. Se comparó la activación neuronal, medida con c-Fos de la corteza prefrontal, el núcleo accumbens (ACC) y la corteza piriforme (CxPir) evocadas al día 1, 3, 5 y 8 durante la anticipación y posterior a la ingestión del chocolate. La ingestión de chocolate provoca siempre la misma activación neuronal, independientemente de los días de exposición. Durante la espera y anticipación se observó un proceso gradual de activación neuronal, que el octavo día alcanzó la misma intensidad que por la ingesta del chocolate. Concluimos que la anticipación conductual y activación neuronal corticolímbica a un alimento dulce son procesos progresivos.

PALABRAS CLAVE: Corteza prefrontal. Núcleo accumbens. Hipotálamo. Sincronización. Ritmos circadianos. Adicción.

Abstract

Ingestion of sweet and tasty food is a relevant factor inducing binge eating and overconsumption of food motivated by pleasure rather than hunger. When sweet food is offered daily in a scheduled manner, rodents develop anticipatory behavior and at the brain level increased neuronal activation in corticolimbic areas at the moment of the snack delivery. This pattern of activation persists for several days after interrupting delivery of the daily scheduled snack, suggesting a timekeeping process related with dependence or addiction. The present study explored the process of development of this neuronal activation in rats receiving chocolate 5 g daily for eight days. Neuronal activation was measured with c-Fos in prefrontal cortex, nucleus accumbens, and piriform cortex on days 1, 3, 5, and 8 after ingestion of chocolate and during the interval of anticipating the daily snack. Here we report that chocolate ingestion produces the same intense activation on all days evaluated, independent of days of exposition. During expectancy and anticipation, neuronal activation builds up along the days, reaching on day 8 the same intensity as observed after ingestion. We conclude that behavioral anticipation and neuronal activation in corticolimbic areas to a palatable snack is a progressive process.

KEY WORDS: Prefrontal cortex. Nucleus accumbens. Hypothalamus. Entrainment. Circadian rhythms. Addiction.

Correspondencia:

*Carolina Escobar Briones
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Departamento de Anatomía
Avda. Universidad 3000, Edificio B, 4.º piso
Ciudad Universitaria, C.P. 04510, México, D.F.
E-mail: escocarolina@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 15-11-2012

Fecha de aceptación: 20-02-2013

Introducción

Ante la epidemia mundial de obesidad se ha reconocido ampliamente que la ingestión excesiva de alimento obedece a múltiples factores. Además del hambre, un estímulo importante para comer es el placer anticipado por la comida sabrosa, el cual está determinado por las cualidades sensoriales de los alimentos. Por ello, una gran cantidad de alimentos comerciales contienen grandes cantidades de grasa y/o azúcares que resultan atractivos y sabrosos al paladar¹. El intenso y a veces irrefrenable impulso por consumir cierto tipo de alimentos ha llevado a plantear que se puede desarrollar una adicción a los alimentos, ya que en algunas personas se acompaña por síntomas de malestar cuando no pueden consumirlos². En particular, los alimentos ricos en azúcar y grasa inducen atracones (*binge eating*), una ingestión exagerada e incontrolada de algún alimento³. Esta conducta se acompaña del deseo intenso por ingerir el alimento específico, proceso que se conoce en inglés como «*craving*». Estos episodios se caracterizan por estados de ansiedad y búsqueda por el bocado apetitoso que puede ser dulce, salado y, generalmente, con alto contenido energético⁴.

Con modelos animales se trata de comprender los mecanismos cerebrales que llevan a los atracones, y a la búsqueda incontrolada de alimentos dulces, palatables. Con roedores se ha observado que con el paso de los días de exposición a golosinas, la cantidad consumida aumenta progresivamente^{3,5}. Cuando el alimento apetitoso se ofrece en una ración restringida a diario y a la misma hora, las ratas de laboratorio desarrollan una conducta de anticipación caracterizada por activación y respuestas de búsqueda que inician unos 30 min antes de que se les entregue la golosina^{6,7}; además, el acceso restringido provoca atracones de la comida apetitosa⁵. Asimismo, después de haber consumido durante varios días una golosina dulce, la privación del alimento apetitoso genera durante varios días activación y búsqueda a la hora programada de acceso, y respuestas de abstinencia similares a las observadas en personas adictas a sustancias de abuso^{3,7}, lo que sugiere un proceso de adicción al alimento.

En roedores la ingestión de alimentos dulces provoca activación de diversas áreas cerebrales, entre ellas el núcleo ACC del estriado ventral y la corteza prefrontal⁸. Se ha descrito que la activación neuronal en estas áreas responde a la liberación de dopamina, entre

otros neurotransmisores^{8,9}. La liberación de dopamina se ha asociado al efecto reforzador y de satisfacción que tiene el sabor dulce sobre los individuos¹⁰. Otros grupos han mostrado que durante la espera o expectación por comida dulce aumenta la producción del ARN mensajero de preproencefalinas en el ACC¹¹. Se ha propuesto que el ACC es la interfase neural entre el hipotálamo, el sistema límbico y los ganglios basales para la expresión de conductas motivadas mediada por área tegmental ventral, productora de dopamina y el globo pálido¹²⁻¹⁴. A su vez, proyecciones excitadoras que llegan al ACC desde la corteza prefrontal han mostrado mediar el ímpetu que se imprime a la respuesta conductual ante un estímulo incentivo¹⁵. Este circuito constituye parte del sistema de recompensa, ya que se ha observado que se activa ante un estímulo placentero, ya sea tangible o solo evocado por la memoria¹⁶.

En ratas, hemos reportado que cuando se entregan diariamente 5 g de chocolate a una hora específica durante varias semanas, se produce activación neuronal en anticipación al evento diario de entrega de chocolate, en núcleos involucrados con el sistema de recompensa, en particular en la corteza prefrontal prelímbica (CPF) y el ACC^{6,17}. El acceso diario y a la misma hora de una golosina dulce también genera oscilaciones circadianas de genes reloj en estas estructuras límbicas, lo cual sugiere la activación de un proceso de estimación del tiempo, que pudiera ser el fundamento de la búsqueda del alimento apetitoso ante su restricción y durante la abstinencia^{7,18}.

Los cambios de actividad neuronal observados en roedores expuestos diariamente a una golosina dulce podrían ser resultado de un proceso gradual o bien podrían establecerse abruptamente posterior a un evento reforzante. Este estudio tuvo como objetivo caracterizar los cambios en la actividad neuronal generados por la ingestión diaria de una golosina apetitosa, especialmente determinar el proceso que subyace a la expectación de un alimento apetitoso. Para ello, se hizo un seguimiento de la respuesta neuronal en el ACC, CPF como representantes del sistema motivacional, y de la CxPir como estructura control e indicador de la respuesta olfatoria y de exploración. La actividad neuronal se determinó con la expresión de la proteína c-Fos, que se considera un marcador de excitación neuronal¹⁹. Esta respuesta se determinó en cerebros de sujetos sacrificados posterior a la ingestión y durante el intervalo de anticipación y espera de una golosina palatable (chocolate), así como en controles no manipulados. Primeramente, se evidenció el

desarrollo de la conducta de anticipación y expectación a un bocado dulce (chocolate) por medio de un registro conductual y la elaboración de actogramas de la actividad general de las ratas. Posteriormente, se estudiaron cerebros de ratas que consumieron y de ratas que fueron desarrollando expectación por el alimento dulce en diferentes días posteriores a la exposición diaria al chocolate.

Material y métodos

Sujetos y condiciones de experimentación

Se trabajó con ratas albinas, adultas, machos de la cepa Wistar, con un peso inicial de 250-300 g de peso, obtenidas del bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y mantenidas en el bioterio del Departamento de Anatomía. Durante las fases experimentales, las ratas se alojaron individualmente en cajas de acrílico transparente con agua y comida siempre disponibles. Las cajas se mantuvieron sobre placas metálicas con sensores de movimiento en roperos que alojan ocho cajas cada una. En estos roperos se mantiene el control del ciclo luz-oscuridad, que en esta ocasión se mantuvo 12:12, (encendido de las luces a las 06.00 de la mañana y apagado a las 18.00 de la tarde). La temperatura se mantuvo a 22 °C y con recambio de aire por medio de un sistema de ventilación de cada ropero y en el cuarto general de animales. El proyecto fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM, la manipulación de los animales se realizó bajo las normas de uso de animales de experimentación según el Decreto de Ley de Protección a los Animales del Distrito Federal, publicada en la *Gaceta Oficial* del Distrito Federal, el 26 de febrero de 2002.

Grupos y diseño experimental

Las ratas fueron asignadas aleatoriamente a uno de dos grupos:

- Control: estos sujetos se mantuvieron en las condiciones descritas, sin recibir manipulación alguna (n = 5).
- Chocolate: estos sujetos recibieron un bocado de chocolate de 5 g (Kinder® MAXI, Ferrero, 0.48 g de proteína, 2.1 g de grasas, 2.6 g de hidratos de carbono) a media mañana (12.00 h). A su vez, los sujetos de este grupo fueron divididos en dos: en uno se exploraron los cambios de actividad

neuronal por la ingestión repetida del chocolate (Ch) y en otros los cambios de actividad neuronal durante la espera y anticipación por el chocolate (E). En los sujetos de ambos grupos se registró la conducta a lo largo de los días de estudio.

Ingestión de chocolate

Los sujetos Ch (n = 25) se asignaron a cinco grupos con cinco sujetos cada uno: un grupo se sacrificó después de un primer evento de ingestión (Ch1), otro después de dos días consecutivos de ingestión (Ch2), y los otros después de tres (Ch3), cinco (Ch5) y ocho (Ch8) días de haber ingerido el chocolate. Los animales fueron sacrificados una hora después de ingerir el alimento apetitoso (13.00 h) para determinar, por medio de la expresión de la proteína c-Fos, las áreas cerebrales que expresan incremento de actividad y que responden al estímulo del chocolate.

Anticipación por chocolate

Otra serie de ratas (n = 20) que recibieron chocolate fueron sacrificadas al momento de estar esperando su ración diaria de chocolate (12.00 h) para determinar los cambios asociados a la espera y expectación. Se sacrificaron cuatro grupos de ratas (n = 5) cuando esperaban su segunda ración (E2), su tercera ración (E3), la quinta (E5) y octava (E8) entrega de chocolate. Estos grupos fueron constituidos por cinco sujetos cada uno y comparados con controles no expuestos previamente al chocolate.

Monitoreo automatizado de conducta

Todos los sujetos fueron monitoreados diariamente durante la línea base y la fase experimental por medio de un sistema automatizado de sensores de presión colocados debajo de cada hábitat de las ratas. Estos sensores envían pulsos cada minuto a un ordenador que guarda la cuenta de eventos en que se activan los sensores, y proporciona mapas de tiempo diarios con la organización temporal del movimiento de las ratas. El sistema fue desarrollado para nuestro grupo por Omnia México.

Los datos obtenidos se analizan con el sistema SPAD9, desarrollado por el ingeniero Adrián Hernández (UNAM) basado en Matlab, y se representan con actogramas. Se obtuvieron promedios de actividad diaria de la línea base y del total de los días en que se entregó chocolate.

Inmunohistoquímica y análisis de actividad cerebral

Los animales se sacrificaron el día y a la hora programada para cada grupo. Se inyectaron con una sobredosis de pentobarbital sódico (Barbital) (1 ml) y se perfundieron a través del ventrículo izquierdo hacia la aorta con 150-200 ml de solución salina isotónica al 0.9%, seguida de 150-200 ml de paraformaldehído al 4% en buffer fosfato (PBS, 0.1 M, con un pH de 7.2).

Al finalizar la perfusión se extrajeron manualmente los cerebros con ayuda de gubias. Se posfijaron en paraformaldehído durante 24 h y posteriormente se crioprotegieron en sacarosa al 30% durante 72 h. Los cerebros se cortaron en un criostato a $-19\text{ }^{\circ}\text{C}$ en cortes coronales de $40\text{ }\mu\text{m}$ de grosor que se recolectaron en cuatro series en PBS.

Se tomó una serie de cada cerebro y se incubó con el anticuerpo primario para la proteína c-Fos (anti-c-Fos hecho en conejo, Santa Cruz Biotechnology) durante 72 h en una dilución de 1:2,500 en PBS con gelatina natural al 2.5% y tritón X-100 al 1% (PBSGT). Terminado el tiempo de incubación, los cortes se lavaron tres veces durante 10 min con PBS, y se incubaron con el anticuerpo secundario (Biotinilado anticonejo, hecho en cabra, Vector Laboratories Inc.) a una dilución de 1:200 en PBSGT durante 90 min. Terminado este periodo, se lavaron los cortes tres veces durante 10 min en PBS y se incubaron en el complejo AB (avidina-biotina Vector Laboratories Inc.) a una dilución en PBSGT de 9:1,000 durante 90 min. Al finalizar este periodo, se lavó el tejido y se activó la reacción de oxidación con diaminobenzidina en triz 7.2 Ph (1.54 g por cada 100 ml) y peróxido de hidrógeno ($35\text{ }\mu\text{m}$ de H_2O_2 al 30% por cada 100 ml). Los cortes se montaron en portaobjetos gelatinizados, se deshidrataron gradualmente con alcoholes y xilol, y se cubrieron con cubreobjetos y resina Entellan (Merck).

Cuantificación de células inmunopositivas

Se seleccionaron cortes de la zona anterior, medial y posterior de cada núcleo con la ayuda del atlas estereotáxico para rata de Paxinos y Watson (1998). Se localizaron la CPF (3.5, 3.2 y 2.5 mm anterior a bregma), el ACC (1.9, 1.6 y 1.2 mm anterior a bregma) y la CxPir (1.9, 1.6 y 1.2 mm anterior a bregma).

Las laminillas con los cortes se seleccionaron con un microscopio óptico (Olympus BX41), el cual cuenta con una cámara (Evolution LC color) conectada a un ordenador. Se adquirieron imágenes con

una amplificación de 20x, digitalizadas automáticamente con el programa Image-Pro Plus 5.1. Las fotografías digitales se guardaron en formato jpg.

Para contar las células inmunopositivas para Fos se utilizó un sistema computarizado de análisis (Image J Launcher). Se localizaron las células positivas a c-Fos y se contaron automáticamente, tomando como criterios el fondo de la imagen y el tamaño de los núcleos celulares para evitar que en el conteo se incluyeran marcas no correspondientes a marcas de c-Fos.

Estadística

Para el análisis conductual se elaboraron actogramas y promedios de actividad con las cuentas automáticas como variable dependiente. Los datos de la cuantificación neuronal se representan como medias \pm error estándar. Para el análisis neuronal se utilizó un análisis de la varianza (ANOVA) de una vía, la variable independiente fueron los días transcurridos comiendo chocolate, y la variable dependiente, la cantidad de células inmunorreactivas a la proteína c-Fos. Se aplicó la prueba *post hoc* de Tukey.

Resultados

Análisis conductual

Durante la línea base, el 100% de las ratas mostraron un patrón de actividad nocturno bien definido, con baja actividad durante el día (23% del total diario) y el mayor número de cuentas de actividad durante la noche (77%). Durante la fase experimental en que se entregó diariamente un pedazo de chocolate de 5 g, las ratas conservaron su actividad nocturna y mostraron un componente de actividad adicional a la hora de la entrega del chocolate. La conducta de anticipación que mostraron fue muy breve, cercana a los 15 min (Fig. 1).

Análisis neuronal

La expresión de la proteína c-Fos es de tipo nuclear, por lo que se detectó por la expresión de núcleos oscuros positivos por el proceso de inmunohistoquímica (Fig. 2).

Núcleo accumbens

En el grupo de ingesta de chocolate, el número de las células inmunopositivas para c-Fos en el ACC fue

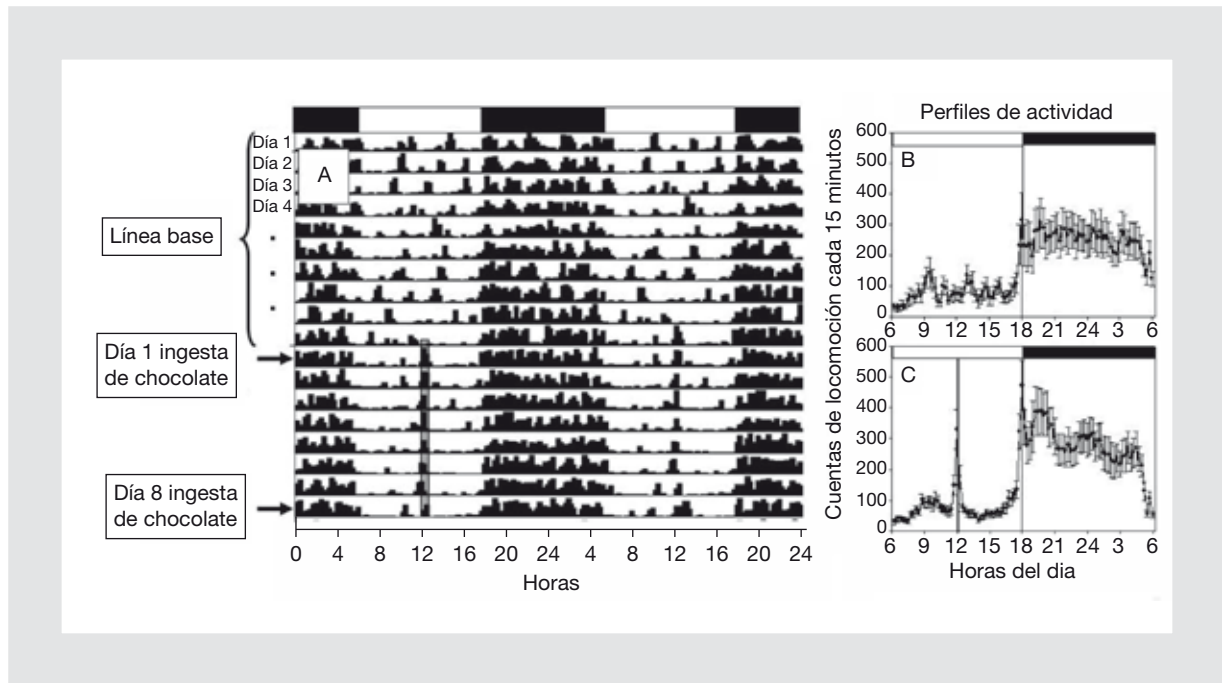


Figura 1. A: actograma que muestra el número de eventos de la actividad general diaria de una rata. Los primeros 10 días se tomaron como línea base y se observa la organización temporal circadiana con actividad predominantemente durante la noche. La flecha superior indica el día en que se inicia el protocolo de entregarle a la rata, diariamente y a la misma hora, 5 g de chocolate, mostrado por el recuadro gris. La flecha inferior indica el último día de entrega de chocolate. **B:** promedio de actividad general para un ciclo de 24 h durante la línea base (n = 8). **C:** promedio de actividad del último día del experimento; se observa un incremento de actividad locomotora a las 12 h, cuando se recibe el chocolate indicado por la línea vertical. Las barras horizontales blanca y negra representan el día y la noche.

significativamente mayor que en el grupo control, y en el grupo Ch se observó un número de células positivas similar a lo largo de los días de ingestión de chocolate (Ch2, Ch3, Ch5 y Ch8). El ANOVA de una vía indicó diferencia significativa entre los sujetos Ch de sus controles ($F = 3.576$; $p = 0.023$) (Tabla 1 y Fig. 2).

En el grupo expectante se observó que la expresión de células inmunopositivas a c-Fos incrementó progresivamente conforme transcurrieron más días de exposición al chocolate. El ANOVA de una vía mostró diferencias dadas por los días de exposición previa al chocolate ($F = 9.915$; $p < 0.001$). La prueba *post hoc* de Tukey indicó diferencias estadísticamente significativas entre las ratas del grupo control y las ratas E5 y E8 (Tabla 1 y Fig. 2).

Corteza prefrontal prelámbica

En el grupo Ch, las células inmunopositivas para c-Fos de la CPF mostraron una activación constante a lo largo de los días y mayor en todos los días que al grupo control. El ANOVA de una vía indicó diferencias entre los grupos ($F = 4.531$; $p < 0.05$). La prueba *post hoc* indicó que los días 1, 2, 3 y 8 son

estadísticamente diferentes al grupo control con $p < 0.05$ (Tabla 1 y Fig. 2)

En la corteza prefrontal prelámbica del grupo expectante se observó que la expresión de células inmunopositivas a c-Fos aumentó conforme a los días de exposición al chocolate. El ANOVA de una vía indicó que hubo diferencias entre los días de exposición al chocolate (E2 vs E3, vs E5 y E8; $F = 8.733$; $p < 0.001$). Se realizó la prueba *post hoc*, que indicó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y los animales expectantes a partir del día E3 ($p < 0.05$).

Corteza piriforme

En la corteza piriforme del grupo Ch se observó una tendencia de las células inmunorreactivas a c-Fos a decrecer en número conforme pasaron los días de consumo de chocolate, aunque en todos los días se observa una mayor activación en comparación con el grupo control. El ANOVA de una vía indicó diferencias entre los grupos ($F = 7.802$; $p < 0.01$). La prueba *post hoc* indicó diferencias estadísticamente significativas entre E1 y E2 con el grupo control ($p < 0.01$) (Tabla 1 y Fig. 2).

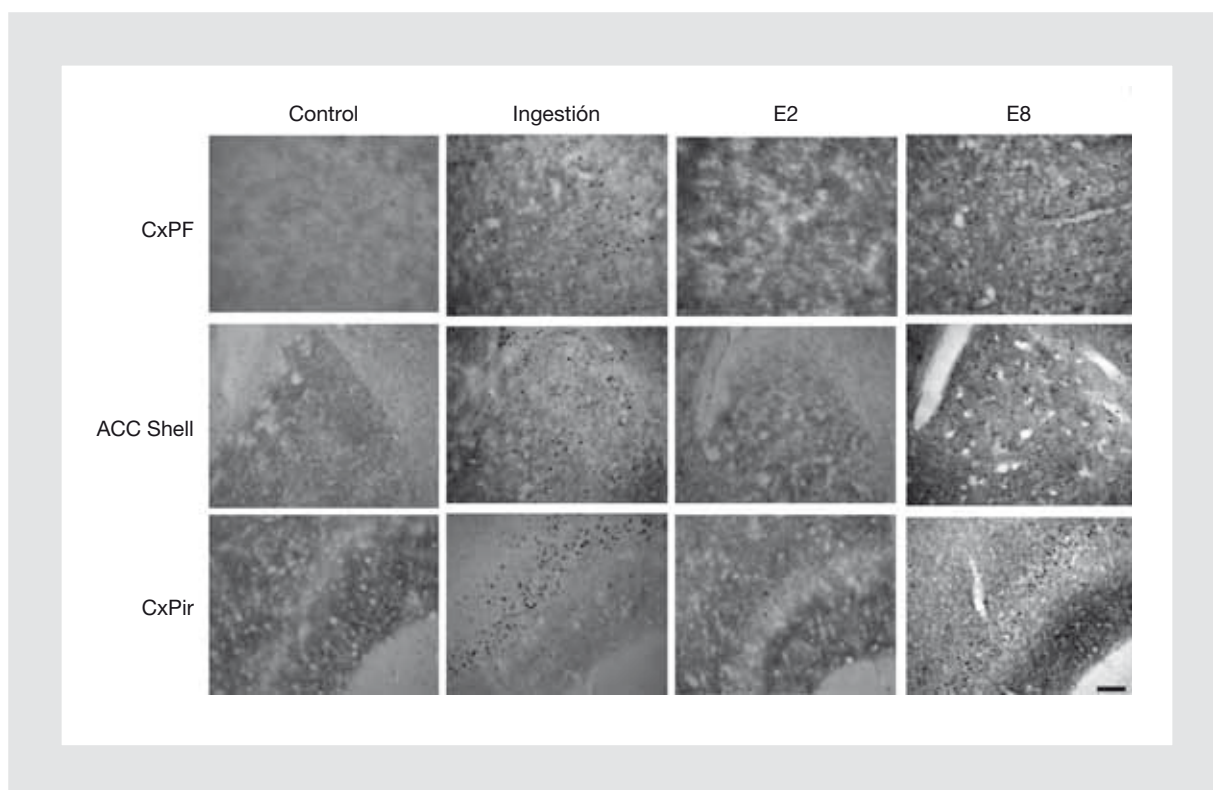


Figura 2. La activación neuronal determinada con la expresión de la proteína *c-Fos* durante la espera del chocolate depende de los días previos de ingesta. Horizontalmente se muestran imágenes digitalizadas de la CPF, ACC y CxPir. La primera columna muestra el patrón de actividad que se observa en un sujeto control: ratas que nunca ingirieron ni estuvieron en contacto con el chocolate. La columna de ingestión muestra la expresión de *c-Fos* en ratas una hora después de haber ingerido 5 g de chocolate; obsérvense los puntos oscuros. La columna E2 muestra poca o nula expresión de *c-Fos* en ratas que al momento de ser sacrificadas no ingirieron chocolate y que únicamente lo habían consumido el día anterior a su sacrificio. La actividad neuronal es igual a la del grupo control que nunca ingirió chocolate. La columna E8 muestra la activación neuronal con *c-Fos* en ratas esperando el chocolate después de siete días de haberlo ingerido. La barra negra (esquina inferior derecha) muestra una escala de 100 μm .

En el grupo expectante, se observó una tendencia similar a lo observado en el ACC y CPF, con aumento progresivo del número de células positivas a *c-Fos* asociado a los días de exposición. El ANOVA de una vía indicó diferencias entre los grupos ($F = 4.161$; $p < 0.05$). Al aplicar la prueba *post hoc* se encontró que la diferencia estaba dada entre el grupo control y el grupo expectante del día 8 ($p < 0.05$).

Discusión

Los datos aquí mostrados indican que la ingestión diaria de chocolate provoca activación en las ratas a una hora en que normalmente estarían dormidas. Este efecto ya se había reportado previamente^{6,7}, y además se había reportado que se desarrolla actividad de anticipación muy breve, lo cual hace que en el actograma y su análisis con promedios de actividad no sea muy evidente. Por esta razón, algunos estudios han puesto en duda la existencia de la anticipación a

comidas dulces basados en modelos similares al de este estudio, pero utilizando otro tipo de alimentos dulces²⁰⁻²². Por otro lado, esta anticipación es muy precisa y se repite durante muchos ciclos posterior a la interrupción de la entrega del chocolate, comprobando la participación de un sistema de estimación de tiempo asociado a esta activación conductual⁷.

Se ha observado que la conducta de anticipación es intensa cuando lo que se restringe es el tiempo de alimentación a dos horas diarias^{23,24}. La anticipación se hace aún más robusta cuando el acceso al alimento se restringe al grado de inducir pérdida de peso en los roedores y producir una condición hipocalórica²⁵. En la condición descrita en este estudio, las ratas estuvieron *ad libitum*, sin restricción de alimento alguna, de manera que la conducta de anticipación resultante no fue provocada por hambre y estuvo asociada exclusivamente al factor motivacional/hedónico por comer chocolate.

La activación neuronal resultante de la ingestión (Ch) fue similar durante los días de seguimiento en las

Tabla 1. Número de células positivas a c-Fos en estructuras cerebrales en condiciones control, posterior a la ingestión y durante la anticipación al chocolate. Se observan los cambios graduales en la anticipación, mientras que la ingestión de chocolate provoca todos los días la misma activación significativamente distinta del control

	Control	Ingestión				
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 5	Día 8
ACC	17.3 ± 5.5	132 ± 37*	138 ± 5*	138 ± 17*	107 ± 27*	109 ± 12*
CPF	19 ± 3.1	178 ± 37*	127 ± 8*	130.3 ± 27*	84 ± 10*	119 ± 18*
CxPir	6.33 ± 1	225 ± 17*	140 ± 29*	113 ± 35	64 ± 23	126 ± 16
		Anticipación				
ACC	17.3 ± 5		16.6 ± 8	81.2 ± 19	88 ± 28*	141 ± 4*
CPF	19 ± 3.1		16 ± 5	97 ± 33*	116 ± 20*	139 ± 27*
CxPir	6.33 ± 1		40.6 ± 3.8	79.2 ± 31	53 ± 16	118 ± 22*

*Diferencia estadísticamente significativa entre el control y el grupo indicado ($p < 0.01$).

dos estructuras límbicas, lo cual sugiere que el sabor y la experiencia hedónica asociados a la ingestión de chocolate son siempre iguales, independientemente de los días sucesivos de exposición. En cambio, la activación de la CxPir disminuyó progresivamente con los días, lo que sugiere un decremento en la experiencia olfatoria, posiblemente porque el paso de los días llevó a que la entrega de chocolate dejara de ser un estímulo novedoso. Por el contrario, la activación neuronal asociada a la espera y anticipación al chocolate fue aumentando conforme pasaron los días de exposición e ingestión. Especialmente en la CPF hubo cambios significativos desde el tercer día de espera del chocolate, mientras que en el ACC se observaron cambios significativos a partir del día E5 y en la CxPir al día E8. Este hallazgo confirma el papel relevante que juega la CPF para el establecimiento de motivaciones y procesos de anticipación, como ya se ha propuesto antes, y confirma la importancia de la corteza prefrontal para generar anticipación o expectativa ante la exposición de un estímulo motivacional¹⁸.

Interesantemente, el aumento progresivo de activación se observó en por lo menos estas tres estructuras estudiadas, sugiriendo que el desarrollo de la espera y anticipación de un alimento sabroso involucra un circuito muy complejo de estructuras involucradas tanto en procesos de entrada sensorial, como en integración homeostática, hedónica y motivacional¹⁸. Entre ellas, la CPF mostró ser la primera en activarse significativamente durante la espera, lo cual la sitúa como posible reguladora o marcapasos de los ciclos diarios de activación sincronizada por el chocolate.

Implicación para la formación de adicciones

Las ratas que ingieren y esperan chocolate muestran conductas de búsqueda del chocolate previas a la hora de entrega de este alimento apetitoso, lo cual podría semejar a las conductas que expresan las personas autodenominadas adictas al chocolate cuando quieren consumirlo, ya que estas también reportan ansiedad e incapacidad para resistirse a su consumo². Estas conductas se acompañan de cambios en la actividad cerebral que van estableciéndose progresivamente conforme los sujetos se van exponiendo diariamente y a la misma hora a la golosina dulce (chocolate). Por tanto, este estudio demuestra que el proceso de adquisición de adicciones al alimento se establece de forma gradual e involucra estructuras corticolímbicas.

Agradecimientos

Este proyecto fue motivo de la tesis de licenciatura de Áurea Susana Blancas y recibió soporte financiero del CONACyT 82462, UNAM PAPIIT IN- 203907 y DGAPA-PAPIIT IN-224911.

Bibliografía

1. Stice E, Spoor S, Ng J, Zald DH. Relation of obesity to consummatory and anticipatory food reward. *Physiol Behav.* 2009;97:551-60.
2. Hetherington M, Macdiarmid J. Chocolate addiction: a preliminary study of its description and its relationship to problem eating. *Appetite.* 1993;21(3):233-46.
3. Avena NM, Rada P, Hoebel BG. Sugar and fat bingeing have notable differences in addictive-like behavior. *J Nutr.* 2009;139(3):623-8.

4. Pelchat ML. Of human bondage: Food craving, obsession, compulsion, and addiction. *Physiol Behav.* 2002;76:347-52.
5. Corwin RL, Wojnicki FHE. Binge eating in rats with limited access to vegetable shortening. *Curr Protoc Neurosci.* 2006;9:23B.1-9.23B.11.
6. Mendoza J, Ángeles-Castellanos M, Escobar C. Entrainment by a palatable meal induces food-anticipatory activity and c-Fos expression in reward-related areas of the brain. *Neuroscience.* 2005;133:293-303.
7. Ángeles-Castellanos M, Salgado-Delgado R, Rodríguez K, Buijs RM, Escobar C. Expectancy for food or expectancy for chocolate reveals timing systems for metabolism and reward. *Neuroscience.* 2008;155(1):297-307.
8. Bassareo V, De Luca MA, Di Chiara G. Differential expression of motivational stimulus properties by dopamine in nucleus accumbens shell versus core and prefrontal cortex. *J Neurosci.* 2002;22(11):1709-19.
9. Avena NM, Rada P, Moise N. Sucrose sham feeding on a binge schedule releases accumbens repeatedly and eliminates the acetylcholine satiety response. *Neuroscience.* 2006;139:813-20.
10. Schneider LH. Orosensory self-stimulation by sucrose involves brain dopaminergic mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;575:307-20.
11. Kelley AE, Will MJ, Steininger TL, Zhang M, Haber SN. Restricted daily consumption of a highly palatable food (chocolate Ensure) alters striatal enkephaline gene expression. *Eur J Neurosci.* 2003;18:2592-8.
12. Escobar C, Hernández Gonzáles M. Los mecanismos de la motivación. En: Escobar BC y Aguilar Roblero RA. *Motivación y conducta: sus bases biológicas.* Editorial manual moderno; 2002. p. 99-116 .
13. Giordano M. El estriado dorsal y ventral: la interfase entre cognición, motivación y acción. En: Juárez González J, editor. *Neurobiología del hedonismo.* Manual moderno; 2007. p. 1-20.
14. Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY. From motivation to action: Functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol.* 1980;14:69-97.
15. Goto Y, Grace AA. Limbic and cortical information processing in the nucleus accumbens. *Trends Neurosci.* 2008;31(11):552-8.
16. Pelchat ML, Jhonson A, Chan R, Valdez J, Ragland D. Images of desire: food-craving activation during fMRI. *Neuroimage.* 2004;23:1486-93.
17. Ángeles-Castellanos M, Mendoza J, Escobar C. Restricted feeding schedules phase shift daily rhythms of c-Fos and protein Per1 immunoreactivity in corticolimbic regions in rats. *Neuroscience.* 2007;144:344-55.
18. Webb IC, Baltazar RM, Lehman MN, Coolen LM. Bidirectional interactions between the circadian and reward systems: is restricted food access a unique zeitgeber? *Eur J Neurosci.* 2009;30:1739-48.
19. Morgan JI, Curran T. Stimulus-transcription coupling in the nervous system: involvement of the inducible proto-oncogenes fos and jun. *Annu Rev Neurosci.* 1991;14:421-51.
20. Waddington Lamont E, Harbour VL, Barry-Shaw J, et al. Restricted access to food, but not sucrose, saccharine, or salt, synchronizes the expression of Period2 protein in the limbic forebrain. *Neuroscience.* 2007;144:402-11.
21. Hsu TC, Patton DF, Mistlberger RE, Steele AD. Palatable meal anticipation in mice. *Plos One.* 2010;5(9):e1293.
22. Verwey M, Khoja Z, Stewart J, Amir S. Differential regulation of the expression of period2 protein in the limbic forebrain and dorsomedial hypothalamus by daily limited access to highly palatable food in food-deprived and free-fed rats. *Neuroscience.* 2007;147:277-85.
23. Stephan FK. Food-entrainable oscillators in mammals. En: Takahashi JS, Turek FW, Moore RY. *Handbook of behavioral neurobiology.* Volumen 12. *Circadian Clocks.* Nueva York: Kulwer Academic/Plenum publishers; 2002. p. 223-41.
24. Mistlberger RE. Food-anticipatory circadian rhythms: concepts and methods. *Eur J Neurosci.* 2009;30:1718-29.
25. Mendoza J, Graff C, Dardente H, Pevet P, Challet E. Feeding cues alter clock gene oscillations and photic responses in the suprachiasmatic nuclei of mice exposed to a light/dark cycle. *J Neurosci.* 2005;25(6):1514-22.

Programa estatal de tamizaje de la retinopatía de la prematuridad en el estado de Michoacán

Norma Citlali Lara-Molina¹, Marco Antonio Ramírez-Ortiz^{1*}, Sergio Ríos-Medina², Karol Joana Méndez-Ochoa² y María Teresa Tinoco-Zamudio³

¹Servicio de Oftalmología Hospital Infantil de México Federico Gómez; ²Departamento de Oftalmología, Hospital Infantil de Morelia Eva Sámano de López Mateos, Morelia, Mich.; ³Departamento de Salud Reproductiva, Secretaría de Salud de Michoacán

Resumen

Objetivo: conocer los parámetros de edad de gestación (EG) y peso al nacimiento (PN) asociados al desarrollo de retinopatía de la prematuridad (ROP) a través del programa de diagnóstico y tratamiento de ROP en el estado de Michoacán.

Métodos: un equipo médico dedicado exclusivamente al diagnóstico y tratamiento de ROP evaluó 304 prematuros de seis diferentes ciudades del estado de Michoacán de acuerdo con los lineamientos publicados por la Secretaría de Salud. Los pacientes con ROP grave fueron tratados con láser. Se utilizó regresión logística para calcular la razón de momios (RM) de EG y PN con intervalos de confianza (IC) 95%. **Resultados:** el riesgo de desarrollo de ROP de acuerdo con EG fue estadísticamente significativo para prematuros de menos de 32 semanas de gestación y para aquellos pacientes con PN menor de 1,250 g. El riesgo de desarrollar ROP aumentó significativamente al disminuir la EG y el PN; 88/304 pacientes (28.9%) presentaron algún grado de ROP; 31 pacientes (10.2%) con EG igual o inferior a 32 semanas y PN igual o inferior a 1,550 g requirieron láser. El riesgo de ROP aumentó cuando la EG fue menor de 30 semanas (RM: 5.19; IC 95%: 3.69-17.96; $p = 0.01$) y el PN inferior a 1,000 g (RM: 4.33; IC 95%: 1.72-10.85; $p = 0.02$). Cinco pacientes desarrollaron desprendimiento de retina. **Conclusiones:** prematuros con EG igual o inferior a 32 semanas y PN igual o inferior a 1,550 g tienen riesgo de ROP grave. Este programa de tamizaje podría constituir un modelo a seguir para otros estados del país.

PALABRAS CLAVE: Ceguera. Retinopatía de la prematuridad. Tamizaje.

Abstract

Objective: to determine gestational age (GA) and birth weight (BW) parameters associated to development of retinopathy of prematurity (ROP) through the state program of early diagnosis and treatment of ROP in Michoacán, México. **Methods:** a medical team exclusively devoted to ROP diagnosis and treatment examined 304 premature patients in 6 cities of Michoacán, following ROP policies recommended by Ministry of Health of México. Severe ROP was treated with laser. Logistic regression was used to calculate GA and BW odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). **Results:** 88/304 patients (28.9%) developed some degree of ROP; 31 patients with GA \leq 32 weeks and BW \leq 1,550 g required laser treatment. ROP risk increased when GA < 30 weeks (OR: 5.19; 95% CI: 3.69-17.96; $p = 0.01$) and BW < 1,000 g (OR: 4.33; 95% CI: 1.72-10.85; $p = 0.02$); 5 patients had retinal detachment. **Conclusions:** premature patients with GA \leq 32 weeks and BW \leq 1,550 g have risk of developing severe ROP. This screening program could be a model for other Mexican states looking for blindness prevention secondary to ROP.

KEY WORDS: Blindness. Retinopathy of prematurity. Screening.

Correspondencia:

*Marco Antonio Ramírez-Ortiz
Servicio de Oftalmología
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dr. Márquez, 162
Col. Doctores, C.P. 06720, México, D.F.
E-mail: marco@unam.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 10-12-2012

Fecha de aceptación: 14-03-2013

Introducción

La ROP es una de las causas más importantes de ceguera prevenible en niños que viven en países en vías de desarrollo. La identificación y tratamiento oportuno de esta enfermedad es imprescindible para evitar el desarrollo de ceguera irreversible. La Organización Mundial de la Salud, a través del programa 2020, ha considerado esta enfermedad dentro del programa prioritario de prevención de ceguera¹. Debido a la importancia de este programa, se ha creado un lineamiento técnico que nos recomienda iniciar revisiones oftalmológicas a los pacientes prematuros menores de 34 semanas de EG y con PN menor de 1,750 g, que tienen riesgo de desarrollar ROP y, por lo tanto, deben contar al menos con una revisión oftalmológica². Debido al aumento en la supervivencia neonatal, varios países de América Latina –entre ellos México– se encuentran en la llamada «tercera epidemia» de la ROP³. Se ha estimado que en nuestro país, aproximadamente, 1,000 niños desarrollan ceguera irreversible a causa de la ROP⁴, por lo que esta enfermedad podría considerarse actualmente como un problema de salud pública.

Para poder llegar al diagnóstico de ROP es necesario realizar una exploración oftalmológica a los prematuros de riesgo directamente en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Desafortunadamente, en nuestro país existe una gran disparidad en cuanto a la atención oftalmológica de prematuros, pues no contamos con el número suficiente de oftalmólogos debidamente entrenados en esta área y, a su vez, algunas veces también se asocia al desconocimiento que tienen de la enfermedad algunos pediatras que laboran en las UCIN⁴ y a la calidad de la atención prenatal⁵. Por lo anterior, es necesario desarrollar un programa de atención para establecer el diagnóstico y efectuar la coordinación necesaria para gestionar un tratamiento oportuno, apoyados en una red que asegure que todos los prematuros con ROP sean atendidos, vigilados y rehabilitados en forma adecuada, y lograr con ello una mejor calidad de vida y se evite esta discapacidad⁶.

Así, con base en el hecho de que la ceguera por ROP es un problema prevenible al realizar un diagnóstico y tratamiento adecuado, en el estado de Michoacán se lleva a cabo desde octubre de 2008 un programa de detección por medio de un equipo médico integral móvil.

El objetivo de este estudio es conocer los parámetros de EG y PN asociados con el desarrollo de ROP

a través del programa de diagnóstico y tratamiento de ROP en el estado de Michoacán.

Métodos

El programa de tamizaje de la ROP en el estado de Michoacán se inició en el año 2008, a través del Departamento de Salud Reproductiva de la Secretaría de Salud del estado, y del Departamento de Oftalmología del Hospital Infantil de Morelia Eva Sámano de López Mateos. Tiene como objetivos la atención y tratamiento oftalmológico de todos los pacientes prematuros que se encuentren en las UCIN del estado, ya sea por visita directa del equipo de oftalmología mediante una unidad móvil que viaja a diferentes ciudades de la entidad, a través de la referencia de pacientes de los hospitales del interior del estado al hospital sede en Morelia y de interconsultas interhospitalarias dentro de la ciudad de Morelia. Las ciudades que participaron en este estudio son: Apatzingán, La Piedad, Lázaro Cárdenas, Tacámbaro y Uruapan (Fig. 1). La estadificación de la ROP se realizó según la clasificación internacional de ROP⁷; los pacientes que presentaron ROP grave (enfermedad umbral o enfermedad plus) se sometieron a fotocoagulación retiniana transpupilar dentro de las siguientes 72 h posteriores al diagnóstico, mediante láser diodo de 532 nanómetros (Oculight GL, Iridex Corporation Mountain View, CA).

Los criterios de tamizaje y tratamiento se consideraron de acuerdo con el lineamiento técnico de la Secretaría de Salud: aquellos pacientes prematuros de menos de 34 semanas de EG y menos de 1,750 g de PN, realizando la primera valoración oftalmológica entre las semanas 4-6 de vida extrauterina². La edad de gestación fue valorada por el método de Capurro⁸.

A todos los pacientes se registraron los siguientes datos: sexo, EG, PN, antecedente o presencia de uso asistencia respiratoria mecánica (oxigenoterapia) tipo y tiempo de administración, datos de disfunción respiratoria al nacimiento que ameritaron maniobras de reanimación cardiopulmonar, necesidad de transfusiones sanguíneas, presencia de sepsis, ictericia, choque, acidosis, hemorragia intraventricular, persistencia de conducto arterioso, entre otros, que fueron considerados como factores de riesgo para la presencia de esta patología.

A todos los pacientes se les realizó la exploración oftalmológica completa mediante dilatación pupilar. La exploraciones oftalmológicas fueron realizadas generalmente en la UCIN y consultorio de atención externa, bajo midriasis medicamentosa mediante tropicamida

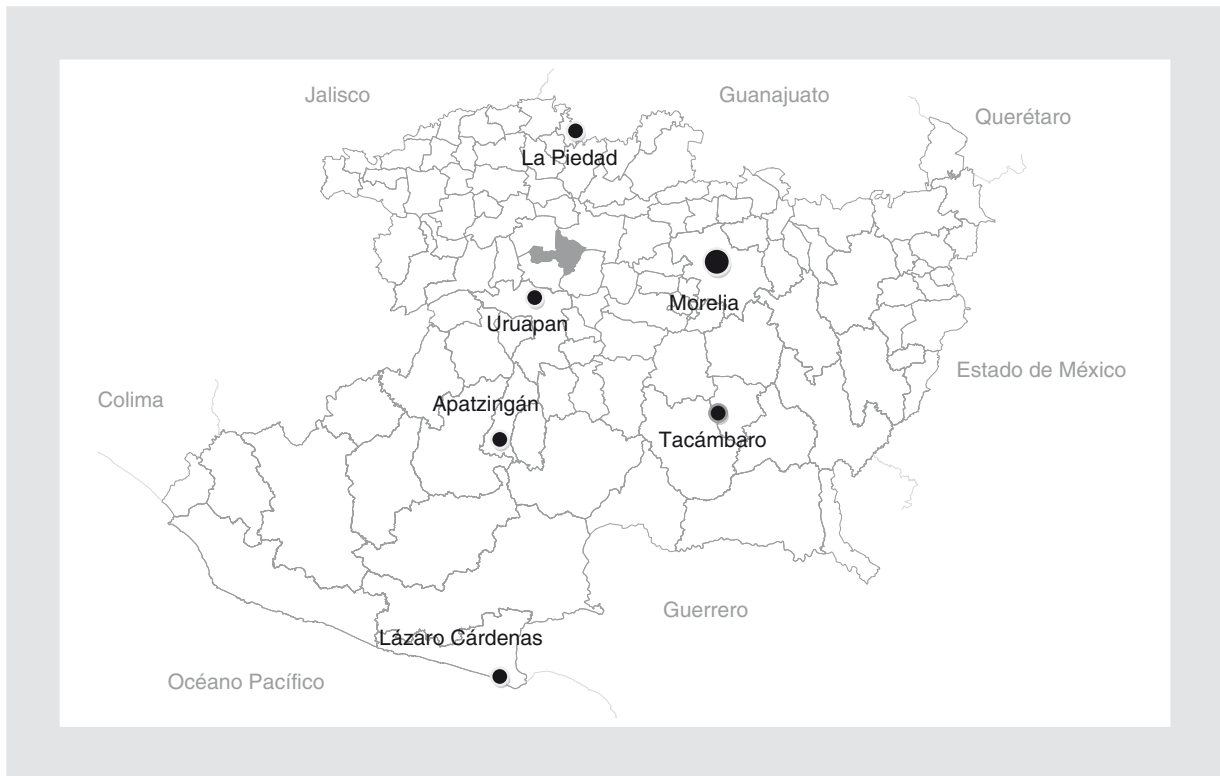


Figura 1. Ciudades participantes en el Programa estatal de Michoacán para la prevención de ceguera por ROP.

+ fenilefrina (0.4 g, 2.5 g/100 ml), anestesia tópica con tetracaína, blefaróstatos neonatal y oftalmoscopia indirecta con lupa de 20 o 28 dioptrías prismáticas, realizando identificación escleral. Se realizó esquema de fondo de ojo en todos aquellos pacientes con presencia de ROP, registrando en este el estadio y la zona afectada. Se obtuvieron fotografías de fondo de ojo en todos aquellos pacientes en que estuvo disponible el equipo RetCam (Massie Laboratory, Dublín, CA). En aquellos pacientes en quienes fue necesaria la aplicación de fotocoagulación retiniana, el procedimiento fue realizado en sala quirúrgica del Hospital Infantil de Morelia, previa valoración por médico neonatólogo y anestesiólogo con reporte de estudios de laboratorio hematológicos generales. La aplicación del tratamiento retiniano se llevó a cabo con láser diodo, con oftalmoscopia indirecta bajo dilatación pupilar; después del procedimiento el neonato permaneció en observación 24 h en la sala de recuperación para decidir su egreso, o bien fue trasladado a la UCIN de origen para que el neonatólogo tratante decidiera sobre su egreso. El equipo oftalmológico revisó a los pacientes 1 semana posterior al tratamiento para decidir si era necesario tratamiento adicional. Previo al tratamiento con láser se proporcionó a los padres del paciente un folleto informativo sobre la enfermedad donde detalla

las posibles complicaciones y secuelas de la ROP, así como la necesidad de seguimiento médico. Una vez que los padres recibieron esta información, se solicitó la firma de un consentimiento informado. Asimismo, se les ofreció apoyo y seguimiento neuropsicológico a los padres de pacientes con ROP de acuerdo con las demandas de cada caso.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez participó en este programa en su diseño y metodología, así como con la capacitación técnica del equipo médico y de enfermería a través de talleres impartidos en la ciudad de Morelia, visitas al hospital sede del programa, y en la evaluación y tratamiento de casos de difícil manejo a través de telemedicina.

El análisis estadístico y las gráficas se realizaron mediante los programas Stata 11.0 (Stata Corp, College Station, TX) y SPSS 12.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL). Se utilizaron las pruebas de χ^2 de Pearson y la prueba t de Student para comparar las variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente. Para calcular el riesgo, la EG se dividió en tres grupos (< 30 semanas, 30-32 semanas y 33-36 semanas), y el PN en tres grupos (1,250 g o menos, 1,251-1,500 g, y > 1,500 g). El análisis de regresión logística fue utilizado para calcular RM e IC 95% para riesgo de ROP de acuerdo con la EG y PN. Las diferencias se

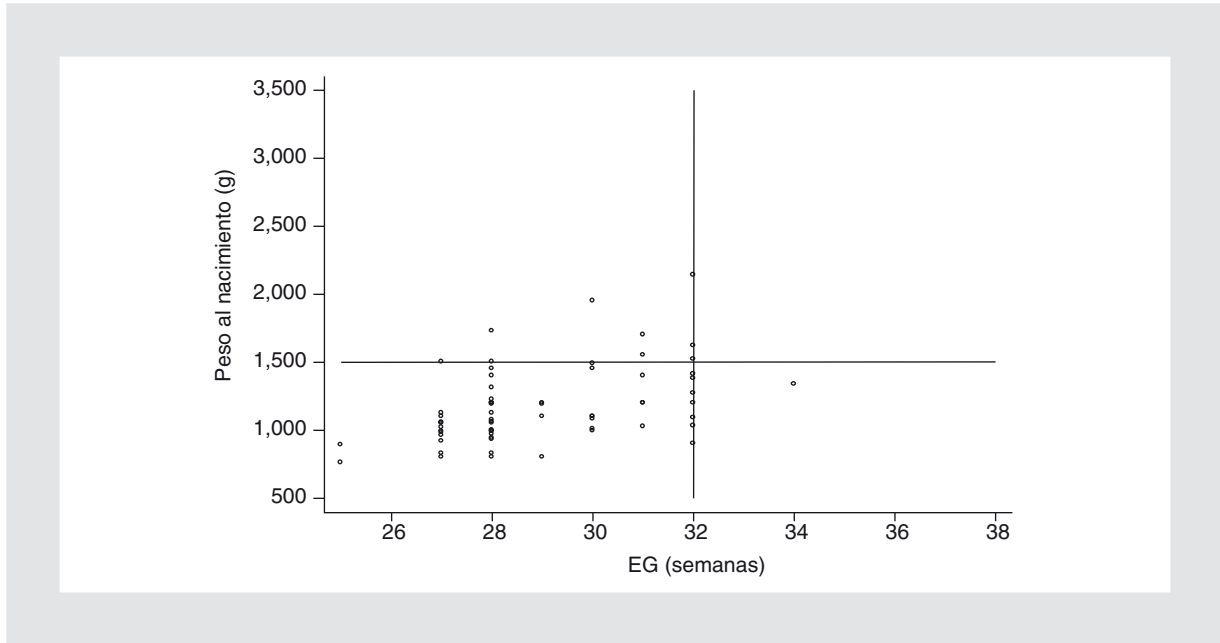


Figura 2. Distribución por PN y EG de los pacientes prematuros que presentaron algún grado de ROP.

consideraron estadísticamente significativas cuando la p fue menor de 0.05.

Resultados

Durante el periodo 2008-2010 se realizaron 608 exploraciones de fondo de ojo a 304 prematuros; 137 pacientes (46%) fueron del sexo femenino, de las cuales 35 (25.54%) desarrollaron algún grado de ROP, mientras que 53 (31.73%) de 167 pacientes masculinos atendidos desarrollaron esta enfermedad ($p = 0.23$).

Ochenta y ocho pacientes (28.94%) desarrollaron algún grado de ROP. Todos estos pacientes tuvieron una EG menor de 34 semanas y un PN menor de 2,000 g (Fig. 2); 31/304 (10.2%) presentaron ROP grave, la cual requirió tratamiento con láser. Estos pacientes tuvieron una EG igual o menor de 32 semanas y un PN igual o menor de 1,550 g (Fig. 3). El análisis de regresión logística ajustado por sexo mostró que la ROP umbral se presentó con mayor frecuencia en el género masculino ($p < 0.05$), ya que 8/107 mujeres (7.5%) presentaron enfermedad umbral, mientras que 23/122 hombres (18.9%) la desarrollaron.

El riesgo de desarrollo de ROP de acuerdo con EG fue estadísticamente significativo para prematuros de menos de 32 semanas de gestación y para aquellos pacientes con PN menor de 1,250 g. El riesgo de desarrollar ROP aumentó significativamente al disminuir la EG y el PN (Tabla 1).

Se identificaron cinco pacientes con desprendimiento de retina, los cuales invariablemente tuvieron una EG menor de 30 semanas y PN menor de 1,250 g. Uno de ellos presentó esta complicación a pesar del tratamiento previo con fotocoagulación. Todos estos pacientes desarrollaron el desprendimiento de retina entre las semanas 4-8 de vida extrauterina (Tabla 2).

Una quinta parte del total de los pacientes de este programa recibieron la primera valoración oftalmológica tardía, es decir, posterior a las 6 semanas de vida extrauterina. La mayoría de estas revisiones realizadas en periodos prolongados correspondieron precisamente a los pacientes originarios de localidades lejanas a la capital del estado, por lo que creemos que este es un factor de riesgo muy importante para la severidad de esta enfermedad en el diagnóstico inicial.

Discusión

La atención oftalmológica de prematuros con riesgo de desarrollar ceguera por ROP en nuestro país representa un enorme reto en su realización, pues mientras en algunos hospitales de grandes ciudades como Guadalajara, Monterrey y Ciudad de México existen programas bien establecidos⁵, ciudades no tan densamente pobladas carecen de programas para la atención de prematuros con riesgo de ceguera por ROP. El Programa estatal para la prevención de ceguera por ROP implementado en Michoacán muestra

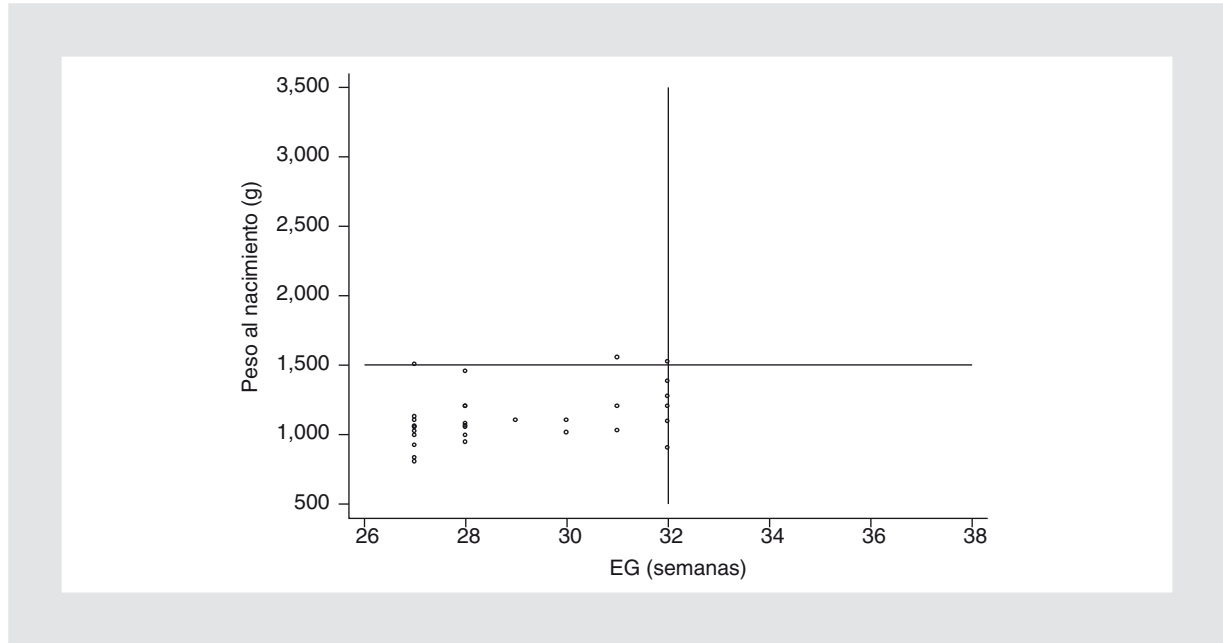


Figura 3. PN y EG de pacientes prematuros que desarrollaron ROP grave y requirieron tratamiento con láser.

una estrategia innovadora a nivel nacional, ya que ha destinado un grupo de profesionales dedicado exclusivamente a la atención de este padecimiento, y cuya sede se encuentra en un hospital de pediatría en la capital del estado. Este hospital cuenta con una cámara fotográfica de retina pediátrica, RetCam, la cual permite la práctica de la telemedicina, es decir, la posibilidad de solicitar valoraciones médicas en prematuros de difícil manejo a oftalmólogos experimentados fuera de Michoacán sin necesidad de movilizar al paciente. Este método ha demostrado su eficacia en países industrializados^{9,10}.

Otra de las grandes ventajas que tiene este programa es la posibilidad de evaluar a pacientes que se encuentran en UCIN de diferentes ciudades de Michoacán al tener a su disposición un vehículo. De esta manera, el tamizaje es realizado evitando el enorme riesgo que tiene un paciente de estas condiciones al ser trasladado a otro hospital para su revisión oftalmológica; se ha comprobado en diferentes estudios el aumento en la morbilidad y mortalidad neonatal cuando un paciente prematuro es transportado a otro hospital¹¹⁻¹³.

Hasta el momento no existe un consenso general para el tamizaje de pacientes con riesgos de ROP en

Tabla 1. Modelo logístico. Riesgo de desarrollo de ROP, de acuerdo con EG y PN

		Con ROP	Sin ROP	RM	IC 95%	p
Edad de gestación (semanas)	≥ 32	11	79	1	-	-
	30-31.99	14	40	2.61	1.08-6.36	0.03
	< 30	41	42	5.19	3.69-17.96	0.01
Peso al nacimiento (g)	> 1,500	9	58	1	-	-
	1,250-1,499	10	40	1.61	0.59-4.34	0.34
	1,000-1,249	29	37	5.62	2.35-13.45	< 0.001
	< 1,000	18	26	4.33	1.72-10.85	0.02

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con ROP que desarrollaron ceguera secundaria a desprendimiento de retina

N.º paciente	Género	Estadio de ROP	PN (g)	EG (semanas)	Tratamiento previo con láser
1	M	IV	1,550	31	Sí
2	F	V	1,080	30	No
3	M	V	1,450	30	No
4	M	V	1,950	30	No
5	F	IV	1,500	28	No

M: masculino; F: femenino.

la población mexicana. Sin embargo, en el presente estudio se observó que aquellos prematuros con mayor riesgo de desarrollar ROP grave son aquellos con EG menor de 32 semanas y con PN inferior a 1,250 g. De esta manera, al comparar los resultados obtenidos en el presente trabajo con las publicaciones internacionales, nos percatamos de que los criterios de tamizaje deben ser los propios de cada país debido a la gran variabilidad de factores que interfieren con la presentación de esta patología. Incluso estos parámetros de tamizaje pueden variar en diferentes regiones de un país¹⁴ o incluso dentro de la misma ciudad¹⁵.

Finalmente, se estima que, aproximadamente, el 10-12% de los nacimientos en países en vías de desarrollo ocurren pretérmino¹⁶. Durante el periodo 2008-2010 ocurrieron aproximadamente 73,000 nacimientos anuales en promedio en Michoacán¹⁷, por lo que estimamos que se presentaron entre 730-880 nacimientos prematuros. En el año 2006, en EE.UU., aproximadamente, el 4% del total de los nacimientos fueron pacientes con EG igual o menor a las 34 semanas¹⁸. Durante esta iniciativa solo se revisaron anualmente unos 100 prematuros por año, es decir, menos del 2% del total de nacimientos de la entidad. Estas cifras de tamizaje distan aún mucho de las ideales, pues teóricamente cubren menos de la mitad de la totalidad de la población en riesgo de ceguera por ROP. Sin embargo este programa podría constituir un modelo a seguir para otros estados del país por todas las ventajas que tiene.

Concluimos que es imprescindible el desarrollo de programas de tamizaje estatales que incluyan centros hospitalarios donde no cuenten con el personal médico capacitado para realizar revisiones oculares y tratamiento a prematuros con riesgo de ROP. Estas acciones podrán disminuir el número de débiles visuales y ciegos que cada año ocurren en nuestro país.

Bibliografía

- Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of vision 2020 – The right to sight. *Bull World Health Org.* 2001;79:227-32.
- Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Manejo de la Retinopatía del Recién Nacido Prematuro, Lineamiento Técnico. México, D.F.: Secretaría de Salud; 2007.
- Gilbert C, Fielder F, Gordillo L, et al. International NO-ROP Group Characteristics of babies with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics.* 2005;115:e518-25.
- Orozco-Gómez LP, Ruiz-Morfin I, Lámbarry-Arroyo A, Morales-Cruz MV. Prevalence of premature retinopathy (12-year detection in hospital 20 de Noviembre). *Cir Cir.* 2006;74:3-9.
- Zepeda Romero LC, Gutiérrez Padilla JA, De la Fuente-Torres MA, Angulo Castellanos E, Ramos Padilla E, Quinn GE. Detection and treatment for retinopathy of prematurity in México: need for effective programs. *J AAPOS.* 2008;12:225-6.
- Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Human Development.* 2008;84:77-82.
- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:991-9.
- Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr.* 1978;93:120-2.
- Murakami Y, Silva RA, Jain A, Lad EM, Gandhi J, Moshfeghi DM. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDROP): 24-month experience with telemedicine screening. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:317-22.
- Richter GM, Williams SL, Starren J, Flynn JT, Chiang MF. Telemedicine for retinopathy of prematurity diagnosis: evaluation and challenges. *Surv Ophthalmol.* 2009;54:671-85.
- Towers CV, Bonebrake R, Padilla G, Rumney P. The effect of transport on the rate of severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol.* 2000;95:291-5.
- Bowman E, Doyle LW, Murton LJ, Roy RN, Kitchen WH. Increased mortality of preterm infants transferred between tertiary perinatal centres. *BMJ.* 1988;297:1098-100.
- Araújo BF, Zatti H, Oliveira Filho PF, et al. Effect of place of birth and transport on morbidity and mortality of preterm newborns. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87:257-62.
- Ramírez-Ortiz MA, Villa-Guillén M, Villanueva-García D, Murguía-De Sierra T, Saucedo-Castillo A, Etulain-González A. Criterios de tamizaje en el examen ocular de prematuros mexicanos con riesgo de desarrollo de ceguera irreversible por retinopatía de la prematuridad. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2008;65:179-85.
- Zin AA, Moreira ME, Bunce C, Darlow BA, Gilbert CE. Retinopathy of prematurity in 7 neonatal units in Rio de Janeiro: screening criteria and workload implications. *Pediatrics.* 2010;126:410-7.
- Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88:31-8.
- Consejo Nacional de Población. Michoacán, estadísticas vitales. Disponible en: <http://www.conapo.gob.mx/index>.
- Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2006 period linked birth/infant death data set. *National vital statistics reports; vol 58, no 17.* Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2010.

Los márgenes quirúrgicos positivos disminuyen la supervivencia cáncer específica de los pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical: experiencia en un centro de tercer nivel en México

Ricardo Arceo-Olaiz¹, Jazmín de Anda-González², Shaddaí Urbina-Ramírez², Mariano Sotomayor de Zavaleta¹, Ricardo Castillejos-Molina¹, Fernando Gabilondo-Navarro¹, Guillermo Feria-Bernal¹ y Francisco Rodríguez-Covarrubias^{1*}

¹Departamento de Urología; ²Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

Resumen

Objetivo: Evaluar el impacto de los márgenes quirúrgicos positivos (MQP) en la supervivencia cáncer específica (SCE) de pacientes con cáncer de próstata (CaP) localizado tratados con prostatectomía radical (PR). **Métodos:** Analizamos retrospectivamente nuestra base de datos de CaP. Los pacientes fueron clasificados en grupo 1 (márgenes quirúrgicos negativos) y grupo 2 (MQP). Las laminillas fueron reevaluadas por una patóloga experta en CaP. El desenlace principal fue la SCE, analizada con el método de Kaplan-Meier y la prueba de Mantel-Cox. Con la prueba de riesgos proporcionales de Cox se determinaron los factores pronósticos. **Resultados:** Evaluamos 311 pacientes con CaP operados entre 1988 y 2011. El tiempo de seguimiento fue de 52.9 ± 43.2 meses. El grupo 1 constó de 214 y el grupo 2 de 97 individuos (MQP en 31%). Estos últimos tuvieron antígeno prostático específico (APE) y suma de Gleason más altos y estadio patológico más avanzado. La SCE a 10 años fue del 94 y 76% para los grupos 1 y 2, respectivamente ($p = 0.004$). En el análisis multivariado, los MQP y el estadio patológico fueron factores independientes de mortalidad por CaP. **Conclusión:** Los MQP y el estadio patológico avanzado en la pieza de prostatectomía deterioran la SCE en pacientes con CaP.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata. Prostatectomía. México. Análisis de supervivencia. Márgenes quirúrgicos.

Abstract

Objective: To assess the impact of positive surgical margins (PSM) on cancer-specific survival (CSS) of patients with clinically localized prostate cancer (PCa) treated with radical prostatectomy. **Methods:** We retrospectively analyzed our PCa database. Patients were classified in Group 1 (negative surgical margins) and Group 2 (PSM). An expert pathologist reevaluated all slides. The main outcome was CSS. We used Kaplan-Meier method and Mantel-Cox test for survival analysis as well as Cox proportional hazards test to determine risk factors of mortality. **Results:** 311 patients with PCa undergoing surgery from 1988 to 2011 were assessed. Follow-up time was 52.9 ± 43.2 months. Group 1 consisted of 214 and Group 2 of 97 individuals (PSM in 31%). The later had higher prostate-specific antigen and Gleason score, as well as more advanced pathological stage. The 10-year CSS was 94 and 76% for Groups 1 and 2, respectively ($p = 0.004$). On multivariate analysis, PSM and pathological stage predicted PCa related mortality. **Conclusion:** Surgical margin invasion and advanced pathological stage on prostatectomy specimen decrease CSS of patients with PCa.

KEY WORDS: Prostate cancer. Prostatectomy. Mexico. Survival analysis. Surgical margin.

Correspondencia:

*Francisco Rodríguez-Covarrubias
Departamento de Urología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga, 15
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.
E-mail: francisco.rodriguez@quetzal.innsz.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 30-11-2012

Fecha de aceptación: 05-12-2012

Introducción

El cáncer de próstata sigue siendo la neoplasia maligna más frecuente en hombres en México¹. A pesar de que el escrutinio podría permitir la detección de la enfermedad en etapas tempranas², un número considerable de pacientes tendrá el riesgo de recurrencia y muerte. La PR es considerada la modalidad estándar para el manejo de esta enfermedad cuando se encuentra confinada a la glándula. A pesar de la efectividad que brinda, hasta un 30% de los pacientes experimentará recurrencia bioquímica (RB) después de 10 años de la cirugía³. Diversos factores pueden modificar el pronóstico y la evolución a largo plazo, y entre los más reconocidos se encuentran el estadio patológico, la escala de Gleason y el APE⁴.

Se define como un MQP a la presencia de células cancerosas sobre el borde entintado del espécimen de PR sobre el cual el cirujano ha cortado⁵. En series modernas, la frecuencia de este hallazgo es de 11-38% para todos los estadios patológicos⁶ y, aunque no necesariamente implica que existan células malignas sobre el lecho quirúrgico, su presencia se asocia con un mayor riesgo de RB⁷. La biología del tumor (volumen, distribución y agresividad) y los aspectos técnicos (tipo de abordaje, técnica quirúrgica y experiencia del cirujano) pueden modificar la frecuencia de los MQP. Aunque algunos investigadores han tratado de demostrar si la ubicación y el número de los MQP influyen en la evolución del CaP, los hallazgos son contradictorios⁸⁻¹¹.

De acuerdo al desenlace utilizado, existen diversas formas de evaluar el pronóstico a largo plazo de los pacientes con CaP, incluyendo: supervivencia global, supervivencia libre de recurrencia, ya sea clínica o bioquímica (SLRB), o SCE. Desafortunadamente, la RB puede ser un evento temprano en la historia natural de la enfermedad y reflejar de forma inexacta el desenlace final. Por tal motivo, nosotros sugerimos que el papel de los MQP, y de cualquier otro factor adverso, sea evaluado en términos de la SCE. A pesar de que un estudio demostró recientemente un incremento del 70% en el riesgo de muerte secundaria a CaP en pacientes con MQP¹², la información en este rubro sigue siendo escasa. De hecho, en nuestro país no existen datos al respecto. Por ello decidimos analizar el impacto que tienen los MQP en la SCE de una muestra de pacientes con enfermedad clínicamente localizada tratados con cirugía radical en nuestra institución.

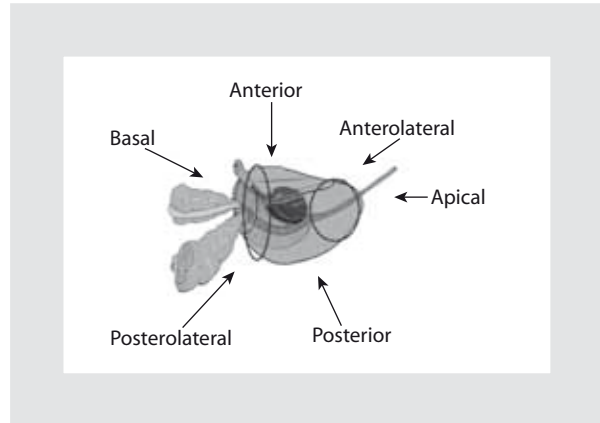


Figura 1. Localización de los MP.

Materiales y métodos

Analizamos de manera retrospectiva la base de datos de pacientes con CaP clínicamente localizado tratados con PR abierta de febrero de 1988 a junio de 2011. Todos los casos fueron manejados desde el inicio en nuestro instituto. Aquellos con información incompleta respecto a las variables clínicas e histopatológicas o al tiempo de seguimiento fueron excluidos de este análisis.

Los pacientes fueron clasificados en grupo 1, que incluyó a quienes tuvieron márgenes quirúrgicos negativos, y grupo 2, que tuvieron MQP. Se utilizó la definición aprobada en el último consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) en el que un MQP se describió como: «La presencia de tumor que se extiende a la superficie entintada de la próstata sobre la que el cirujano ha cortado»¹³.

Las laminillas histopatológicas fueron reevaluadas por una patóloga experta en CaP (JdAG). Los nuevos hallazgos fueron comparados con los reportes originales, poniendo especial atención a la presencia de MQP, su número y localización. De acuerdo a la ubicación anatómica y con fundamento en el consenso de la ISUP, los MQP fueron clasificados en: apical, basal, anterior, posterior, anterolateral y posterolateral (Fig. 1).

Las variables incluidas en el análisis fueron el APE preoperatorio, la escala de Gleason, el estadio patológico y el estado de los márgenes quirúrgicos. Para determinar el estadio patológico se utilizó el sistema TNM 2009¹⁴. Se realizó un segundo análisis para demostrar si el número y la localización de los MQP afectaron la SCE. El número se catalogó como único o múltiple (dos o más MQP).

Se aplicaron las pruebas de T de Student y Chi-cuadrado para comparar promedios y proporciones,

Tabla 1. Características preoperatorias e histopatológicas

	Grupo 1 (n = 214)	Grupo 2 (n = 97)	Valor de p
Edad (años)	64.7 ± 6.5	63.7 ± 7.1	0.2
APE inicial (ng/ml)	11.1 ± 9.1	15.5 ± 15.1	0.001
Estadio patológico			
pT2	159 (76.8%)	55 (52%)	0.0002
pT3a	20 (9.6%)	15 (14.4%)	
pT3b	21 (10.1%)	26 (25%)	
N+	7 (3.4%)	8 (7.7%)	
Escala de Gleason			
≤ 6	110 (53.1%)	33 (31.7%)	< 0.0001
7	72 (34.8%)	36 (34.6%)	
≥ 8	25 (12.1%)	35 (33.6%)	

respectivamente. La SLRB y SCE fueron estimadas, de forma actuarial, mediante el método de Kaplan-Meier, y los resultados comparados con la prueba de Mantel-Cox. Se consideró RB un valor postoperatorio de APE ≥ 0.4 ng/ml¹⁵. La SLRB fue calculada desde el momento de la cirugía hasta la detección de RB, mientras que la SCE fue calculada hasta la muerte ocasionada por CaP.

Los análisis univariado y multivariado con la prueba de riesgos proporcionales de Cox fueron utilizados para determinar los factores pronósticos asociados con el riesgo de RB y mortalidad secundaria a CaP. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo. Todas las pruebas se llevaron a cabo con StatView para Windows (Cary, NC, EE.UU.).

Resultados

Durante el periodo de estudio, 357 pacientes con CaP clínicamente localizado fueron tratados quirúrgicamente en nuestro instituto. De estos, 311 tuvieron información completa y fueron incluidos en el análisis. La mayoría (76.8%) tuvo enfermedad patológicamente localizada (Tabla 1). El tiempo promedio de seguimiento fue de 52.9 ± 43.2 meses (mediana 42, rango 3-208 meses). Se contó con laminillas para reevaluación en el 84%; siete casos que en el reporte original tenían MQP fueron reclasificados por tener márgenes quirúrgicos negativos en la revisión. Por lo tanto, el grupo 1 constó de 214 y el grupo 2 de 97 individuos, resultando en una frecuencia de MQP del 31%. En 39 pacientes (40%) solo un margen estuvo involucrado, mientras que el resto tuvo múltiples MQP. El sitio más frecuente fue el ápex (Tabla 2).

Las características preoperatorias e histopatológicas se detallan en la tabla 1. Como era de esperarse, los pacientes del grupo 2 tuvieron enfermedad más agresiva, ya que tuvieron valores más elevados de APE ($p = 0.001$), estadio patológico más avanzado ($p = 0.0002$) y mayor suma de Gleason ($p < 0.0001$).

Supervivencia libre de recurrencia bioquímica

La SLRB a 10 años fue del 60% para los pacientes del grupo 1 y del 41% para el grupo 2 ($p = 0.0008$) (Fig. 2). De acuerdo al estadio patológico, la SLRB fue del 59, 51, 45 y 17% para los estadios pT2, pT3a, pT3b y ganglios positivos (N+), respectivamente ($p < 0.0001$).

En el análisis univariado los factores asociados con el riesgo de RB fueron un valor de APE ≥ 10 ng/ml, escala de Gleason ≥ 8 , el estadio patológico y la presencia de MQP. En el análisis multivariado el factor

Tabla 2. Localización de los MQP en 311 casos de PR*

Localización	Número
Ápex	39
Base	21
Anterior	23
Posterior	31
Anterolateral	6
Posterolateral	12

*Se incluyen pacientes con más de un margen positivo.

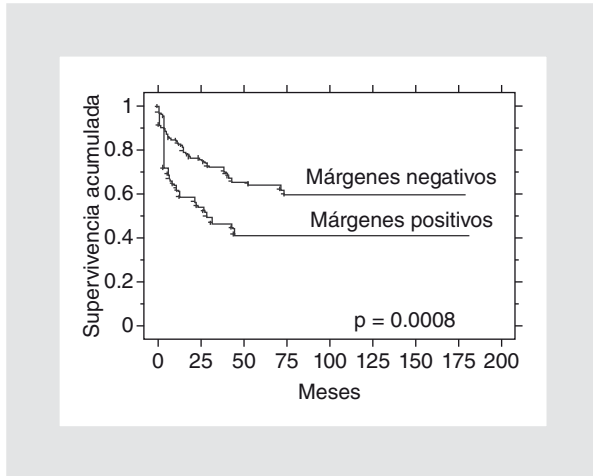


Figura 2. Supervivencia libre de recurrencia bioquímica.

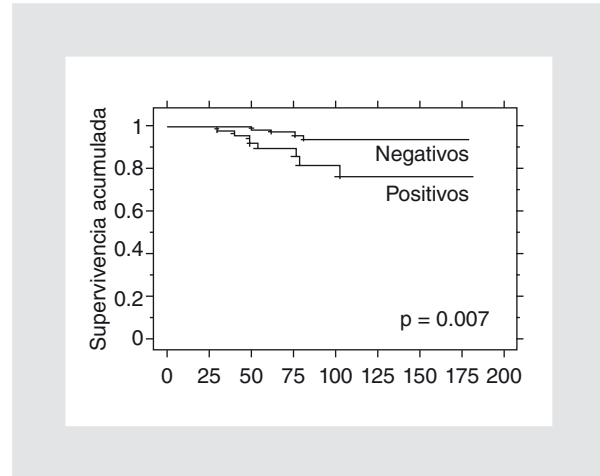


Figura 3. Supervivencia cáncer específica.

que confirió mayor riesgo de RB fue la escala de Gleason (Tabla 3).

Supervivencia cáncer específica

La supervivencia cáncer específica a 10 años fue del 94% en el grupo 1 y del 76% en el grupo 2 ($p = 0.004$) (Fig. 3). En un análisis adicional que incluyó solo a los pacientes del grupo 2, la SCE fue del 87% en aquellos con un solo MQP y del 53% en aquellos con múltiples MQP ($p = 0.07$). La localización de los MQP no modificó estadísticamente la SCE. De acuerdo al estadio patológico, la SCE fue del 95, 91, 80 y 54% en los estadios pT2, pT3a, pT3b y N+, respectivamente ($p = 0.0002$).

En el análisis univariado, los factores asociados con el riesgo de muerte por cáncer fueron un valor de APE ≥ 10 ng/ml, escala de Gleason ≥ 8 , estadio patológico avanzado y presencia de MQP. En el análisis multivariado, la presencia de MQP y estadio patológico avanzado fueron predictores independientes de la SCE (Tabla 4).

Discusión

La prostatectomía radical es el estándar en el manejo del CaP confinado a la próstata. A pesar de ofrecer buenos resultados a largo plazo, algunos pacientes, principalmente aquellos con riesgo intermedio o alto de la clasificación de D'Amico¹⁶, experimentarán RB después del tratamiento con intento curativo. Los factores que pueden modificar el pronóstico son el APE inicial, el estadio patológico y la suma de Gleason en el espécimen de prostatectomía^{17,18}. Otras características involucradas son la presencia de invasión linfovascular y los MQP. Nuestros resultados muestran una frecuencia de MQP que, a pesar de ser similar a la reportada en la literatura internacional (11-38%), puede considerarse alta⁶. Existen dos tipos de MQP: iatrogénicos y no iatrogénicos⁵. Los primeros están relacionados directamente con la técnica quirúrgica y la experiencia del cirujano¹⁹, en tanto que los últimos dependen de la agresividad de la enfermedad. A pesar

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado para la evaluación de la SLRB

	Univariado	Multivariado	
	Valor de p	RR [IC 95%]	Valor de p
APE ≥ 10 ng/ml	< 0.0001	1.75 [1.15-2.68]	0.009
Escala de Gleason ≥ 8	< 0.0001	2.26 [1.42-3.58]	0.0005
MQP	0.001	1.20 [0.78-1.83]	0.39
Estadio patológico	< 0.0001	1.32 [1.08-1.62]	0.006

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

Tabla 4. Análisis univariado y multivariado para la evaluación de la SCE

	Univariado	Multivariado	
	Valor de p	RR [IC 95%]	Valor de p
APE \geq 10 ng/ml	0.05	2.14 [0.42-10.85]	0.35
Escala de Gleason \geq 8	0.01	1.12 [0.32-3.87]	0.85
MQP	0.01	3.68 [1.05-12.85]	0.04
Estadio patológico	0.0001	2.27 [1.31-3.92]	0.003

de que su frecuencia ha disminuido de 40 a 10% en CaP localizado, en enfermedad localmente avanzada se ha mantenido en 25% o más²⁰. Un MQP aislado no se traduce necesariamente en que hayan quedado células neoplásicas en el lecho quirúrgico; no obstante, cuando se presentan en compañía de otras características adversas, el riesgo de recurrencia es mayor⁷.

Nuestros resultados confirman que los pacientes con MQP tienen tumores más agresivos, con cifras más elevadas de APE, mayor suma de Gleason y estadio patológico más avanzado. De hecho, en nuestra casuística la frecuencia de MQP en estadio pT2 no supera el 25%, mientras que en caso de invasión a vesículas seminales (pT3b) puede rebasar el 55%, resultados que hemos reportado previamente¹⁸. La ubicación más común fue el ápex, lo cual coincide con otros reportes y parece ser independiente del abordaje utilizado (abierto, laparoscópico o robótico)²¹. Este factor no modificó la supervivencia, en parte por la diversidad de ubicaciones anatómicas y el número de casos. En estudios con más pacientes, un MQP basal (invasión microscópica al cuello vesical) ha sido considerado un factor de mal pronóstico¹⁰. En una serie de 1,480 casos, Rodríguez-Covarrubias, et al. analizaron el papel pronóstico de los MQP en el cuello vesical (invasión microscópica), y encontraron que este hallazgo implica un riesgo de recurrencia similar al que confiere la extensión extraprostática²².

Al analizar la supervivencia respecto al número de MQP, notamos una tendencia estadística hacia una mejor SCE en los pacientes con un solo margen involucrado en comparación con los que tuvieron múltiples MQP. Es probable que este resultado sea más relevante al tener una muestra más grande y con mayor tiempo de seguimiento. Por otra parte, la verdadera implicación de la extensión de los márgenes es controvertida. En el reciente consenso de la ISUP se encontró que solo el 40% de los patólogos reportan este

hallazgo y, aunque existen diversas definiciones^{23,24}, algunos investigadores han demostrado que este aspecto se asocia con un mayor riesgo de RB.

La reevaluación de las laminillas permitió que siete pacientes con MQP fueran reclasificados, lo cual demuestra que la revisión minuciosa por un patólogo con amplia experiencia en el área incrementa la precisión diagnóstica.

Aun cuando el papel de los MQP como factor de riesgo para RB ha sido ampliamente discutido, nosotros consideramos que este desenlace no refleja necesariamente el verdadero comportamiento de la enfermedad y que el impacto debería medirse en términos de la SCE. A pesar de que la información a este respecto es limitada, se ha demostrado que los MQP incrementan en un 70% el riesgo de muerte por CaP¹². En nuestro análisis, los pacientes del grupo 2 tuvieron una menor supervivencia a 10 años, y en el análisis multivariado la presencia de MQP fue el factor que confirió mayor riesgo de mortalidad por CaP. Por otra parte, el manejo que debe recomendarse a un paciente con MQP después de PR continúa siendo motivo de debate. No obstante, la información derivada de un ensayo clínico controlado y multicéntrico auspiciado por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) parece sugerir que este tipo de pacientes podría beneficiarse de radioterapia externa adyuvante²⁵.

Nuestro estudio tiene ciertas debilidades derivadas del carácter retrospectivo del análisis, el número limitado de pacientes y el corto tiempo de seguimiento. Es probable que nuestros resultados cobren mayor relevancia con una mayor muestra de pacientes y seguimiento mayor. Sin embargo, después de hacer una búsqueda bibliográfica exhaustiva, creemos que esta serie es de las pocas en México que reporta los resultados oncológicos a mediano plazo en relación con los márgenes quirúrgicos en pacientes con CaP tratados

quirúrgicamente. Además, ningún estudio en nuestro país incluye en su metodología la revisión de laminillas por un solo patólogo experto en CaP. En una publicación reciente de 115 casos de PR laparoscópica, la frecuencia de MQP fue del 3.5%²⁶. Cabe destacar que el 97.4% de los casos tenía enfermedad confinada a la próstata, definida como un estadio patológico pT2c o menor, lo cual podría explicar la baja frecuencia de invasión a los márgenes quirúrgicos²⁶. Por el contrario, otro análisis reportó MQP casi en el 50% de un total de 65 pacientes tratados con PR abierta²⁶. De ellos, más de la mitad (53.8%) tuvo enfermedad localmente avanzada, definida como un estadio patológico pT3a o mayor²⁷. En ninguno de los dos estudios se informan los resultados oncológicos a largo plazo. En otro estudio reciente se analizaron los resultados del manejo quirúrgico de 145 pacientes con CaP en etapa temprana (estadio clínico cT2c o menor) con una tasa de MQP del 8.9%²⁸. Con un tiempo promedio de seguimiento de 30 meses (rango 2-60 meses), el desenlace evaluado fue el periodo libre de enfermedad, y no se realizó un análisis multivariado para determinar los factores que pudieran deteriorar el pronóstico²⁸.

Demostrar una asociación independiente entre los MQP y la mortalidad secundaria a CaP agrega valor a nuestro estudio. Por otra parte, la reevaluación sistemática de laminillas por un patólogo experto en el área permite disminuir los sesgos derivados de la variabilidad entre observadores, lo cual es una ventaja adicional de nuestro trabajo. No obstante, estos resultados deben confirmarse con un estudio que incluya un mayor número de pacientes con más tiempo de seguimiento.

En resumen, el estado de los márgenes quirúrgicos y el estadio patológico en la pieza de prostatectomía son factores que pueden deteriorar la supervivencia en pacientes con CaP. Ya que los MQP dependen de la técnica quirúrgica y de la experiencia del cirujano, son el único factor que puede controlarse y modificarse para mejorar el pronóstico a largo plazo del CaP. Nuestros resultados deben tomarse con precaución, ya que reflejan la evolución de un grupo de pacientes tratados en un solo centro a nivel nacional y no necesariamente se pueden transpolar a otras instituciones.

Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>. Consultado el 9 de marzo de 2012.
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Eng J Med*. 2012;366:981-90.
3. Han M, Partin AW, Zahurak M, et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2003;169:517-23.

4. Swanson GP, Basler JW. Prognostic factors for failure after prostatectomy. *J Cancer*. 2011;2:1-19.
5. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2005;216:34-63.
6. Montironi R, Cheng L, Mazzucchelli R, et al. Pathological definition and difficulties in assessing positive margins in radical prostatectomy specimens. *BJU Int*. 2009;102:286-8.
7. Swanson GP, Lerner SP. Positive margins after radical prostatectomy: Implications for failure and role of adjuvant treatment. *Urol Oncol*. En prensa 2011. DOI:10.1016/j.urolonc.2006.06.003.
8. Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M, et al. Prognostic significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2007;70:965-9.
9. Saether T, Sorlien LT, Viset T, et al. Are positive surgical margins in radical prostatectomy specimens an independent prognostic marker? *Scand J Urol Nephrol*. 2008;42:514-21.
10. Blute ML, Bostwick DG, Bergstralh EJ, et al. Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology*. 1997;50:733-9.
11. Sofer M, Hamilton-Nelson KL, Civantos F, et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: the influence of site and number on progression. *J Urol*. 2002;167:2453-6.
12. Wright JL, Dalkin BL, True LD, et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality. *J Urol*. 2010;183:2213-8.
13. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 5: surgical margins. *Mod Pathol*. 2011;24:48-57.
14. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors ICCC International Union Against Cancer. 7.ª ed. Wiley-Blackwell 2009 Dec; p. 243-8.
15. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006;24:3973-8.
16. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:969-74.
17. Han M, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin N Am*. 2001;28:555-65.
18. Castillejos-Molina RA, Rodríguez-Covarrubias F, Sotomayor-De-Zavaleta M, et al. Supervivencia después de prostatectomía radical en pacientes con cáncer de próstata e invasión a vesículas seminales. *Rev Invest Clin*. 2008;60:360-4.
19. Chuang AY, Nielsen ME, Hernández DJ, et al. The significance of positive surgical margin in areas of capsular incision in otherwise organ confined disease at radical prostatectomy. *J Urol*. 2007;178:1306-10.
20. Han M, Partin AW, Chan DY, et al. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. *J Urol*. 2004;171: 23-6.
21. Smith Jr JA, Chan RC, Chang SS, et al. A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robot assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. *J Urol*. 2007;178:2385-9.
22. Rodríguez-Covarrubias F, Larré S, Dahan M, et al. Prognostic significance of microscopic bladder neck invasion in prostate cancer. *BJU Int*. 2008;103:758-61.
23. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, et al. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:286-92.
24. Lake AM, Change H, Wood Jr DP. Focal positive surgical margins decrease disease-free survival after radical prostatectomy even in organ-confined disease. *Urology*. 2010;76:1212-7.
25. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy. EORTC 22911. *J Clin Oncol*. 2007;25:4178-86.
26. López-Verdugo JF, Vargas-Valtierra P, Fernández-González AH, et al. Prostatectomía radical laparoscópica: experiencia de 115 casos en dos años. *Rev Mex Urol*. 2009;69:98-103.
27. Soel Encalada JM, Solares Sánchez ME, Morales Montor G, et al. Porcentaje de fragmentos positivos en biopsias de próstata y su relación con márgenes quirúrgicos positivos en pacientes sometidos a prostatectomía radical en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González". *Rev Mex Urol*. 2005;65:331-5.
28. Torres Mercado LO, Maldonado Alcaraz E, Serrano Brambila E, et al. Prostatectomía radical, 10 años de experiencia quirúrgica en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Bol Col Mex Urol*. 2011;26:102-6.

Evaluación *in vitro* de la protección uva de los bloqueadores solares para prescripción en México

Juan Pablo Castanedo Cázares*, Bertha Torres Álvarez, Guillermo Valdés González y Adriana Ehnis Pérez

Departamento de Dermatología, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México

Resumen

Un bloqueador solar adecuado debe proporcionar una amplia y elevada protección ultravioleta (UV) para el segmento B (UVB) (290-320 nm) y A (UVA) (320-400 nm). **Objetivo:** cuantificar la protección UVA *in vitro* de 68 protectores solares disponibles para prescripción médica en México. **Métodos:** se estudió la absorción UV mediante dos métodos sencillos y fáciles de interpretar para valorar la protección ofrecida de estos productos: la longitud crítica de absorción ($C\lambda$) y el índice de uniformidad espectral (IUE). **Resultados:** a partir de la valoración de $C\lambda$, el 97% de los productos absorbieron 90% o más radiación entre 290-370 nm. El IUE mostró que el 41% ($n = 28$) ofrece protección alta, y el 35% muy alta ($n = 24$). No observamos asociación entre el factor de protección solar (FPS) y $C\lambda$ e IUE. **Conclusión:** a diferencia de los bloqueadores solares previos, los recientes muestran una mejoría notable en la absorción UVA. Debido a que el FPS traduce solo protección UVB, la prescripción no debe establecerse únicamente por este valor, sino por su capacidad de cobertura UV amplia. Los ingredientes activos encontrados con mayor frecuencia en los filtros solares con mejor protección UVA fueron dióxido de titanio, avobenzona, bemotrinizol y bisotrizol.

PALABRAS CLAVE: Filtros solares. Absorbancia. Radiación solar. Radiación ultravioleta.

Abstract

An appropriate sunscreen should provide a high and broad ultraviolet (UV) protection for both UVB (290-329 nm) and UVA (329-400 nm) segments. **Objective:** to quantify the UVA protection *in vitro* of 68 sunscreens available for medical prescription in Mexico. **Methods:** UV absorbance was quantified through two simple and easy to interpret methods: the critical length of absorption ($C\lambda$), and spectral uniformity index (SUI). **Results:** based on the $C\lambda$, 97% of the products absorbed 90% or more of the radiation between 290-370 nm. The SUI showed that 41% ($n = 28$) offer high protection, and 35% very high ($n = 34$). We did not find an association between the sun protecting factor (SPF) and $C\lambda$. **Conclusion:** in contrast to previous sunscreens, recent ones show a noticeable improvement in UVA absorption. Because SPF refers to only UVB protection, the prescription of these products should not be established only by this value, but by its capacity to have broad UV coverage. The most common active ingredients found in the sunscreens with better UVA protection were titanium dioxide, avobenzone, bemotrinizol and bisotrizole.

KEY WORDS: Sunscreens. Absorbance. Solar radiation. Ultraviolet radiation.

Correspondencia:

*Juan Pablo Castanedo Cázares
Departamento de Dermatología
Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto
Venustiano Carranza, 2395
Zona Universitaria, C.P. 78210, San Luis Potosí, S.L.P. México
E-mail: castanju@yahoo.com

Fecha de recepción en versión modificada: 24-09-2012

Fecha de aceptación: 14-05-2013

Introducción

En el contexto mundial, la República Mexicana recibe dosis muy elevadas de radiación UV, primordialmente de febrero a noviembre, periodo en que su intensidad es relativamente uniforme^{1,2}. Por lo tanto, una adecuada práctica dermatológica en nuestro país implica conocer los recursos disponibles que aminoren y/o eviten el daño solar. Se reconoce que la radiación UVB (290-320 nm) es causa de neoplasias³, mutaciones⁴, fotoenvejecimiento⁵, inmunosupresión⁶ y cataratas oculares⁷. Sin embargo, la radiación UVA (320-400 nm), que a su vez se divide en I (340-400) y II (320-340 nm), demuestra una sinergia nociva con la UVB, y es también capaz de inducir de forma aislada inmunosupresión⁸, fotoenvejecimiento⁹, así como fenómenos de fotosensibilidad, alérgicos y/o tóxicos^{9,10}.

Hoy en día contamos con un número considerable de fotoprotectores o bloqueadores solares con muy elevados FPS, disponibles para su recomendación o prescripción. El FPS evalúa la protección UVB del bloqueador mediante el valor que se obtiene de la relación entre la dosis que origina eritema cutáneo con y sin su aplicación^{11,12}. Aunque se ha observado que no existen diferencias significativas en la protección UVB entre productos con FPS superiores a 30¹², el FPS es un elemento que influye de forma importante en su selección, ya que tanto el médico como el paciente suponen que, a mayor FPS, mejor será su protección. Sin embargo, la protección UVB que es valorada a través del FPS no traduce una adecuada protección UVA. Como se ha demostrado en estudios previos, pese a que un bloqueador FPS 15 elimina el 95% de la radiación UVB, la absorción UVA puede ser mínima o incluso estar ausente^{12,13}.

Con respecto a la protección UVA en otras regiones del mundo, existen regulaciones que deben considerar los fabricantes de bloqueadores solares antes de colocarlos en el mercado. En México, las autoridades sanitarias los consideran productos de perfumería y belleza^{14,15}. En consecuencia, desconocemos sus propiedades, ya que no existen normas específicas ni contamos con instancias oficiales que verifiquen su eficacia. Por lo tanto, la finalidad de este trabajo fue cuantificar la absorción *in vitro* de radiación UVA en un grupo de protectores solares disponibles para prescripción dermatológica, así como determinar el tipo y número de compuestos que se asocian con una mejor protección UVA.

Material y métodos

Se obtuvieron 68 presentaciones de protectores solares existentes en el comercio nacional en diversos puntos de venta. Se incluyeron productos presentados en eventos académicos y/o la consulta dermatológica, así como los incluidos en el *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*¹⁶. En todos se registró el FPS expuesto en la etiqueta, laboratorio fabricante, compuestos activos y la clase de vehículo (v.g. crema, gel, loción).

Los productos fueron almacenados a temperatura ambiente sin recibir estímulos ambientales antes de su valoración. La absorción UV de estos compuestos se evaluó colocando la dosis de referencia propuesta por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU.¹¹⁻¹³. De forma cegada se aplicaron 2 mg de cada uno de los productos en movimientos circulares sobre placas de cuarzo de 1 cm², 3 μm de rugosidad y 0.8 mm de espesor¹⁷. El peso fue cuantificado mediante el uso de una balanza analítica de laboratorio. La muestra fue fijada durante 15 min a una temperatura de 19 °C y una humedad ambiental relativa de 50%.

El espectro de absorción UV de los productos fue obtenido mediante un espectrofotómetro UV-visible marca Thermo Fisher Scientific (Madison, WI, USA), modelo Evolution 600, capaz de detectar longitudes de onda de 200-1,200 nm. El valor utilizado para análisis fue el promedio de por lo menos cinco determinaciones para cada una de las muestras. La lectura del segmento espectral de 290-400 nm fue importado a la hoja de trabajo Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA) para su cálculo. Para evaluar el espectro de protección del producto se utilizaron el valor crítico de absorción ($C\lambda$)¹⁸ y el IUE¹⁹. Estos índices son dos métodos de referencia internacionales muy simples pero útiles para interpretar el grado de protección UVA que ofrece el producto.

El valor crítico de absorción o lambda ($C\lambda$) se define como la longitud de onda en que la curva de absorción espectral comprendida entre 290-400 nm integra el 90% de la distribución¹⁸. El parámetro mínimo aceptado es aquel que alcanza los 370 nm de longitud^{11,13}. Este valor se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$\int_{290}^{C\lambda} A(\lambda) d\lambda = 0.9 \int_{290}^{400} A(\lambda) d\lambda$$

Donde A es la absorción y λ la longitud de onda. Para cada espectro de absorción, las integrales (\int),

que representan la curva de absorbancia, área bajo la curva, se estima por integración trapezoidal.

El IUE consiste en cuantificar el grado de uniformidad presente en la banda de absorción UV. Su cálculo es una relación entre la suma de la absorción de 290-380 nm, y el valor de la sumatoria de esta banda menos su promedio¹⁹. El índice se interpreta como bajo (≤ 2), intermedio (2-4), alto (5-11) y muy alto (≥ 12). La siguiente fórmula determina su valor:

$$\frac{\sum_{290}^{380} A_{\lambda}}{\sum_{290}^{380} |A_{\lambda} - \bar{A}|}$$

290 es la sumatoria de la longitud de onda de 290-380 nm. A_{λ} es la absorbancia espectral *in vitro* del filtro solar medida en longitud de onda λ en nm por espectrofotometría de sustrato, y \bar{A} es la absorbancia espectral promedio en toda la región espectral de 290-380 nm.

Una vez calculados estos índices, se realizaron análisis de correlación para estudiar la asociación entre FPS en la etiqueta y el número de compuestos activos. Se consideraron significativas si $p \leq 0.05$ utilizando el programa JMP versión 8.0 (Cary, NC, USA).

Resultados

En la tabla 1 se muestra el producto, vehículo, FPS, la longitud crítica de absorción (C_{λ}), el IUE, así como los ingredientes activos incorporados de los fotoprotectores evaluados.

El FPS más frecuente en la muestra fue 50, con rangos de 25-100. El 63% ($n = 43$) de los productos evaluados exhiben en la etiqueta un FPS igual o superior a 50.

Se identificaron un total de 21 compuestos activos en la muestra evaluada. El promedio de ingredientes activos fue de cinco, con rangos de 2-8. Los más frecuentes fueron: octocrileno 66% ($n = 45$), dióxido de titanio 57% ($n = 39$), octinoxato 54% ($n = 37$), bemotrizol 51% ($n = 35$), avobenzona 47% ($n = 32$), bisoctrizol 57% ($n = 29$), 4-metilheneilideno alcanfor 28% ($n = 19$), octiltriazona 28% ($n = 19$), óxido de zinc 14% ($n = 10$) y benzofenona-3 en 13% ($n = 19$). Del total de activos, la proporción de ingredientes que cubren la región UVB fue del 47.3%, y del 52.7% para la UVA.

Con respecto a C_{λ} , el valor promedio de la muestra fue de 383 nm, con rangos de 355-389 nm. Solamente

dos productos mostraron una absorción por debajo de lo recomendado; por lo tanto, el 97% ($n = 66$) de la muestra evaluada fue capaz de aislar 90% o más la radiación comprendida entre 290-370 nm.

El IUE promedio en la muestra fue 12.4, con rangos de 1.5-54.6. Índices bajos se observaron en el 1.4% ($n = 1$), intermedios en el 22% ($n = 15$), altos en el 41% ($n = 28$), y muy altos en el 35% ($n = 24$). En la figura 1 se exponen las curvas de absorción UV de cuatro productos representativos, el de mayor y menor IUE, así como dos con valores intermedios.

Los ingredientes activos con cobertura UVA larga (v.g. 340-400 nm) presentes en los 52 productos con IUE altos o muy altos (v.g. ≥ 5) fueron: dióxido de titanio 55% ($n = 29$), avobenzona 52% ($n = 27$), bemotrizol 52% ($n = 27$), bisoctrizol 42% ($n = 22$), benzofenona-3 13% ($n = 7$) y óxido de zinc 13% ($n = 7$).

El análisis de correlación no demostró relación entre el FPS y el valor de C_{λ} ($r = -0.05$; $p = 0.6$). La relación entre el FPS y el valor del IUE apenas fue significativa, mostrando una relación negativa ($r = -0.27$; $p = 0.05$). Seis protectores solares se excluyeron del análisis por no contener FPS en la etiqueta. Tampoco se encontró asociación entre el número de ingredientes activos incorporados y el IUE ($r = -0.15$; $p = 0.2$), ni C_{λ} ($r = -0.19$; $p = 0.1$).

Discusión

Los bloqueadores solares o fotoprotectores forman parte de las estrategias que conducen a evitar el daño solar. Aunque la radiación UVB es la biológicamente más activa en la superficie terrestre, es importante resaltar que el 95% de la radiación UV corresponde al segmento A²⁰. En México, los niveles de radiación UVA no varían de forma importante, ya que no se ven afectados por cambios en las condiciones climáticas ni por el ángulo solar¹. En consecuencia, estamos expuestos a dosis elevadas sin advertir su presencia. A diferencia de la radiación UVB, que penetra solo epidermis, la UVA prolonga su efecto biológico hasta la dermis, generando lesiones celulares apenas perceptibles, pero con secuelas tardías^{9,13,20}. Por lo tanto, un fotoprotector adecuado es aquel capaz de cubrir ambos segmentos UV.

En su inicio, los fotoprotectores fueron diseñados para evitar lesiones agudas por radiación UV^{10-12,20}. Posteriormente, diversos estudios demostraron que el FPS no coincidía con la absorción UVA, y que muchos fotoprotectores la eliminaban de forma insuficiente^{12,13}. Es decir, evitaban el eritema solar pero no prevenían

Tabla 1. Relación de fotoprotectores evaluados. Se muestran el FPS, presentación, índice de uniformidad espectral, longitud crítica de absorción, y los compuestos activos incorporados

N.º	Fotoprotector	IUE	C _λ	UVB-UVAIL	UVA-I (amplio espectro)
1	Ansolar gel FPS 30	32.6	388	Amto, Ocna, Ocno	Avna, Beol
2	Ansolar loción FPS 70	9.6	382	Ocna, Ocno, Octo	Beol, Biol, DHHB
3	Ansolar loción FPS 60	3.9	386	Hoto, Ocna, Octo	Biol
4	Ansolar sport loción FPS 65	9.6	384	Amto, Ocna, Ocno, Octo	Biol, Beol
5	Anthelios AC loción FPS 30	15	382	Ocna, Ocno	Avna, Beol, Ecle, TiO ₂
6	Anthelios crema dermopediátrica FPS 50+	12.7	380	Ocno, OcSto	Avna, Beol, Ecle, TiO ₂
7	Anthelios fluido extremo FPS 50+	20.7	384	Ocno	Avna, Beol, Ecle, TiO ₂
8	Anthelios fluido extremo tinte FPS 50+	15.6	384	Ocna, Ocno	Avna, Beol, Ecle, DrTno, TiO ₂
9	Anthelios unifiant crema FPS 50	16.3	387	Ocno	Avna, Biol, TiO ₂
10	Avene cleanance gel FPS 30	17.3	384	Ocno	Beol, Biol, TiO ₂
11	Avene crema piel intolerante FPS 50+	6.6	385	Octo	Beol, Biol, TiO ₂ , ZnO
12	Avene emulsión FPS 50+	24.8	384	-	TiO ₂ , ZnO
13	Avene spray loción FPS 50	9.3	388	Ocno, Octo	Beol, Biol, TiO ₂ , ZnO
14	Balsoderm crema FPS 25	14.5	388	Octo	Avna, TiO ₂
15	Bioderma Photoderm crema Spot FPS 50+	22.6	381	Ocno	Avna, Beol, Biol
16	Bioderma Photoderm crema tinte FPS 50+	54.6	384	Ocno	Avna, Beol, Biol, TiO ₂
17	Cetaphil crema FPS 50+	36.5	386	Ocno, OcSto	Avna, Beol, Ecle, TiO ₂
18	Dermaglós solar crema bebés FPS 45	5.1	381	Ocna, Ocno, Octo	Avna, TiO ₂
19	Dermaglós solar crema FPS 30	2.2	368	Ocna, Ocno, Octo	Avna, TiO ₂
20	Eclipsol crema water proof FPS 80	5.4	384	Octo	BZ-3, TiO ₂
21	Eclipsol crema ultra FPS 100	3.9	384	4-MBC, Ocno, Octo	Beol, Biol, TiO ₂ , ZnO
22	Eclipsol fluido ultra FPS 100	3.3	378	Octo	Beol, Biol, TiO ₂
23	Eclipsol spray continuous flow FPS 50	1.5	355	Ocno, Octo, Pls15	Beol, Biol
24	Eclipsol Total crema FPS 60	4.7	384	4-MBC, Ocna, Ocno, Octo, Pls15	Beol, TiO ₂
25	Endocare Day crema FPS 30	36	388	Ocna, Pls15	Avna, Beol, TiO ₂
26	Eryfotona AK-NMSC crema	17.3	383	Enne, Ocno, Pls15	Avna, Beol, Biol
27	Eucerin fluido matificante FPS 50	11.9	382	Enne, Hoto, Ocno, OcSto	Avna, Beol, TiO ₂
28	Genovan Genové loción spray FPS 30	6.7	386	Octo	Avna, TiO ₂
29	Genovan Genové loción spray FPS 40	6.2	386	Octo, OcSto	Avna, BZ-3
30	Genovan Genové Extreme loción	13.1	387	4-MBC, Enne, Pls15	Avna, TiO ₂
31	Genovan Genové pediátrico crema FPS 40	10.2	387	4-MBC, Enne, Pls15	Avna, TiO ₂
32	Genovan Genové stick FPS 50	4.1	385	4-MBC, Octo	-
33	Heliocare advanced gel crema color FPS 50	9.2	382	Ocno, Octo	TiO ₂ , ZnO
34	Heliocare compacto FPS 50	4.4	385	4-MBC, Octo	-
35	Heliocare crema FPS 90	3.1	381	Ocna, Ocno, Octo	TiO ₂ , ZnO

Continúa

Tabla 1. Relación de fotoprotectores evaluados. Se muestran el FPS, presentación, índice de uniformidad espectral, longitud crítica de absorción, y los compuestos activos incorporados (continuación)

N.º	Fotoprotector	IUE	Cλ	UVB-UVAIL	UVA-I (amplio espectro)
36	Heliocare crema FPS 50	2.3	377	4-MBC, Ocno, Octo	TiO ₂ , ZnO
37	Heliocare loción spray FPS 25	5.5	385	4-MBC, Ocno, Octo	TiO ₂
38	Heliocare loción spray FPS 50	11.1	387	Ocno, Octo	TiO ₂ , ZnO
39	Heliocare seda gel FPS 30	29.6	389	–	DHHB
40	Heliocare spray kids FPS 50	5.6	384	Ocno, Octo	–
41	Instant Protect crema color FPS 50+	27.4	383	–	Beol, Biol
42	ISDIN extreme crema pediatrics FPS 50+	13.2	381	4-MBC, Ocna, Octo	Beol, Biol, TiO ₂
43	ISDIN extreme fluido FPS 50+	16.4	381	Enne, Ocna, Ocno, Octo	Avna, Beol, Biol
44	ISDIN extreme UVA crema	2.3	375	4-MBC, Octo	Avna, Biol, TiO ₂
45	ISDIN extreme UVA gel	2.6	375	Amto, Ocno, Octo	Avna, Beol, Biol
46	ISDIN Fusion color fluid FPS 50+	12.9	381	Ocno	Avna, TiO ₂
47	ISDIN gel crema tacto ligero FPS 25	11.9	384	Enne, Ocno	Avna, Beol, Biol
48	ISDIN gel spray refrescante FPS 25	6.1	377	4-MBC, Amto, Ocna, Ocno, Octo	Avna, Biol
49	ISDIN ultra crema FPS 90	5.2	385	4-MBC, Enne, Octo	Beol, Biol, TiO ₂
50	Phasilab instant protect loción FPS 50+	33.1	383	Ocno	Avna
51	Photoderm fluido piel intolerante FPS 100	7.4	382	Ocna	Avna, Biol
52	Prozone advanced fluido FPS 60	2.8	378	4-MBC, Ocno, Octo	Beol, Biol, Mena, TiO ₂
53	Prozone baby crema FPS 34	3.9	377	Octo	Avna, BZ-3, Beol, Mena, TiO ₂
54	Prozone crema lightening FPS 60	11.9	385	4-MBC, Octo	Beol, Biol, Mena
55	Prozone crema ultra Face FPS 50	28	388	4-MBC, Ocna, Octo	Beol, Biol, Mena, TiO ₂
56	Prozone gel corporal FPS 30	12.4	387	Hoto, OcSto, Octo	BZ-3, Mena
57	Prozone ultra crema FPS 80	4.1	384	Ocno, OcSto, Octo	Avna, BZ-3, Mena, TiO ₂
58	Prozone ultra gel FPS 60	7.2	386	4-MBC, Octo	Beol, Biol, Mena
59	Prozone ultra fluido loción FPS 60	10.2	387	4-MBC, Octo	Beol, Biol, TiO ₂
60	Skinpharma UV Block gel FPS 50+	6.8	386	BZ-4, Ocno, Octo	BZ-3
61	Spectraban family crema FPS 60	2.6	382	Hoto, Ocna, Octo	Beol
62	Spectraban T color base FPS 35	5.8	384	Hoto, Ocna, Octo	Beol, TiO ₂
63	Spectraban crema FPS 55	6.6	386	BZ-4, Octo	TiO ₂
64	Sunderm plus crema FPS 50+	35.7	387	Ocna, Ocno, Octo, Pls11	Avna, Biol, BZ-3, TiO ₂
65	Sunyses loción spray FPS 30	5.3	387	Enne, Ocno, Octo	Avna, Beol, BZ-3
66	Tizo3 crema facial FPS 40	6.3	385	–	TiO ₂ , ZnO
67	Umbrella crema	5.4	384	4-MBC, Octo	BZ-3, ZnO
68	Umbrella plus emulsion spray	8.3	385	4-MBC, Octo	Avna, Biol

Cλ: onda crítica; 4-MBC: 4 metilheleilideno alcanfor; Amto: amiloxato; Avna: avobenzone; Beol: bemotrizinol; Biol: bisotrizol; BZ-3: benzofenona 3; BZ-4: benzofenona 4; DHHB: dietilaminohidroxibenzoilhexil benzoato; DrTno: drometrizoletrisiloxán; Ecle: ecamsule; Enne: ácido fenilbenzimidazol sulfónico; Hoto: homosalato; Mena: melanina; Ocna: octiltriazone; Ocno: octocríleno; OcSto: octilsalato; Octo: octinoxato; Pls11: polisilicón 11; Pls15: polisilicón 15; TiO₂: dióxido de titanio; ZnO: óxido de zinc.

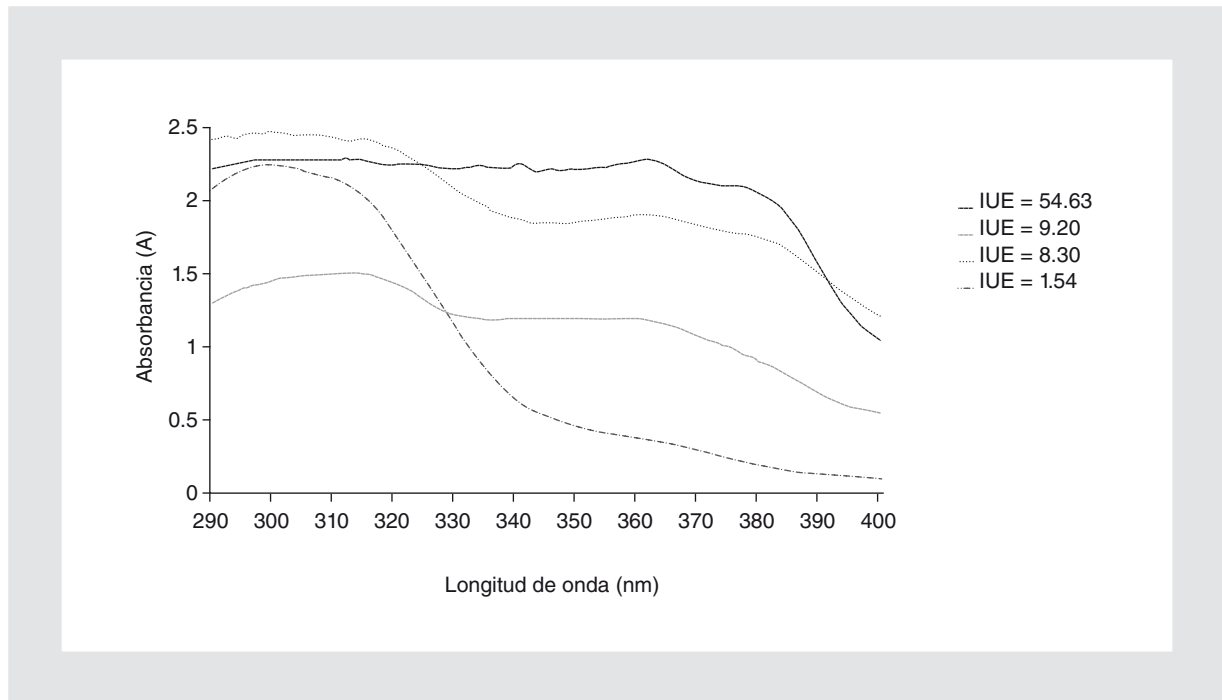


Figura 1. Diferencias en el espectro de absorción UV entre los fotoprotectores evaluados de la muestra. Se ilustran cuatro productos representativos con diferentes IUE.

fenómenos de fotosensibilización, hiperpigmentación o envejecimiento²⁰.

A diferencia de lo informado en comunicaciones previas^{12,13}, los bloqueadores solares utilizados en la prescripción médica nacional ya cuentan con un espectro de protección que incluye la radiación UVA. En esta muestra analizada, el 97% de los productos evaluados fueron capaces de eliminar la radiación UV superando el segmento UVA II. Interesantemente, encontramos que el 76% de la muestra posee índices de protección UVA elevados a juzgar por el IUE. Esto contrasta con el 46% que era capaz de eliminar este tipo de radiación hace algunos años¹³.

Esta mejoría notable se debe básicamente a la inclusión de filtros UV como el dióxido de titanio, avobenzona, bemotrinizol y bisoctrizol. Estos dos últimos se conocen de forma más generalizada por sus nombres comerciales Tinosorb S y M, según se utilicen en formulaciones oleosas o acuosas, respectivamente^{11,13,20}.

En el presente estudio, tampoco encontramos relación entre el FPS y el grado de absorción UVA. Observamos que existen productos con FPS superiores a 50 que absorben radiación UVA de forma similar a aquellos con factores inferiores. Si consideramos que en la práctica clínica la mayoría de nuestra población

es de piel morena (v.g. fototipo V), un protector con FPS 25 ofrecería una defensa UVB suficiente^{1,2,21}. Sin embargo, tendríamos que asegurarnos de que el producto que estamos prescribiendo contiene filtros específicos con absorción superior a los 340 nm. Hay que tomar en cuenta que en nuestro país los fotoprotectores no se consideran medicamentos sino cosméticos^{14,15}. Esto puede originar que tanto el médico como el paciente tengan expectativas muy altas para un producto que en realidad no es un fármaco, y que pudiera tener un efecto subterapéutico.

En conclusión, dado el notorio avance en las formulaciones comerciales para lograr una mejor cobertura UV, es importante resaltar hoy en día que es de mucha mayor importancia educar al paciente sobre su uso. Actualmente, el éxito o fracaso terapéutico depende más de su utilización apropiada que de fallas inherentes al producto. Los factores que deben tomarse en cuenta incluyen la indicación sobre los sitios corporales donde conviene su uso, la dosis de administración (v.g. 2 mg/cm²)¹¹⁻¹³, la aplicación considerando su vida media (v.g. 2-4 h)²², así como el horario de uso según las condiciones ambientales^{1,2}. Por lo tanto, sugerimos evitar prescribir un protector solar tomando como referencia exclusiva el FPS de comercialización que indica su etiqueta.

Bibliografía

1. Castanedo-Cázares JP, Lepe V, Gordillo-Moscoso A, Moncada B. Ultraviolet radiation doses in Mexican students. *Salud Pública Mex.* 2003;45:439-44.
2. Castanedo Cázares JP, Torres Álvarez B, Sobrevilla Ondarza S, Ehnis Pérez A, Gordillo Moscoso A. Estimación del tiempo de exposición solar para quemadura en población mexicana. *Gac Med Mex.* 2012;148:243-7.
3. Koh HK, Geller AC, Miller DR, Grossbart TA, Lew RA. Prevention and early detection strategies for melanoma and skin cancer. *Arch Dermatol.* 1996;132:436-43.
4. Wikonkai NM, Brash DE. Ultraviolet radiation induced signature mutations in photocarcinogenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1999;46-9.
5. Yaar M, Gilchrist BA. Aging and photoaging: postulated mechanisms and effectors. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1998;3:47-51.
6. Nishigori C, Yarosh DB, Donawho C, Kripke ML. The immune system in ultraviolet carcinogenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1996;1:143-6.
7. Sliney DH. Epidemiological studies of sunlight and cataract: the critical factor of ultraviolet exposure geometry. *Ophthalmic Epidemiol.* 1994;1:107-19.
8. Serre I, Cano JP, Picot MC, Meynadier J, Meunier L. Immunosuppression induced by acute solar-simulated ultraviolet exposure in humans: prevention by a sunscreen with a sun protection factor of 15 and high UVA protection. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:187-94.
9. Krutmann J. Ultraviolet A radiation-induced biological effects in human skin: relevance for photoaging and photodermatosis. *J Dermatol Sci.* 2000;23 Suppl 1:22-6.
10. Lowe NJ. An overview of ultraviolet radiation, sunscreens, and photo-induced dermatoses. *Dermatol Clin.* 2006;24:9-17.
11. Department of Health and Human Services FDA, USA. Sunscreen drug products for over the counter use: proposed amendment of final monograph; proposed rule. *Federal Register.* 2007;72:49070-122.
12. Castanedo-Cázares JP, Torres-Álvarez B, Briones-Estevís S, Moncada B. La inconsistencia del factor de protección solar (FPS) en México. El caso de los filtros para piel oleosa. *Gac Med Mex.* 2005;141:111-4.
13. Castanedo-Cázares JP, Torres-Álvarez B, Araujo-Andrade C, Castanedo-Tardan MP, Moncada B. Absorción ultravioleta de los protectores solares para prescripción en México. *Gac Med Mex.* 2008;144:35-8.
14. Norma Oficial Mexicana. NOM-141-SSA1-1995. Bienes y servicios. Etiquetado para productos de perfumería y belleza preenvasados. Secretaría de Salud, México.
15. Reglamento de control sanitario de productos y servicios. Diario Oficial de la Federación, 9 de agosto de 1999. Gobierno Federal, México.
16. Carrasco A, ed. Diccionario de especialidades farmacéuticas (DEF). 57.^a ed. México, D.F.: Thomson PLM; 2011.
17. Akerman J, Kubác L, Bendová H, Jírová D, Kejlová K. Quartz plates for determining sun protection *in vitro* and testing photostability of commercial sunscreens. *Int J Cosmet Sci.* 2009;31:119-29.
18. Diffey BL, Tanner PR, Matts PJ, Nash JF. *In vitro* assessment of the broad-spectrum ultraviolet protection of sunscreen products. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:1024-35.
19. Diffey B. Spectral uniformity: a new index of broad spectrum (UVA) protection. *Int J Cosmet Sci.* 2009;31:63-8.
20. Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:937-58.
21. Castanedo-Cázares JP, Torres-Álvarez B, Medellín-Pérez ME, Aguilar-Hernández GA, Moncada B. Conocimientos y actitudes de la población mexicana con respecto a la radiación solar. *Gac Med Mex.* 2006;142:451-5.
22. Diffey BL. When should sunscreen be reapplied? *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:882-5.

Salud sexual y reproductiva de los adolescentes en México: evidencias y propuestas

Lourdes Campero Cuenca¹, Erika E. Atienzo^{1*}, Leticia Suárez López¹, Bernardo Hernández Prado² y Aremis Villalobos Hernández¹

¹Dirección de Salud Reproductiva, Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Mor., México; ²Escuela de Salud Pública, Universidad de Washington, Seattle, WA, EE.UU.

Resumen

Este artículo recapitula datos publicados recientemente sobre la salud sexual y reproductiva de los adolescentes en México: inicio de vida sexual, uso de métodos anticonceptivos y fecundidad, salud materna, aborto, salud sexual de varones adolescentes e infecciones de transmisión sexual. En cada uno de estos temas, se describen algunos progresos, demoras y necesidades nacionales para este grupo poblacional. Posteriormente, a partir de recomendaciones de organismos nacionales e internacionales, así como de una reflexión multidisciplinaria sobre la evidencia existente, se elabora un pronunciamiento a favor del diseño, fortalecimiento e implementación de políticas públicas para este grupo etario. Finalmente, se formulan, de manera interrelacionada, recomendaciones generales y específicas en el ámbito de la salud sexual y reproductiva de los adolescentes, señalando particularmente acciones prioritarias para aquellos que se encuentran en situaciones más precarias.

PALABRAS CLAVE: Adolescentes. Salud sexual y reproductiva. Prevención. Política pública. México.

Abstract

This paper offers a review of current data about adolescent sexual and reproductive health in Mexico: sexual initiation, contraception use and fertility, maternal health, abortion, young men's sexual health and sexually transmitted infections. Progress made, gaps in service and needs of this population group are described for each of these topics. Next, based on recommendations made by national and international organizations and a multidisciplinary examination of existing evidence, statements are made in favor of the design, strengthening and implementation of public policies for this age group. Finally, interrelated general and specific recommendations are made for the area of adolescent sexual and reproductive health, particularly priority actions for those youth most at risk.

KEY WORDS: Adolescents. Sexual and reproductive health. Prevention. Public policy. Mexico.

Introducción

Los adolescentes constituyen una población prioritaria para la salud sexual y reproductiva (SSyR) a nivel global; sus propias características (biológicas, psicológicas y sociales) los colocan en cierta situación de vulnerabilidad^{1,2}. En México, de acuerdo con el último Censo Nacional de Población y Vivienda (2010), la

población de 12-19 años de edad representa el 15.6% de la población total³ (Fig. 1).

En el país, la amplia heterogeneidad en normas y oportunidades existentes ha propiciado diversas realidades sociales difíciles de atender bajo una única perspectiva social y de política pública, en especial para este grupo poblacional. Las valoraciones culturales de lo femenino y lo masculino; los significados que se atribuyen a la sexualidad y al cuerpo; la exposición a tecnología de información y comunicación masiva, la organización del sistema de salud, las redes de apoyo social, y en general los determinantes sociales

Correspondencia:

*Erika E. Atienzo
Avda. Universidad, 655
Col. Sta. María Ahuacatlán, C.P. 62100, Cuernavaca, Mor.
E-mail: eeatienzo@insp.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 06-02-2013

Fecha de aceptación: 06-02-2013

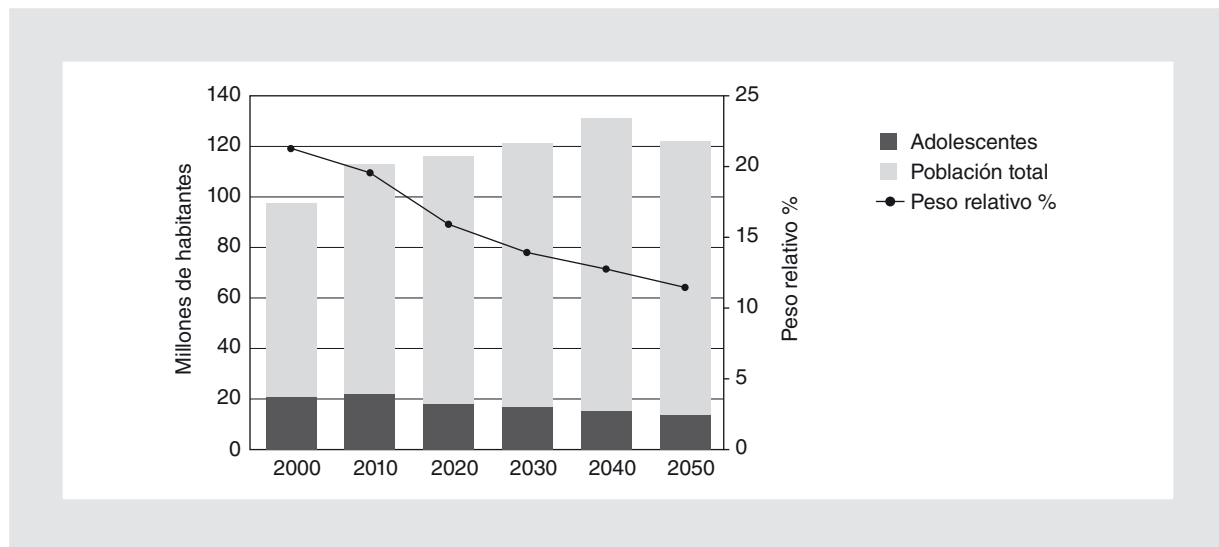


Figura 1. Población de adolescentes (10-19 años) en México y su peso relativo considerando al total de la población. Cálculos propios con información de los censos⁴¹ y las proyecciones de población⁴².

(educación, familia, empleo, migración), se vinculan directamente con la morbilidad sexual y reproductiva de los adolescentes.

Como parte de los determinantes sociales, en México, a excepción de esporádicos e instruidos esfuerzos, la educación sexual ha carecido de una visión integral; se ha privilegiado la transmisión de conocimientos sobre aspectos biológicos de la reproducción y la promoción de la abstinencia sexual, sin una cultura de prevención desde la perspectiva de la salud sexual, la equidad de género y los derechos sexuales y reproductivos⁴⁻⁶; también, se ha mostrado que existe una carencia de información basada en evidencia científica relevante y actualizada^{5,7}. En los indicadores de salud de los adolescentes se observan las consecuencias de su insuficiencia.

En este artículo se presenta información de encuestas y/o estudios publicados vinculados al embarazo, conocimiento y uso de métodos modernos de anticoncepción, infecciones de transmisión sexual (ITS) y morbilidad materna de adolescentes mexicanos, a fin de exponer evidencia para el planteamiento o fortalecimiento de políticas públicas y diseño de programas para esta población. Se busca señalar avances, rezagos y prioridades nacionales en términos de su SSyR.

A pesar de que cada vez hay más acceso a información especializada, aún existen tres grandes limitantes en la información disponible sobre la SSyR de adolescentes en México: a) se enfoca a mujeres; b) existen diferentes cortes de edad para definir a la población adolescente, por ejemplo 12-19 o 15-19, etc., y c) se enfoca a adolescentes casadas o unidas.

Inicio de vida sexual, uso de métodos anticonceptivos y fecundidad

Si bien en México la fecundidad de todas las mujeres ha disminuido a lo largo del tiempo (de 3.3 hijos entre 1989-1991 a 2.2 en 2006-2008)⁹, en adolescentes esta continúa siendo elevada. La tasa de fecundidad* en mujeres de 35-39 años es de 41 hijos/1,000 mujeres, mientras que entre adolescentes (15-19) esta es de 70. En 2009, los nacimientos en madres menores de 20 años representaron el 18.8%⁹. Las adolescentes sin escolaridad muestran la tasa más alta de fecundidad (180/1,000 mujeres), en tanto que, entre las que tienen una escolaridad de secundaria o más, esta tasa es de 60/1,000 mujeres¹⁰.

Se ha documentado que el 40% de las mujeres que se embarazan en la adolescencia no planean o no desean el embarazo en ese momento¹¹. En estratos sociales desfavorecidos el embarazo temprano es una práctica prevalente. Esto puede deberse a que el embarazo es considerado como la única opción viable entre las posibilidades al alcance de las adolescentes¹², o bien a que, en contextos de precariedad socioeconómica (comunidades indígenas, rurales o marginadas), las posibilidades de libertad y desarrollo para las mujeres son restringidas^{1,13,14}.

*La tasa de fecundidad hace referencia al número de nacimientos de una parte de la población femenina en edad de procrear entre la población media femenina de ese mismo grupo de edad.

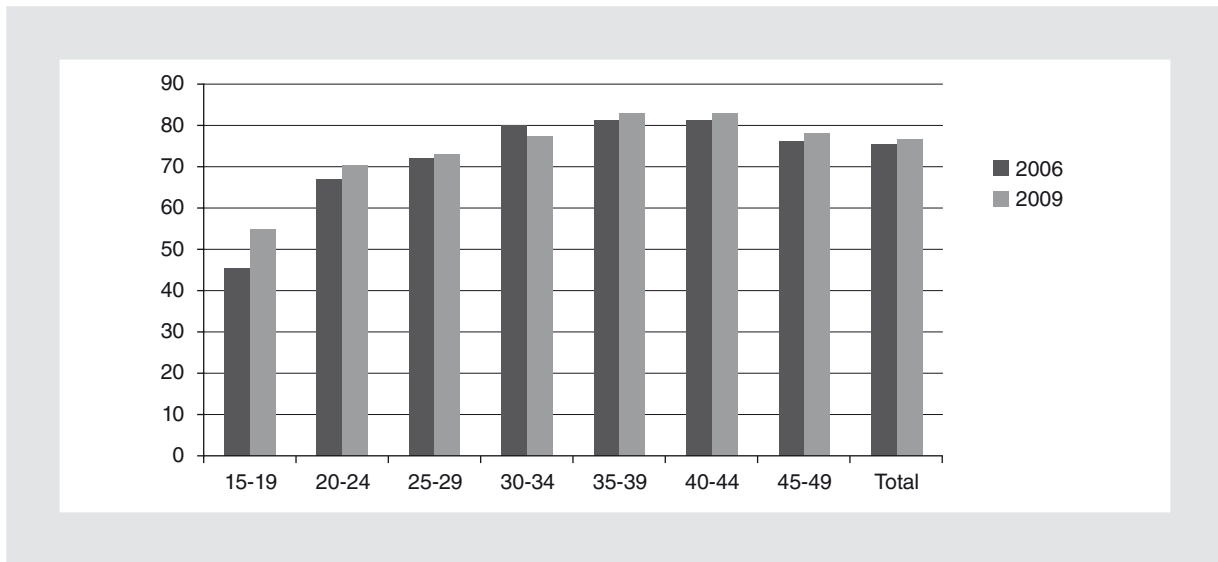


Figura 2. Mujeres sexualmente activas que usan métodos anticonceptivos (%), por grupos de edad. Aunque existe un incremento entre 2006-2009, las adolescentes utilizan anticonceptivos en menor proporción en comparación con el resto de mujeres⁸.

En México, la primera relación sexual, la primera unión y el nacimiento del primer hijo se encuentran fuertemente vinculados en el tiempo; la mayoría de los nacimientos se dan dentro de una unión, o bien, la primera unión se da en un intervalo de tiempo relativamente reducido posterior al nacimiento del primer hijo. Por tanto, las madres solteras adolescentes son relativamente pocas (1 de cada 10 madres adolescentes es soltera)³.

De acuerdo con la Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica (ENADID), para 2009 la mediana de edad a la primera relación sexual en mujeres de 15-19 años de edad era de 15.4 años, y 56/1,000 adolescentes se convirtieron en madres; las mujeres que inician la vida reproductiva durante la adolescencia tienen descendencias más numerosas que aquellas que se convierten en madres a edades adultas³.

En relación con los métodos anticonceptivos, las encuestas disponibles indican que la gran mayoría de los adolescentes han escuchado hablar de algún método anticonceptivo; sin embargo, si se analiza su conocimiento a profundidad, se identifica que para muchos este es erróneo o incompleto^{15,16}. Por ejemplo, mientras que un 65.4% de las mujeres de 15-49 años de edad responden correctamente a lo que debe hacerse cuando se olvida tomar una pastilla (hormonal), este conocimiento disminuye a 18.7% en las de 15-19. De igual forma, en la anticoncepción de emergencia, 37.4% de todas las mujeres dio una respuesta correcta respecto al tiempo después de la relación sexual en que se debe tomar, en contraste con 31.6% de las adolescentes^{15,17}.

En adolescentes sexualmente activas, de 15-19 años, el uso de métodos anticonceptivos aumentó 16 puntos porcentuales entre 1987-2009 (de 38.8-54.9%) (Fig. 2); esto se debe principalmente al incremento del 19% en el uso de métodos modernos, con una disminución del 3% en el uso de métodos tradicionales¹¹.

En general, se sabe que el uso de métodos anticonceptivos en la primera relación sexual es muy reducido. La ENADID 2009 muestra que solo 38% de las mujeres adolescentes usó algún método anticonceptivo y que la edad mediana para el uso del primer método en mujeres en edad fértil es de 21.7 años, mientras que la edad mediana al primer hijo nacido vivo es de 20.5 años¹¹.

De acuerdo con la demanda insatisfecha de anticonceptivos[†] (ya sea para espaciar y/o limitar la fecundidad), las adolescentes y jóvenes unidas son el grupo de mujeres más expuesto a un embarazo al no usar métodos anticonceptivos, a pesar de manifestar el deseo de no tener hijos por un tiempo o nunca más¹⁸. Al respecto, en 2009 se identificó que, mientras que en las mujeres unidas de 15-49 años de edad un 9.8% no deseaba tener más hijos pero no se protegían, entre las adolescentes unidas de 15-19 años de edad este porcentaje es del 24.6%. Esta demanda insatisfecha varía si se consideran diferentes características sociodemográficas (Tabla 1)³.

[†]Mendoza, et al. definen la demanda insatisfecha de métodos anticonceptivos como la situación que viven aquellas mujeres expuestas a un embarazo y que no usan métodos a pesar de manifestar su deseo expreso de no querer tener hijos por un tiempo o nunca más¹¹.

Tabla 1. Demanda insatisfecha de métodos anticonceptivos en mujeres jóvenes* de acuerdo con características socio-demográficas (2009)³

Localidad de residencia	%
Rural	15.9
Urbana	8.1
Escolaridad	
Sin escolaridad	20.0
Con secundaria o más	8.3
Habla de lengua indígena	
Hablantes de lengua indígena	21.5
Hablantes solo de español	9.0

*Mujeres que al momento de la encuesta tenían 20-24 años de edad, pero que tuvieron al menos un hijo nacido vivo en la adolescencia.

Salud materna

Una de las acciones básicas para la preservación de la salud materna e infantil es la atención prenatal por parte de personal calificado. Para lograr un mejor bienestar de la madre y el hijo, la Norma Oficial Mexicana 007 recomienda que al menos sean cinco las consultas durante un embarazo de bajo riesgo (sean adultas o adolescentes)¹⁹. En el caso de las adolescentes mexicanas de 15-19 años de edad, el número promedio de consultas prenatales en 2009 es de 6.5²⁰, en tanto que en las mujeres de 15-49 años es de 7.4⁸.

A pesar de que el número de revisiones promedio efectuadas a las adolescentes supera el mínimo recomendado por la normatividad internacional, preocupa que sea menor que en adultas, ya que, debido a su edad, las adolescentes embarazadas se encuentran expuestas a mayores riesgos de salud que ameritan un seguimiento más cercano del proceso gestacional²⁰ (Fig. 3).

En 2009, las adolescentes (10-19 años de edad) acudieron a atención hospitalaria en Secretaría de Salud (SSA), principalmente por causas relacionadas con el embarazo, parto y puerperio (82.7%), y de estas las causas son: parto espontáneo (71.2%), parto por cesárea (10.2%), aborto (8.4%), atención materna por desproporción cefalopélvica conocida o presunta (5.6%) y ruptura prematura de membranas (4.6%)²¹.

La mortalidad materna también es un problema de gravedad para las adolescentes. El embarazo en edades tempranas duplica las posibilidades de morir con respecto a las mujeres de 20 años y más; para las menores de 15 años el riesgo es cinco veces mayor²². En 2008, las defunciones de adolescentes asociadas con el embarazo, parto y puerperio se ubicaron entre las principales causas de muerte, y representaron el 13% de todas las muertes maternas registradas en el país¹⁴. En el año 2011 la razón de mortalidad materna de las menores de 20 años es de 53.4, y para el total de mujeres de 50.1 muertes/100,000 nacidos vivos²³. Asimismo, el número de defunciones asociadas a la maternidad por cada 100,000 nacidos vivos ha aumentado entre las adolescentes³. En adolescentes indígenas (de 15-24 años de edad), la mortalidad materna

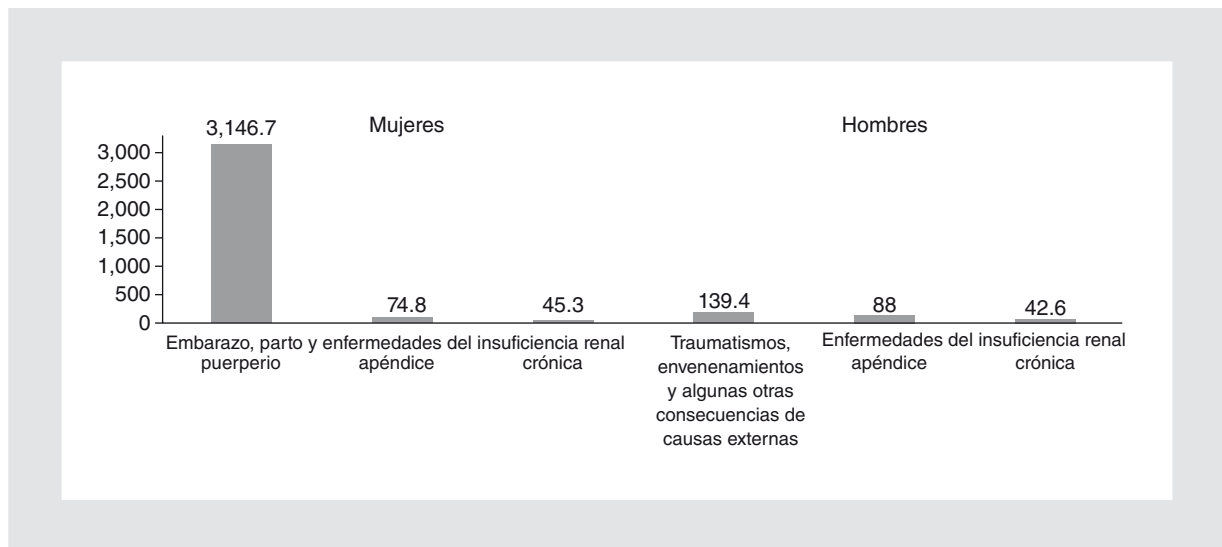


Figura 3. Primeras tres causas de egresos hospitalarios en hombres y mujeres adolescentes (10-19 años) en 2009. Tasas por cada 100,000 habitantes²¹.

es la primera causa de defunción, duplicando la de las mujeres no indígenas¹⁴.

Por otro lado, las complicaciones por abortos inseguros son también una causa de morbilidad materna en adolescentes. En comparación con las mujeres adultas, las adolescentes recurren a la interrupción del embarazo en etapas avanzadas del embarazo, aumentando el riesgo reproductivo²⁴. Una legislación menos restrictiva puede modificar las condiciones que propician la interrupción del embarazo en condiciones inseguras. En 2007, la Asamblea Legislativa del Gobierno del Distrito Federal implementó el Programa de Interrupción Legal del Embarazo²⁵. Las cifras de los primeros 3 años indican que 5.1% de las usuarias tienen entre 11-17 años y 12% entre 18-19²⁶. Se trata principalmente de mujeres solteras (84%) y sin hijos (75%); el 52% acudió en etapas tempranas del embarazo (< 9 semanas) y los principales motivos para solicitar la interrupción del embarazo fueron la falta de recursos (34%) y el deseo de posponer la maternidad (32%)²⁷.

Salud sexual de varones adolescentes

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, el 23% de los varones de 12-19 años de edad ya habían iniciado su vida sexual y un 80.6% usó condón en su primera relación sexual. En contraste, 20.5% de las mujeres de estas mismas edades había iniciado vida sexual, de las cuales 61.5% reportó el uso del condón con su primera pareja sexual²⁸.

En general, los varones tienen un buen conocimiento de métodos de prevención de embarazo e ITS. No obstante, en una encuesta en estudiantes de educación básica y media superior (13-19 años) en cinco entidades con rezago en materia de salud reproductiva (2003), se muestra que entre ellos solo el 27% ha oído hablar de la anticoncepción de emergencia. Respecto a las ITS, muestran un conocimiento incompleto, ya que la mayoría refiere que el uso del condón evita su contagio, sin embargo casi la mitad afirma que el uso de óvulos o pastillas anticonceptivas también previene una ITS¹⁶.

Si bien los indicadores cuantitativos sobre adolescentes varones no son exhaustivos, los estudios cualitativos permiten comprender cómo la construcción social y la expresión de la masculinidad tienen una influencia decisiva en los comportamientos y, por tanto, en su SSyR, que se reflejan en las estadísticas de morbilidad en varones adolescentes¹².

Infecciones de transmisión sexual

Las conductas que conducen a muchas adolescentes a un embarazo, como la multiplicidad de parejas sexuales y la falta o inconsistencia en el uso del condón, también las exponen a ITS, teniendo importantes consecuencias sobre su salud; entre ellas, un incremento en el riesgo de adquirir VIH, infertilidad o complicaciones en el embarazo²⁹. En México, las ITS se ubican entre las 10 primeras causas de morbilidad general en el grupo de 15-44 años de edad³⁰.

Los estudios sobre epidemiología de las ITS en adolescentes mexicanos son escasos; un estudio con una muestra representativa de jóvenes de zonas semiurbanas marginadas en México muestra una prevalencia de virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2) de 9 y 4% en hombres y mujeres, respectivamente, de 15-18 años de edad³¹. Si bien no existen estudios con representatividad nacional sobre la prevalencia por virus del papiloma humano (VPH) en adolescentes, estudios locales con universitarios indican que los jóvenes se encuentran frecuentemente expuestos a este virus^{32,33}.

De todas las ITS, la atención se ha focalizado en el VIH, pues representa un problema serio y creciente de salud pública, especialmente para adolescentes y jóvenes³⁴. A nivel mundial, la mitad de los nuevos casos de VIH ocurren en población de 15-24 años²⁹; en México, donde hay un importante subregistro de casos de VIH, en la población de 15-19 años de edad se reportaron 2,744 casos acumulados de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) entre 2002-2011 de un total de 149,883 casos (1.8%), siendo la vía sexual la principal forma de transmisión²¹.

Discusión y perspectivas

Toda política pública para propiciar la SSyR en adolescentes debe basarse en el marco del respeto a sus derechos; los adolescentes y jóvenes deben ser reconocidos como seres con autonomía capaces de tomar decisiones acertadas sobre su cuerpo y bienestar. Para esto requieren información y habilidades que les permitan apropiarse de sus derechos, para demandar una educación sexual sin prejuicios y acceso a servicios de salud de calidad en un clima de privacidad y confidencialidad. Debe reconocerse la diversidad de orientaciones e identidades sexuales bajo el respeto a las diferencias y rechazando todo tipo de estigma y discriminación. Un marco de respeto a los derechos supone que sus necesidades sean

consideradas por encima de otras figuras de autoridad como maestros, proveedores de servicios de salud e incluso los propios padres; esto les permitirá ejercer su sexualidad de manera libre, informada, protegida y responsable.

Adicionalmente, se debe enfáticamente incluir a los varones en las estrategias de de SSyR, involucrándolos en su corresponsabilidad.

A continuación se señalan algunas reflexiones sobre necesidades específicas y acciones encaminadas a mejorar la SSyR de los adolescentes, retomando sugerencias de organismos nacionales e internacionales^{4-6,22,29,35-40}.

Propuestas enfocadas en educación sexual

Diseñar e implementar programas efectivos de educación sexual

Los programas de educación sexual para adolescentes deben partir de un enfoque incluyente, considerando aspectos biológicos, éticos, afectivos, sociales, culturales y de género. Este debe incorporar de manera temprana la promoción de comportamientos saludables y placenteros, fortalecer la capacidad de negociación asertiva, fomentar decisiones responsables e informadas con relación al beneficio que conlleva el postergar el inicio de vida sexual y el uso de métodos anticonceptivos, en especial el condón y la anticoncepción de emergencia. La información y provisión de anticonceptivos en parejas no unidas debe hacerse con fines de prevención de embarazo e ITS y no solo como un método de PF. No existen evaluaciones formales, a nivel institucional, sobre los programas de educación sexual ni sobre la calidad de impartición de sus contenidos. Su evaluación aportará elementos sustantivos para la modificación del currículo de acuerdo con necesidades pertinentes y actuales para los adolescentes.

Incursionar en el uso de tecnologías y medios de comunicación para el diseño de estrategias de prevención novedosas

Los medios de comunicación, y en general las tecnologías computarizadas, son mecanismos que pueden utilizarse para la promoción de comportamientos saludables y provisión de información útil basada en evidencia científica. El diseño e implementación de programas debe considerar la cotidianeidad de aquellos

adolescentes que se encuentran en constante contacto con estas tecnologías (internet, redes sociales y los medios de comunicación en general). La información y mensajes que se difundan debe ser consistente con una visión de promoción de la salud sexual, así como comportamientos y valores positivos de y para los adolescentes.

Involucrar a los padres de familia en la educación sexual de sus hijos

La evaluación de programas que incluyen a los padres en dicha tarea muestra efectos positivos en la reducción de comportamientos de riesgo. Para esto se requiere de campañas y/o programas que favorezcan el que adquieran de manera eficiente información sustantiva y útil sobre SSyR. Estas intervenciones deben dirigirse a padres de adolescentes escolarizados, pero también a padres de familia con baja escolaridad y/o con hijos que abandonaron la escuela o que no han estudiado. Estas propiciarán el que se sientan seguros para comunicarse con sus hijos sobre prevención de riesgos, fomentando a la vez autonomía en sus decisiones, entre otras, para el uso correcto de métodos, la negociación con sus parejas y el manejo de la presión de pares.

Invertir en el entrenamiento y sensibilización de docentes y proveedores de servicios de salud

El sistema educativo y los servicios de salud, en coordinación, deben convertirse en herramienta fundamental para la prevención de embarazos e ITS en adolescentes. Se debe promover la formación de recursos humanos en salud integral a través de equipos multidisciplinarios. La capacitación sobre SSyR debe ser con enfoque de género y derechos sexuales, y factible de utilizarse para la formación o atención de los adolescentes. Se debe priorizar que aquellos con mayor contacto con esta población estén sensibilizados y capacitados, buscando abatir el prejuicio y la incomodidad que pueden sentir al hablar de estos temas.

Fortalecer y promocionar programas para adolescentes que ya tienen un hijo

La permanencia de adolescentes con un hijo en la escuela ampliará sus posibilidades de desarrollo e inserción en empleos mejor remunerados. Para esto,

el apoyo para el cuidado de los hijos es imprescindible, por lo que se debe fortalecer la existencia de programas como el PROMAJOVEN y el Programa de Estancias Infantiles para Apoyar a Madres Trabajadoras, y ampliar su cobertura.

Propuestas enfocadas al acceso y calidad de los servicios de salud

Implementar estrategias para ampliar el acceso de los adolescentes a los servicios de salud

Es indispensable que se aproveche toda visita de niños y adolescentes con cualquier motivo de consulta para lograr un mayor acercamiento a los servicios de salud, particularmente en población rezagada. Se debe verificar que los proveedores otorguen información oportuna buscando la promoción de comportamientos saludables en un ambiente de respeto y confidencialidad. También deben desarrollarse estrategias para que las adolescentes embarazadas ingresen a un control prenatal en una edad gestacional temprana. A la par, se deben implementar estrategias novedosas de captación para adolescentes.

Emprender acciones concretas para fortalecer la operación de los servicios de salud para adolescentes

Los servicios de salud son primordiales para mejorar la salud de los adolescentes, en particular SSyR. Ante esto, se requiere ampliar la cobertura y certificación de los servicios amigables así como el monitoreo de su calidad de acuerdo con los estándares internacionales y bajo un criterio de atención integral, con miras a evaluar su impacto. Particularmente, se necesita la acreditación del personal para trabajar específicamente con la problemática de prevención (uso de métodos de corta y larga duración), reproducción (embarazo, parto y puerperio), así como detección y atención de ITS y el abastecimiento de varios métodos, especialmente el condón y anticoncepción de emergencia, así como su distribución gratuita especialmente en áreas geográficamente excluidas. Es crucial hacer énfasis en la atención a mujeres y hombres solteros y explorar estrategias que motiven una mejor operación de los servicios, como por ejemplo incentivos y/o pago por desempeño, como ha sido propuesta en la iniciativa Salud Mesoamérica 2015.

Se requiere evaluar el impacto de sus acciones con indicadores puntuales como uso de condón, reducción del embarazo adolescente, uso y continuidad del servicio, etc.

Promover el uso en conjunto de condón y métodos de control de fecundidad en adolescentes que ya tienen un hijo

Para evitar un nuevo embarazo a corto plazo y/o la adquisición de ITS, se requiere de una amplia y adecuada orientación de SSyR para adolescentes; esta debe considerar la promoción tanto de diversos métodos anticonceptivos como la del condón. Asimismo, la consejería sobre anticoncepción debe tener lugar en varios momentos durante la atención prenatal y no limitarse únicamente al posparto inmediato. Dichas tareas deben estar presentes de manera particular en comunidades rurales y/o con adolescentes sin un estado conyugal estable.

Garantizar el acceso a servicios de abortos seguros y legales

Se requiere que los proveedores que ofrecen servicios de aborto estén capacitados en el uso de procedimientos seguros y con menores complicaciones como la aspiración manual endouterina y el aborto con medicamentos. Es imprescindible asegurar que, cuando el marco legal lo establezca, las adolescentes que no desean continuar con un embarazo tengan acceso a servicios de calidad para su interrupción segura, y se deben redoblar los esfuerzos para lograr que el aborto a elección sea despenalizado en todo el país. A la par, para disminuir el embarazo no planeado y, por consecuencia, el aborto entre adolescentes, se debe asegurar el abasto, acceso, uso correcto y consistente de anticonceptivos y acceso a programas de SSyR.

Propuestas enfocadas a la coordinación comunitaria e intersectorial

Favorecer el vínculo de la comunidad con las escuelas, los centros de salud y otras instancias

Este vínculo debe quedar establecido como una corresponsabilidad y como un acuerdo susceptible de ser monitoreado; esto podría garantizar que, además de permitir contacto temprano entre centros de

salud, escuelas y adolescentes, un mayor número de estos se expongan a información veraz y oportuna y a PF.

Reforzar la colaboración de distintas dependencias gubernamentales, organizaciones de la sociedad civil y agencias internacionales

Una agenda de política pública integral y organizada de acuerdo con las prioridades y necesidades de los adolescentes requiere de una coordinación eficiente y planeación en conjunto entre los diferentes organismos responsables del desarrollo y salud de esta población. Las instancias gubernamentales deben seguir acompañándose del conocimiento y activismo de las organizaciones de la sociedad civil (OSC) y experiencia de las agencias internacionales, ya que estas poseen una larga trayectoria, y muchas de las políticas de SSyR que en las últimas décadas se implementaron han sido posibles gracias a su insistente labor; entre otras, la inserción de materias de educación sexual en el currículo oficial, la inclusión de la anticoncepción de emergencia en la Norma Oficial Mexicana de PF, la Declaratoria Ministerial «Prevenir con educación» y la despenalización del aborto en el Distrito Federal.

Fortalecer los programas sociales dirigidos a promover el sano desarrollo de los niños y jóvenes

Se vuelve fundamental incorporar la perspectiva de los determinantes sociales en las políticas dirigidas a impulsar un desarrollo saludable; por ejemplo, para reducir la pobreza, promover el acceso y permanencia en el sector educativo y el acceso a servicios de salud, favorecer la inserción de los jóvenes en empleos estables, estrategias para apoyar la definición de un proyecto de vida y, en general, políticas para promover aspectos positivos para el desarrollo. Estas políticas deben considerar los cambios que se van presentando a nivel estructural, tales como la falta de empleos formales, la crisis económica, la migración y el ambiente de inseguridad que se vive en México. Dichos cambios pueden permear las decisiones más inmediatas, incluso las reproductivas, o limitar las oportunidades de un adolescente. Por esto, es fundamental, aprovechar los programas sociales como plataforma para promover acciones de salud reproductiva en adolescentes.

Propuestas enfocadas a la generación y utilización de evidencia científica

Comprometer el financiamiento para realizar investigaciones pertinentes acordes a las necesidades y problemáticas que enfrentan los adolescentes

A pesar de la extensa cantidad de información en relación con la SSyR, todavía existen ciertos vacíos, tales como el impacto de los servicios dirigidos hacia los adolescentes, la calidad de la atención que reciben, el tipo de métodos anticonceptivos que se prescribe de acuerdo con sus características individuales (a corto y largo plazo), la continuidad en su uso, las necesidades específicas de anticoncepción de los adolescentes (solteros y en unión), la ruta de las tomas de decisiones y las redes sociales de apoyo en anticoncepción y en paternidad/maternidad, entre otros. Además, existe como necesidad prioritaria el desarrollo de estudios multidisciplinarios, fundamentados en la combinación de metodologías de investigación.

Garantizar que toda política pública se encuentre fundamentada y respaldada por la evidencia científica

Los tomadores de decisiones deben comprometerse a revisar y utilizar información científica actualizada para el diseño e implementación de estrategias con mayor probabilidad de éxito.

Asignar recursos para la evaluación y monitoreo de los programas implementados

Para determinar el grado de cumplimiento de los objetivos propuestos e identificar aquellos elementos factibles de mejorar, es imprescindible la evaluación de los programas (económico, de diseño, de proceso y de impacto); esto, además, permitirá valorar el desempeño y gasto invertido de manera más óptima. En los últimos años ha habido importantes esfuerzos para desarrollar evaluaciones a las acciones en salud, así como otros programas sociales. No obstante, no basta con normar la obligatoriedad de las evaluaciones. Para contar con evaluaciones de calidad que permitan retroalimentar la operación de los programas, es necesario dotarlos de los recursos necesarios para la conducción de las evaluaciones.

En conclusión, es importante reconocer que, a pesar de los avances logrados y los importantes esfuerzos

que en México se han puesto en marcha en materia de SSyR dirigidos hacia adolescentes, todavía quedan grandes retos en esta área. Lograr una mejor coordinación intersectorial y entre instituciones es fundamental para mejorar la SSyR de los adolescentes y, por ende, su calidad de vida.

Bibliografía

- Margulis M. Juventud, cultura y sexualidad: la dimensión cultural en la efectividad y sexualidad de los jóvenes de Buenos Aires. Buenos Aires: Biblos; 2003.
- Muñoz-Aguirre CD. Cambio demográfico y desarrollo social de los jóvenes. En: La situación demográfica en México 2006. México: CONAPO; 2006. p. 89-106.
- Colin-Paz YA, Villagómez-Ornelas P. Evolución de la maternidad adolescente en México, 1974-2009. En: La situación demográfica en México 2010. México: CONAPO; 2010. p. 17-53.
- Demaria LM, Galarraga O, Campero L, Walker DM. Sex education and HIV prevention: an evaluation in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Pública*. 2009;26:485-93.
- Pick S, Poortinga YH. Marco conceptual y estrategia para el diseño e instrumentación de programas para el desarrollo: una visión científica, política y psicosocial. *Rev Latinoam Psicol*. 2005;37:445-59.
- Juárez F, Palma JL, Singh S, Bankole A. Barreras para la maternidad segura en México. Guttmacher Institute. 2010.
- Campero L. Padres desorientados para orientar: transformación social y desafío para la educación de los adolescentes en su salud sexual. Saarbrücken, Alemania: Editorial Académica Española; 2011.
- Consejo Nacional de Población. Principales indicadores de salud reproductiva ENADID 2009. CONAPO. Disponible en: http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Principales_indicadores_de_Salud_Reproductiva_2009#.ULZM6odfATY.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas de natalidad. Porcentaje de nacimientos registrados de madres adolescentes (menores de 20 años), 1990 a 2009. Aguascalientes: INEGI; 2009. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo2&s=est&c=17527>.
- Mendoza D, Hernández MF, Valencia JA. Perfil de la salud reproductiva de la República Mexicana. En: La situación demográfica de México 2011. México: CONAPO; 2011.
- Mendoza-Victorino D, Sánchez-Castillo M, Hernández-López MF, Mendoza-García ME. La necesidad insatisfecha de anticonceptivos en adolescentes: análisis de sus niveles, tendencias y componentes. En: La situación demográfica en México 2010. México: CONAPO; 2010. p. 25-36.
- Stern C, Herrera G. Adolescentes en México: investigación, experiencias y estrategias para mejorar su salud sexual y reproductiva. México: El Colegio de México/Population Council; 2008.
- Szasz I. Pensando en la salud reproductiva de hombres y mujeres. En: Salud reproductiva: temas y debates. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública; 2003. p. 35-57.
- Consejo Nacional de Población. Plan Nacional de Población, 2008-2012. México: CONAPO; 2008. Disponible en: http://www.conapo.gob.mx/pnp/PNP_2008_2012.pdf.
- Mendoza D, Sánchez M, Hernández MF, Mendoza ME. 35 años de planificación familiar en México. En: La situación demográfica de México 2009. México: CONAPO; 2009. p. 39-52.
- Menkes C, Suárez L, Núñez L, González S. La salud reproductiva de los estudiantes de educación media superior en Chiapas, Guanajuato, Guerrero, San Luis Potosí y Puebla. Cuernavaca: Centro Regional de Investigaciones Multidisciplinarias, UNAM; 2006.
- Palma Y, Palma J. Conocimiento y uso de métodos anticonceptivos. En: La salud reproductiva en México: análisis de la Encuesta Nacional de Salud Reproductiva 2003. México, D.F.: Secretaría de Salud/Centro Regional de Investigaciones Multidisciplinarias/Universidad Nacional Autónoma de México; 2007. p. 115-22.
- Dirección de Estudios Sociodemográficos. Situación actual de los jóvenes en México. En: La situación demográfica en México 2010. México: CONAPO; 2010. p. 55-70.
- Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio. Diario Oficial de la Federación. Enero 6, 1995.
- Consejo Nacional de Población. Capítulo 6. Salud sexual y reproductiva de los jóvenes En: La situación actual de los jóvenes en México. Serie de documentos técnicos. México: CONAPO; 2010. http://www.unfpa.org.mx/publicaciones/cuadro_3.pdf.
- Secretaría de Salud. Perfil epidemiológico de la población adolescente en México 2010. México: Subsecretaría de Prevención y Promoción a la Salud, Dirección General de Epidemiología, SSA; 2011.
- Secretaría de Gobernación/Secretaría de Educación Pública. Adopción de estilos de vida saludable y formación de las familias. En: Diagnóstico mundial de la juventud. México: CONAPO; 2010. p. 59-107.
- SAEH/DGIS. Plataforma de notificación inmediata de las defunciones maternas, 2011.
- Collado M, Alva R, Villa L, López E, González de León D, Schiavon R. Embarazo no deseado y aborto en adolescentes: un reto y una responsabilidad colectiva. Género y Salud en Cifras. 2008;6:17-30.
- Asamblea Legislativa del Distrito Federal. Decreto por el que se expide la Ley de Salud del Distrito Federal. Gaceta Oficial del Distrito Federal. Septiembre 17, 2009.
- Mondragón Kalb M, Ahued Ortega A, Morales Velázquez J, et al. Patient characteristics and service trends following abortion legalization in Mexico City, 2007-10. *Stud Fam Plann*. 2011;42:159-66.
- Olavarrieta CD, García SG, Arangure A, et al. Women's experiences of and perspectives on abortion at public facilities in Mexico City three years following decriminalization. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;118 Suppl 1:15-20.
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/>.
- UNFPA. State of world population 2003. Making one billion count: investing in adolescents' health and rights. New York: UNFPA; 2003.
- Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-039-SSA2-2002 para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual. Diario Oficial de la Federación. Septiembre 19, 2003.
- Gutiérrez JP, Bertozzi SM, Conde-González CJ, Sánchez-Alemán MA. Risk behaviors of 15-21 year olds in Mexico lead to a high prevalence of sexually transmitted infections: results of a survey in disadvantaged urban areas. *BMC Public Health*. 2006;6:1-11.
- Sánchez-Alemán MA, Uribe-Salas FJ, Lazcano-Ponce EC, Conde-González CJ. Human papillomavirus incidence and risk factors among Mexican female college students. *Sex Transm Dis*. 2011;38:275-8.
- Sánchez-Alemán MA, Uribe-Salas F, Conde-González CJ. La infección por virus del papiloma humano, un posible marcador biológico de comportamiento sexual en estudiantes universitarios. *Salud Pública Mex*. 2002;44:442-7.
- Caballero R, Conde C, Villaseñor A. ITS y VIH/SIDA en adolescentes y adultos jóvenes: ángulos de la problemática en México. Pandora, 2006.
- Maddaleno M, Morello P, Infante-Espinola F. Salud y desarrollo de adolescentes y jóvenes en Latinoamérica y el Caribe: desafíos para la próxima década. *Salud Pública Mex*. 2003;45 Suppl 1:132-9.
- Brindis C. Advancing the adolescent reproductive health policy agenda: issues for the coming decade. *J Adolesc Health*. 2002;31 Suppl 6:296-309.
- Organización Panamericana de la Salud. Recomendaciones para la atención integral de salud de los y las adolescentes, con énfasis en salud sexual y reproductiva. Washington, DC: OPS; 2000. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/HPP/HPF/ADOL/Normasweb.pdf>.
- Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Estrategia regional para mejorar la salud de adolescentes y jóvenes. Washington, DC. 2008. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/GOV/CD/cd48-08-s.pdf>.
- Iniciativa Salud Mesoamérica 2015. Disponible en: <http://www.saludmesoamerica2015.org/es/salud-mesoamerica-2015/salud-mesoamerica-2015-inicio,1904.html>.
- Consejo Nacional de Población. Memorias del Foro Nacional. Las políticas de población en México. Debates y propuestas para el Programa Nacional de Población 2008-2012. México, D.F.: CONAPO; 2009.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Censo General de Población y Vivienda 2000 y 2010. México: INEGI; 2012. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/Proyectos/ccpv/default.aspx>.
- Consejo Nacional de Población. Proyecciones de la Población Nacional 2010-2050. México: CONAPO; 2012. Disponible en: <http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones>.

Hemofilia

Jaime García-Chávez¹ y Abraham Majluf-Cruz^{2*}

¹Clinica de Hemostasia y Trombosis, UMAE Hospital de Especialidades, CMN La Raza, IMSS; ²Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, IMSS

Resumen

La hemofilia es una enfermedad devastadora de origen genético, recesiva y ligada al cromosoma X, en el cual se encuentran los genes que codifican los factores hemostáticos VIII y IX. Algunas mutaciones específicas de estos genes condicionan la aparición de la hemofilia A (HA) o B (HB). Ya que la hemofilia está ligada al cromosoma X con un patrón recesivo, solo se manifiesta en los varones, aunque las mujeres son las portadoras. En México se estiman casi 6,300 casos. De los registros de otros países sabemos que las diferencias en el acceso al tratamiento condicionan distintos patrones de evolución de los enfermos. Es oportuno resaltar que, mundialmente, solo 30% de los pacientes reciben un tratamiento óptimo. La hemofilia limita todos los aspectos de su vida, y a pesar de su prevalencia baja impacta duramente los sistemas de salud. La profilaxis primaria es el estándar de oro del tratamiento de la hemofilia grave, ya que disminuye la hemorragia articular, mejora la calidad de vida y quizá reduce el riesgo de desarrollar inhibidores. En el adulto el dilema es cómo aplicar profilaxis óptima al menor costo posible. Esta revisión aborda aspectos generales de la hemofilia con énfasis en el diagnóstico y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Hemofilia A. Hemofilia B. Cromosoma X. Hemorragia. Profilaxis primaria en hemofilia.

Abstract

Hemophilia is a devastating inherited disease with an X-linked recessive pattern. Genes encoding for the hemostatic factors VIII and IX are located in the X chromosome. Specific mutations in these genes are responsible for two different diseases called hemophilia A (HA) or B (HB). Because hemophilia has a recessive pattern it is clinically evident only in men being women the carriers of the disease. It is estimated that almost 6,300 hemophiliacs live in Mexico. Derived from information from international registries we know that differences in the access to treatment are responsible for the different evolution patterns observed in the patients. It should be mentioned that only 30% of the patients worldwide receive an optimal treatment. Hemophilia represents a limitation for all aspects of life and despite its low incidence it severely impacts the health systems. Primary prophylaxis is the gold standard of the treatment because it lowers the incidence of hemarthrosis, improves the quality of life and, perhaps, reduces the risk for developing inhibitors. In adult patients the dilemma is how to reach optimal prophylaxis at the lowest cost as possible. This review attends to the general aspects of the disease focusing on those related to the diagnosis and treatment.

KEY WORDS: Hemophilia A. Hemophilia B. Chromosome X. Hemorrhage. Primary prophylaxis in hemophilia.

Introducción

La hemofilia es una enfermedad de origen genético, recesiva y ligada al cromosoma X, en el cual se encuentran los genes que codifican los factores hemostáticos VIII

y IX. Algunas alteraciones estructurales o moleculares de dichos genes condicionan una deficiencia cuantitativa o funcional del factor VIII (FVIII) en la HA, llamada también «hemofilia clásica», y del factor IX (FIX) en la HB o «enfermedad de Christmas». La enfermedad es heredada en el 70% de los casos; en el otro 30% es consecuencia de una mutación *de novo* cuyo *propositus* la heredará a su descendencia con el mismo patrón recesivo ligado a X¹. Debido a que la

Correspondencia:

*Abraham Majluf-Cruz
Apartado Postal 12-1100
México, D.F.
E-mail: amajlufc@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 12-03-2013

Fecha de aceptación: 12-03-2013

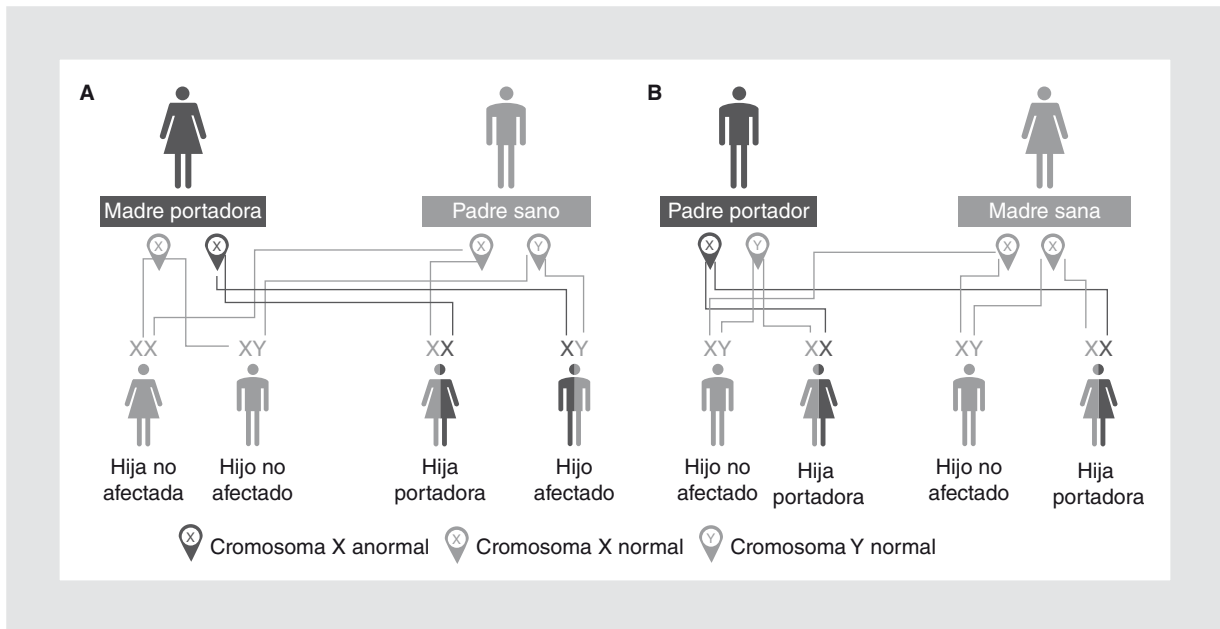


Figura 1. Patrones de herencia en hemofilia.

hemofilia está ligada a este cromosoma con un patrón recesivo, se manifiesta clínicamente solo en los varones (Fig. 1); las mujeres son las portadoras, si bien, excepcionalmente, la padecen bajo condicionantes muy especiales, cuya explicación escapa a esta revisión. Las alteraciones cromosómicas son, generalmente, mutaciones puntuales en 46% de los casos, rearrreglos (inversiones) en 42%, deleciones en 8%, y mutaciones no identificadas en 4%. La prevalencia mundial aproximada es de 1 caso/10,000 varones para la HA y de 1/50,000 para la HB. De acuerdo con estas cifras, se calcula que en el mundo hay cerca de 400,000 personas con hemofilia¹. Bajo este supuesto, en México se estima un número aproximado de 6,300 casos; la cifra exacta no la conocemos debido a que aún no tenemos un registro nacional confiable que nos permita un diagnóstico epidemiológico preciso. El censo de la Federación de Hemofilia de la República Mexicana registró en 2010 solo 4,527 casos, situación que supone un subregistro de casi 34%. Para las personas con hemofilia, la enfermedad representa una limitante en todos los aspectos de su vida biológica, psicológica y social. A pesar de tener una prevalencia baja, tiene un impacto alto en la sociedad y los sistemas de salud del país.

Aunque tocamos aspectos generales de la hemofilia, en esta revisión ponemos énfasis en los apartados del diagnóstico y tratamiento, toda vez que es en estos campos donde hay que resaltar los conceptos de actualidad.

La hemofilia está marcada por anécdotas clásicas en la historia de la medicina. Por ejemplo, en los tiempos de la reina Victoria, se creía que se trataba de una enfermedad «real», prevalente solo en las monarquías, ya que el fenotipo se expresaba notoriamente entre las familias reales (razón que por sí misma le daba más resonancia). Hoy sabemos que la hemofilia tiene una distribución casi mundial con casos documentados en todas las razas y etnias. Los registros más antiguos se remontan al Talmud y a los papiros egipcios, en los cuales se describen casos que, a la luz del conocimiento actual, podrían ubicarse como sujetos con hemofilia. Desde entonces, poco se avanzó hasta mediados del siglo XX, cuando se dilucidó la diferencia entre la HA y la HB; también por esa época se consolidó al plasma como una terapia efectiva, un avance terapéutico notable con repercusiones en el pronóstico del paciente. En la década de 1940 se avanzó en el entendimiento de la genética, fisiopatología y epidemiología, pero sobre todo en el tratamiento. Hoy están disponibles medicamentos y esquemas terapéuticos que han redundado en una mejoría significativa en la calidad y esperanza de vida para los pacientes, logrando prácticamente igualar a la de los sujetos sin la enfermedad.

Los registros nacionales en Europa y en EE.UU. aportan información valiosa acerca del comportamiento epidemiológico de la enfermedad, al tiempo que dejan ver claramente cómo las diferencias en la accesibilidad al tratamiento condicionan los distintos patrones de evolución clínica entre las distintas economías

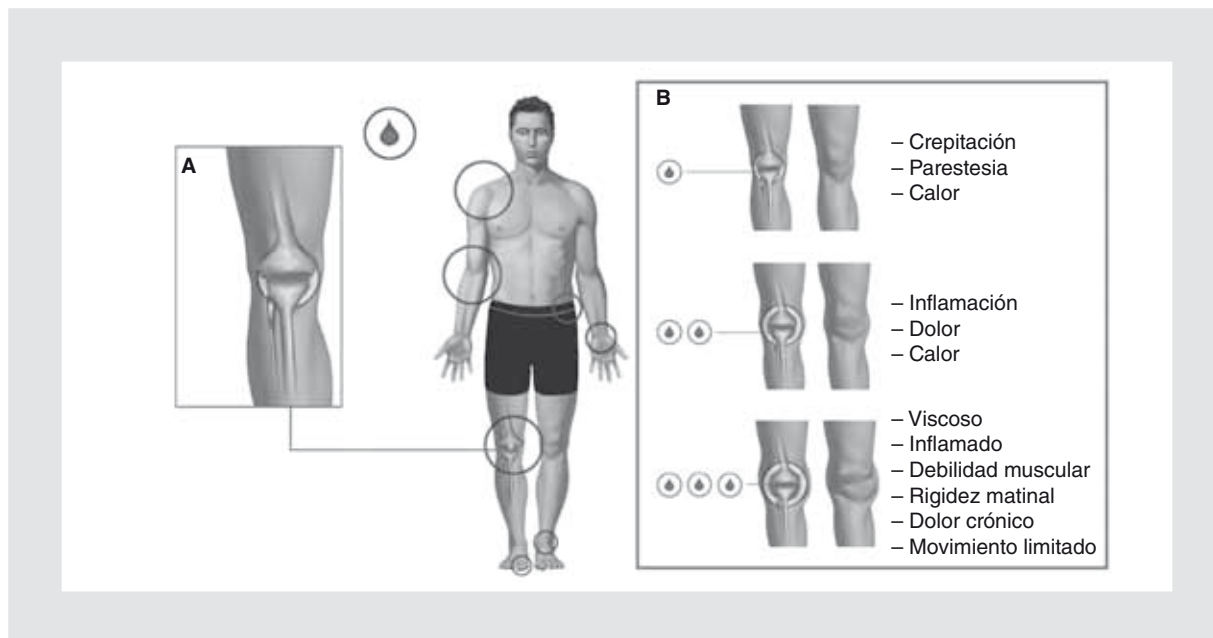


Figura 2. A: principales sitios de afección articular en la hemofilia. B: el proceso de afección articular crónica en la hemofilia.

mundiales. Es oportuno resaltar que, en el mundo, solo 30% de los pacientes reciben un tratamiento óptimo².

Cuadro clínico

Hemartrosis, hematomas musculares profundos y hemorragias cerebrales constituyen 95% de las hemorragias del hemofílico, aunque pueden afectar a cualquier parte del cuerpo, potencialmente. Las hemorragias más frecuentes son, por mucho, las hemartrosis (en las articulaciones de carga: rodillas, tobillos y codos), y le siguen los hematomas musculares superficiales y profundos. El 70% de los casos tienen claramente el fenotipo de la enfermedad en sus ascendientes varones, de ahí la importancia de la anamnesis dirigida en este sentido. La hemorragia de la hemofilia suele ser tardía, es decir, no sigue inmediatamente a la lesión, sino que inicia unos minutos después del traumatismo; esto se explica porque el paciente tiene íntegra la hemostasia primaria. Las epistaxis, gingivorragias y hemorragias de mucosas son más propias de afecciones hemostáticas primarias como las trombocitopatías y la enfermedad de von Willebrand (EwV).

Las hemofilias se caracterizan clínicamente por una tendencia hemorrágica proporcional al grado de deficiencia del factor hemostático, aunque suele haber excepciones³. El nivel funcional del factor deficiente permite clasificar la enfermedad en: grave (< 1% de la actividad), moderada (entre 1-5%) y leve (entre 5-40%).

En los casos graves, la hemorragia suele ocurrir en forma espontánea y reiterativa (sobre todo articular) (Fig. 2 A). En la hemofilia grave, las hemartrosis inician generalmente en los primeros 2 años de vida como efecto del aumento de la movilidad y estrés articular. La hemorragia reiterativa a partir de los vasos sinoviales hacia el espacio intraarticular propicia el depósito de hierro, que dispara una reacción inflamatoria y oxidativa mediada por citocinas, la cual resulta en proliferación vascular (Fig. 2 B)⁴. Este círculo vicioso promueve la hipertrofia sinovial y predispone a las hemartrosis repetitivas en la misma articulación (articulación «blanco»), que finalmente lleva a la incapacidad locomotora del paciente conocida como artropatía hemofílica.

Aunque el patrón hemorrágico varía entre los pacientes, la mayoría tiene 10-15 hemartrosis/año. La gravedad de la artropatía y la disfunción subsecuente se asocian con la frecuencia hemorrágica y con el número total de hemartrosis, tal y como se evalúa en dos escalas de daño articular (Joint y Pettersson)^{5,6}. Clínica y radiológicamente, 50% de los casos graves tienen degeneración articular en los 6 años siguientes a partir de la primera hemartrosis; este cuadro deletéreo característico puede evitarse hoy mediante la profilaxis primaria. En los casos leves y moderados, la hemorragia ocurre generalmente posterior a un traumatismo. Las formas leves suelen transcurrir clínicamente silenciosas hasta que un evento traumático lo pone de manifiesto.

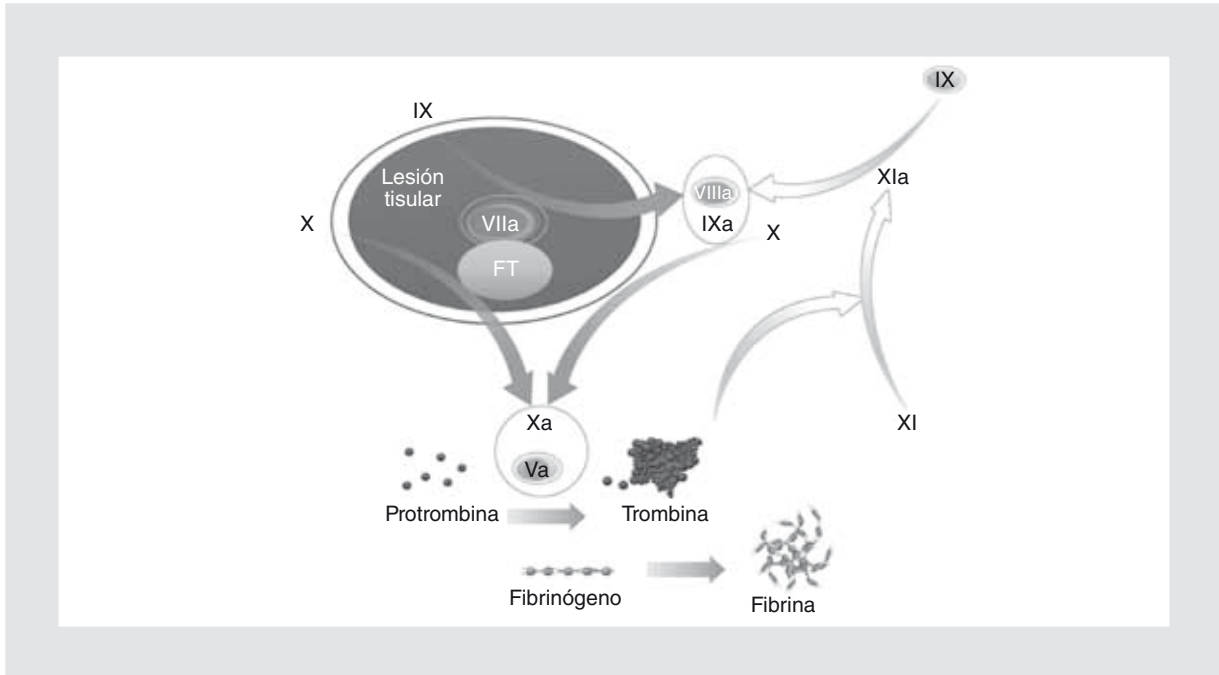


Figura 3. La fase fluida de la hemostasia en breve.

Diagnóstico

Los aspectos clave para el diagnóstico son la historia clínica, con énfasis en los antecedentes hereditarios y el patrón de herencia, la semiología de la hemorragia, la exploración física y los exámenes de laboratorio, tanto de escrutinio como confirmatorios. Antes de entrar en el tema, describiremos brevemente la ubicación funcional de los factores deficientes en la hemofilia.

- Los FVIII y FIX en la hemostasia. La generación de trombina es un evento fisiológico de alto valor biológico, ya que esta enzima forma parte del complejo molecular que mantiene a la sangre dentro de los vasos luego de una lesión. La figura 3 ilustra cómo entendemos hoy la fase fluida de la hemostasia, en la cual el FVIII funciona como catalizador enzimático que acelera en varios órdenes de magnitud las reacciones que culminan en la generación de trombina. El FIXa se une al FVIIIa en un ambiente lipídico rico en factor tisular (FT) y forma un complejo llamado «diezasa intrínseca», el cual genera trombina con una eficiencia 10^6 veces mayor que la de los FVIII y FIX por separado (Fig. 4). Este complejo también supera a la «diezasa extrínseca», rica en FVIIa, en un orden de 50 veces para activar al FX. En términos netos, la diezasa intrínseca produce 90% de la trombina generada ante cualquier daño tisular.

Esto explica por qué la ausencia de los FVIII y FIX se traduce clínicamente en las manifestaciones hemorrágicas características del hemofílico⁷⁻¹⁰. Una visión simplista de la función de la trombina es que solo convierte al fibrinógeno (soluble) en fibrina (insoluble), propiedad que permite una acción inicial puramente mecánica en la hemostasia (Fig. 4). Por el contrario, la fisiología de la trombina es mucho más compleja, ya que se trata de una enzima potente y pleiotrópica, con efectos inclusive antagónicos y altamente organizados, los cuales le permiten mantener el equilibrio hemostático y fibrinolítico además de promover la cicatrización y controlar la velocidad, amplitud y autolimitación de la actividad enzimática. Esta capacidad de magnificar, controlar y mantener la generación de trombina según los requerimientos fisiológicos no la pueden alcanzar los pacientes hemofílicos debido a la ausencia de los FVIII y FIX. Asimilar este concepto es total para entender la fisiopatología de la hemofilia y para entender por qué se debe restablecer artificialmente el circuito infundiendo el factor deficiente para alimentar a la diezasa intrínseca (Fig. 4).

- El laboratorio en el diagnóstico de hemofilia. Es conveniente iniciar con estudios de escrutinio general: biometría hemática, frotis de sangre periférica y coagulograma básico: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial

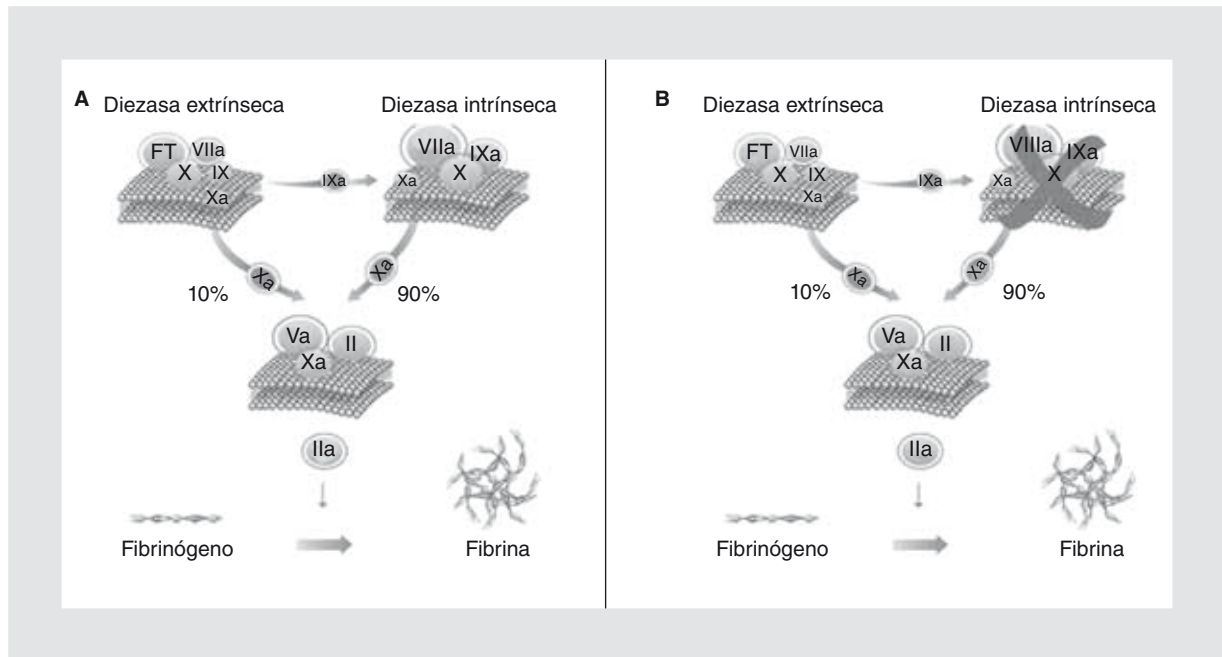


Figura 4. A: activación normal de los complejos de la vía extrínseca e intrínseca. B: defecto del complejo de la vía intrínseca en la hemofilia.

activada (TTPa), tiempo de trombina (TT) y tiempo de hemorragia (TH). La prueba que mejor refleja los FVIII y FIX es el TTPa. En un paciente típico, el TTPa está prolongado y corrige al adicionar plasma normal a la prueba; el resto de las pruebas permanecen normales. Problemas no resueltos en el laboratorio de hemostasia son la variabilidad alta de los instrumentos, las técnicas coagulométricas y las diferencias entre los distintos reactivos¹⁰. Por esto, se requiere un control de calidad y estandarización minuciosos del proceso. Aunque el FIX es mucho más estable su medición requiere del mismo rigor metodológico. Además de las técnicas coagulométricas tradicionales, existen otras alternativas para medir los FVIII y FIX; nos referimos a los exámenes de dos tiempos con sustratos cromogénicos, los cuales tienen algunas ventajas sobre los de un tiempo; por ejemplo, su variabilidad es 50% menor y proporcionan una visión más integral del proceso de coagulación¹⁰⁻¹³. La tercera opción son las pruebas globales, como el tromboelastograma y la curva de generación de trombina, las cuales evalúan otras variables como fibrinólisis, función plaquetaria y generación de trombina en un entorno más natural. Actualmente se encuentran en etapa de estandarización, aunque tienen un gran potencial, sobre todo para el seguimiento de las coagulopatías y trombofilias¹⁴⁻¹⁶. La tabla 1 enumera

los exámenes de laboratorio necesarios para evaluar un paciente con cuadro clínico sugestivo de hemofilia.

El diagnóstico definitivo de la hemofilia y su clasificación se realizan midiendo el nivel funcional del FVIII o FIX para la HA o HB, respectivamente. La mayoría de los pacientes tiene < 30% de la función del factor en cuestión. Los pacientes con la forma grave se diagnostican en el primer año de vida dada su tendencia hemorrágica y por el nivel del factor en < 1 unidad/ml. Una particularidad en estos casos es que después del primer mes hay una etapa de quiescencia clínica de casi 6 meses, luego de la cual la hemorragia reaparece con un cuadro clínico muy evidente. Los casos leves y algunos moderados no tienen prolongado el TTPa, por lo que ante un cuadro clínico sugestivo deben medirse directamente los FVIII, FIX y factor de Von Willebrand (FvW); por la misma razón, el diagnóstico de las variedades no graves con frecuencia se atrasa hasta que el paciente se expone a un traumatismo más intenso. Por otro lado, en la HB, el diagnóstico se complica el primer año de vida, ya que, generalmente, el FIX se estabiliza hasta el sexto mes de edad; esto puede llevar a diagnósticos erróneos en niños sanos. Ante esta situación, conviene repetir la medición del FIX a los 6 y 12 meses. El FVIII no tiene este patrón, lo que hace menos complicado su diagnóstico, además de que la HA es una hemofilia clínicamente más obvia.

Tabla 1. Estudios de laboratorio necesarios para establecer el diagnóstico de hemofilia

Estudio	Características
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activada
TP	Tiempo de protrombina
Agregometría plaquetaria	Con ADP, colágeno y ristocetina
FVIII: coagulante	De un tiempo o bien cromogénico
FVIII: Ag	Antígeno del FVIII
FvW: CoRi	Cofactor de ristocetina
FvW: Ag	Antígeno del FvW
Fibrinógeno	Prueba funcional
FXIII	Prueba enzimática

ADP: adenosina difosfato; c: coagulante; Ag: antígeno; CoRi: prueba de cofactor de ristocetina.

El diagnóstico diferencial de la hemofilia se hace principalmente con la EvW en sus distintas expresiones, algunas de las cuales tienen un cuadro clínico similar y niveles muy bajos de FVIII (variedad 2N), situación que mimetiza una hemofilia clásica. A diferencia de esta, la EvW es una alteración de la hemostasia primaria, mientras que la hemofilia es una alteración de la coagulación propiamente dicha. Además, la EvW se hereda con un patrón autosómico recesivo, en contraste con el patrón ligado a X de la HA y HB. La deficiencia de otros factores hemostáticos puede simular también el cuadro clínico, sin embargo, la mayoría se hereda igual que la EvW.

Complicaciones

Una vez superadas las epidemias por el VIH y el virus de la hepatitis C, los inhibidores constituyen la complicación más temida de la enfermedad. El inhibidor es una inmunoglobulina que neutraliza, impide o degrada el factor de la coagulación hacia el que está dirigido. Ocurre en 25% de los casos con HA y en 15% de las HB. El cuadro clínico del paciente con inhibidor no difiere mucho del que no lo tiene, sin embargo, su presencia repercute significativamente en la esperanza y calidad de vida, y el control de la hemorragia es más difícil y es menos predecible. Actualmente hay disponibles medicamentos con altos estándares de seguridad y eficacia para tratar los eventos hemorrágicos de estos pacientes, como los llamados «agentes *bypass*», mismos

que evitan la necesidad de los FVIII y FIX para la generación de trombina en cantidades suficientes y de esta manera logran la hemostasia.

La hemofilia y la mujer

Dado que la mujer posee dos cromosomas X, es comprensible que en la gran mayoría de los hemofílicos la madre sea la portadora del genotipo anormal, no obstante, en 30% de los casos, la enfermedad proviene de mutaciones *de novo*. En las portadoras generalmente el nivel del FVIII o FIX es de alrededor del 50%, ya que uno de los cromosomas X es normal; sin embargo hay algunos casos en que el nivel oscila entre 22-116 UI/dl^{17,18}. Aunque, generalmente, la portadora es asintomática, algunas tienen tendencia hemorrágica (metrorragia con polimenorrea o hemorragia postraumática anormal). El estado de portadora se infiere por la historia clínica, el árbol genealógico y la actividad del factor en cuestión¹⁷. El estándar de oro diagnóstico para el estado de portadora es el estudio genético dirigido a buscar la mutación del gen respectivo. En la HA grave casi 50% de los casos tienen inversión del brazo largo del cromosoma X¹⁹. También se investigan otras mutaciones de la base de datos HAMSTeRS (<http://europium.csc.mrc.ac.uk>). Para la HB casi toda familia tiene un patrón de mutación único^{20,21}.

Diagnóstico prenatal

La técnica más utilizada es la biopsia de las vellosidades coriónicas. Se realiza entre las semanas 11-14 de gestación bajo guía ultrasonográfica y secuenciación posterior. El riesgo de pérdida posprocedimiento es 1%. Si la madre es portadora, debe recibir tratamiento sustitutivo profiláctico del factor deficiente, de preferencia con factores recombinantes, para reducir la posibilidad de infección, especialmente por parvovirus. La amniocentesis se realiza en el segundo trimestre, durante las semanas 15-20 de gestación. Se usa la reacción en cadena de la polimerasa y la hibridación *in situ*, ambas con sensibilidad y especificidad > 94%. Un tercer procedimiento diagnóstico es medir los factores hemostáticos en sangre fetal obtenida por cordocentesis durante la semanas 18-20 de gestación.

Situación de la hemofilia en México y Latinoamérica

La región tiene más de 500 millones de habitantes, y económicamente sus países se consideran en vías

Tabla 2. Hemofilia en América Latina

País	Población (hab.)	Personas con hemofilia
Brasil	201,103,330	10,065
México	112,468,855	4,527
Argentina	41,343,201	2,264
Venezuela	27,223,228	2,040
Colombia	44,205,293	1,915
Chile	16,746,491	1,252
Perú	29,907,003	743
Paraguay	6,375,830	448
Cuba	11,477,459	403
Honduras	7,989,415	283
Panamá	3,410,676	262
Ecuador	14,790,608	251
República Dominicana	9,823,821	249
Uruguay	3,510,386	236
Nicaragua	5,995,928	217
Costa Rica	4,516,220	194
Guatemala	13,550,440	114
Belice	314,522	14
Total		25,447

Adaptado de WFH Global Survey 2010 (diciembre 2011).

de desarrollo. En paralelo a esto, el tratamiento de la hemofilia en esta parte del mundo no ha alcanzado los estándares de los países desarrollados. Solo Argentina, Chile, Venezuela y Panamá cumplen con el indicador mundialmente aceptado de más de dos unidades de factor/habitante (Tabla 2). Otros indicadores son un subregistro que en algunos casos es del 50% de lo esperado, tratamiento subóptimo, acceso insuficiente al tratamiento y falta de infraestructura. Con estos datos en mente, es lógico que tengamos todavía, en una alta proporción, complicaciones locomotoras discapacitantes, infecciones por transfusión y acortamiento de la esperanza de vida.

En México, la Seguridad Social atiende al 64% de los pacientes (2,081 hasta 2010 en el Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS]); 32% está a cargo de la Secretaría de Salud (comunicación de la Federación de Hemofilia de la República Mexicana). En términos generales, el derechohabiente del IMSS tiene acceso

a una infraestructura más acabada que contempla aspectos como guías de práctica clínica, acceso a medicamentos en diferentes formatos como el tratamiento oportuno en casa, y cada vez se incluyen más niños pequeños a la profilaxis primaria y secundaria, estrategias aceptadas como estándares universales de tratamiento. Los pacientes sin seguridad social no tienen estos beneficios, y la disponibilidad de tratamiento no es una constante. Recientemente, se incorporó la hemofilia a la cobertura del Seguro Popular; teóricamente, esta política debería beneficiar a los pacientes que no tienen cobertura por la seguridad social tradicional.

Tratamiento de la hemofilia

En la recapitulación histórica de la hemofilia, podemos ver que el tratamiento evolucionó desde la simple aplicación de crioterapia y presión local en el sitio de la hemorragia en tiempos de la reina Victoria hasta la

actualidad, en que la terapia de sustitución suficiente y oportuna le confiere al paciente un estatus hemostático muy cercano al «normal». Ahora se dispone de productos liofilizados, tanto recombinantes como derivados plasmáticos de los FVIII, FIX y FVII, además de complejos activados y adyuvantes como los antifibrinolíticos, análogos de la desmopresina y gomas hemostáticas locales.

El estándar de oro para el manejo actual de la hemofilia se basa en la reposición del factor faltante, de preferencia en su formato profiláctico, o en su defecto como tratamiento oportuno a demanda; este último consiste en la infusión a la brevedad del factor hemostático deficiente en dosis óptima y suficiente de acuerdo con la gravedad de la lesión. La dosis calculada del FVIII se infunde cada 8-12 h, y el FIX cada 12-24 h. La tabla 3 resume la posología de acuerdo con condiciones típicas. El paciente con inhibidor requiere un tratamiento diferente que escapa al alcance de esta revisión.

Profilaxis en hemofilia

Profilaxis es aplicar preventiva y regularmente el factor deficiente a un hemofílico²². Se usa hace más de 50 años en Europa²³; hoy se acepta como el estándar de oro del tratamiento de la hemofilia grave²⁴ y es la primera opción para la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Mundial de Hemofilia²⁵. Protege contra la hemorragia y el deterioro articular²⁶ al inducir un fenotipo moderado en un hemofílico grave, con lo cual el paciente logra una vida casi normal, actividad física aceptable, asistencia escolar regular y reintegración social^{23,27,28}. Algunas dificultades para generalizar su uso son el acceso venoso, su costo elevado y el apego del paciente^{28,29}.

- Definiciones y objetivos. En hemofilia, profilaxis es aplicar el factor deficiente para prevenir la hemorragia, principalmente, la articular²². Se hace como terapia de plazo largo, pero también incluye eventos cortos previos a un evento invasivo. Desde la década de 1960 se informó que los hemofílicos leves y moderados tenían pocas hemartrosis y artropatías²⁹, lo cual, aunado a la implementación de las primeras estrategias profilácticas, cambió el manejo de la hemofilia, al menos en países desarrollados³⁰. Los beneficios de la profilaxis se describieron en 1992²³, y luego se demostró que, entre más temprano se iniciaba, mejor el estado articular³¹. La tabla 4 muestra las definiciones actuales del espectro de condiciones

clínicas y objetivos de tratamiento que son hoy alcanzables³².

- Tratamientos profilácticos. Hasta hace poco, la evidencia provenía de estudios retrospectivos no controlados que evaluaron su efecto sobre la hemorragia y su impacto a plazo largo sobre la artropatía y otras complicaciones médicas y sociales²². Sin embargo, la heterogeneidad de las definiciones y de los tratamientos hacía difícil comparar los resultados. Por esto, se hizo una revisión de definiciones (Tabla 4)^{33,34}. Aunque el número de hemartrosis que determina la artropatía se desconoce, la definición de profilaxis primaria se focaliza en evitar cualquier tipo de alteración articular. En cambio, la profilaxis secundaria tiene como objetivo retrasar la evolución de la artropatía. En algunos casos, la profilaxis secundaria se indica por periodos breves para reducir la frecuencia de hemorragias, en particular si existen articulaciones blanco²². Para una enfermedad congénita y crónica como la hemofilia, la cual no es curable, el tratamiento exitoso es factible con la profilaxis. La evidencia de sus beneficios proviene de cohortes de Europa y EE.UU. que evaluaron diferentes tratamientos sobre la hemorragia y artropatía a plazo largo y otros objetivos relacionados con la calidad de vida e implicaciones sociales como el número de consultas y hospitalizaciones o el ausentismo laboral o escolar³².
- Tratamientos. El estándar de oro es el sueco, que utiliza FVIII 25-40 UI/kg 3/semana o FIX 30-40 UI/kg 2/semana²⁴; se inicia antes de 2 años de edad previo al inicio de las hemartrosis, y se mantiene toda la vida en dosis completas. Las cohortes alemana y holandesa consolidaron estos datos, aunque en Holanda se usan dosis menores (FVIII 20-40 UI/kg 2-3/semana y FIX 30-40 UI/kg 1-2/semana), ajustándolas a la tendencia hemorrágica^{31,35,36}. Estos estudios mostraron la superioridad de la profilaxis primaria sobre la tardía o luego de varias hemorragias (secundaria), ya que el número de hemartrosis antes de la profilaxis es predictivo^{31,35}. La profilaxis secundaria mejora la frecuencia hemorrágica pero no detiene la artropatía^{31,36}. Un estudio más reciente mostró que iniciar temprano la profilaxis evita la artropatía, y que es más importante que el tratamiento usado³⁷. Así, la individualización del tratamiento debe ser la estrategia según el fenotipo hemorrágico, y para hacerlo existen varios esquemas; se recomienda al lector revisarlos^{38,39}.
- Evidencias. Los estudios que compararon profilaxis frente a tratamiento a demanda fueron éticamente

Tabla 3. Esquemas de tratamiento para las HA y HB

Tipo de hemorragia	HA		HB	
	Nivel deseado	Duración (días)	Nivel deseado	Duración (días)
Articular	40-60% (20-30 U/kg)	1-2	40-60% (40-60 U/kg)	1-2
Muscular	40-60% (20-30 U/kg)	2-3	40-60% (40-60 U/kg)	2-3
Iliopsoas				
Inicial	80-100% (40-50 U/kg)	1-2	60-80% (60-80 U/kg)	1-2
Mantenimiento	30-60% (15-30 U/kg)	3-5	30-60% (30-60 U/kg)	3-5
SNC				
Inicial	80-100%	1-7	60-80%	1-7
Mantenimiento	50%	8-21	30%	8-21
Cuello y garganta				
Inicial	80-100%	1-7	60-80%	1-7
Mantenimiento	50%	8-14	30%	8-14
Gastrointestinal				
Inicial	80-100%	1-6	60-80%	1-6
Mantenimiento	50%	7-14	30%	7-14
Renal	50%	3-5	40%	3-5
Laceración profunda	50%	5-7	40%	5-7
Cirugía mayor				
Preoperatorio	80-100% (40-50 U/kg)	1 h antes	60-80% (60-80 U/kg)	1 h antes
Postoperatorio inmediato	60-80% (30-40 U/kg)	4-6	40-60% (40-60 U/kg)	4-6
Postoperatorio mediano	40-60% (20-30 U/kg)	7-14	30-50% (30-50 U/kg)	7-14

SNC: sistema nervioso central.

difíciles en países en los cuales la profilaxis estaba consolidada; estos ensayos se requerían, ya que no existía evidencia suficiente para justificar a la profilaxis como primera alternativa. En 1996 apareció el primer estudio en menores de 12 años, el cual demostró que con la profilaxis la artropatía

evoluciona más lentamente y con menos variación ortopédica y radiológica, menores costos directos e indirectos de la atención y menos hospitalizaciones y ausentismo escolar⁴⁰. En EE.UU., 65 hemofílicos graves se aleatorizaron antes de 30 meses de edad a profilaxis o terapia a demanda. El

Tabla 4. Definiciones de los tratamientos de reemplazo en hemofilia

Profilaxis primaria A	Tratamiento continuo a largo plazo que inicia después de la primera hemartrosis pero antes de los 2 años de vida
Profilaxis primaria B	Tratamiento continuo a largo plazo que empieza antes de los 2 años de vida en ausencia de hemartrosis clínicamente evidentes
Profilaxis secundaria A	Tratamiento continuo a largo plazo que no reúne los criterios de la profilaxis primaria
Profilaxis secundaria B	Tratamiento intermitente, regular y a corto plazo que generalmente se inicia por la ocurrencia de hemorragias frecuentes
Terapia a demanda	Tratamiento que se aplica solo cuando ocurre una hemorragia

objetivo era prevenir la artropatía a los 6 años de edad; 93% de aquellos en profilaxis tuvieron articulaciones normales en la resonancia magnética nuclear frente a 55% de los sometidos a terapia a demanda; la artropatía se redujo seis veces a 49 meses (85%) (evidencia de que la resonancia magnética evalúa mejor las articulaciones hemofílicas aun sin historia de hemartrosis, hallazgo que se explica por microhemorragias clínicamente silentes), y la hemartrosis fue significativamente menos frecuente²⁷. También demostró que la profilaxis disminuye las hemorragias que ponen en riesgo la vida. En Italia, en 45 hemofílicos graves de 1-7 años y con menos de dos hemorragias en la misma articulación se demostró que la profilaxis disminuye la frecuencia hemorrágica y los índices de Pettersson, que los mejores resultados se logran si la profilaxis se inicia antes de 36 meses, y que la profilaxis temprana es mejor que la tardía. Luego de 82 meses, los niños en profilaxis tuvieron menos hemartrosis (0.20 vs 0.52 eventos/mes; $p = 0.01$) y menos alteración radiológica⁴¹. Estos dos estudios permitieron las primeras recomendaciones 1A para el tratamiento en niños³⁹. Una revisión de la base Cochrane concluyó que la profilaxis es más efectiva que la terapia a demanda y que preserva mejor la función articular⁴².

- Monitoreo clínico y evaluación de la profilaxis. La vigilancia clínica del paciente en profilaxis incluye signos y síntomas hemorrágicos, estudios de laboratorio, cuantificar el factor deficiente y evaluar el estado articular, la calidad de vida y el costo. Este plan multidimensional es útil al inicio (si se planea individualizar la estrategia) y para vigilar las adecuaciones a uno establecido³⁹. Ya que la profilaxis es más cara, aparentemente, es deseable tener datos duros del mayor costo-beneficio, sin embargo, el mejor monitoreo es la mejoría clínica. El paciente o sus padres deben registrar minuciosamente las infusiones, eventos adversos, problemas del acceso venoso, hemorragias y signos y síntomas articulares. El monitoreo diario escrito también evalúa la adherencia; la falta de esta predice el aumento de hemorragias en niños⁴³. Además, debe evaluarse la aplicación del factor, ya que la hemorragia grave disminuye significativamente si se infunde en la mañana, y se ha descrito una tendencia hemorrágica mayor en domingo en los esquemas lunes, miércoles y viernes⁴⁴.

Preservar la salud articular es el objetivo principal de la profilaxis, por lo que la evaluación articular debe estandarizarse para identificar temprano un problema. Las clasificaciones son útiles para la artropatía establecida, pero son insensibles para detectar lesiones tempranas, lo cual es crucial en la profilaxis primaria. Hoy se utiliza el *Haemophilia Joint Health Score*³². El monitoreo radiológico es importante pero no necesario en todo paciente³³, y puede hacerse cada 5 años para documentar el estado articular. Sin embargo, la radiografía simple subestima la enfermedad articular, ya que no identifica cambios muy tempranos ni en los tejidos blandos²⁷. La resonancia magnética evalúa tejidos blandos y es más sensible para la artropatía temprana⁴⁵; sin embargo, no está disponible ampliamente, y en niños pequeños se necesita sedación. Por estas razones, hay interés en otras tecnologías como el ultrasonido articular, el cual es más barato, accesible y tiene una buena sensibilidad y especificidad para identificar lesiones sinoviales, alteraciones del cartilago, hemartrosis y para evaluar el líquido sinovial.

El monitoreo por laboratorio incluye evaluar la concentración de FVIII/FIX y su vida media³⁹. Aunque el objetivo de la profilaxis es convertir la hemofilia grave en moderada, el fenotipo hemorrágico es crucial para adecuar la dosis y frecuencia de infusiones³³. El análisis farmacocinético en hemofílicos de 1-6 años y de 10-65 años tiene una relación directa entre el número de hemartrosis y el tiempo en niveles apropiados de FVIII < 1 UI/dl. Además de la falta de adherencia, la vida media del FVIII y su depuración predicen hemartrosis en niños de 1-6 años⁴³, por lo que la concentración del FVIII predice la eficacia de la profilaxis. El tiempo que se mantiene el FVIII depende de la dosis y su frecuencia y de la respuesta farmacocinética individual, la cual es muy variable, sobre todo en niños (rango 6-7 hasta > 20 h)⁴⁶. Por lo tanto, pacientes que reciben la misma dosis pueden tener diferencias enormes del tiempo que se mantienen en una concentración útil del factor. La farmacocinética permite personalizar el tratamiento al identificar la menor dosis que previene una hemorragia⁴⁷. En la práctica, el nivel se evalúa antes de la siguiente infusión³⁹, lo que permite ajustar la dosis considerando también el fenotipo hemorrágico y la exposición a factores de riesgo hemorrágico. En ausencia de hemorragia o artropatía, no siempre es necesario mantener > 1 UI/dl³³. Un

paciente sin inhibidor y una concentración constante < 1 UI/dl se estudia inmediatamente en caso de hemorragia; se busca un inhibidor si en 48 h el nivel sigue < 1 UI/dl. Se requieren estudios más formales para identificar un inhibidor si se tienen vidas medias aún más cortas⁴⁸.

- Factores que impiden el uso más amplio de la profilaxis. En una encuesta en EE.UU., solo 19% de los niños con hemofilia reciben profilaxis primaria²⁶ y solo 25% de los menores de 5 años⁴⁹. En Holanda, aumentó de 34% en 1972 a 86% en 2001 en niños, lo cual se asoció con 75% menos hospitalizaciones⁵⁰. En Canadá, 84% de los niños y 55% de los adultos reciben profilaxis aplicando al menos 1/semana el factor deficiente durante > 45 semanas/año; la profilaxis en menores de 6 años aumentó de 49% en 2002 hasta 73% en 2006⁵¹. En Japón la profilaxis primaria se usa en solo 24% de los menores de 2 años, y la secundaria en 50% de los casos entre 2-14 años⁵². A pesar de los beneficios de la profilaxis (Tabla 5), el tratamiento a demanda sigue usándose aún en países no desarrollados, principalmente, por el costo. Los beneficios de la profilaxis no se limitan a la preservación articular. En hemofílicos graves sin inhibidor o sin infección por el VIH, esta disminuye 50% el riesgo de hemorragia craneal⁵³. Con la profilaxis temprana disminuye el riesgo de desarrollar inhibidores en pacientes no tratados antes⁵⁴. Sin embargo, el costo de la profilaxis parece ser el problema más importante^{27,41}. El consumo de factor es más alto que en el tratamiento a demanda, pero el impacto del costo directo del concentrado de factor es menor con el tiempo con la profilaxis³⁷. Si se usa la vida media del factor, es posible disminuir el consumo hasta en 41%³⁸. El costo promedio de un esquema de infusión de 3/semana en Italia fue superior a los 80,000 €, con un costo incremental de 7,537 € por hemorragia evitada⁴¹. Sin embargo, el paciente bajo tratamiento a demanda muestra un aumento progresivo del requerimiento de factor²⁷. Esto sugiere que, más allá de las ventajas de salud a plazo largo, el impacto directo del costo de la profilaxis es más favorable con el tiempo. La evaluación del costo está muy relacionada con el tratamiento profiláctico óptimo. Es factible que la individualización (con o sin farmacocinética) reduzca el costo con respecto al tratamiento a demanda. Por ejemplo, el costo del tratamiento de dosis escalada en Canadá ahorra US\$ 3,000 por

Tabla 5. Beneficios de la profilaxis en hemofilia

Menos hemartrosis	Menos hospitalizaciones
Menos artropatía	Monitoreo menos frecuente
Menos hemorragias musculares	Menor ausentismo escolar y laboral
Menor riesgo de hemorragia cerebral	Menos cirugía articular

hemartrosis evitada contra la terapia a demanda, mientras que la profilaxis estándar requeriría US\$ 9,000 adicionales. Asimismo, el análisis del costo de calidad de vida calculando el año de vida ajustado por calidad (QALY) ganado muestra que el costo incremental por QALY para el escalamiento de la dosis frente a terapia a demanda fue US\$ 542,000. Es decir, se requiere un aumento del costo para mejorar la atención médica y elevar la calidad de vida en comparación con la terapia a demanda⁵⁵. Los tratamientos con dosis diarias disminuyen el consumo de factor hasta en 41% en relación con la profilaxis estándar⁵⁶, sin embargo, quizá no puedan mantenerse mucho tiempo. Solo el seguimiento a plazo largo con un análisis cuidadoso de los resultados articulares nos permitirá tener datos reales acerca de la eficacia, seguridad y costo-utilidad de los tratamientos individualizados. Algunos estudios identifican niños con hemofilia grave y tendencia hemorrágica moderada para ver quiénes mantienen una frecuencia hemorrágica baja y saber en quién se debe intensificar la profilaxis más adelante en su vida⁵⁶. Otros estudios analizan en quién se puede suspender o modular la profilaxis acorde al estilo de vida⁵⁷.

Otros factores que limitan el uso de profilaxis son la falta de educación de la familia y la necesidad de acceder frecuentemente al sistema venoso⁵⁸. Los programas de entrenamiento y educación intensivos a los padres son importantes para un buen tratamiento en casa y desarrollar la percepción de las ventajas de la profilaxis. La individualización de la profilaxis temprana ajustando la frecuencia y la dosis de las infusiones facilita la adherencia en familias con demanda de tratamiento alta y para reducir el problema del acceso venoso. Estas alternativas deben considerar también el fenotipo hemorrágico y la edad a la primera hemartrosis en niños con hemofilia

grave⁵⁹. La necesidad de acceso vascular frecuente solo se resuelve en algunos casos con un catéter⁶⁰. Los catéteres centrales insertados periféricamente se usan exitosamente en niños con enfermedades crónicas; su inserción no es muy difícil, se toleran bien y tienen un índice relativamente bajo de complicaciones (infección, oclusión, flebitis, movilización)⁶¹, sin embargo, se tiene poca experiencia en hemofílicos. El manejo del catéter requiere entrenamiento de los padres. Por estas razones, se buscan otras alternativas como la fístula arteriovenosa⁶². Los esquemas canadiense y sueco resaltan la necesidad baja de catéteres (24 y 40%, respectivamente)³⁸, contra los requerimientos más altos descritos antes (91%)²⁷. Otro problema es que la duración del esquema profiláctico primario o secundario se desconoce. Ya que el pico de la frecuencia de hemorragia y riesgo de desarrollo de articulación «blanco» es en la niñez y la adolescencia, quizá debamos continuar la profilaxis hasta completar el desarrollo musculoesquelético²². Sin embargo, además de la posibilidad de detener o retrasar el deterioro articular, deben considerarse también los beneficios físicos y psicológicos. Por lo tanto, quizá la profilaxis sea una necesidad durante toda la vida del paciente (véase adelante).

- Profilaxis en el adulto. Aunque la profilaxis es el estándar de oro de la terapia de la hemofilia grave en niños y adolescentes, en el adulto es controversial. Existen varias enfermedades caracterizadas por deficiencia de una proteína o enzima esenciales. En todas ellas, una vez diagnosticadas, el tratamiento regular con la proteína/enzima deficiente se acepta más que el manejo episódico cuando se desarrolla una crisis. Aun en enfermedades en las cuales el tratamiento es mucho más caro que el de la hemofilia (p. ej. enfermedad de Gaucher), la profilaxis es casi la norma; por lo tanto, la profilaxis en hemofilia debiera estar también ampliamente aceptada. La evidencia en favor de la profilaxis es mucho menos fuerte en el adulto, pero es convincente. En un estudio de pacientes entre 30-45 años de edad que estuvieron en tratamiento a demanda toda su vida, los autores compararon un periodo de 6 meses bajo profilaxis frente a 6 meses con la terapia habitual, empleando el mismo concentrado de FVIII. El promedio de hemartrosis disminuyó de 15 (rango 11-26) a 0 (rango 0-3) con la profilaxis⁶³. Según esto, los estudios prospectivos y aleatorizados

SPINART y POTTER están comparando ambas modalidades terapéuticas en EE.UU. e Italia, respectivamente⁶⁴.

En Europa y EE.UU., la profilaxis del adulto es muy variable⁶⁵. Una encuesta europea reciente analizó el uso de profilaxis en pacientes con hemofilia grave de 20-35 años. Se encontró una relación inversa entre el tiempo de profilaxis y la ocurrencia de hemorragia grave, presencia de articulaciones blanco y tiempo de ausentismo laboral. Como se esperaba, los pacientes suecos que quedaron más tiempo en profilaxis tuvieron las articulaciones más preservadas y la mejor calidad de vida⁶⁶. En una encuesta canadiense realizada en 2006 entre 2,663 pacientes mayores de 18 años con HA o HB, solo 53 y 20% de los portadores de HA y HB, respectivamente, estaban en profilaxis⁶⁷. No puede soslayarse el hecho de que hasta un tercio de los niños bajo profilaxis en la niñez como adultos eligen detener el tratamiento; solo un tercio eventualmente regresan a la profilaxis.

La profilaxis del adulto está en pañales y los obstáculos para iniciarla son varios. Eficacia y seguridad no son puntos a considerar, ya que la profilaxis disminuye significativamente la hemartrosis del adulto⁶³. Los concentrados recombinantes no transmiten virus y, en términos pragmáticos, esto también es cierto para los derivados del plasma que empleamos, ya que se someten a dos procesos de inactivación viral⁶⁸. En realidad, las causas de la subutilización de la profilaxis en el adulto son la frecuencia e inconveniencia de la aplicación intravenosa y el costo de los concentrados del factor. En el adulto con acceso venoso pobre, un catéter venoso central o una fístula pueden facilitar la administración. Tradicionalmente, la profilaxis se aplica en días alternos 3/semana en HA y 2/semana en HB. El tratamiento canadiense inicia con una aplicación a la semana, escala la dosis dependiendo del número de hemorragias, y ha demostrado que muchos pacientes requieren menos dosis. Por ejemplo, luego de una mediana de 4.6 años, 37, 34 y 29% de los pacientes recibían el factor 1/semana o 2/semana, o cada tercer día, respectivamente⁶⁷. Además, quizá el adulto no requiera dosis tan frecuentes. Un estudio en el cual la concentración del factor se midió antes de la siguiente dosis profiláctica mostró que los promedios de FVIII fueron 6.0 UI/dl a las 48 h y 4.0 UI/dl a las 72 h, lo que sugiere que un esquema con menos dosis y

frecuencia de uso puede ser útil⁶³. El perfil farmacocinético permitiría identificar casos con vidas medias muy cortas o muy largas del factor deficiente, y la profilaxis podría individualizarse⁶⁹. Se están haciendo estudios con productos nuevos de vida media extendida, pegilados o adicionados con el dominio Fc-IgG1 o albúmina. Si son útiles abrirán la posibilidad de la profilaxis semanal; esto es más factible para la HB que para la HA. Como con todo aspecto de la salud pública, el costo es un punto álgido, aunque no es un argumento único contra la profilaxis en el adulto. El costo de la unidad de concentrado de factor varía en el mundo aun para el mismo producto. Por ejemplo, en el Reino Unido, el costo de una unidad de factor recombinante es casi la mitad del de Francia, y los productos recombinantes son 15-20% más baratos que los derivados plasmáticos. La dosificación farmacológica puede reducir más el costo en pacientes preparados para aplicaciones más frecuentes durante la semana⁶⁹. Para la profilaxis del adulto existen otros aspectos importantes. En la hemofilia grave la concentración plasmática del factor deficiente es < 1 UI/dl, aunque la concentración real no siempre correlaciona con la frecuencia de hemorragia. Hoy no es posible identificar qué paciente tendrá más o menos hemorragias. Se ha usado el trombograma calibrado para identificar casos en los extremos de la población hemofílica en relación con la frecuencia hemorrágica, sin embargo, los resultados son contradictorios⁷⁰. En la práctica, la gravedad y frecuencia hemorrágicas solo pueden definirse por el paciente, por lo que es crucial tener registros certeros del tratamiento. En el paciente moderadamente hemorrágico o con hemorragia infrecuente bajo terapia a demanda quizá no se recomiende la profilaxis; en cambio, en caso de hemorragia frecuente es la mejor opción. En la mayoría de hemofílicos graves adultos la profilaxis quizá también sea la primera línea de tratamiento en el futuro. Sería razonable ofrecer a todos la oportunidad de intentar la profilaxis por cierto tiempo antes de decidir si se queda con ella o no. Para esto, los pacientes deben tener registros apropiados y fidedignos que permitan evaluar la eficacia del tratamiento.

Conclusiones

La hemofilia, una enfermedad devastadora, se ha logrado contener, aunque con un costo económico

muy elevado. Hoy, la profilaxis primaria antes de los primeros 2 años o luego de la primera hemorragia articular es el estándar de oro del tratamiento de la hemofilia grave, aunque la profilaxis secundaria temprana también es efectiva. Es incuestionable que la profilaxis disminuye la hemorragia articular, mejora la calidad de vida y, quizá, reduce el riesgo de desarrollar inhibidores, pero aún no sabemos cuál es el mejor esquema profiláctico ni los mecanismos que permitan más adherencia terapéutica. En el adulto, el dilema del tratamiento de la hemofilia ya no es usar profilaxis o tratamiento a demanda, sino cómo aplicar una profilaxis óptima al menor costo posible⁷¹. Desafortunadamente, su uso amplio se limita a los países desarrollados.

Bibliografía

- Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361:1801-9.
- Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia*. 2008;14:671-84.
- Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia*. 2009;15:665-75.
- Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2006;12 Suppl 3:117-21.
- Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol*. 1993;30 Suppl 2:3-6.
- Petersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;149:153-9.
- Mann KG, Krishnaswamy S, Lawson JH. Surface-dependent hemostasis. *Semin Hematol*. 1992;29:213-26.
- Ahmad SS, Rawala-Sheikh R, Walsh PN. Components and assembly of the factor X activating complex. *Semin Thromb Haemost*. 1992;18:311-23.
- Hockin MF, Jones KC, Everse SJ, Mann KG. A model for the stoichiometric regulation of blood coagulation. *J Biol Chem*. 2002;277:18322-33.
- Mikaelsson M, Oswaldsson U, Sandberg H. Influence of phospholipids on the assessment of factor VIII activity. *Haemophilia*. 1998;4:646-50.
- Cawthern KM, Van't Veer C, Lock JB, DiLorenzo ME, Branda RF, Mann KG. Blood coagulation in hemophilia A and hemophilia C. *Blood*. 1998;91:4581-92.
- Schwaab R, Oldenburg J, Kemball-Cook G, et al. Assay discrepancy in mild haemophilia A due to a factor VIII missense mutation (Asn694Ile) in a large Danish family. *Br J Haematol*. 2000;109:523-8.
- Lee CA, Owens D, Bray G, et al. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (Recombinate) using one-stage clotting and chromogenic factor VIII assay. *Thromb Haemost*. 1999;82:1644-7.
- MacFarlane RG, Biggs R. A thrombin generation test: the application in haemophilia and thrombocytopenia. *J Clin Pathol*. 1953;6:3-8.
- Hemker HC, Beguin S. Thrombin generation in plasma: its assessment via the endogenous thrombin potential. *Thromb Haemost*. 1995;74:1388.
- Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemostasis Thromb*. 2003;33:4-15.
- Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a blind study. *Br J Haematol*. 1975;30:447-56.
- Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Pollard D, Lee CA. Assessment of menstrual blood loss and gynecological problems in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 1999;5:40-8.
- Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, et al. Factor VIII gene inversions in severe haemophilia A: results of an international consortium study. *Blood*. 1995;86:2206-12.
- Giannelli F, Green PM, Sommer S. Haemophilia B. A database of point mutations and short additions and deletions. *Nucleic Acids Res*. 1996;24:103-18.
- Tedgar VI. Carriers testing and prenatal diagnosis of haemophilia. *Haemophilia*. 1998;4:365-9.
- Coppola A, Franchini M, Tagliaferri A. Prophylaxis in people with haemophilia. *Thromb Haemost*. 2009;101:674-81.

23. Nilsson IM, Berntorp E, Lófqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992;232:25-32.
24. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ.* 1995;73:691-701.
25. Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia 2005. http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis_and_Treatment/Guidelines_Mng_Hemophilia.pdf. Último acceso: 16 de mayo de 2012.
26. Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, Maahs J, Sek J. Practice patterns in haemophilia. A therapy-global progress towards optimal care. *Haemophilia.* 2006;12:75-81.
27. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357:535-44.
28. Jiménez-Yuste V, Álvarez MT, Martín-Salces M, et al. Prophylaxis in 10 patients with severe haemophilia A and inhibitor: different approaches for different clinical situations. *Haemophilia.* 2009;15:203-9.
29. Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1965;77(Suppl):3-132.
30. Mannucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia.* 2008;14 Suppl 3:10-8.
31. Van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, et al. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol.* 2001;112:561-5.
32. Ljung R. Prophylactic therapy in haemophilia. *Blood Rev.* 2009;23:267-74.
33. Berntorp E, Astermark J, Björkman S, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia.* 2003;9 Suppl 1:1-4.
34. Donadel-Claeyssens S; European Paediatric Network for Haemophilia Management. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia.* 2006;12:124-7.
35. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood.* 2002;99:2337-41.
36. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start? – The German experience. *Haemophilia.* 1998;4:413-7.
37. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol.* 1999;105:1109-13.
38. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia.* 2001;7:99-102.
39. Richards M, Williams M, Chalmers E, et al.; Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organization. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol.* 2010;149:498-507.
40. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med.* 1994;236:391-9.
41. Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with haemophilia A (the ESPRIT study). *J Thromb Haemost.* 2011;9:700-10.
42. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;9:CD003429.
43. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2009;7:413-20.
44. Fischer K, Collins P, Björkman S, et al. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. *Haemophilia.* 2011;17:433-8.
45. Kilcoyne RF, Nuss R. Radiological assessment of haemophilic arthropathy with emphasis on MRI findings. *Haemophilia.* 2003;9 Suppl 1:57-63.
46. Björkman S, Folkesson A, Jönsson S. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3-74 years: a population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:989-98.
47. Collins PW, Björkman S, Fischer K, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost.* 2010;8:269-75.
48. Shapiro AD, Korth-Bradley J, Poon MC. Use of pharmacokinetics in the coagulation factor treatment of patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2005;11:571-82.
49. Butler RB, McClure W, Wulff K. Practice patterns in haemophilia A therapy – A survey of treatment centers in the United States. *Haemophilia.* 2003;9:549-54.
50. Plug I, Van der Bom JG, Peters M, et al. Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1972-2001. *Blood.* 2004;104:3494-500.
51. Biss TT, Chan AK, Blanchette VS, Iwenofu LN, McLimont M, Carcao MD; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada (AHCDC); Canadian Association of Nurses in Hemophilia Care (CANHC). The use of prophylaxis in 2,663 children and adults with haemophilia: results of the 2006 Canadian National Haemophilia Prophylaxis Survey. *Haemophilia.* 2008;14:923-30.
52. Taki M, Shirahata A. Current situation of regular replacement therapy (prophylaxis) for haemophilia in Japan. *Haemophilia.* 2009;15:78-82.
53. Witmer C, Presley R, Kulkarni R, Soucie JM, Manno CS, Raffini L. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. *Br J Haematol.* 2011;152:211-6.
54. Auerswald G, Bidlingmaier C, Kurnik K. Early prophylaxis/FVIII tolerization regimen that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients – Long-term follow-up and continuing experience. *Haemophilia.* 2012;18:e18-20.
55. Risebrough N, Oh P, Blanchette V, Curtin J, Hitzler J, Feldman BM. Cost-utility analysis of Canadian tailored prophylaxis, primary prophylaxis and on-demand therapy in young children with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2008;14:743-52.
56. Van Dijk K, Fischer K, Van der Bom JG, Grobbee DE, Van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia.* 2005;11:438-43.
57. Van Dijk K, Fischer K, Van der Bom JG, Scheibel E, Ingerslev J, Van den Berg HM. Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. *Br J Haematol.* 2005;130:107-12.
58. Petrini P. Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. *Haemophilia.* 2007;13 Suppl 2:16-22.
59. Van den Berg HM, De Groot PHG, Fischer K. Phenotypic heterogeneity in severe hemophilia. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1:151-6.
60. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia.* 2004;10:134-46.
61. Mancuso ME, Mannucci PM, Sartori A, Agliardi A, Santagostino E. Feasibility of prophylaxis and immune tolerance induction regimens in haemophilic children using fully implantable central venous catheters. *Br J Haematol.* 2008;141:689-95.
62. Mancuso ME, Berardinelli L, Beretta C, Raiteri M, Pozzoli E, Santagostino E. Improved treatment feasibility in children with hemophilia using arteriovenous fistulae: the results after seven years of follow-up. *Haematologica.* 2009;94:687-92.
63. Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb Haemost.* 2010;8:83-9.
64. Tagliaferri A. Awaiting evidence-based recommendations on prophylaxis in adult patients. *Haemophilia.* 2011;16:955.
65. Richards M, Altisent C, Batorova A, et al. Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with severe haemophilia? An European survey of practice and outcome data. *Haemophilia.* 2007;13:473-9.
66. Noone D, O'Mahony B, Prihodova L. A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand or combined treatment in 20-35 year old men with severe haemophilia in four European countries. *Haemophilia.* 2011;17:e842-3.
67. Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia.* 2010;16 Suppl 5:181-8.
68. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia.* 2008;14:671-84.
69. Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S; International Prophylaxis Study Group Pharmacokinetics Expert Working Group. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia.* 2011;17:2-10.
70. Van Veen JJ, Gatt A, Makris M. Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet? *Br J Haematol.* 2008;142:889-903.
71. Roosendaal G, Lafeber F. Prophylactic treatment for prevention of joint disease in hemophilia – Cost versus benefit. *N Engl J Med.* 2007;357:603-5.

Diabetes mellitus tipo 2 y cáncer colorrectal: posibles mecanismos moleculares asociados

Clara Ibet Juárez-Vázquez^{1,2} y Mónica Alejandra Rosales-Reynoso^{2*}

¹Doctorado en Genética Humana, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal.; ²División de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal.

Resumen

En este trabajo se presenta una breve descripción de los posibles mecanismos moleculares asociados a la carcinogénesis colorrectal en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Entre los mecanismos moleculares se encuentra la activación de vías de señalización como la de la insulina, la vía Wnt- β catenina y mammalian target of rapamycin (mTOR), que involucran a genes que codifican para factores de crecimiento, citocinas proinflamatorias y oncogenes, por lo que en pacientes con diabetes tipo 2 se debe considerar la utilización de métodos de detección temprana de cáncer colorrectal (CCR) con la finalidad de otorgar un tratamiento oportuno.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus tipo 2. Cáncer colorrectal. Mecanismos moleculares.

Abstract

This paper presents a brief description of the possible molecular mechanisms associated with colorectal carcinogenesis in patients with type 2 diabetes mellitus. Among the molecular mechanisms involved is the activation of signaling pathways including: insulin, growth factors similar to insulin, Wnt β -catenin and mTOR, involving genes encoding growth factors, proinflammatory cytokines, and oncogenes. Therefore, in patients with type 2 diabetes, we should consider methods for early detection of colorectal cancer in order to provide timely treatment.

KEY WORDS: Type 2 diabetes mellitus. Colorectal cancer. Molecular mechanisms.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza principalmente por resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hiperglucemia¹⁻³. Actualmente, es un serio y creciente problema de salud mundialmente debido a sus complicaciones agudas y crónicas. La incidencia de la diabetes mellitus continúa aumentando: en el año 2000 había al menos 171 millones de

diabéticos, y se estima que aumentará hasta los 366 millones en el 2030³.

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que pacientes con DM2 presentan un aumento en el riesgo y mortalidad para diferentes tipos de cáncer³, particularmente el CCR ha mostrado un riesgo relativo (RR) de 1.36 (1.23-1.50) y de 1.29 (1.16-1.43) con intervalo de confianza (IC) al 95% respectivamente^{1-3,5}. Específicamente ambas enfermedades comparten factores de riesgo, como la obesidad, el sedentarismo y la dieta alta en grasas saturadas⁵. Por tal motivo se ha planteado la hipótesis de un mecanismo biológico común entre las dos enfermedades, estableciendo la DM2 como un posible factor etiológico para el desarrollo de CCR^{2,5}.

Correspondencia:

*Mónica Alejandra Rosales Reynoso
División de Medicina Molecular
Centro de Investigación Biomédica de Occidente
Instituto Mexicano del Seguro Social
Sierra Mojada, 800
Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jal.
E-mail: mareynoso77@yahoo.com.mx
mareynoso@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 30-10-2012

Fecha de aceptación: 30-01-2013

Mecanismos moleculares relacionados con el desarrollo de CCR en los pacientes con DM2

Hasta la fecha se han descrito varios mecanismos moleculares que pudieran explicar la posible relación entre la DM2 y el CCR. Entre los mecanismos moleculares involucrados se encuentra la participación de genes que codifican para factores de crecimiento y sus receptores, genes proinflamatorios y la posible activación de oncogenes.

Factores de crecimiento

En los pacientes con DM2, la hiperinsulinemia es consecuencia de la resistencia periférica a la insulina, la cual se complica con el tratamiento de insulina. Este modelo molecular sugiere que en estado de hiperinsulinemia, el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1), sus receptores y las proteínas de unión ejercen su acción metabólica y al mismo tiempo llevan a cabo un efecto mitogénico a través de la activación de la apoptosis, proliferación y crecimiento de células de colon. Esta es la hipótesis del IGF-1, la cual explica que niveles elevados de insulina e IGF-1 libres promueven la proliferación de las células colónicas, resultando en CCR. De esta forma, las vías de señalización de la insulina y el IGF-1 estarían implicadas en la carcinogénesis colorrectal^{2,5}.

Genes proinflamatorios

En los pacientes diabéticos cuyo control glucémico es inadecuado, una de las principales alteraciones metabólicas es el aumento del estrés oxidativo y la inflamación crónica. En el estado inflamatorio, al reducirse la capacidad antioxidante a nivel intracelular predispone a la transformación maligna. Las altas concentraciones de radicales libres y oxidativos generan especies reactivas de oxígeno (ROS), que pueden dañar el ADN por oxidación directa o al interferir con los mecanismos de reparación del ADN².

Cerca del 80% de los pacientes con DM2 son obesos, por lo que la obesidad está asociada a una alta incidencia y mortalidad por cáncer². El mecanismo por el cual la obesidad aumenta el riesgo de CCR en pacientes diabéticos es a través de factores como la resistencia a la insulina, aumento de marcadores inflamatorios como interleucina (IL) 1 y 6, y factor de necrosis tumoral α (TNF- α)⁵. La molécula TNF- α es producida por el tejido adiposo; además, se sabe

que induce el desarrollo y progresión tumoral al activar al factor nuclear κ B (NF- κ B)². Otra hipótesis propuesta es a través del receptor de proliferación de peroxisomas γ , que se asocia con CCR, debido a mecanismos que incluyen la insulina e inflamación; además, está relacionado con la diabetes *mellitus* y la obesidad⁵.

Activación de oncogenes

Entre las posibles vías oncogénicas se encuentran: la vía de señalización de la proteína cinasa activadora de mitógenos (MAPK), en donde participan la cinasa reguladora de señal extracelular (ERK), la cinasa de fosfatidilinositol 3 (PI3K) y la proteína cinasa B (PKB), que forman parte de la vía de señalización mTOR. Otra vía involucrada sería la Wnt- β catenina, ya que el estado de hiperinsulinemia estimula la fosforilación y activación de la proteína cinasa p21 (PAK-1) en modelos murinos *in vivo*, lo cual sugiere que PAK-1 es una importante conexión entre la insulina y la vía de señalización Wnt, originando la carcinogénesis intestinal⁵. Se ha observado que PAK-1 estimula la expresión de *CCND1*, un gen blanco de la vía Wnt¹. La PAK-1 es una cinasa serina/treonina que se ha involucrado en el desarrollo y metástasis de tumores de intestino y otros tejidos. Se ha observado que estas vías de señalización participan en el mecanismo de acción de la insulina, y por ende, estimulando la expresión oncogénica en células intestinales⁵.

Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus y su asociación con cáncer

Recientemente existe controversia con respecto al tratamiento farmacológico con análogos de insulina (insulina glargina), los cuales se ha observado que tienen mayores efectos mitogénicos y metabólicos que la misma insulina endógena, debido a su mayor afinidad por el receptor de insulina. El tratamiento con insulina es distribuido en similares concentraciones en todos los tejidos, de esta manera podría potenciar los efectos de proliferación y sobrevida celular^{2,4}.

Existen reportes en donde se ha demostrado que las sulfonilureas, cuyo mecanismo de acción es aumentar los niveles circulantes de insulina, aumentan el riesgo de cáncer⁴. Por otro lado, en varios estudios se ha demostrado que la metformina tiene un efecto antitumoral², ya que dicha acción se debe al efecto que ejerce sobre la inhibición de la glucogénesis, la lipogénesis, y la glucólisis del músculo esquelético, por

consecuencia se necesita una menor cantidad de insulina para lograr sus efectos metabólicos^{2,4}.

Conclusiones

La diabetes *mellitus* tipo 2 es un estado de hiperinsulinemia crónica, la cual es considerada un posible factor de riesgo que predispone a la iniciación y/o progresión del cáncer. De la misma manera, la diabetes es una enfermedad crónica degenerativa, que, como tal, puede potenciar los procesos de envejecimiento biológicos que conllevan a la carcinogénesis². Tanto en estudios epidemiológicos como experimentales, la diabetes ha sido asociada a una mortalidad temprana por cáncer^{2,4}, por lo que sería importante que dentro de los programas de salud empleados para el seguimiento de los pacientes con DM2 se

estableciera un algoritmo diagnóstico y terapéutico que incluya, además de las enfermedades concomitantes (hipertensión arterial, dislipidemia, complicaciones micro- y macrovasculares), el seguimiento adecuado para el manejo oportuno del cáncer, sobre todo en los pacientes tratados con análogos de insulina y sulfonilureas.

Bibliografía

1. Sun J, Khalid S, Rozakis-Adcock M, Fantus IG, Jin T. P-21-activated protein kinase-1 functions as a linker between insulin and Wnt signaling pathways in the intestine. *Oncogene*. 2009;28(35):3132-44.
2. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(4):1103-23.
3. Cannata D, Fierz Y, Vijayakumar A, LeRoith D. Type 2 Diabetes and cancer: What Is the Connection? *Mt Sinai J Med*. 2010;77(2):197-213.
4. Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci*. 2009;118(5):315-32.
5. Giouleme O, Diamantidis MD, Katsaros MG. Is diabetes a causal agent for colorectal cancer? Pathophysiological and molecular mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2011;17(4):444-8.

Los sexoesteroides y la diferenciación sexual cerebral: ¿la contaminación de xenoestrógenos modificaría la estructura social humana?

Limei Zhang^{1*†}, Vivian Neme-Bechara^{1†}, Alfonso Escobar² y Claudine Irlles^{1*}

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina; ²Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.

Resumen

Los xenoestrógenos (XE), también llamados «químicos endocrinoperturbadores», son productos industriales que se unen a receptores endógenos de los sexoesteroides (SE), hormonas que, además de regular fundamentalmente la función reproductiva, influyen determinantemente en la estructura y la función del cerebro. Los XE, al actuar como agonistas estrogénicos débiles y/o antagonistas androgénicos, pueden alterar el dimorfismo sexual cerebral. En este artículo, revisaremos primero los conocimientos actuales sobre la influencia de los SE sobre el funcionamiento cerebral; posteriormente, examinaremos las evidencias científicas sobre los efectos conductuales de los XE en mamíferos; finalmente, analizaremos los posibles impactos de esta contaminación industrial sobre la estructura de la sociedad humana.

PALABRAS CLAVE: Estrógenos. Andrógenos. Bisfenol A. Parabenos. Químicos endocrinoperturbadores. Endocrine-disrupting chemicals.

Abstract

Xenoestrogens (XE), also called “endocrine-disrupting chemicals”, are industrial products that bind to sex-steroid (SE) receptors as weak estrogen agonists and/or androgen antagonists. It is well known that SE not only regulate reproductive function, but they also exert crucial influence on brain function and behavior. In this paper, we first revise the current knowledge on the SE influence on brain structure and function; then, we examine the scientific evidence on the behavioral effects of XE in mammals, and finally we analyze the possible impact of this industrial pollution on the structure of our society.

KEY WORDS: Endocrine disruptive chemical. Bisphenol A. Parabens. Sexual dimorphism. Winner effect.

Correspondencia:

*Limei Zhang

*Claudine Irlles

Departamento de Fisiología

Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México

Avda. Universidad, 3000

Ciudad Universitaria, C.P. 04510, México, D.F.

E-mail: limei@unam.mx

cloirles@gmail.com

†Autoras con contribuciones iguales.

Fecha de recepción en versión modificada: 15-03-2013

Fecha de aceptación: 15-03-2013

Introducción

Origen biológico de las diferencias sexuales cerebrales

Visitando el Museo de Ciencias Londinense, uno puede someterse a una prueba llamada «¿De qué sexo es tu cerebro?». Sorprendentemente, al seleccionar las respuestas después de ver una serie de figuras abstractas, la máquina casi unívocamente «adivina» el «sexo» del cerebro del participante (Exposición: “*Who am I?*”, *Science Museum*, Londres, Reino Unido). Científicamente hablando, la prueba se diseñó con base en las diferencias cognoscitivas entre los dos géneros, tales como las habilidades de distinguir detalles, sugerencias sutiles y tener mejor memoria visual en las mujeres, o visualizar mejor objetos en tres dimensiones e imaginar mejor cómo rotan las cosas en el espacio en los hombres.

Además de ejercer funciones reproductoras, las gónadas (ovarios y testículos) producen SE (estrógenos, progesterona y andrógenos) que modulan funciones del sistema nervioso central (SNC). Los SE influyen en el desarrollo de numerosas regiones del cerebro y la médula espinal, afectan a la supervivencia y la diferenciación de poblaciones específicas de neuronas y glía, así como la sinaptogénesis. Las acciones de los SE resultan en cambios permanentes tanto en la estructura como en la función del SNC, que son la base de las diferencias en la regulación neuroendocrina y el comportamiento. Además, los SE modulan la plasticidad neural a lo largo de la vida adulta, ya que ejercen potentes acciones neuroprotectoras. Asimismo, los SE participan importantemente en la producción del fenómeno cerebral llamado «el efecto ganador»¹, una respuesta fisiológica que resulta de ganar una lucha, en sentido general. Esta respuesta, a su vez, promueve las emociones positivas, las cuales aumentan la adaptabilidad del individuo en un futuro inmediato. Estas diferencias morfológicas, fisiológicas y de comportamiento que caracterizan a los dos sexos son referidas como dimorfismo sexual.

Las hormonas esteroideas determinan las diferencias sexuales en el cerebro durante el desarrollo neonatal². Los cromosomas determinan el sexo de las gónadas y estas, a su vez, determinan el sexo del cerebro. El sexo está determinado por dos cromosomas: los hombres poseen un cromosoma X y uno Y, mientras que las mujeres poseen dos cromosomas X. El cromosoma Y contiene el gen de la región de Y sexodeterminante

(SRY) responsable de promover las diferencias fenotípicas sexuales³. En el periodo embrionario, la expresión de SRY inicia la activación de factores de transcripción (SOX9 y FGF9) que aumentan la expresión de genes involucrados en la proliferación y diferenciación del testículo primordial desde la gónada primitiva bipotencial para la producción de testosterona. Sin embargo, esta testosterona también modula la arquitectura del cerebro, lo cual resulta en circuitos sexualmente dimórficos.

Tradicionalmente, se entiende que la masculinización es debida a la presencia de andrógenos secretados por el testículo primordial: la hormona antimülleriana, una proteína que inhibe el desarrollo del tracto reproductivo femenino, y la testosterona, un esteroide que promueve el desarrollo del tracto reproductor masculino⁴. La testosterona es convertida en estrógeno (estradiol, E2) en el cerebro por la enzima p450 aromatasas⁵. Esta enzima está distribuida ampliamente en el cerebro de las ratas⁶ y humanos⁷, encontrándose activa durante el pico de andrógenos que ocurre durante el desarrollo fetal (durante el 2.º trimestre de embarazo) y luego del nacimiento, con una duración de 10 semanas o más⁸.

En el cerebro de la rata, la diferenciación sexual involucra tres procesos: la masculinización (comportamiento sexual de macho), la desfeminización (incapacidad de tener un comportamiento sexual de hembra), que son iniciados por estrógenos en el cerebro de los machos, y la feminización (comportamiento sexual de hembra), que es un proceso que ocurre en ausencia del efecto de SE^{6,9,10}. Además, se ha sugerido que el cerebro femenino está prenatalmente protegido de los estrógenos de origen materno por la α -fetoproteína, que secuestra y previene el paso de las hormonas gonadales a través de la barrera hematoencefálica de la rata⁶. Se ha demostrado que la expresión y actividad de aromatasas, inducidas por andrógenos, son prerrequisitos para la masculinización del cerebro de roedores. En particular, inhibidores de la actividad de aromatasas administrados durante el pico de producción prenatal y neonatal de testosterona (que llamaremos periodo sensible a SE) son capaces de feminizar parcialmente el comportamiento sexual de los machos y al mismo tiempo no lo desmasculinizan por completo¹¹⁻¹³. Es decir, los machos presentan comportamientos sexuales masculinos disminuidos¹⁴, mientras que las hembras son menos atractivas para los machos, sugiriendo que la feminización requiere de la presencia prenatal de estrógenos¹⁵. Es importante mencionar que los estrógenos

también pueden ser sintetizados directamente en el cerebro a partir de colesterol¹⁶⁻¹⁹.

Diferencias sexuales a nivel neuronal

El dimorfismo sexual generalmente se refiere a las diferencias (macroscópicamente) observables entre machos y hembras. Sin embargo, la estructura microscópica del cerebro también presenta estas diferencias. Por ejemplo, una de las regiones que regula comportamientos reproductivos y sexuales, el hipotálamo, presenta una diferencia en cuanto al número de células y el volumen entre los géneros. Estas diferencias son más prominentes en los núcleos dimórfico del área preóptica (SDN-POA)²⁰ y anteroventral periventricular (AVPV)²¹. Estos cambios son regulados por la exposición prenatal a estrógeno⁶. La castración neonatal de los machos produce una feminización de esta morfología (número de células y sinapsis), mientras que el tratamiento con estradiol masculiniza estas características morfológicas²²⁻²⁴.

Los SE también participan en funciones cerebrales superiores tales como el estado de ánimo, memoria y cognición, donde el hipocampo es un mediador crítico. Se ha demostrado que el número de células en el hipocampo varía entre machos y hembras, en particular en la región del giro dentado²⁵. Esto se puede ver reflejado en el ser humano en cómo ciertas patologías neurológicas y psiquiátricas son más frecuentes en un sexo que en otro. En particular, la esclerosis múltiple, la depresión y los defectos del tubo neural se presentan en mayor número en las mujeres, mientras que en los hombres son la enfermedad de Tourette, el desorden de hiperactividad, el déficit de atención y la enfermedad de Parkinson²⁶.

En cuanto a los mecanismos que subyacen los fenómenos antes mencionados, se ha propuesto una regulación de la expresión de genes (epigenética: la accesibilidad de los genes). Durante el periodo sensible a SE, el estradiol se une a su receptor de estrógeno (RE), lo cual permite aumentar el nivel de acetilación de proteínas asociadas a los sitios promotores de genes (llamadas histonas), causando una mayor transcripción de estos. Dos ejemplos de estos genes son los de aromatasa y RE- α , cuya expresión se encuentra aumentada en los machos y no así en las hembras debido al bajo nivel de la conversión de testosterona a estradiol²⁷. La testosterona también regula esta masculinización independientemente de la aromatización a través del receptor de andrógenos (RA)²⁸. En efecto, una mutación en el gen de RA resulta en una proteína

no funcional, provocando una masculinización parcial en ratones que son genéticamente machos pero fenotípicamente hembras. De manera análoga, en humanos cuyo RA tampoco es funcional (síndrome de insensibilidad completa de andrógenos [CAIS]), los pacientes hombres (con un cariotipo de 46 XY) tienen un fenotipo femenino²⁸. Otro de los mecanismos importantes involucra eventos de muerte celular programada que ocurren durante el desarrollo y alteran el volumen y/o el número de células en esa región cerebral²⁹. Por ejemplo, en el SDN-POA del hipotálamo, las ratas hembras tienen un mayor nivel de apoptosis en la etapa neonatal, correlacionándose con un volumen menor de este núcleo en la edad adulta en comparación con los machos³. Como ya hemos mencionado, esta región es importante para el comportamiento reproductivo del macho, y el tratamiento perinatal de hembras con testosterona lleva a un núcleo de igual tamaño que la de los machos³.

El estrógeno y la neuroplasticidad

La unión de estrógeno a sus RE (intracelulares o unidos a la membrana celular) modifica la plasticidad sináptica, que es un cambio en la excitabilidad de las neuronas dependiendo de la actividad. En general, el estradiol promueve crecimiento neurítico, así como cambios en la formación de sinapsis y de espinas dendríticas en varias regiones del SNC. En particular, las sinapsis y aferencias hacia el hipotálamo (núcleo arcuato) son reguladas por estradiol: cuando se extirpan los ovarios (ovarectomía) estas disminuyen, y al suministrar estradiol estas se restablecen³⁰. Recordemos que este núcleo libera hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), responsable a su vez de la secreción de las gonadotropinas (hormona foliculoestimulante [FSH] y hormona luteinizante [LH]), que controlan a su vez la liberación de SE por las gónadas. Otro ejemplo es que el estradiol también provoca un incremento del tamaño del cuerpo celular y del volumen del núcleo ventromedial hipotalámico (VMH)^{31,32}, así como de la densidad de sinapsis en esta región³¹. Además, la organización membranal en estas neuronas también es sexualmente dimórfica, y la administración prenatal de altas dosis de estradiol en ratas hembras borra irreversiblemente esta diferencia sexual³³.

Los andrógenos y el «efecto ganador»

Las experiencias sociales que un individuo ha tenido a lo largo de su vida pueden modificar tanto la morfología

como el ambiente interno hormonal. Estos cambios favorecen el ajuste del comportamiento social, y se ha observado que involucran zonas del cerebro que controlan estados afectivos, alerta y motivación. Ganar una disputa agresiva, o una competencia, puede incrementar la habilidad y probabilidad de ganar luchas en el futuro. El sistema neuroendocrino responde a los retos sociales, y ha sido demostrado que medía este efecto ganador. En efecto, ganar una lucha (tanto en machos como en hembras) se acompaña, en muchas especies, con la elevación transitoria de testosterona, y se asocia con una mayor probabilidad de ganar la siguiente lucha³⁴⁻³⁶. Por otro lado, el uso de antiandrógenos bloquea este efecto³⁷. Estas evidencias demuestran que es la acción de los andrógenos la responsable de generar el efecto ganador. Más aun, se ha demostrado que ratones que ganan las peleas incrementan la expresión de RA en una región del cerebro, *bed nucleus of stria terminalis* (BNST), región que está importantemente involucrada en la agresión social³⁸, por lo que se ha propuesto que este aumento de RA sería el responsable de modificar la agresión. Así mismo, los RA también se incrementan en regiones que median la gratificación (recompensa), tales como el núcleo *accumbens* (NAcc) y el área tegmental ventral (VTA), regiones que refuerzan la motivación de ganar las luchas. Este descubrimiento importante implica que la experiencia ganadora puede cambiar el fenotipo cerebral de una manera que probablemente promueve las victorias futuras y modifica los circuitos neurales que facilitan, motivan y/o gratifican al individuo a luchar³⁵.

Las evidencias arriba mencionadas son solamente algunas representativas, a juicio de los autores, dentro de una vasta literatura científica referente a los efectos de los SE sobre el sistema nervioso y, por lo tanto, el comportamiento. Para mayor información se pueden consultar las referencias³⁹⁻⁴².

Los xenoestrógenos

El término «xenoestrógeno» literalmente significa «estrógeno extraño»; en general, se refiere a compuestos derivados de la industria. Los XE pertenecen al grupo llamado «químicos endocrinoperturbadores», ya que, aunque estructuralmente carecen del anillo de ciclopentano perhidrofenantreno (estructura común de todos los SE naturales y sintéticos), tienen efectos estrogénicos débiles y algunos de ellos funcionan como antagonistas androgénicos. Existe una gran variedad de XE reportados en la literatura que incluyen

pesticidas, detergentes, plásticos (tales como lacas para recubrimiento de latas de alimentos, envases y botellas de plástico), así como envolturas de alimentos y cosméticos. De acuerdo con la importancia con respecto al contacto con el ser humano, aquí prestamos atención especial a dos tipos de XE: el BPA y los parabenos.

El bisfenol A

El BPA (2,2-bis (4-hidroxifenil) propano) es un compuesto orgánico empleado en la fabricación de distintos tipos de policarbonatos de plástico, que también se encuentra en resinas epóxicas, formando la cubierta protectora de latas metálicas de comida y bebidas⁴³. Desde 1950, el BPA se ha utilizado en la manufactura de plásticos con una gran gama de usos, como prótesis dentarias, selladores, resinas de productos dentales, botellas de agua, biberones para bebés, papel térmico utilizado para recibos, entre otros⁴⁴.

Varios grupos de investigación han confirmado una exposición cotidiana al BPA. Alrededor de 95% de muestras de orina en diversos estudios, tanto en Norteamérica como en siete países asiáticos (China, India, Japón, Korea, Kuwait, Malasia y Vietnam), contienen BPA^{45,46} (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3404685/pdf/ehp.1205408.pdf>). También se ha reportado la presencia de BPA en orina de neonatos de las unidades de cuidado intensivo de EE.UU. que fueron expuestos al BPA por vía intravenosa⁴⁷. En general, la exposición al BPA es debida a la hidrólisis del enlace éster en condiciones de pH ácido o básico, así como a temperaturas altas (como uso de los hornos de microondas)⁴⁴. La hidrólisis de BPA facilitaría su ingesta tanto por agua como por alimentos acuosos, pero también se ha demostrado una exposición de BPA a nivel dérmico⁴⁷. Más aun, un estudio reciente encontró niveles de BPA por arriba de los valores establecidos por la *Food and Drug Administration* (FDA) en alimentos que no tuvieron contacto con envases de plástico (alimentos «orgánicos»), demostrando que el BPA es ya un contaminante que proviene de la cadena de producción alimentaria⁴⁸. También es importante mencionar que se ha encontrado BPA en líquido folicular, suero fetal y líquido amniótico, comprobando el paso de esta molécula por la placenta⁴⁹. Es probable que esta acumulación se deba a una inhabilidad del feto en metabolizar al BPA⁵⁰. Más aun, se ha observado en modelos murinos que el metabolito inactivo de BPA conjugado (BPA-glucurónido) puede ser desconjugado dentro del cuerpo materno y,

subsecuentemente, ser reactivado en el feto⁵¹. Otro ejemplo es la correlación de los niveles de BPA en orina de mujeres en el tercer trimestre de embarazo y el riesgo de parto prematuro⁵².

El mecanismo de acción del BPA es complejo, involucra cambios rápidos y lentos de expresión de proteínas así como alteraciones en la regulación de genes dependientes de RE y RA. En particular, el BPA se une con baja afinidad a los receptores nucleares RE- α y RE- β ⁴⁴, pero lo hace con gran afinidad a receptores membranales estrogénicos⁵¹ así como a receptores androgénicos (agonista parcial y/o antagonista competitivo)⁵¹. Los XE también pueden reducir la actividad enzimática y la expresión de la aromatasas, disminuyendo la síntesis de testosterona y de estradiol⁵¹.

Otra acción importante del BPA es modificar la metilación del ADN, un proceso que induce cambios permanentes en la actividad de los genes durante el desarrollo que se transmiten de una generación a otra, y persisten en la edad adulta: epigenética. Por ejemplo, la exposición perinatal al BPA altera la expresión de genes de enzimas responsables de la metilación del ADN (metiltransferasas), eliminando las diferencias entre machos y hembras que existen normalmente⁵¹. Más aun, un estudio reciente demostró que estos cambios epigenéticos promueven variaciones en la expresión de proteínas clave para el desarrollo neuronal⁵³. En efecto, en cultivos primarios de neuronas en desarrollo de roedores y humanos tratados con BPA se observó una disminución en la expresión de canales de cloro afectando la migración neuronal así como la maduración de las sinapsis y espinas⁵³. Para mayor información sobre los efectos inducidos por el BPA en el epigenoma de modelos animales, se puede consultar⁵⁴.

La exposición prenatal también afecta al comportamiento, provocando una hiperactividad y agresividad, un aprendizaje disminuido, así como cambios en la diferenciación sexual cerebral que tienen repercusión en el comportamiento, y de los cuales daremos algunos ejemplos solamente. En cuanto a la diferenciación sexual cerebral, la exposición a bajos niveles de BPA durante la gestación y lactancia altera el desarrollo del SNC, y tiene repercusiones en la edad adulta. Por ejemplo, la exposición prenatal al BPA provoca que en la etapa prepuberal haya una disminución del número de neuronas en una región del hipotálamo involucrada en la regulación del ciclo estral (AVPV)⁵⁵. Estos cambios anatómicos correlacionan con cambios en comportamientos sexualmente dimórficos, como es la disminución de las diferencias entre machos y hembras

en la prueba de campo abierto (OFT)⁵⁵. En particular, un estudio reciente demostró que la exposición al BPA produce una disminución transgeneracional (desde la 1.^a generación hasta la 4.^a) en las interacciones sociales en ratones, así como una expresión disminuida de neuropéptidos involucrados en la modulación de comportamientos sociales, como son la vasopresina y la oxitocina⁵⁶.

Por otro lado, la exposición al BPA aumenta comportamientos sexuales (frecuencia de lordosis y de la motivación sexual) en ratas hembras, mientras que en los machos la frecuencia copulatoria se vio enlentecida y se observó un empeoramiento en el desempeño sexual⁵⁷. Además, esta exposición modificó el número de receptores RE- α en el cerebro de ratas hembras, lo que probaría un efecto directo sobre el SNC⁵⁷. Otro ejemplo es el de ratones machos expuestos a BPA a través de la dieta materna, que mostraron una capacidad disminuida de aprendizaje espacial, lo cual perturba el comportamiento exploratorio necesario para la búsqueda de hembras dispersas, evento crítico para la reproducción de esta especie^{58,59}. Estas evidencias sugieren un comportamiento sexual y una preferencia social disminuidos en los machos tratados con BPA en la etapa prenatal. Este efecto potencial del BPA ya ha sido propuesto por varios trabajos de revisión así como por revistas de divulgación científica (*"BPA makes male mice less macho: exposures in the womb or during adolescence can erase some masculine behavior"* http://www.sciencenews.org/view/generic/id/331937/title/BPA_makes_male_mice_less_macho). Para mayor información sobre los efectos inducidos por el BPA en modelos animales se puede consultar la extensa literatura en el sitio web: Endocrine Disruptors Group 2005 (<http://endocrinedisruptors.missouri.edu/pdfarticles/pdflist.html>), así como las referencias⁶⁰⁻⁶⁴. Dado la acción antagonista del BPA sobre el RA, así como su capacidad de reducir la expresión y actividad de la enzima aromatasas, es factible que el comportamiento sexual disminuido en roedores machos tratados con BPA sea resultado de una disminución de la vía de señalización a través de estos receptores o de su ligando, en el periodo crítico de desarrollo. En cuanto al ser humano, existen pocas evidencias en cuanto al comportamiento, pero se ha observado que la exposición prenatal al BPA aumenta la agresividad. En este sentido, se ha observado un comportamiento agresivo mayor en niñas que en niños a los 2 años de edad, correlacionado con una mayor concentración urinaria de BPA durante el embarazo, usando una prueba de conducta llamada BASC-2⁶⁵. Por otro lado,

la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó un artículo "*Possible developmental early effects of endocrine disrupters on child health*" en 2005 sobre los efectos de estos compuestos en el desarrollo de los seres humanos, destacando un inicio más temprano de la pubertad en las niñas (para mayor información: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75342/1/9789241503761_eng.pdf).

Los parabenos

Metil-, etil-, propil-, butil- y benzil- parabenos son ésteres del ácido 4-hidroxibenzoico, y han sido ampliamente utilizados como antimicrobianos en cosméticos, antitranspirantes, medicinas, alimentos y bebidas debido a su bajo costo y «baja» toxicidad. Una vez en el torrente sanguíneo, pueden ser conjugados en el hígado para ser excretados por orina, pero por su estructura lipofílica también pueden ser absorbidos a través de la piel y encontrarse intactos en tejidos. Debido a que muchos de los productos que contienen parabenos son de aplicación cutánea, se han encontrado en la piel, y existen evidencias de la presencia de estos compuestos en tejido canceroso mamario^{66,67}.

Se ha probado que los parabenos ejercen efectos estrogénicos *in vitro* e *in vivo*⁶⁸, ya que se unen a RE- α y al receptor de progesterona (RP), modificando la expresión de genes dependientes de estrógeno⁶⁹. Otra vía alternativa por la cual los parabenos pueden afectar indirectamente a los niveles de estrógenos es inhibiendo la actividad de la sulfotransferasa en el citoplasma de células de piel humana. Al bloquear las sulfotransferasas, los niveles de estrógenos pueden permanecer más altos de lo normal⁶⁶.

Existe una gran variedad de estudios sobre parabenos contenidos en antitranspirantes y el desarrollo de cáncer mamario⁷⁰⁻⁷². En cuanto a los efectos de la exposición a parabenos en el comportamiento, se han estudiado poco. Sin embargo, daremos algunos ejemplos a continuación. Se ha estudiado que el propilparabeno en peces cebra influencia el proceso de diferenciación sexual. La exposición a este compuesto a través de la alimentación demostró una mayor diferenciación hacia el sexo femenino⁷³. Por otro lado, el tratamiento perinatal con isobutilparabeno altera el comportamiento emocional (prueba del laberinto elevado) y el rendimiento en el aprendizaje en ratas adultas hembras y machos, presentando los machos un mayor nivel de ansiedad⁷⁴. Estos efectos también disminuyen el comportamiento de reconocimiento social en ratas ovariectomizadas adultas⁷⁵.

En cuanto al ser humano, es importante mencionar primero que en EE.UU. se ha encontrado metilparabeno en un 100% y propilparabeno en un 92% de muestras de orina, mostrando que la exposición a estos dos tipos de parabenos es omnipresente⁷⁶. Sin embargo, no se encontró relación entre los parabenos y algunos marcadores de calidad del semen, pero sí una relación positiva entre parabenos y daño al ADN del espermatozoide. Los parabenos son capaces de inhibir la motilidad espermática^{77,78} y, recientemente, se ha demostrado que son potentes inhibidores del funcionamiento mitocondrial, haciéndolos posibles potentes xenobióticos. En este sentido, y aun cuando no existen datos experimentales sobre la interacción entre parabenos y el funcionamiento mitocondrial en los testículos, se ha sugerido que podría ser la clave para explicar la contribución de los parabenos en la disminución del potencial reproductivo, es decir, la infertilidad⁷⁸.

¿La contaminación de xenoestrógenos modificaría la estructura social?

Todos nos hemos preguntado, desde nuestra infancia, ¿por qué a algunos niños les gusta jugar con muñecas y a otras niñas con pistolas? ¿Por qué la gente varía en sus orientaciones sexuales? ¿Por qué algunos(as) son más agresivos(as) que otros(as)? En este artículo intentamos dar una explicación biológica, dejando de lado los aspectos socioculturales y los cambios de estilos de vida, basándonos en conocimiento neurobiológico y evidencias experimentales sobre la influencia hormonal en la etapa del desarrollo perinatal. Sin embargo, como se puede ver, la evidencia que presentamos en esta revisión está principalmente basada en estudios en modelos animales. ¿Qué tan aplicable es en humanos? Esta incertidumbre es todavía un tema de un intenso debate.

Una duda/preocupación legítima probablemente ya ha surgido en la mente del lector: ¿La contaminación ambiental prácticamente omnipresente de XE habría modificado o sería capaz de modificar la estructura social humana? Hemos testificado que, desde hace más de 20 años, los roles masculino y femenino han cambiado dramáticamente. Hablando en general, la mujer, que asumía un papel menos protagónico, ahora ha pasado a ser, en muchos casos en la sociedad moderna, el sostén de la familia, desempeñando muchas actividades comerciales o profesionales. Sin mencionar en detalle, la presencia de las protagonistas femeninas en el mundo político, financiero, científico e incluso altos comandos militares o estrategias

bélicas, hoy en día ya no es nada fuera de lo común. Es más, un nuevo término ha sido acuñado en el mundo mediático occidental para esta era moderna, “*the women empowerment*” («potenciación de mujeres»). Como investigadores neuroendocrinos que buscan las bases biológicas del comportamiento, nos preguntamos: ¿es este solo un genuino producto de los movimientos de derechos civiles feministas?

En contraste, los hombres han pasado de ser el símbolo de la fortaleza y liderazgo, a ser en algunos casos, retraídos, excluidos socialmente, pasando tiempo en videojuegos, «hablando» con «amigos(as)» virtuales y quedándose con los padres hasta edad adulta tardía. ¿Es posible que la preferencia sexual y el comportamiento dirigido a la propagación de la línea genética hubieran sido modificados en grandes magnitudes? Nuestra profunda preocupación nos ha llevado a querer romper los tabúes sociopolíticos actuales sobre la supuesta evolución social e invitar a los lectores a reflexionar: ¿la masiva producción industrial de XE, ligada a grandes intereses económicos, podría cambiar nuestra estructura social humana? ¿Sería este cambio benéfico o destructor a la propagación de nuestra especie biológica? ¿Será la humanidad suficientemente inteligente y capaz para comportarnos responsablemente hacia nuestro hábitat y nuestra propia propagación de la especie? Al respecto, es interesante mencionar que un estudio reciente realizado en roedores mostró que la exposición prenatal al BPA (en niveles similares a los encontrados en mujeres embarazadas) causa una reducción inusual del comportamiento social que no solo afecta a los jóvenes sino que se pasa a generaciones futuras⁵⁶.

El intenso debate sobre los posibles efectos dañinos de los XE hacia los seres vivos en el planeta Tierra, especialmente a la humanidad, se han cuestionado desde la década de 1990 entre la comunidad científica y las agencias gubernamentales que regulan la producción industrial. En 1996, un grupo grande de investigadores de Dinamarca, Finlandia, Francia, Reino Unido y EE.UU. publicaron un metaestudio sobre la salud reproductiva masculina y los XE ambientales donde presentaron sólidas evidencias de daños a la función reproductiva por parte de estos compuestos a los machos de varias especies de animales, incluyendo los seres humanos⁷⁹. Sin embargo, el uso del plástico de policarbonato y de resina epóxica en productos de contacto humano, sobre todo en la industria alimenticia, seguía y continúa siendo reconocido como «seguro» por agencias regulatorias gubernamentales. Por otro lado, todavía algunos comités de sociedades de

toxicología argumentan que no existe riesgo para la salud de la población humana a la exposición de BPA⁸⁰, ya que los trabajos de investigación sobre los efectos de BPA en animales se han basado en general en dosis muy elevadas en comparación con el medio ambiente, para predecir la posibilidad de efectos tóxicos para el ser humano. Sin embargo, la dosis de BPA (50 µg/kg), utilizada por varias instituciones regulatorias como una dosis segura, no ha sido probada experimentalmente como una exposición segura⁶⁴. Las nuevas líneas de investigación ahora se concentran en dosis menores para cuantificar directamente los efectos de BPA⁶¹. Un fenómeno que llama la atención, reportado en la revisión realizada por Michaels⁸¹, es que la fuente de financiamiento de un número significativo de los estudios sobre el no efecto de BPA en humanos proviene de corporativos que portan directamente conflictos de interés con este producto químico. Asimismo, en el año 2007, un grupo de 38 investigadores expertos en BPA advirtió de los posibles efectos dañinos de este XE para la salud humana, debido a que el nivel promedio del BPA en humanos es superior al que causa daño en animales⁶⁰. El 17 de julio de 2012, la FDA anunció la primera decisión de prohibir el uso de BPA en biberones para bebés. Este podría ser indicio de que más medidas gubernamentales serán impuestas a la producción industrial de BPA. Queda un gran campo para la investigación con preguntas que todavía no se resuelven, y no solo para la investigación, sino también para los medios de difusión, para que estos efectos y sus implicaciones sean conocidos por toda la sociedad.

Agradecimientos

Investigación apoyada por los donativos CONACYT 127777, 179616, PAPIIT/DGAPA/UNAM 218111. Agradecemos a Rafael Luján (Universidad Castilla-La Mancha, España) Vito S. Hernández (FM, UNAM) y Erika Vázquez (FM, UNAM), por la revisión crítica y minuciosa del presente manuscrito.

Bibliografía

1. Dugatkin LA, Dugatkin AD. Extrinsic effects, estimating opponents' RHP, and the structure of dominance hierarchies. *Biol Lett.* 2007;3(6): 614-6.
2. Arnold AP. The organizational-activational hypothesis as the foundation for a unified theory of sexual differentiation of all mammalian tissues. *Horm Behav.* 2009;55:570-8.
3. Morris JA, Jordan CL, Breedlove SM. Sexual differentiation of the vertebrate nervous system. *Nat Neurosci.* 2004;7(10):1034-9.
4. Jost A. Problems of fetal endocrinology: the adrenal glands. *Recent Prog Horm Res.* 1966;22:541-74.

5. Naftolin F, Ryan KJ, Davies IJ, et al. The formation of estrogens by central neuroendocrine tissues. *Recent Prog Horm Res.* 1975;31:295-319.
6. Lenz KM, Nugent BM, McCarthy MM. Sexual differentiation of the rodent brain: dogma and beyond. *Front Neurosci.* 2012;6:26.
7. Montelli S, Peruffo A, Zambenedetti P, et al. Expression of aromatase P450 (AROM) in the human fetal and early postnatal cerebral cortex. *Brain Res.* 2012;1475:11-8.
8. Hall E, John GCA. *Tratado de fisiología médica.* 12.^a ed. Elsevier España; 2011.
9. McCarthy MM. Estradiol and the developing brain. *Physiol Rev.* 2008;88(1):91-124.
10. McCarthy MM, Arnold AP. Reframing sexual differentiation of the brain. *Nat Neurosci.* 14(6):677-83.
11. Morali G, Larsson K, Beyer C. Inhibition of testosterone-induced sexual behavior in the castrated male rat by aromatase blockers. *Horm Behav.* 1977;9(3):203-13.
12. Sodersten P, Eneroth P, Hansson T, et al. Activation of sexual behaviour in castrated rats: the role of oestradiol. *J Endocrinol.* 1986; 111(3):455-62.
13. Balthazart J, Baillien M, Cornil CA, Ball GF. Preoptic aromatase modulates male sexual behavior: slow and fast mechanisms of action. *Physiol Behav.* 2004;83(2):247-70.
14. Gerardin DC, Piffer RC, García PC, Moreira EG, Pereira OC. Effects of maternal exposure to an aromatase inhibitor on sexual behaviour and neurochemical and endocrine aspects of adult male rat. *Reprod Fertil Dev.* 2008;20(5):557-62.
15. Northcutt KV, Lonstein JS. Sex differences and effects of neonatal aromatase inhibition on masculine and feminine copulatory potentials in prairie voles. *Horm Behav.* 2008;54(1):160-9.
16. Hu ZY, Bourreau E, Jung-Testas I, Robel P, Baulieu EE. Neurosteroids: oligodendrocyte mitochondria convert cholesterol to pregnenolone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84(23):8215-9.
17. Weidenfeld J, Siegel RA, Chowers I. *In vitro* conversion of pregnenolone to progesterone by discrete brain areas of the male rat. *J Steroid Biochem.* 1980;13(8):961-3.
18. Guennoun R, Fiddes RJ, Gouezou M, Lombes M, Baulieu EE. A key enzyme in the biosynthesis of neurosteroids, 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4-isomerase (3 beta-HSD), is expressed in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 1995;30(2):287-300.
19. Konkle AT, McCarthy MM. Developmental time course of estradiol, testosterone, and dihydrotestosterone levels in discrete regions of male and female rat brain. *Endocrinology.* 2011;152(1):223-35.
20. Gorski RA, Gordon JH, Shryne JE, Southam AM. Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Research.* 1978;148(2):333-46.
21. Arai Y, Sekine Y, Murakami S. Estrogen and apoptosis in the developing sexually dimorphic preoptic area in female rats. *Neuroscience Research.* 1996;25:403-7.
22. Mong JA, Glaser E, McCarthy MM. Gonadal steroids promote glial differentiation and alter neuronal morphology in the developing hypothalamus in a regionally specific manner. *J Neurosci.* 1999;19(4): 1464-72.
23. Mong JA, McCarthy MM. Steroid-induced developmental plasticity in hypothalamic astrocytes: implications for synaptic patterning. *J Neurobiol.* 1999;40(4):602-19.
24. Mong JA, Roberts RC, Kelly JJ, McCarthy MM. Gonadal steroids reduce the density of axospinous synapses in the developing rat arcuate nucleus: an electron microscopy analysis. *J Comp Neurol.* 2001;432(2): 259-67.
25. Hajszan T, Milner TA, Leran C. Sex steroids and the dentate gyrus. *Prog Brain Res.* 2007;163:399-415.
26. Arnold AP, Xu J, Grisham W, Chen X, Kim YH, Itoh Y. Minireview: sex chromosomes and brain sexual differentiation. *Endocrinology.* 2004;145(3):1057-62.
27. Matsuda KI, Mori H, Kawata M. Epigenetic mechanisms are involved in sexual differentiation of the brain. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13(3):163-71.
28. Zuloaga DG, Puts DA, Jordan CL, Breedlove SM. The role of androgen receptors in the masculinization of brain and behavior: what we've learned from the testicular feminization mutation. *Horm Behav.* 2008;53(5):613-26.
29. Wright CL, Schwarz JS, Dean SL, McCarthy MM. Cellular mechanisms of estradiol-mediated sexual differentiation of the brain. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(9):553-61.
30. Matsumoto A, Arai Y. Synaptogenic effect of estrogen on the hypothalamic arcuate nucleus of the adult female rat. *Cell Tissue Res.* 1979;198(3):427-33.
31. Carrer HF, Aoki A. Ultrastructural changes in the hypothalamic ventromedial nucleus of ovariectomized rats after estrogen treatment. *Brain Res.* 1982;240(2):221-33.
32. Cohen RS, Pfaff DW. Ultrastructure of neurons in the ventromedial nucleus or the hypothalamus in ovariectomized rats with or without estrogen treatment. *Cell Tissue Res.* 1981;217(3):451-70.
33. García-Segura LM, Pérez J, Jones E, Naftolin F. Loss of sexual dimorphism in rat arcuate nucleus neuronal membranes with reproductive aging. *Exp Neurol.* 1991;112(1):125-8.
34. Gleason ED, Fuxjager MJ, Oyegbile TO, Marler CA. Testosterone release and social context: when it occurs and why. *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(4):460-9.
35. Fuxjager MJ, Forbes-Lorman RM, Coss DJ, Auger CJ, Auger AP, Marler CA. Winning territorial disputes selectively enhances androgen sensitivity in neural pathways related to motivation and social aggression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(27):12393-8.
36. Fuxjager MJ, Montgomery JL, Marler CA. Species differences in the winner effect disappear in response to post-victory testosterone manipulations. *Proc Biol Sci.* 2011;278(1724):3497-503.
37. Oliveira RF, Silva A, Canario AV. Why do winners keep winning? Androgen mediation of winner but not loser effects in cichlid fish. *Proc Biol Sci.* 2009;276(1665):2249-56.
38. Sperry TS, Wacker DW, Wingfield JC. The role of androgen receptors in regulating territorial aggression in male song sparrows. *Horm Behav.* 2010;57(1):86-95.
39. García-Segura LM, Balthazart J. Steroids and neuroprotection: new advances. *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(2):v-ix.
40. Woolley CS. Acute effects of estrogen on neuronal physiology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:657-80.
41. García-Segura LM. *Hormone and brain plasticity.* Oxford series in behavioral neuroendocrinology. 1st ed. Oxford: Oxford University Press, Inc; 2009.
42. McCarthy MM. The two faces of estradiol: effects on the developing brain. *Neuroscientist.* 2009;15(6):599-610.
43. Administration FUSFaD. Bisphenol A (BPA): use in food contact application. 2012 March 30. Available from: <http://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/ucm064437.htm>.
44. Leran C, Hajszan T, Szigeti-Buck K, Bober J, MacLusky NJ. Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(37):14187-91.
45. Zhang Z, Alomirah H, Cho HS, et al. Urinary bisphenol A concentrations and their implications for human exposure in several Asian countries. *Environ Sci Technol.* 2011;45(16):7044-50.
46. Calafat AM, Kuklenyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Eklund J, Needham LL. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Perspect.* 2005;113(4):391-5.
47. Calafat AM, Weuve J, Ye X, et al. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environ Health Perspect.* 2009;117(4):639-44.
48. Sathyanarayana S, Alcedo G, Saelens BE, et al. Unexpected results in a randomized dietary trial to reduce phthalate and bisphenol A exposures. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2013.
49. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod.* 2002;17(11):2839-41.
50. Taylor JA, Welshons WV, Vom Saal FS. No effect of route of exposure (oral; subcutaneous injection) on plasma bisphenol A throughout 24 h after administration in neonatal female mice. *Reprod Toxicol.* 2008;25(2):169-76.
51. Wolstenholme JT, Rissman EF, Connelly JJ. The role of bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm Behav.* 2011;59(3): 296-305.
52. Cantonwine D, Meeker JD, Hu H, et al. Bisphenol A exposure in Mexico City and risk of prematurity: a pilot nested case control study. *Environ Health.* 2010;9:62.
53. Yeo M, Berglund K, Hanna M, et al. Bisphenol A delays the perinatal chloride shift in cortical neurons by epigenetic effects on the Kcc2 promoter. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013.
54. Kundakovic M, Champagne FA. Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A. *Brain Behav Immun.* 2011;25(6):1084-93.
55. Rubin BS, Lenkowski JR, Schaeberle CM, Vandenberg LN, Ronsheim PM, Soto AM. Evidence of altered brain sexual differentiation in mice exposed perinatally to low, environmentally relevant levels of bisphenol A. *Endocrinology.* 2006;147(8):3681-91.
56. Wolstenholme JT, Edwards M, Shetty SR, et al. Gestational exposure to bisphenol A produces transgenerational changes in behaviors and gene expression. *Endocrinology.* 2012;153(8):3828-38.
57. Farabolini F, Porrini S, Della Seta D, Bianchi F, Dessi-Fulgheri F. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on sociosexual behavior of female and male rats. *Environ Health Perspect.* 2002;110 Suppl 3:409-14.
58. Jasarevic E, Sieli PT, Twellman EE, et al. Disruption of adult expression of sexually selected traits by developmental exposure to bisphenol A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(28):11715-20.
59. Rosenfeld CS. Effects of maternal diet and exposure to bisphenol A on sexually dimorphic responses in conceptuses and offspring. *Reprod Domest Anim.* 2012;47 Suppl 4:23-30.
60. Vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects

- in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod Toxicol.* 2007;24(2):131-8.
61. Vom Saal FS, Hughes C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ Health Perspect.* 2005;113(8):926-33.
 62. Vom Saal FS, Welshons WV. Large effects from small exposures. II. The importance of positive controls in low-dose research on bisphenol A. *Environ Res.* 2006;100(1):50-76.
 63. Welshons WV, Nagel SC, Vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology.* 2006;147 Suppl 6:56-69.
 64. Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, Vom Saal FS. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ Health Perspect.* 2003;111(8):994-1006.
 65. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, et al. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect.* 2009;117(12):1945-52.
 66. Crinnion WJ. Toxic effects of the easily avoidable phthalates and parabens. *Altern Med Rev.* 2010;15(3):190-6.
 67. López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Calafat AM, et al. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. *Environ Health Perspect.* 2010;118(4):539-44.
 68. Harvey PW, Darbre P. Endocrine disrupters and human health: could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women? *J Appl Toxicol.* 2004;24(3):167-76.
 69. Vo TT, Jeung EB. An evaluation of estrogenic activity of parabens using uterine calbindin-d9k gene in an immature rat model. *Toxicol Sci.* 2009;112(1):68-77.
 70. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol.* 2004;24(1):5-13.
 71. Barr L, Metaxas G, Harbach CA, Savoy LA, Darbre PD. Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum. *J Appl Toxicol.* 2012;32(3):219-32.
 72. Darbre PD, Harvey PW. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *J Appl Toxicol.* 2008;28(5):561-78.
 73. Mikula P, Kružíková K, Dobšíková R, Haruštíaková D, Svobodová Z. Influence of propylparaben on vitellogenesis and sex ratio in juvenile zebrafish (*Danio rerio*). *J University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences in Brno, Czech Republic. Acta Vet Brno.* 2009;78:319-26.
 74. Kawaguchi M, Irie K, Morohoshi K, et al. Maternal isobutyl-paraben exposure alters anxiety and passive avoidance test performance in adult male rats. *Neurosci Res.* 2009;65(2):136-40.
 75. Kawaguchi M, Morohoshi K, Imai H, Morita M, Kato N, Himi T. Maternal exposure to isobutyl-paraben impairs social recognition in adult female rats. *Exp Anim.* 2010;59(5):631-5.
 76. Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect.* 2011;119(2):252-7.
 77. Glander HG, Rytter M, Schonborn C. Studies on the mycotic and bacterial risk of contamination and the use of nipagin in the artificial insemination of cryosperm. *Zentralbl Gynakol.* 1984;106(9):573-84.
 78. Tavares RS, Martins FC, Oliveira PJ, Ramalho-Santos J, Peixoto FP. Parabens in male infertility – Is there a mitochondrial connection? *Reprod Toxicol.* 2009;27(1):1-7.
 79. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect.* 1996;104 Suppl 4:741-803.
 80. Hengstler JG, Foth H, Gebel T, et al. Critical evaluation of key evidence on the human health hazards of exposure to bisphenol A. *Crit Rev Toxicol.* 2011;41(4):263-91.
 81. Michaels D. Doubt is their product. *Scientific American.* 2005;292:96-101.

Consideraciones perioperatorias en pacientes con enfermedad de Parkinson: implicaciones farmacológicas

Paulina González-Latapi¹, Amin Cervantes-Arriaga¹ y Mayela Rodríguez-Violante^{1,2*}

¹Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas; ²Clínica de Trastornos del Movimiento; Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, D.F.

Resumen

Los procedimientos quirúrgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) son frecuentes. El manejo perioperatorio de la EP requiere del conocimiento de la patología así como de las propiedades farmacológicas de los medicamentos utilizados. Dado el riesgo de complicaciones y la complejidad del manejo antiparkinsoniano en un paciente con EP sometido a un procedimiento quirúrgico, es necesario establecer un abordaje sistematizado. En la presente revisión se describen las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos utilizados para el tratamiento de los pacientes con EP. Se sugieren estrategias para el manejo farmacológico en los periodos preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio. Finalmente, se hace referencia a las alternativas al tratamiento con sustitución dopaminérgica.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Parkinson. Cirugía. Manejo perioperatorio. Complicaciones no motoras. Complicaciones motoras.

Abstract

Surgical procedures on patients with Parkinson's disease (PD) are common. These patients pose a greater risk for both motor and non-motor complications, mainly due to the improper management of Parkinson's medications. The perioperative management of PD requires experience and above all appropriate planning. The lack of guidelines and the complications derived from performing surgery on Parkinson's patients makes it necessary to establish a systematic approach. This review focuses on the preoperative, transoperative and postoperative management of Parkinson's patients. The pharmacokinetic and pharmacodynamics of antiparkinsonian drugs are described. Finally, apomorphine and rotigotine use are proposed as an alternative to levodopa.

KEY WORDS: Parkinson's disease. Surgery. Perioperative management. Non-motor complications. Motor complications.

Introducción

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia, solo superada por la enfermedad de Alzheimer. Se presenta con mayor frecuencia en el género masculino y principalmente en individuos mayores de 60 años¹.

Se ha reportado que el 18% de los pacientes con EP se hospitalizarán al menos una ocasión al año; de estas hospitalizaciones, el 24% corresponden a causas relacionadas con un procedimiento quirúrgico². El paciente con EP que ingresa a un servicio quirúrgico no solo presenta los riesgos inherentes a todo procedimiento invasivo y al uso de anestésicos, sino también se encuentra en riesgo de complicaciones derivadas

Correspondencia:

*Mayela Rodríguez Violante
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Insurgentes Sur, 3877
Col. La Fama, Del. Tlalpan, C.P. 14269, México, D.F.
E-mail: mrodriguez@innn.edu.mx

Esta investigación no requirió financiación
No existe conflicto de intereses por parte de ninguno de los autores

Fecha de recepción: 22-02-2013
Fecha de aceptación: 07-03-2013

del manejo inadecuado de los medicamentos específicos de la enfermedad o de su suspensión abrupta.

El tratamiento farmacológico de la EP por sí mismo es complejo³. La piedra angular del mismo es el reemplazo dopaminérgico, principalmente con levodopa, aunque existen otras opciones como los agonistas dopaminérgicos y los inhibidores de monoaminoxidasa B (MAO-B). La complejidad aumenta como consecuencia de la necesidad de un apego estricto a los horarios de toma que deben seguirse al administrar estos fármacos. El retraso en su administración provoca episodios de *off* (acinesia y rigidez)⁴. La suspensión súbita del tratamiento puede incluso desencadenar un síndrome de parkinsonismo-hiperpirexia, el cual se considera una urgencia neurológica⁵. Un estudio demostró que hasta el 41% de los pacientes con EP sometidos a un procedimiento quirúrgico reciben de forma perioperatoria antagonistas dopaminérgicos con acción central (haloperidol, metoclopramida y proclorperazina), lo cual ocasiona un deterioro en el cuadro clínico del paciente debido a que se antagoniza el efecto de los medicamentos antiparkinsonianos⁶.

Los procedimientos quirúrgicos practicados en pacientes con EP han ido en aumento. Las cirugías en los ámbitos de urología, oftalmología y ortopedia son las que se requieren con mayor frecuencia⁷. Lo anterior se encuentra estrechamente relacionado con el grupo de edad al que mayoritariamente pertenecen los pacientes con EP, así como a otras comorbilidades como hipertensión arterial o diabetes *mellitus*. Sin embargo, no existen a la fecha guías de práctica clínica ni manuales de procedimiento que establezcan de manera estandarizada el manejo del paciente con EP que se somete a un procedimiento quirúrgico.

En el presente artículo se realiza una revisión de la literatura respecto al manejo farmacológico del paciente con EP en el periodo preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio, haciendo hincapié en las opciones terapéuticas disponibles actualmente para el manejo de estos pacientes.

Complicaciones secundarias de la suspensión del tratamiento antiparkinsoniano

Se denomina *off* al estado en el cual no existe efecto del tratamiento antiparkinsoniano y predominan las manifestaciones motoras de la enfermedad. En contraparte, el estado *on* es aquel en que el paciente con EP presenta un adecuado control de los síntomas tras la administración del medicamento.

Debe recordarse que el paciente con EP presenta complicaciones inherentes a la progresión de la enfermedad y al tratamiento antiparkinsoniano. Dentro de las complicaciones motoras del tratamiento se encuentran las fluctuaciones motoras; estas implican una pérdida no anticipada del efecto de una dosis de levodopa, con oscilaciones en la función motora. El fenómeno de fin de dosis (*wearing off*) es la fluctuación motora más frecuente, y puede estar causada por diversos factores, dentro de los que se incluyen una dosis insuficiente, una dieta elevada en proteína que obstaculice la absorción de levodopa o un retraso en el vaciamiento gástrico. Todos estos factores pueden agravarse durante el periodo perioperatorio, por lo que deben ser considerados.

Las complicaciones motoras que llegan a presentarse como consecuencia de la suspensión de los medicamentos por un periodo mayor de 6-12 h son principalmente un agravamiento de los síntomas motores (rigidez, bradicinesia, temblor), pero también de síntomas no motores (ansiedad, depresión, disautonomía)⁸.

Otras complicaciones descritas incluyen el síndrome de hiperpirexia-parkinsonismo⁹ y el síndrome de supresión de agonistas dopaminérgicos¹⁰, asociados específicamente con la suspensión súbita de estos medicamentos.

El síndrome de hiperpirexia-parkinsonismo se caracteriza por fiebre, alteración del estado de conciencia, hipertensión, alteraciones autonómicas y elevación en los niveles séricos de la creatinina cinasa¹¹⁻¹⁶. Este síndrome se presenta en la mayoría de los casos como consecuencia de la suspensión abrupta de fármacos antiparkinsonianos¹⁷.

El síndrome de supresión de agonistas dopaminérgicos (*dopamine agonist withdrawal syndrome* [DAWS]) fue descrito por Rabinak y Nirenberg como el desarrollo de depresión, ansiedad, fatiga, insomnio, hipotensión ortostática y diaforesis tras la suspensión súbita de los agonistas dopaminérgicos¹⁰. Los factores de riesgo para desarrollar este síndrome incluyen la presencia de desorden del control de impulsos, dosis elevadas de agonista dopaminérgico y una menor puntuación en la escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS)^{10,18,19}.

Complicaciones perioperatorias

La suspensión o manejo inadecuado del tratamiento terapéutico de un paciente con EP lleva a un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos, lo cual afecta

Tabla 1. Complicaciones postoperatorias derivadas de la enfermedad de Parkinson

Complicaciones motoras	Consecuencias
Acinesia	Broncoaspiración Flebitis profunda Embolismo pulmonar Ulceras por presión Complicaciones neuropsiquiátricas
Temblor/discinesias	Complica cirugías realizadas con anestesia local o regional Disnea en relación con periodos <i>off</i>
Rigidez	Alteraciones respiratorias Trastorno ventilatorio obstructivo y restrictivo Retención de secreciones Atelectasia Laringospasmo postoperatorio
Complicaciones no motoras	
Disautonomía	Hipotensión ortostática Retraso del vaciamiento gástrico Íleo Síndrome cistocerebral* Respuesta incierta a bloqueo neuroaxial
Neuropsiquiátricas	Ansiedad Depresión Deterioro cognitivo Alucinaciones

*Síndrome confusional derivado de retención aguda de orina y distensión vesical³.

a la evolución y pronóstico de estos pacientes, particularmente si son sometidos a un procedimiento quirúrgico. Estas complicaciones quirúrgicas pueden dividirse en aquellas propias de la enfermedad y las derivadas de los fármacos que se emplean para el tratamiento de la EP. El empeoramiento de la función motora puede provocar desde bradicinesia y rigidez hasta completa inmovilidad. En un paciente postoperado esta inmovilidad conlleva el desarrollo de úlceras por presión e infecciones, así como problemas tromboticos y respiratorios. Los síntomas motores característicos de la EP también alteran la función respiratoria, con un patrón restrictivo secundario a la rigidez de la pared torácica.

Estos pacientes presentan una mayor tendencia a la retención de secreciones respiratorias, atelectasias y aspiración, lo cual, sumado a la disfagia y alteración en la motilidad esofágica, incrementa el riesgo de neumonía por aspiración^{3,20}.

El reconocimiento y manejo de estas complicaciones es crucial en los pacientes con EP sometidos a un procedimiento quirúrgico, lo es aún más la prevención de estas complicaciones, lo cual puede lograrse al mantener a los pacientes en estado *on* durante el

periodo transquirúrgico. En la tabla 1 se mencionan las principales complicaciones postoperatorias motoras y no motoras.

Manejo preoperatorio del paciente con enfermedad de Parkinson

El adecuado manejo del paciente con EP en el periodo preoperatorio debe incluir conocimiento de los años de evolución de la enfermedad, cambios sistémicos asociados con la enfermedad y los medicamentos antiparkinsonianos que se administran al paciente. Lo anterior es de gran importancia ya que esta información permitirá decidir si se requerirán ajustes o bien el cambio a algún medicamento antiparkinsoniano de administración parenteral²¹. Por otra parte, debe considerarse algunos aspectos inherentes a la cirugía como el tiempo de ayuno requerido, el tiempo estimado de duración del procedimiento y el tiempo estimado en el cual el paciente podrá reiniciar la vía oral.

Es indispensable conocer los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos antiparkinsonianos para una toma de decisiones adecuada.

Consideraciones preoperatorias en el paciente en tratamiento con levodopa

El tratamiento con levodopa es actualmente el más eficaz para controlar los síntomas motores de los pacientes con EP; además, su costo es bajo y los efectos adversos a corto plazo son bien tolerados²².

La levodopa se absorbe en el duodeno con ayuda de un sistema saturable de transporte de aminoácidos. Por lo mismo, la absorción puede disminuir si se administra en conjunto con una dieta abundante en proteínas. No obstante, la principal limitante para la absorción de levodopa es el vaciamiento gástrico, el cual es errático en un porcentaje elevado de pacientes con EP²³. La absorción de levodopa mejora si se administra media hora previa a los alimentos o con una dieta rica en fibra insoluble y en combinación con gastrocinéticos como domperidona^{24,25}.

La enzima descarboxilasa de aminoácidos inactiva a la levodopa de forma periférica, lo que provoca que solo del 5-10% del medicamento administrado alcance el sistema nervioso central^{26,27}. La administración conjunta de un inhibidor de descarboxilasa periférica, generalmente carbidopa, aumenta el porcentaje de levodopa, que es absorbido y prolonga la vida media, al mismo tiempo que disminuye la dosis total de levodopa necesaria para controlar los síntomas de la EP^{28,29}.

La vida media de este medicamento en estadios tempranos de la enfermedad es de aproximadamente 6 h³⁰. Tras un periodo de 4-6 años de tratamiento con levodopa, la duración de su efecto disminuye, hasta ser similar a la vida media del medicamento (1 h)³¹. Los efectos adversos son principalmente complicaciones en la función motora, como ya se describió previamente. Se ha reportado que de 60-90% de los pacientes que reciben levodopa desarrollan fluctuaciones y discinesias tras 4-6 años de tratamiento³². Según lo anterior, la administración de levodopa por vía oral es en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa (carbidopa o benserazida)³³. Existe disponible otra presentación de levodopa/carbidopa en combinación con un inhibidor de la catecol-O-amino-metiltransferasa (COMT).

Los pacientes que reciben levodopa por vía oral pueden continuar su tratamiento hasta el día de la cirugía, administrándose inclusive 1 h previa al procedimiento, con una mínima cantidad de agua.

Recientemente, se ha propuesto el uso de levodopa en infusión yeyunal (duodopa)³⁴⁻³⁶. Esta presentación consta de un gel que se administra directamente en duodeno o yeyuno mediante un sistema colocado a

través de gastrostomía. La duodopa no está actualmente disponible en México, además de que su costo es elevado, limitando su utilización.

Consideraciones preoperatorias en el paciente en tratamiento con agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos se dividen en derivados de ergotamina (bromocriptina, pergolida, lisurida y cabergolina), y no derivados de ergotamina (pramipexol, ropirinol, rotigotina y piribedil) y apomorfina. Este grupo de medicamentos actúa mediante la estimulación directa de receptores dopaminérgicos, la mayoría como agonistas del receptor D₂, mientras que los agonistas dopaminérgicos más recientes, ropirinol y pramipexol, son agonistas selectivos del receptor D₃³⁷. Su administración en pacientes con EP se basa en retrasar los efectos adversos derivados de la monoterapia con levodopa, aunque también son utilizados frecuentemente como monoterapia, principalmente en pacientes jóvenes³⁸. No requieren de un sistema de transporte para su absorción o entrada al encéfalo, por lo que la dieta no es un factor que influya en el inicio de su acción. La vida media es superior a la vida media de la levodopa³⁹⁻⁴⁵, con lo que el estado *on* es prolongado y se reduce el estado *off*. Por último, al ser liposolubles, algunos de ellos (rotigotina y apomorfina) pueden ser administrados parenteralmente, lo cual representa una clara ventaja en pacientes con EP que no pueden recibir su medicamento por vía oral, incluyendo aquellos en el periodo perioperatorio²⁴. Las dosis de equivalencia entre levodopa y distintos agonistas dopaminérgicos se presenta en la tabla 2.

El uso de agonistas dopaminérgicos puede continuarse hasta el mismo día de la cirugía. Las dos excepciones son rotigotina, que se administra en forma transdérmica (parches), y apomorfina, que se administra de manera subcutánea, por lo que pueden continuarse durante todo el periodo quirúrgico y postoperatorio; ambos fármacos son discutidos más adelante.

Consideraciones preoperatorias en el paciente en tratamiento con inhibidores de la catecol-O-amino-metiltransferasa

Con el bloqueo de la descarboxilasa de levodopa, la COMT es la principal enzima implicada en el catabolismo de levodopa. Los inhibidores de COMT, como entacapone y tolcapone, bloquean de manera selectiva, reversible y dosis dependiente la acción periférica

Tabla 2. Dosis equivalentes de levodopa de los distintos fármacos antiparkinsonianos

Medicamento	Unidad de dosis	Dosis equivalente de levodopa
Levodopa	1 mg	1 mg
Levodopa liberación controlada	1 mg	0.75 mg
Levodopa en infusión yeyunal*	1 mg	1.11 mg
Agonistas dopaminérgicos		
Bromocriptina	1 mg	10 mg
Pergolida	1 mg	100 mg
Lisurida	1 mg	100 mg
Apomorfin*	1 mg	10 mg
Pramipexol	1 mg	100 mg
Ropirinol	1 mg	33.3 mg
Cabergolina	1 mg	66.6 mg
Piribedil	1 mg	1 mg
Rotigotina	1 mg	33.3 mg
Inhibidores de COMT		
Entacapone	1 mg	3 mg
Tolcapone	1 mg	2 mg
Inhibidores de MAO-B		
Selegilina	1 mg	10 mg
Rasagilina	1 mg	100 mg
Otros		
Amantadina	1 mg	1 mg

*Medicamentos actualmente no disponible en México.

de dicha enzima^{27,46}. El tolcapone ha caído en desuso por la hepatotoxicidad asociada a su administración.

La absorción de entacapone es rápida, alcanzando su pico en plasma 1 h posterior a su administración. Los principales efectos adversos incluyen discinesia y síntomas gastrointestinales. Actualmente, el entacapone se administra en una forma combinada con levodopa/carbidopa, descrita con anterioridad. El uso de entacapone en combinación con levodopa/carbidopa prolonga los efectos clínicos de esta última por 30-40 min⁴⁷.

Consideraciones preoperatorias en el paciente en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa

La monoaminoxidasa (MAO) es una proteína mitocondrial que, como su nombre implica, cataliza la

desaminación oxidativa de aminas vasoactivas, entre ellas la dopamina. Existe en dos formas, MAO-A y MAO-B. La MAO-A oxida de manera preferencial la norepinefrina e indolaminas. Por otra parte la MAO-B destaca por encontrarse en astrocitos y neuronas serotoninérgicas, y es abundante en epéndimo, hipocampo, cuerpos mamilares, páncreas e hígado. Los inhibidores de MAO-B son utilizados en el tratamiento de la EP. Su acción consiste en la reducción del catabolismo de dopamina, inhibición de la liberación de norepinefrina y bloqueo de la recaptura de tiramina. Esta última acción provoca que su administración conjunta con otros medicamentos que aumentan la actividad serotoninérgica (dextrometorfano, meperidina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y agonistas 5-hidroxitriptamina 1A [5-HT1A]) pueda desencadenar un síndrome serotoninérgico²⁴.

Actualmente se utilizan dos inhibidores selectivos e irreversibles de MAO-B para el control de la EP: selegilina y rasagilina. Ambos pueden ser utilizados como monoterapia o como terapia adjunta a levodopa^{24,48}.

La selegilina se administra por vía oral, con una respuesta pico en 7 días⁴⁹, sin embargo, 2-4 h posterior a su administración, la actividad de MAO-B se ve disminuida en un 86%⁴⁹. La dosis sugerida es de 10 mg/día, ya que dosis mayores de 20 mg/día causan una pérdida de su selectividad con inhibición de MAO-A y MAO-B²⁴. Recientemente, se introdujo la presentación en parche transdérmico, sin embargo no se ha estudiado su uso en pacientes con EP.

La rasagilina se utiliza a una dosis de 1 mg/día⁴⁸. Es cinco veces más potente que la selegilina; además, su metabolito principal no presenta propiedades similares a anfetaminas⁵⁰.

Los inhibidores de la MAO-B deben suspenderse con 3 semanas de anticipación, de lo contrario pueden precipitar un síndrome serotoninérgico al ser combinados con otros fármacos que se utilizan en el periodo perioperatorio, principalmente meperidina. En caso de cirugía de urgencia, se deben considerar las interacciones antes mencionadas y el tiempo prolongado de lavado posterior a la suspensión del mismo.

Consideraciones preoperatorias en el paciente en tratamiento con otros medicamentos de uso frecuente en enfermedad de Parkinson

Los fármacos antimuscarínicos (benzotropina, biperideno, orfenadrina y prociclidina) bloquean los receptores muscarínicos M₁ y M₂ a nivel del estriado. Han sido utilizados primordialmente en pacientes con EP con temblor como síntoma predominante²⁴. Se encuentran en desuso debido a su eficacia limitada y múltiples efectos adversos³. Los anticolinérgicos deben suspenderse días antes del procedimiento quirúrgico, ya que condicionan un síndrome confusional e interfieren con diversos medicamentos anticolinérgicos (amitriptilina, fenotiazinas y antihistamínicos como difenhidramina)^{3,51}.

La amantadina es una amina sintética con acción antiparkinsoniana mediante una mejoría en la transmisión dopaminérgica⁵². Se utiliza principalmente para el manejo de discinesias inducidas por levodopa. La amantadina alcanza una concentración plasmática estable en 4-7 días⁵³, sin embargo su efecto es notorio en 48 h. Los principales efectos adversos reportados con este medicamento incluyen *livedo reticularis*, edema,

confusión y efectos antimuscarínicos. Este medicamento pueden continuarse hasta el día de la cirugía²⁴.

Manejo transoperatorio del paciente con enfermedad de Parkinson

En el periodo transoperatorio es indispensable considerar que el paciente con EP cursa también con un número importante de manifestaciones sistémicas, denominadas como no motoras. La presencia de disautonomía en individuos con EP ha sido descrita desde los primeros reportes de la enfermedad⁵⁴. Se ha reportado el desarrollo de hipotensión ortostática en 14-47% de los pacientes con EP, siendo más frecuente en pacientes de mayor edad y en estadios avanzados de la enfermedad⁵⁵. El desarrollo de hipotensión se debe a una pérdida en los mecanismos autorreguladores de la tensión arterial. Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la EP, en particular la levodopa y los agonistas dopaminérgicos, provocan vasodilatación periférica y potencialmente pueden agravar la hipotensión⁴. Esto debe considerarse al momento de posicionar al paciente durante el procedimiento quirúrgico y posterior al mismo. El uso de medias compresivas, líquidos intravenosos y agentes vasopresores, particularmente los agonistas adrenérgicos como midodrina, han sido sugeridos como opciones para mantener los niveles normales de tensión arterial en estos pacientes⁵⁶.

Para el control de la hipertensión arterial sistémica en pacientes con EP se sugiere el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril, captopril) o antagonistas del receptor de angiotensina II con vida media corta (losartán), lo que disminuye el riesgo de provocar un episodio de hipotensión⁵⁷.

Consideraciones anestésicas durante el transoperatorio

El anestésico sugerido como de elección en el paciente con EP es el propofol. Este actúa potenciando la transmisión de ácido γ -aminobutírico (GABA), interfiere con la transmisión de aminoácidos excitatorios y disminuye la liberación de glutamato. El aumento de acción de GABA y disminución de la transmisión de glutamato tienen un efecto antiparkinsoniano. Sin embargo debe tenerse en consideración que también pueden inducir movimientos involuntarios, en específico discinesia. A pesar de esto, su perfil y características farmacodinámicas lo hacen el agente inductor más seguro^{21,58}. El tiopental se ha relacionado con un empeoramiento en el estado parkinsoniano, ya que reduce la liberación

de dopamina a nivel del estriado. La ketamina está contraindicada por provocar una respuesta simpática exagerada⁵⁹, lo cual puede tener serias consecuencias en pacientes en EP con síntomas disautonómicos. Lo anterior también debe considerarse al momento de utilizar agentes anestésicos inhalados. El halotano sensibiliza la acción catecolaminérgica sobre el sistema cardiovascular, lo cual precipita el desarrollo de arritmias, mientras que el isoflurano puede inducir hipotensión⁵⁸.

Adicionalmente, existe la posibilidad de provocar una exacerbación de los síntomas parkinsonianos con esta clase de anestésicos, ya que bloquean receptores dopaminérgicos y disminuyen la liberación de dopamina⁶⁰.

En cuanto al uso de relajantes musculares, son de elección los relajantes musculares no despolarizantes, específicamente el rocuronio y la succinilcolina. Es necesario mencionar que se ha descrito el desarrollo de hipercalemia en pacientes con EP asociado al uso de succinilcolina⁶¹, aunque otros estudios no reportan efecto adverso alguno⁶².

Debe evitarse el uso de fenotiazinas, butirofenonas y metoclopramida como antieméticos, ya que estos medicamentos bloquean los receptores dopaminérgicos de manera inespecífica, exacerbando la sintomatología de la EP⁵⁸. La administración de domperidona, a pesar de tratarse de un bloqueador específico de los receptores dopaminérgicos, se considera como probablemente eficaz para el control de náusea y vómito derivados de la administración de levodopa y agonistas dopaminérgicos⁶³, por lo que se sugiere su utilización para controlar estos síntomas en pacientes con EP sometidos a un procedimiento quirúrgico.

El uso de anestesia regional disminuye el riesgo de aspiración, confusión y alucinaciones, los cuales son más comunes posterior al uso de anestesia general⁴. Asimismo, es posible identificar de manera temprana el desarrollo de una exacerbación, ya que el mismo paciente puede comunicar cualquier sintomatología anormal²¹. La principal desventaja del uso de anestesia regional en estos pacientes es la presencia de temblor o rigidez durante la cirugía, ya que este tipo de anestesia no elimina los síntomas parkinsonianos. El temblor interfiere con el monitoreo de signos vitales y llega a obstaculizar el que se lleven a cabo procedimientos de alta precisión²¹.

Consideraciones transoperatorias del manejo antiparkinsoniano

Como se mencionó previamente, la levodopa puede administrarse el mismo día del procedimiento quirúrgico.

Se recomienda que la toma de levodopa se realice lo más cercano a la inducción del anestésico, debido a su vida media corta. En procedimientos quirúrgicos prolongados, puede administrarse mediante una sonda nasogástrica⁵⁸.

En casos específicos en los que se requiera un control de los síntomas motores durante el transoperatorio se puede utilizar un agonista dopaminérgico de administración parenteral. La aplicación transdérmica de rotigotina a una dosis adecuada es una excelente alternativa. Otra alternativa es el uso de apomorfina subcutánea, sin embargo esta última aún no se encuentra disponible en México.

Consideraciones para el manejo de las exacerbaciones transoperatorias

Se ha descrito un cuadro característico en pacientes con EP que sufren una exacerbación de los síntomas motores durante algún procedimiento quirúrgico. Estos episodios comienzan con temblor muscular fino que se vuelve más evidente, seguido de rigidez aproximadamente a los 15 min. Este temblor puede ocasionar que se observe un patrón falso de fibrilación auricular en el trazo electrocardiográfico. Estos episodios pueden controlarse con la administración de levodopa/carbidopa mediante una sonda nasogástrica. Para su prevención se ha sugerido el administrar levodopa 20 min previos a la inducción de anestesia y posteriormente administrar una dosis adicional por cada 2 h durante la cirugía²¹.

Manejo postoperatorio del paciente con enfermedad de Parkinson

En el periodo postoperatorio, el paciente con EP tiene un mayor riesgo de presentar disfagia, salivación excesiva y aspiración de contenido gástrico debido a movimientos anormales de la musculatura laríngea. Además, se incrementa el riesgo de laringospasmo con subsecuente falla respiratoria al momento de extubar al paciente.

Una complicación frecuente en pacientes postoperatorios es la presencia de estreñimiento. En pacientes con EP, el estreñimiento es parte del espectro no motor de la enfermedad, así como también efecto secundario de la levodopa. Por lo mismo, es conveniente añadir, en cuanto sea posible, alimentos con alto contenido en fibra, abundantes líquidos e incentivar al paciente a comenzar la deambulación de manera temprana en el periodo postoperatorio. No existen ensayos clínicos que analicen el uso de fármacos para el tratamiento

de los síntomas gastrointestinales en el periodo postoperatorio en pacientes con EP; sin embargo, la Sociedad de Movimientos Anormales sugiere el uso de una solución isosmótica de macrogol (7.3 g de macrogol disueltos en 250 ml de agua) administrados cada 24 h para el tratamiento del estreñimiento crónico en pacientes con EP⁶³.

El dolor es una consecuencia usual en cualquier procedimiento quirúrgico. Sin embargo, en pacientes con EP, es necesario diferenciar el dolor relacionado con la cirugía de aquel dolor ocasionado por rigidez, propio de los pacientes con EP. En el caso del primero el uso de analgésicos permite controlar la sensación álgica, mientras que el mejor tratamiento para el dolor parkinsoniano es el tratamiento dopaminérgico. El uso de opiáceos debe realizarse de manera cautelosa; a dosis bajas contribuyen a una disminución de las discinesias, pero a dosis elevadas provocan desde rigidez hasta acinesia^{21,64}.

El uso de antieméticos antagonistas de 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT₃) debe evitarse debido a su potencial para inducir la hipotensión⁶⁵.

Consideraciones del manejo de complicaciones neuropsiquiátricas postoperatorias

El síntoma neuropsiquiátrico más frecuente en el paciente con EP en el periodo postoperatorio es la ansiedad relacionada con la inmovilidad³, por lo cual la principal medida preventiva radica en un adecuado manejo de los medicamentos antiparkinsonianos. Hasta el momento no se ha establecido el manejo óptimo de la ansiedad en pacientes con EP; los inhibidores de la recaptura de serotonina han sido utilizados pero su eficacia no ha sido demostrada⁶⁶.

Entre los medicamentos recomendados para el manejo de la depresión a corto plazo se incluyen pramipexol, nortriptilina y desipramina. Las características de pramipexol fueron descritas en secciones previas. Nortriptilina y desipramina son antidepresivos tricíclicos que actúan aumentando la concentración de norepinefrina y serotonina al inhibir su recaptura en el espacio sináptico, por lo que su uso se encuentra contraindicado en pacientes que reciben terapia con inhibidores de la MAO-B. La única vía de administración de la desipramina es por vía oral, lo cual limita su uso en el periodo postoperatorio. La nortriptilina puede administrarse por vía oral o en solución.

El medicamento de elección para el tratamiento a corto plazo de la psicosis en estos pacientes es el

antipsicótico atípico clozapina. No se han reportado complicaciones motoras en pacientes con EP tratados con este antipsicótico, sin embargo el efecto adverso más grave relacionado con su uso es la agranulocitosis, por lo cual debe monitorizarse al paciente para descartar esta complicación⁶³.

Consideraciones postoperatorias del manejo antiparkinsoniano

En lo que se refiere al manejo de los medicamentos antiparkinsonianos, lo deseable es reiniciar el manejo habitual de forma temprana; sin embargo, frecuentemente, esto no es posible, por lo que deben utilizarse otras opciones terapéuticas equivalentes.

La levodopa puede administrarse en las primeras 2-3 h del periodo postoperatorio por sonda nasogástrica con una mínima cantidad de agua, siempre y cuando el procedimiento quirúrgico no haya sido abdominal. En pacientes con disfagia, puede administrarse una disolución con 1-1.5 g de levodopa en 1 l de agua y vitamina C. La dosificación es de 10 ml/2 h hasta que el paciente tolere la vía oral y sea posible reiniciar su esquema antiparkinsoniano habitual³.

Se ha sugerido el uso de apomorfina como sustituto a la levodopa, ya que su potencia es equivalente a la levodopa⁶⁷. Su efecto máximo es a los 30 min, y la vida media es similar a la de levodopa (90 min); esto se relaciona de manera inversa con el estadio de la enfermedad⁶⁵. La limitante en su uso recae en los efectos adversos, que incluyen náusea y vómito, por lo que requiere la administración conjunta de un antiemético como domperidona. Además, es necesario realizar una prueba previa a la cirugía para corroborar la tolerancia del paciente al medicamento. La necesidad de esta prueba limita el uso de apomorfina en cirugías de urgencia³.

La rotigotina es un agonista dopaminérgico que se administra en forma de un parche transdérmico de 2, 4, 6 u 8 mg durante 24 h, con lo que se asegura una liberación continua⁶⁸. La rotigotina puede sustituir con éxito a otros medicamentos antiparkinsonianos a dosis equivalente. Es aceptado que 8 mg de rotigotina equivalen a 8 mg de ropirinol y a 1.05 mg de pramipexol. La equivalencia con levodopa es más tentativa, pero se ha propuesto que 300 mg de levodopa equivalen a 8 mg de rotigotina (Tabla 2)³. Se han realizado ensayos clínicos utilizando rotigotina en pacientes con EP sometidos a un procedimiento quirúrgico con una adecuada respuesta al medicamento^{69,70}. Los efectos adversos relacionados con este medicamento son

similares a los efectos esperados con la administración de levodopa⁴.

Conclusiones

Los procedimientos quirúrgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson por razones distintas a la enfermedad son cada vez más frecuentes; no existen estudios que determinen las causas exactas de este fenómeno, pero se sugiere que se debe a un mejor control de la enfermedad con los medicamentos disponibles actualmente, lo que aumenta la esperanza de vida en estos pacientes. El aumento en la sobrevivencia de los pacientes con EP permite que se desarrollen complicaciones médicas propias de la edad geriátrica. Las complicaciones derivadas de procedimientos quirúrgicos son más frecuentes en pacientes con EP como consecuencia de los síntomas motores y no motores propios de esa entidad. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson implica el uso de múltiples fármacos, todos con efectos adversos específicos, y la posibilidad de presentar interacciones de importancia, particularmente con los medicamentos que se emplean durante la inducción y control de un paciente bajo anestesia general. A pesar de que se puede optar por la anestesia regional, su uso se dificulta si no se logra un adecuado control del temblor y rigidez en estos pacientes.

Existen estudios que describen el uso de distintos anestésicos y las principales complicaciones que se desarrollan en el periodo postoperatorio en pacientes con EP. Asimismo, es fundamental conocer las opciones terapéuticas que existen al uso de levodopa, principalmente rotigotina y apomorfina.

Dadas las complicaciones que implica el someter a un paciente con EP a un procedimiento quirúrgico y la complejidad del manejo de los medicamentos, así como el uso de fármacos inadecuados durante su hospitalización, es necesario establecer un manejo que disminuya la morbimortalidad en estos pacientes durante un procedimiento quirúrgico.

Bibliografía

1. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(6):525-35.
2. Gerlach OH, Broen MP, Van Domburg PH, Vermeij AJ, Weber WE. Deterioration of Parkinson's disease during hospitalization: survey of 684 patients. *BMC Neurol.* 2012;12(13).
3. Mariscal A, Medrano IH, Canovas AA, et al. Perioperative management of Parkinson's disease. *Neurologia.* 2012;27(1):46-50.
4. Holland J. Care of patients with Parkinson's disease in the operating department. *J Perioper Pract.* 2010;20(11):406-10.
5. Frucht SJ. Movement disorder emergencies in the perioperative period. *Neurol Clin.* 2004;22(2):379-87.

6. Derry CP, Shah KJ, Caie L, Counsell CE. Medication management in people with Parkinson's disease during surgical admissions. *Postgrad Med J.* 2010;86(1016):334-7.
7. Lieb K, Selim M. Preoperative evaluation of patients with neurological disease. *Semin Neurol.* 2008;28(5):603-10.
8. Gálvez-Jiménez N, Lang AE. The perioperative management of Parkinson's disease revisited. *Neurol Clin.* 2004;22(2):367-77.
9. Cheung YF, Hui CH, Chan JH. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome due to abrupt withdrawal of amantadine. *Hong Kong Med J.* 2011;17(2):167-8.
10. Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010;67(1):58-63.
11. Toru M, Matsuda O, Makiguchi K, Sugano K. Neuroleptic malignant syndrome-like state following a withdrawal of antiparkinsonian drugs. *J Nerv Ment Dis.* 1981;169(5):324-7.
12. Henderson VW, Wooten GF. Neuroleptic malignant syndrome: a pathogenetic role for dopamine receptor blockade? *Neurology.* 1981;31(2):132-7.
13. Fujitake J, Kuno S, Nishitani H. Neuroleptic malignant syndrome-like state in eight patients with parkinsonism. *Rinsho Shinkeigaku.* 1984;24(4):371-8.
14. Sechi GP, Tanda F, Mutani R. Fatal hyperpyrexia after withdrawal of levodopa. *Neurology.* 1984;34(2):249-51.
15. Figa-Talamanca L, Gualandi C, Di Meo L, Di Battista G, Neri G, Lo Russo F. Hyperthermia after discontinuation of levodopa and bromocriptine therapy: impaired dopamine receptors a possible cause. *Neurology.* 1985;35(2):258-61.
16. Keyser DL, Rodnitzky RL. Neuroleptic malignant syndrome in Parkinson's disease after withdrawal or alteration of dopaminergic therapy. *Arch Intern Med.* 1991;151(4):794-6.
17. Ikebe S, Harada T, Hashimoto T, et al. Prevention and treatment of malignant syndrome in Parkinson's disease: a consensus statement of the malignant syndrome research group. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;9 Suppl 1:47-9.
18. Thobois S, Ardouin C, Lhomme E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain.* 2010;133(Pt 4):1111-27.
19. Pondal M, Marras C, Miyasaki J, et al. Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Feb;84(2):130-5.
20. Brennan KA, Genever RW. Managing Parkinson's disease during surgery. *BMJ.* 2010;341:c5718.
21. Shaikh SI, Verma H. Parkinson's disease and anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2011;55(3):228-34.
22. Katzenschlager R, Lees AJ. Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice. *J Neurol.* 2002;249 Suppl 2:19-24.
23. Djaldetti R, Baron J, Ziv I, Melamed E. Gastric emptying in Parkinson's disease: patients with and without response fluctuations. *Neurology.* 1996;46(4):1051-4.
24. Deleu D, Northway MG, Hanssens Y. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(4):261-309.
25. Astarloa R, Mena MA, Sánchez V, De la Vega L, De Yébenes JG. Clinical and pharmacokinetic effects of a diet rich in insoluble fiber on Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 1992;15(5):375-80.
26. Axelrod J. Methylation reactions in the formation and metabolism of catecholamines and other biogenic amines. *Pharmacol Rev.* 1966;18(1):95-113.
27. Kaakkola S. Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs.* 2000;59(6):1233-50.
28. Nutt JG, Woodward WR, Anderson JL. The effect of carbidopa on the pharmacokinetics of intravenously administered levodopa: the mechanism of action in the treatment of parkinsonism. *Ann Neurol.* 1985;18(5):537-43.
29. Cedarbaum JM. Clinical pharmacokinetics of anti-parkinsonian drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1987;13(3):141-78.
30. Nutt JG, Fellman JH. Pharmacokinetics of levodopa. *Clin Neuropharmacol.* 1984;7(1):35-49.
31. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001;16(3):448-58.
32. Khan TS. Off spells and dyskinesias: pharmacologic management of motor complications. *Cleve Clin J Med.* 2012;79 Suppl 2:8-13.
33. Ondo WG, Shinawi L, Moore S. Comparison of orally dissolving carbidopa/levodopa (Parcopa) to conventional oral carbidopa/levodopa: a single-dose, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, crossover trial. *Mov Disord.* 2010;25(16):2724-7.
34. Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow CW. Intermittent vs. continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Arch Neurol.* 2005;62(6):905-10.
35. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2006;5(8):677-87.
36. Devos D. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(7):993-1000.

37. Lange KW. Clinical pharmacology of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 1998;13(5):381-9.
38. Clarke CE, Guttman M. Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease. *Lancet*. 2002;360(9347):1767-9.
39. Andreotti AC, Pianezzola E, Persiani S, Pacciarini MA, Strolin Benedetti M, Pontiroli AE. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of cabergoline, a prolactin-lowering drug, after administration of increasing oral doses (0.5, 1.0, and 1.5 milligrams) in healthy male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(3):841-5.
40. Friis ML, Gron U, Larsen NE, Pakkenberg H, Hvidberg EF. Pharmacokinetics of bromocriptine during continuous oral treatment of Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 1979;15(4):275-80.
41. Kaye CM, Nicholls B. Clinical pharmacokinetics of ropinirole. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39(4):243-54.
42. Burns RS, Gopinathan G, Humpel M, Dorow R, Calne DB. Disposition of oral lisuride in Parkinson's disease. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;35(4):548-56.
43. Langtry HD, Clissold SP. Pergolide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in Parkinson's disease. *Drugs*. 1990;39(3):491-506.
44. Jenner P. Parkinson's disease: pathological mechanisms and actions of priribedil. *J Neurol*. 1992;239 Suppl 1:2-8.
45. Bennett JP Jr, Piercey MF. Pramipexole – A new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1999;163(1):25-31.
46. Nissinen E, Linden IB, Schultz E, Pohto P. Biochemical and pharmacological properties of a peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor entacapone. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1992;346(3):262-6.
47. Marsala SZ, Gioulis M, Ceravolo R, Tinazzi M. A systematic review of catechol-O-methyltransferase inhibitors: efficacy and safety in clinical practice. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(4):185-90.
48. Hoy SM, Keating GM. Rasagiline: a review of its use in the treatment of idiopathic Parkinson's disease. *Drugs*. 2012;72(5):643-69.
49. Mahmood I. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of selegiline. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1997;33(2):91-102.
50. Jankovic J, Poewe W. Therapies in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(4):433-47.
51. Pfeiffer RF. Antiparkinsonian agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf*. 1996;14(5):343-54.
52. Schwab RS, Poskanzer DC, England AC Jr, Young RR. Amantadine in Parkinson's disease. Review of more than two years' experience. *JAMA*. 1972;222(7):792-5.
53. Aoki FY, Sitar DS. Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. *Clin Pharmacokinet*. 1988;14(1):35-51.
54. Chaudhuri KR. Autonomic dysfunction in movement disorders. *Curr Opin Neurol*. 2001;14(4):505-11.
55. Ha AD, Brown CH, York MK, Jankovic J. The prevalence of symptomatic orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(8):625-8.
56. Burton DA, Nicholson G, Hall GM. Anaesthesia in elderly patients with neurodegenerative disorders: special considerations. *Drugs Aging*. 2004;21(4):229-42.
57. Shiba C, Gamboa A, Diedrich A, Biaggioni I. Management of hypertension in the setting of autonomic dysfunction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2006;8(2):105-9.
58. Nicholson G, Pereira AC, Hall GM. Parkinson's disease and anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2002;89(6):904-16.
59. Muravchick S, Smith DS. Parkinsonian symptoms during emergence from general anesthesia. *Anesthesiology*. 1995;82(1):305-7.
60. Mason LJ, Cojocaru TT, Cole DJ. Surgical intervention and anesthetic management of the patient with Parkinson's disease. *Int Anesthesiol Clin*. 1996;34(4):133-50.
61. Gravlee GP. Succinylcholine-induced hyperkalemia in a patient with Parkinson's disease. *Anesth Analg*. 1980;59(6):444-6.
62. Muzzi DA, Black S, Cucchiara RF. The lack of effect of succinylcholine on serum potassium in patients with Parkinson's disease. *Anesthesiology*. 1989;71(2):322.
63. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26 Suppl 3:42-80.
64. Klausner JM, Caspi J, Lelcuk S, et al. Delayed muscular rigidity and respiratory depression following fentanyl anesthesia. *Arch Surg*. 1988;123(1):66-7.
65. Haq IU, Lewitt PA, Fernández HH. Apomorphine therapy in Parkinson's disease: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(16):2799-809.
66. Gallagher DA, Schrag A. Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2012;46(3):581-9.
67. Kalenka A, Schwarz A. Anaesthesia and Parkinson's disease: how to manage with new therapies? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(3):419-24.
68. Elshoff JP, Braun M, Andreas JO, Middle M, Cawello W. Steady-state plasma concentration profile of transdermal rotigotine: an integrated analysis of three, open-label, randomized, phase I multiple dose studies. *Clin Ther*. 2012;34(4):966-78.
69. Korczyn AD, Reichmann H, Boroojerdi B, Hack HJ. Rotigotine transdermal system for perioperative administration. *J Neural Transm*. 2007;114(2):219-21.
70. Wullner U, Kassubek J, Odin P, et al. Transdermal rotigotine for the perioperative management of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2010;117(7):855-9.

Penfigoide ampolloso: casuística de 32 años

Martha Patricia Solís-Arias^{1*}, Georgina Rodríguez-Gutiérrez¹, Alma Angélica Rodríguez-Carreón¹, Elisa Vega-Memije² y Luciano Domínguez-Soto³

¹Servicio Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D.F.; ²Servicio Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D.F.; ³Servicio de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D.F.

Resumen

Objetivo: existen pocos datos epidemiológicos del penfigoide ampolloso (PA) en Latinoamérica. El objetivo de este estudio fue identificar la frecuencia y características clínicas del PA en el Hospital General Dr. Manuel Gea González en la Ciudad de México y compararlos con las estadísticas internacionales. **Material y métodos:** se efectuó un estudio retrospectivo y descriptivo de pacientes del Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González en la Ciudad de México durante el periodo comprendido entre enero de 1979 a diciembre 2011. Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico de PA. Se documentó: edad, sexo, inmunofluorescencia directa y enfermedades asociadas. **Resultados:** se obtuvo un total de 42 pacientes con diagnóstico de PA, de los cuales el 55% eran mujeres. El 66% fue mayor de 60 años. Se documentó asociación con diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades neurológicas. Durante la última década, la incidencia se triplicó en comparación con décadas anteriores. De las enfermedades ampollasas ocupa el segundo lugar en frecuencia con un 22%. **Conclusión:** los datos epidemiológicos de nuestros casos son similares a los reportados en la literatura mundial, salvo que la enfermedad ampollasas más frecuente es el pénfigo vulgar y no el PA, que ocupa el segundo lugar.

PALABRAS CLAVE: Penfigoide ampolloso. Incidencia. México.

Abstract

Objective: there are few epidemiological data of bullous pemphigoid in Latin America. The aim of this study was to identify the frequency and clinical characteristics of bullous pemphigoid in the Mexico City, General Hospital Dr. Manuel Gea González, and compare this with international reports. **Materials and methods:** we conducted a retrospective analysis of patients from the Department of Dermatology in Mexico City, General Hospital Dr. Manuel Gea González, between January 1979 and December 2011. We included patients with a clinical and/or histological diagnosis of bullous pemphigoid recording age, sex, direct immunofluorescence, and associated diseases. **Results:** a total of 42 patients diagnosed with bullous pemphigoid were found, of which 55% were women. Two thirds of patients were over 60 years of age. The most common associated diseases were diabetes mellitus, hypertension and neurological disorders. The incidence has tripled in the last decade. In the group of blistering diseases, bullous pemphigoid ranked second in frequency with 22% of patients. **Conclusions:** our findings are similar to those reported in the literature, but differs being pemphigus vulgaris the most frequent in the group of autoimmune blistering diseases.

KEY WORDS: Bullous pemphigoid. Incidence. Mexico.

Correspondencia:

*Martha Patricia Solís-Arias
Servicio de Dermatología
Hospital General Dr. Manuel Gea González
Avda. Calzada de Tlalpan, 4800
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, México D.F.
E-mail: mpatysss@yahoo.com
dra_elisa_vega@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 12-03-2013

Fecha de aceptación: 17-05-2013

Introducción

El PA pertenece al grupo de enfermedades ampollas autoinmunes subepidérmicas que se caracterizan por la producción de autoanticuerpos en contra de distintos componentes de la membrana basal. La distinción entre pénfigo y penfigoide se realizó por primera vez en 1953 por Lever WF, quien describió la diferencia entre la formación de una ampolla intraepidérmica y subepidérmica¹.

En el PA se producen autoanticuerpos dirigidos contra dos antígenos diferentes de los hemidesmosomas de la unión dermoepidérmica: el antígeno 1 del PA (BPAg1), de 230 kD, que es una proteína intracitoplasmática de la familia de las plaquinas, y el antígeno 2 del PA (BPAg2), de 180 kD, que es una proteína transmembranal, en su mayor parte con un dominio extracelular, y que está constituida mayoritariamente por colágeno XVII¹.

El penfigoide se caracteriza clínicamente por la formación de ampollas a nivel de piel y/o mucosas. Histológicamente se encuentra una ampolla subepidérmica, y por inmunofluorescencia existe un depósito de inmunoglobulinas (IgG) y/o complemento (C3) en la zona de la membrana basal².

En Europa occidental el PA es la causa más común de enfermedades ampollas, mientras que en países orientales es menos común³.

La incidencia internacional de PA se ha estimado entre 2.5-14 nuevos casos/millón/año²⁻⁷. En un estudio reciente prospectivo en Suiza, fueron reportados 12.7 nuevos casos/millón/año⁴. Estos hallazgos son similares a los de EE.UU. (10 nuevos casos/millón/año), Francia (10.4 nuevos casos/millón/año), Alemania (13.4 nuevos casos/millón/año) y Escocia (14 nuevos casos/millón/año)⁵⁻⁷. En comparación con otros países como Kuwait y Rumania, que reportan una incidencia mucho menor de 4.6 y 2.5 nuevos casos/millón/año, respectivamente^{3,9}.

Afecta más a adultos mayores, con un promedio de edad de 70-80 años¹³, con un predominio en mujeres. Se ha estudiado la asociación de PA con otras enfermedades como neoplasias, diabetes *mellitus* y alteraciones neurológicas. Sin embargo, es controversial si estas enfermedades son debidas a edad avanzada o si existe una correlación con esta afección¹.

En relación con la mortalidad en pacientes con PA, existen estudios que consideran que la mortalidad no es significativamente diferente a lo esperado para la población general por grupo de edad²¹. Múltiples

estudios europeos, realizados durante la última década, han demostrado una mortalidad aproximada del 40% en los pacientes dentro del siguiente año posterior al diagnóstico¹⁷⁻¹⁹. En Suiza, la mortalidad fue tres veces mayor a lo esperado para la población general de edad avanzada, siendo la asociación con enfermedad neurológica la de mayor riesgo para este resultado²⁰.

Existen pocos datos epidemiológicos sobre el PA en Latinoamérica¹². En México, no existen reportes epidemiológicos, pero sí existen reportes de casos aislados^{25,31,32,36}. El objetivo de este estudio es identificar la frecuencia de PA en el Hospital General de la Ciudad de México Dr. Manuel Gea González y establecer su distribución por sexo y edad, y comparar los resultados con las estadísticas nacionales e internacionales.

Material y métodos

Se efectuó un estudio retrospectivo y descriptivo en el Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González en la Ciudad de México del periodo comprendido entre enero de 1979 a julio 2011, que incluyó pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de PA.

La recolección de datos se obtuvo a partir de los registros histológicos del Servicio de Dermatología y de las correspondientes historias clínicas. Se tomaron en cuenta edad, sexo, inmunofluorescencia directa y enfermedades asociadas.

Resultados

En total, se encontraron 42 pacientes con diagnóstico histopatológico de PA, de los cuales 23 (55%) eran mujeres (Fig. 1), con una relación de 1.2:1. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 66.5 años, con un rango de 18 y 105 años. El grupo etario con mayor número de casos fue el comprendido entre los 80-90 años. El 66% de los pacientes fueron mayores de 60 años (Fig. 2).

En cuanto al cuadro clínico de 31 pacientes, el 71% presentó prurito. El 96% presentó vesículas o ampollas sobre una base eritematosa (40%). La afección en piel y mucosas se presentó solo en seis pacientes (Tabla 1).

En 17 pacientes se encontró una asociación con otras enfermedades: el 47% era hipertenso; 41% padecía diabetes *mellitus* tipo 2, y el 16% tenía antecedentes de una enfermedad neurológica. En dos pacientes se documentó una afección inmune previa: vitíligo y psoriasis (Fig. 3).

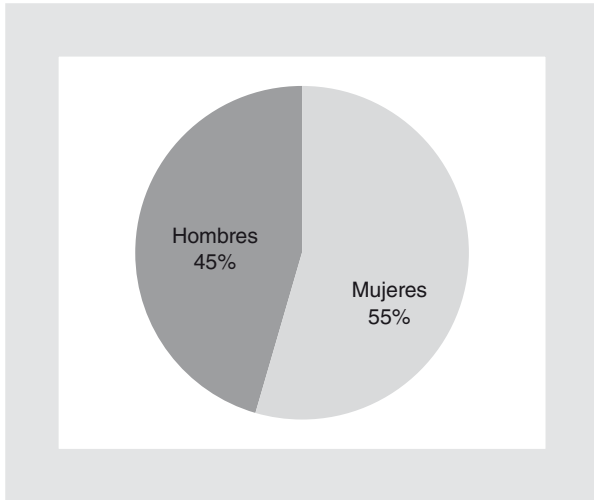


Figura 1. Porcentaje de pacientes de acuerdo a género.

Tabla 1. Características del cuadro clínico

Cuadro clínico 31 pacientes	N.º de pacientes (%)
Presencia de prurito	22 (70.9%)
Morfología de las lesiones	
Vesícula/ampolla	30 (96%)
Base: eritematosa	12 (40%)
Piel normal	18 (60%)
Roncha, placa urticaria	9 (29%)
Erosión/úlceras	17 (54%)
Sitio de afección	
Solo piel	25 (80%)
Piel y mucosas	6 (20%)

Discusión

El PA se considera la enfermedad ampollosa más común en EE.UU., Inglaterra, Escocia, Alemania, Suiza, Francia y Singapur. Esto último llama la atención por su situación geográfica^{4-7,9}. El pénfigo es la enfermedad ampollosa más común en Rumania y en la mayoría de los reportes de países orientales como Kuwait, Tailandia, Malasia^{4,8,10,11}. En nuestro hospital, dentro de la clínica de enfermedades ampollosas, el pénfigo vulgar es el más frecuente, y ocupa el 61.13%. En segundo lugar, se encuentra el PA con 22.27% de los pacientes (Tabla 2), esto sin incluir los casos de penfigoide gestacional.

Durante los últimos años, la incidencia de PA en nuestro servicio ha aumentado en forma considerable (Fig. 4). Esto coincide con otros estudios como el realizado por Langan, et al., en Inglaterra, donde se reportó un incremento estimado por año del 17%.

Durante los 11 años que se analizaron aumentó 4.8 veces la incidencia. Estos hallazgos también se han descrito en Francia y Alemania².

En este estudio, el PA fue más frecuente en mujeres, al igual que en la mayoría de los reportes, donde la relación mujer a hombre va desde 1.3:1 a 2.7:1^{11,15}. El promedio de edad es de 66.5 años. La incidencia aumenta con la edad (Fig. 2). Estos datos apoyan las estadísticas de estudios previos, donde se ha descrito que en la población mayor de 80 años la incidencia aumenta de 150-180 pacientes nuevos/millón/año. En pacientes mayores de 90 años el riesgo es 297 veces mayor que en menores de 60 años^{6,14,15}.

La enfermedad también puede afectar a jóvenes. En nuestro servicio, durante los últimos 32 años se han documentado 10 pacientes con PA, con un promedio de edad de 37 años. Bourdon-Lanoy¹⁶ encontraron 74 pacientes con PA con edad de 46 ± 11 años, en

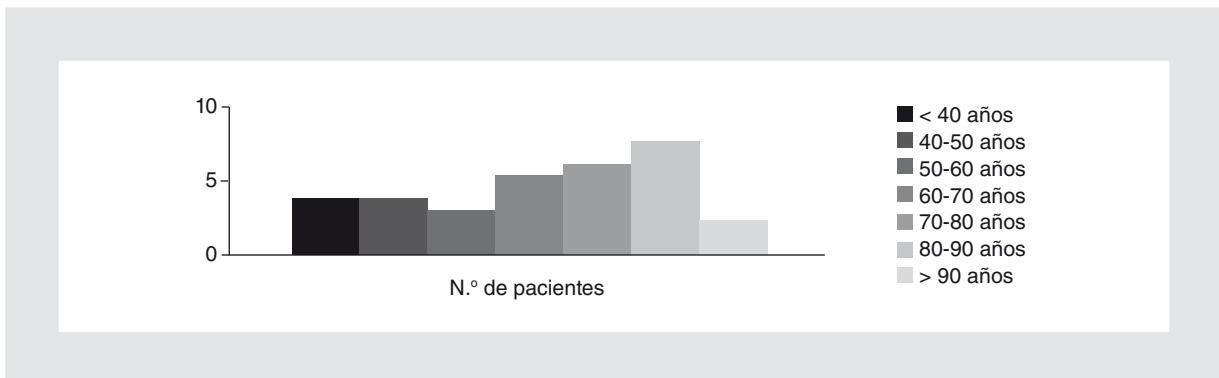


Figura 2. Edad al diagnóstico de PA (Hospital General de la Ciudad de México Dr. Manuel Gea González).

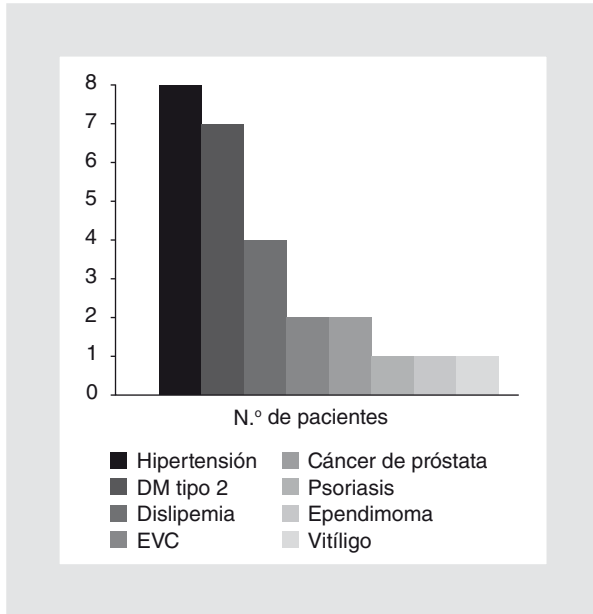


Figura 3. Asociación con otras enfermedades.

un periodo de 30 años, en quienes la enfermedad se presentó en una forma más severa y activa, probablemente, por la mayor expresión de autoanticuerpos anti-BP180, que se considera marcador de mal pronóstico. Además, en estos pacientes se documentó una mayor incidencia de dermatosis asociadas con daño a la membrana basal (dermatitis atópica, liquen plano y psoriasis), se desconoce su etiología; sin embargo, puede relacionarse por autoinmunización en contra de los componentes de los hemidesmosomas¹⁶.

En cuanto a enfermedades sistémicas asociadas, llama la atención que la prevalencia de diabetes *mellitus* tipo 2 fue mayor en nuestros pacientes (41%) en comparación con la población general mexicana mayor de 60 años (21.2%). No existe diferencia entre la prevalencia de hipertensión arterial sistémica en los pacientes con PA y la población general (47 y 50%, respectivamente). Esta asociación no se ha demostrado ser estadísticamente significativa en estudios previos¹.

Dos pacientes tenían antecedente de otras dermatosis de afección inmune (vitíligo y psoriasis). Se ha reportado la asociación de PA con varias enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, dermatomiositis, lupus eritematoso y trombocitopenia autoinmune^{25,27-29}. Probablemente, se relaciona con un aumento en la susceptibilidad genética para desarrollar enfermedades autoinmunes, y en los últimos años se ha reportado la asociación de interleucina 17 (IL-17) con estas enfermedades autoinmunes, incluyendo otras dermatosis como psoriasis, liquen

Tabla 2. Estadística de enfermedades ampollas del Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D.F.

Enfermedades	N.º de pacientes	Porcentaje
Pénfigo vulgar	118	61.13%
PA	43	22.27%
Pénfigo seborreico	12	6.20%
Pénfigo foliáceo	10	5.18%
Pénfigo vegetante	4	2.07%
Dermatitis herpetiforme	3	1.55%
Penfigoide gestacional	2	1.03%
Pénfigo paraneoplásico	1	0.50%
Epidermolísis bullosa adquirida	1	0.50%
Totales 1979-2011	195	100%

plano y vitíligo. Arakawa, et al. reportaron que en PA la inflamación está regulada por células Th17³⁰.

Por lo tanto, esta asociación con dermatosis inflamatorias no es solo por la inflamación a nivel de la unión dermoepidérmica que lleva a la formación de autoanticuerpos¹. Es también por la producción de IL-17 por las células T cooperadoras (Th17), que desempeñan un papel importante en su patogénesis³⁰.

En los últimos años, se reportó asociación del PA con alteraciones neurológicas tales como evento

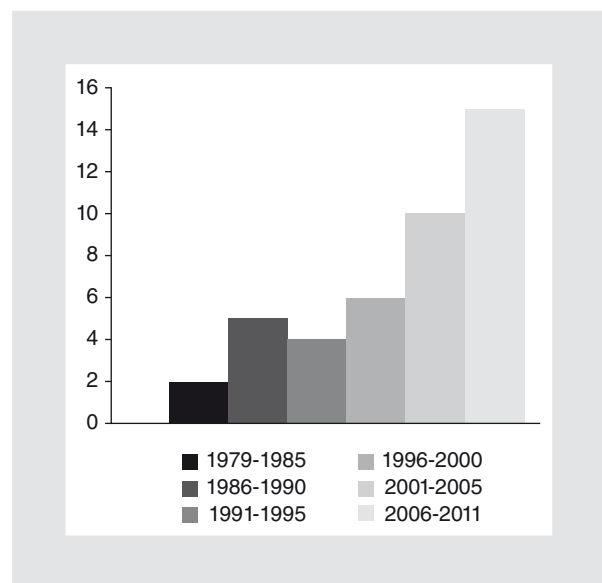


Figura 4. Incidencia en el tiempo, PA. (Hospital General de la Ciudad de México Dr. Manuel Gea González).

vascular cerebral (EVC), deterioro cognitivo mayor, enfermedades psiquiátricas, epilepsia y, especialmente, esclerosis múltiple^{23,26}; de hecho, en el 16% de nuestros pacientes existía el antecedente de enfermedad neurológica. Por lo tanto, es importante investigar estos antecedentes en los pacientes con PA antes de considerar que el trastorno neurológico se debe a la edad, hipertensión u otras comorbilidades, puesto que existe evidencia de la expresión de ambos antígenos del penfigoide (BP180 y BP230), tanto en piel y en otros órganos como el sistema nervioso central, incluyendo retina, tejido muscular, epitelial y su función como molécula de adhesión en la matriz celular^{22,24,33-35}.

Una de las limitantes importantes de este estudio fue la falta de datos serológicos que apoyaran el diagnóstico clínico patológico realizado en estos casos; y solo se realizó inmunofluorescencia directa en 15 pacientes.

Además, la muestra de pacientes de la cual se pudo obtener antecedentes personales patológicos fue pequeña, por lo que es necesario implementar un protocolo de estudio prospectivo que incluya todos estos datos para obtener datos concluyentes.

Conclusión

En los últimos años, se ha observado un incremento en las tasas de incidencia de PA; este incremento puede ser por el aumento en la esperanza de vida de la población en general, mayor conocimiento de la entidad o mejores técnicas diagnósticas. Además, algunos de estos casos puede ser por error en clasificación o un verdadero aumento en incidencia que requiere mayor investigación.

Posiblemente existen factores genéticos y ambientales que expliquen el porqué en nuestra población la enfermedad ampollosa más frecuente es el pénfigo vulgar y no el PA, como está reportado en la mayor parte de la literatura.

Bibliografía

- Schmidt E, Della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin*. 2011;29(3):427-38, viii-ix.
- Langan SM, Smeeth L. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris – Incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *Br Medical J*. 2008;337:a180.
- Baicu A, Chiriac G. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol*. 2010;49(7):768-74.
- Korman NJ. Bullous pemphigoid: the latest in diagnosis, prognosis, and therapy. *Arch Dermatol*. 1998;134:1137-41.
- Gudi VS, White MI, Cruickshank N, et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-East Scotland. *Br J Dermatol*. 2005;153:424-7.
- Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7:434-40.

- Bernard P, Vaillant L, Labeille B. Incidence and distribution of sub-epidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. *Bullous Diseases French Study Group. Arch Dermatol*. 1995;131(1):48-52.
- Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Alsaleh QA. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol*. 2004;43(12):876-81.
- Wong SN, Chua SH. Bullous pemphigoid seen at the National Skin Centre: a 2-year retrospective review. *Ann Acad Med Singapore*. 2002;31:170-4.
- Adam BA. Bullous diseases in Malaysia: epidemiology and natural history. *Int J Dermatol*. 1992;31:42-5.
- Kulthanan K, Chularojanamontri L. Prevalence and clinical features of Thai patients with bullous pemphigoid. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011;29(1):66-72.
- Clinica de enfermedades ampollas. Centro dermatológico Pascua. <http://www.facmed.unam.mx/pascua/consult4.htm>.
- Parker SR, MacKelfresh J. Autoimmune blistering diseases in the elderly. *Dermatol Clin*. 2011;29(1):69-79.
- Jung M, Kippes W, Messer G. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: a population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(2 Pt 1):266-8.
- Marazza G, Pham HC, Scharer L, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol*. 2009;161:861-8.
- Bourdon-Lanoy E, Roujeau JC. Bullous pemphigoid in young patients: a retrospective study of 74 cases. *Ann Dermatol Venerol*. 2005;132(2):115-22.
- Swerlick RA, Korman NJ. Bullous pemphigoid: what is the prognosis? *J Invest Dermatol*. 2004;122.
- Rzany B, Partscht K. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol*. 2002;138(7):903-8.
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*. 2002;346(5):321-7.
- Cortés B, Marazza G, Naldi L. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. *Br J Dermatol*. 2011.
- Parker SR, Dyson S. Mortality of bullous pemphigoid: an evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(4):582-8.
- Jedlickova H, Hlubinka M. Bullous pemphigoid and internal diseases – A case-control study. *Eur J Dermatol*. 2010;20(1):96-101. Epub 2009 Oct 2.
- Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol*. 2011;131(3):631-6.
- Chen J, Li L, Chen J, et al. Sera of elderly bullous pemphigoid patients with associated neurological diseases recognize bullous pemphigoid antigens in the human brain. *Gerontology*. 2011;57(3):211-6.
- Tirado-Sánchez A, Montes-de-Oca G. Coexistence of bullous pemphigoid, vitiligo, and thyroid disease: a multiple autoimmune syndrome? *Dermatol Online J*. 2005;11(2):20.
- Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol*. 2011;131:637-43.
- Marcet B, Sibaud V, Geniaux M, Taieb A. Bullous pemphigoid, primary biliary cirrhosis and vitiligo: a multiple autoimmune syndrome? *Ann Med Intern*. 2002;153(5):349-50.
- Pasic A, Ljubojevic S, Lipozencic J, Marinovic B, Loncaric D. Coexistence of psoriasis vulgaris, bullous pemphigoid and vitiligo: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2002;16(4):426-7.
- Deguchi M, Tsunoda T, Tagami H. Resolution of bullous pemphigoid and improvement of vitiligo after successful treatment of squamous cell carcinoma of the skin. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24(1):14-5.
- Arakawa M, Dainichi T, Ishii N, et al. Lesional Th17 cells and regulatory T cells in bullous pemphigoid. *Exp Dermatol*. 2011;20:1022-4.
- Tirado-Sánchez A, Díaz-Molina V, Ponce-Olivera RM. Efficacy and safety of azathioprine and dapsone as an adjuvant in the treatment of bullous pemphigoid. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(3):152-5. doi: 10.1016/j.aller.2010.12.009. Epub 2011 Apr 14.
- Castellano Suárez JL. Gingival disorders of immune origin. *Med Oral*. 2002;7(4):271-83.
- Van den Bergh F, Eliason SL, Giudice GJ. Type XVII collagen (BP180) can function as a cell-matrix adhesion molecule via binding to laminin 332. *Matrix Biol*. 2011;30(2):100-8.
- Steiner-Champlaud MF, Schneider Y, Favre B, et al. BPAG1 isoform-b: complex distribution pattern in striated and heart muscle and association with plectin and alpha-actinin. *Exp Cell Res*. 2010;316(3):297-313.
- Claudepierre T, Manglapus MK, Marengi N, et al. Collagen XVII and BPAG1 expression in the retina: evidence for an anchoring complex in the central nervous system. *J Comp Neurol*. 2005;487(2):190-203.
- Vega González MT, Peña Ortiz J, Ramos Garibay A, Llergo Valdez R. Penfigoide ampolloso asociado con carcinoma epidermoide de pene. Comunicación de un caso y revisión bibliográfica. *Dermatología Rev Mex*. 2009;53:100-5.

Humanismo y medicina

Ruy Pérez Tamayo*

Profesor emérito de la UNAM y jefe del Departamento de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina en el Hospital General de México. Miembro del Colegio Nacional y de la Academia Mexicana de la Lengua

Con frecuencia, se dice que el médico debe ser un «humanista», y no ahora, sino de tiempo atrás, por lo menos desde mis años de estudiante, hace ya más de medio siglo. De hecho, existen varios libros sobre algunos distinguidos maestros de nuestra Facultad de Medicina que desde el título los caracterizan como «humanistas», lo que se considera no solo como admirable sino también como ejemplar, y, por lo tanto, deseable para todos los profesionales de la medicina. Nadie puede estar en contra, aunque no se tenga una idea muy clara de lo que se quiere decir. Eso no importa, porque de muy pocas cosas tenemos ideas realmente claras y precisas. Pero, ante una opinión tan antigua y tan generalizada, ¿será posible que haya todavía algunos colegas médicos que no sean «humanistas»? Si es así, ¿se debe simplemente a ignorancia, o se trata de médicos perversos que, pudiendo escoger entre el «humanismo» y su ausencia, se inclinan por esta segunda opción? Y también cabe preguntarse si existe alguna relación entre el «humanismo» mencionado y la frecuentemente señalada «deshumanización» del médico.

Personalmente, creo que este planteamiento sobre el humanismo y la medicina no es correcto. En mi opinión, se trata de la confusión de dos áreas del conocimiento que deben mantenerse independientes, porque corresponden a dos esferas o planos conceptuales distintos, que son el humanismo (o lo que quiera decirse por este término) y la medicina propiamente dicha, es decir, definida en función de sus objetivos. Yo voy a referirme por orden a los tres puntos siguientes: 1) el significado de humanismo; 2) la medicina y sus objetivos, y 3) la interacción entre esos dos términos.

¿Qué es el humanismo?

Cuando usamos el término en relación con la medicina, exactamente, ¿qué queremos decir? El *Diccionario de la Real Academia* define el término «humanismo» como: 1. Cultivo o conocimiento de las letras humanas. 2. Movimiento renacentista que propugna el retorno a la cultura grecolatina como medio de restaurar los valores humanos. 3. Doctrina o actitud vital basada en una concepción integradora de los valores humanos.

Desde luego, creo que esto no es lo que tenemos en mente cuando hablamos del humanismo en la medicina, sino más bien lo que significa el término «humanitario», que en el mismo *Diccionario* se define como: 1. Que mira o se refiere al bien del género humano. 2. Benigno, caritativo, benéfico. 3. Que tiene como finalidad aliviar los efectos que causan la guerra u otras calamidades en las personas que las padecen.

En otras palabras, no se trata de que los médicos, para cumplir de manera adecuada con sus funciones profesionales, deban ser expertos en literatura clásica y contemporánea, o cultivar el griego y el latín, o recitar a Petrarca y citar de memoria algunos cantos de la *Divina Comedia*, sino más bien que practiquen el bien, que sean benignos y caritativos, o que en vez de humanistas sean humanitarios.

Pero este último no era el punto de vista de uno de los médicos mexicanos más famosos y más justamente admirados en el siglo pasado, quien además insistió en forma reiterada sobre el tema, de modo que no hay duda sobre su postura y sobre sus ideas: me refiero al Maestro Ignacio Chávez. En ocasión del III Congreso Mundial de Cardiología, celebrado en Bruselas en septiembre de 1958, el Maestro Ignacio Chávez pronunció un memorable discurso titulado: «Grandeza y miseria de la especialización médica. Aspiración a un nuevo humanismo». En este texto, todavía hoy admirable por

Correspondencia:

*Ruy Pérez Tamayo
Unidad de Medicina Experimental
Hospital General de México
Dr. Balmis, 148
Col. Doctores, C.P. 06726, México, D.F.
E-mail: pereztr@liceaga.facmed.unam.mx

*Conferencia «Dr. Ignacio Chávez», dictada durante la ceremonia de apertura del CL año académico de la Academia Nacional de Medicina.

su fluidez y elocuencia, el Maestro Ignacio Chávez hace un rápido bosquejo de los progresos de la medicina científica y de la especialización, y después dice: «... no hay peor forma de mutilación espiritual de un médico que la falta de cultura humanística. Quien carezca de ella podrá ser un gran técnico en su oficio, podrá ser un sabio en su ciencia, pero en lo demás no pasará de un bárbaro, ayuno de lo que da la comprensión humana y de lo que fija los valores del mundo moral». ¿Y en qué consiste esa cultura humanística? El Maestro Ignacio Chávez la describe, en distintos párrafos, como sigue: «... la raíz del humanismo actual debe ser el conocimiento de las lenguas vivas. A través de ellas podremos asomarnos al pensamiento de razas y países que no son los nuestros y beber la información de las fuentes mismas... Siendo una aspiración eterna, la cultura no es una cosa universal y estática, sino que cambia y se modela según el tiempo y el lugar. De aquí que el conocimiento de la historia sea un requisito esencial del humanismo contemporáneo, historia amplia, de los pueblos, de la civilización y de los pensamientos del hombre. A nosotros, médicos, nos interesa además, y en forma decisiva, la historia de nuestra rama, que nos muestra la evolución de las doctrinas médicas... Y cuando ya se tenga todo eso, el conocimiento de las lenguas y de la historia en su mayor anchura; cuando ya se conozca la realidad social y se tenga interés por la hora en que se vive, el humanismo de nuestro tiempo quedaría triste y mate, si el hombre no puliera su espíritu con las lecturas selectas, con la frecuentación de los clásicos modernos, con el amor de la belleza –palabra, música o plástica– y con la reflexión sobre los temas eternos de la conducta –el deber, el amor, el bien–, formas todas de sublimar el alma frente a la dura realidad de vivir. La marcha por esos caminos ásperos de la perfección nos lleva a un punto, el mismo a donde llegaron los humanistas clásicos, el de saber que la preocupación máxima del hombre debe ser el hombre mismo, para estudiarlo y comprenderlo, con todo lo que eso implica de interés por su vida y de respeto por su esfuerzo creador».

Está bien claro que, para el Maestro Ignacio Chávez, el término «humanismo» no quería decir exactamente lo que señala el *Diccionario de la Lengua Española*, sino más bien otra cosa, que en el título de su discurso llamó un «nuevo humanismo», es decir, una cultura basada en el conocimiento de lenguas, pero no clásicas, sino vivas; de historia, pero no de otros tiempos, sino contemporánea; de literatura, pero no de autores antiguos, sino de los de nuestros tiempos; y de las

artes, pero no las consagradas por la tradición, sino las que corresponden a nuestra vivencia cotidiana. Es de este «nuevo humanismo» de donde el Maestro Ignacio Chávez pensaba que el médico pasaría automáticamente al «humanitarismo» en su profesión.

A este respecto, nos dice: «El espíritu humanista imbuido en el científico le impide poner en la ciencia una fe mítica, creyéndola de valor absoluto, y le ayuda a comprender, humildemente, la relatividad de ella y a admitir que la ciencia no cubrirá nunca el campo entero de la medicina; que por grandes, por desmesurados que sean sus avances, quedará siempre un campo muy ancho para el empirismo del conocimiento, para la “casta observación” de nuestros antepasados». La postura del Maestro Ignacio Chávez era: en medicina, el «nuevo humanismo» aleja al médico del cientismo y lo conduce al humanitarismo.

No tengo nada en contra de estos admirables conceptos, excepto que no son exclusivos de la medicina. Que de la cultura general se derive un comportamiento más humano con nuestros congéneres es igualmente aplicable a médicos, a arquitectos, a filósofos, a matemáticos, a políticos, a futbolistas y hasta a policías. Los argumentos del Maestro Ignacio Chávez me convencen de que un médico culto es un mejor médico, pero no porque sea médico, sino porque es un mejor hombre, y porque esa circunstancia no solo le permite, sino que lo que obliga, a un mejor trato con otros hombres, en el tejido social en el que existe.

La medicina y sus objetivos

En el binomio humanismo-medicina, toca ahora definir el significado del término «medicina». Creo que hay muchas definiciones de nuestra profesión, unas buenas y otras no tanto, pero para los usos de esta plática voy a permitirme ofrecer una basada en sus objetivos. Como yo la concibo, la medicina solo tiene las siguientes tres funciones:

- Preservar la salud.
- Curar, o aliviar, cuando no se puede curar, y siempre apoyar y acompañar al paciente.
- Evitar las muertes prematuras e innecesarias.

Cuando alguien pregunta: ¿para qué sirve la medicina?, podríamos contestarle con la siguiente frase: «Para que hombres y mujeres vivan jóvenes y sanos toda su vida, y finalmente mueran sin sufrimientos y con dignidad, lo más tarde que sea posible».

Hasta donde yo sé, para eso sirve la medicina, y no sirve para nada más.

Para cumplir con estos objetivos, la medicina científica contemporánea cuenta con un caudal de conocimientos y un arsenal científico y tecnológico que nunca antes había ni poseído, ni soñado en poseer. Pero, a pesar de todo el progreso y de todas las diferentes transformaciones de la medicina a lo largo de su historia, la científica, la tecnológica, la social y la económica, su esencia misma no ha cambiado y, por lo tanto, sus funciones siguen siendo las mismas.

La medicina, probablemente, se inició antes de que apareciera el *Homo sapiens* en la faz de la Tierra, cuando uno de sus homínidos predecesores se sintió enfermo, se acercó a otro homínido, le pidió ayuda, y este aceptó dársela. Así se estableció la relación que desde entonces constituye el núcleo central de la medicina, la que permite la búsqueda y el cumplimiento de sus objetivos, la que determina la especificidad de la profesión, en vista de que no ocurre en ninguna otra forma de interacción humana: la relación médico-paciente.

La complejidad de la práctica médica actual, incluyendo el desarrollo de especialidades que alejan al médico del contacto directo con los pacientes individuales, como la salud pública y la epidemiología, la investigación biomédica básica, la patología o la administración de hospitales, ha tendido a diluir el valor central para la medicina de la relación que se establece cuando el paciente se encuentra con su médico. Sin embargo, debe tenerse presente que, en última instancia, todas las encuestas epidemiológicas, los microscopios electrónicos y las asociaciones de hospitales sirven, en última instancia, para que el médico pueda establecer una mejor relación con su paciente, desempeñando mejor su función y cumpliendo con los objetivos de la medicina. Aquí la escala de valores se mide en el grado en que la relación médico-paciente contribuye a cumplir con las funciones de la medicina, y no hay duda de que una relación médico-paciente óptima es la que mejor permite alcanzar los objetivos de la profesión médica.

De la combinación de los objetivos de la medicina con la relación médico-paciente puede derivarse un código de ética médica estrictamente profesional, es decir, sin la participación de elementos ideológicos, políticos o confesionales.

Estas influencias extramédicas invaden, y con frecuencia hasta reemplazan, a los argumentos médicos en la gran mayoría de los códigos de ética médica conocidos, desde el Juramento de Hipócrates hasta el último promulgado por la Asociación Médica Mundial. Esto no es de extrañar, porque los médicos son seres

humanos y sus acciones están determinadas, no solo por la ética médica, sino también por la ética general o normativa, y en muchos de ellos también por la ética trascendental, de acuerdo con sus diferentes creencias religiosas.

Pero debemos distinguir entre la ética médica y la ética del médico, porque son dos cosas bien diferentes, y de su confusión pueden resultar situaciones desde equívocas hasta trágicas. El siguiente ejemplo servirá para aclarar la diferencia mencionada: muchos códigos de ética médica antiguos y contemporáneos condenan como faltas de ética médica el cobro excesivo por consulta o por cirugías, por servicios no proporcionados, y la antigua práctica de compartir honorarios con laboratorios o con consultantes cuyos estudios y opiniones son innecesarios, pero que se realizan por razones de lucro. No hay duda de que estas son faltas de ética, pero ¿son faltas de ética médica? El delito cometido se llama robo, y se considera falta de honradez, sin calificativo profesional, porque igual ocurre con licenciados, ingenieros, contadores, políticos y ladrones profesionales. La ética médica tiene que ver con la medicina, mientras que la ética del médico tiene que ver con el ser humano que la practica, no porque sea médico sino porque es un ser humano.

El código ético médico basado en las funciones de la medicina tendrá que girar alrededor de una relación médico-paciente óptima, porque es con la que mejor pueden cumplirse los objetivos de la profesión. Por lo tanto, debe contar, cuando menos, con las cuatro recomendaciones o reglas siguientes:

- Estudio continuo. El médico está obligado éticamente a mantenerse al día en los conocimientos de su especialidad, para poder ofrecerle a su paciente el mejor cuidado posible. Esto se logra cuando el médico sigue siendo un estudiante de su profesión a lo largo de toda su vida. No hacerlo interfiere con el establecimiento de una relación médico-paciente óptima, lo que a su vez disminuye las probabilidades de cumplir con los objetivos de la medicina. El médico que deja de estudiar no solo se convierte en un mal médico y en un médico malo, sino que además es un médico inmoral.
- Docencia e información. La palabra «doctor» proviene de la voz latina *docere*, que significa «enseñar». El hecho de que los términos «médico» y «doctor» se usen como sinónimos, no solo en el idioma castellano sino en muchas otras lenguas, revela que la relación entre la medicina y la

docencia es tan antigua como íntima. En efecto, desde antes de los tiempos de Hipócrates, el médico instrúa a su paciente y a sus familiares y amigos sobre su enfermedad, sobre su tratamiento y sobre su pronóstico. Además, en ausencia de escuelas de medicina, el médico también funcionaba como maestro de sus discípulos y ayudantes, que se acercaban a él para aprender su arte, viéndolo actuar y escuchando sus lecciones: los 25 siglos que nos separan del Padre de la Medicina no han cambiado esta función fundamental del médico, la de instruir con sus conocimientos y su experiencia a sus pacientes, a sus familiares y amigos, así como a sus colegas y colaboradores, a sus alumnos, y a todos los que se beneficien con ello. El médico que no enseña, que no explica una y otra vez, tantas como sea necesario, lo que ha aprendido estudiando y atendiendo a sus enfermos, comete una grave falta de ética médica, es un médico inmoral.

- Investigación. El médico tiene la obligación moral de contribuir (o por lo menos de intentar hacerlo) al universo de información que nos sirve a todos los miembros de la profesión para ofrecer el mejor servicio posible al paciente. No se trata de abandonar la clínica o la sala de cirugía por el laboratorio o el microscopio electrónico, sino de cultivar el espíritu científico en la práctica de la medicina, que, por otro lado, es lo que distingue al médico del curandero o del charlatán. La ciencia se distingue de otras actividades humanas, como la política o la administración de empresas, en que aprende de sus errores, para lo que necesita reconocerlos, examinarlos e intentar explicarlos. El análisis sistemático de la actividad clínica cotidiana sugiere una rica variedad de preguntas cuya respuesta desconocemos; la ética médica demanda que intentemos resolverlas, para mejorar la calidad de la atención que ofrecemos a nuestros enfermos y el contenido de las enseñanzas que impartimos a todos los que se beneficien de ellas. No investigar (o por lo menos no intentarlo) es una grave falta de ética médica.
- Manejo integral. El médico debe distinguir entre la enfermedad y el padecimiento de sus pacientes. La enfermedad es la causa de su malestar, pero lo que lo trae a consulta es su padecimiento. Este último está formado por los síntomas y signos del proceso patológico, más la angustia del sujeto, su preocupación por su futuro inmediato y a largo plazo, sus problemas económicos, el

miedo al dolor y a que lo tengan que operar, el destino de su familia, y sobre todo el terror a la muerte. Todo esto es lo que el paciente padece, y es de lo que el médico tiene el deber y la obligación de aliviarlo. Para manejar su enfermedad el médico cuenta hoy con una cantidad inmensa de conocimientos, una tecnología espléndida y una gran riqueza de medidas terapéuticas, lo que ha aumentado su eficiencia en forma que hace medio siglo no podíamos ni soñar. Pero, para aliviar el padecimiento del enfermo, el médico de hoy cuenta con los mismos elementos con que contaba Hipócrates, que son la actitud interesada y afectuosa, el trato amable y respetuoso, la atención solícita y cuidadosa, la palabra suave y confortadora, que promueve y fortalece la esperanza y que alivia la incertidumbre y la angustia, sin paternalismo arrogante y siempre con respeto a la dignidad y a la autonomía del ser humano que deposita su confianza en él. El médico que no atiende en forma integral al paciente y solo lo ve como un «caso» más de cierta enfermedad, no solo es un mal médico y un médico malo, sino que es un médico inmoral.

El humanismo y la ética médica

¿Qué relación tiene el humanismo con la ética médica? ¿Tenía razón el Maestro Ignacio Chávez, cuando hace más de 50 años nos decía que el humanismo (entendido como conocimiento de idiomas, de historia y de las artes) debía cultivarse porque conducía al humanitarismo en la práctica de la medicina? ¿Es la escasez o ausencia de este tipo de humanismo en muchos de los médicos contemporáneos, tan ocupados salvando vidas que no tienen tiempo de aprender alemán o italiano, estudiar historia en los libros de M. León Portilla, viajar a Salzburgo a escuchar a D. Fisher-Diskau cantar canciones de Mahler, o leer los textos filosóficos de L. Villoro, responsable de la frecuentemente señalada «deshumanización» del médico actual? O, como también se dice, ¿es la tecnología moderna la que ha alejado al médico de su paciente y lo ha «deshumanizado»? Aunque estas opiniones tienen el peso de su reiteración cotidiana, y «cuando el río suena agua lleva», ninguna me convence del todo. Yo no creo que el humanismo (entendido como el Maestro Ignacio Chávez) sea el único o principal camino hacia el humanitarismo en la práctica médica, como tampoco creo que la tecnología sea culpable de la «deshumanización» de los médicos contemporáneos.

En mi experiencia, la gran mayoría de los médicos que conozco (y a mi edad he conocido y conozco a muchos) no me impresionan como una multitud de desalmados, que tratan a sus pacientes con frialdad y desinterés. Seguramente, existen algunos colegas que cumplen con la descripción de «deshumanizados», pero no se trata de médicos que alguna vez fueron humanitarios y lo perdieron, sino sujetos que ya eran deshumanizados y que estudiaron medicina. También hay abogados, agentes de la Procuraduría y diputados «deshumanizados», que no lo son por razones profesionales sino más bien genéticas.

Creo que en nuestro tiempo no es el médico el deshumanizado, sino el sistema en el cual se encuentran atrapados tanto él como sus pacientes; ambos son víctimas de la burocratización excesiva de los servicios de salud, que a su vez ha sido consecuencia de su socialización.

No tengo absolutamente nada en contra de la medicina socializada; de hecho, me parece no solo la más justa sino también la única forma de poder ofrecer servicios de salud a toda la población. Pero sí estoy

en contra de la manipulación política de la medicina socializada, que la convierte en una gesticulación demagógica, en la que lo que importan ya no son los seres humanos, sino los números, en la que los administradores manejan estadísticas en vez de pacientes individuales. Cuando la oferta de atención médica tiene una capacidad real 10 o 100 veces menor que la ejercida (y además muy publicitada por razones demagógicas), el resultado es la catástrofe que todos conocemos, es la verdadera «deshumanización» de la medicina.

El trato humanitario de los pacientes forma parte de la ética médica. Los médicos lo sabemos desde hace mucho tiempo, desde antes de Hipócrates, en la medida en que cumplimos con los principios éticos de nuestra profesión; lo llevamos a cabo, entre otras razones, porque en algunos casos no tenemos nada mejor que ofrecer. De manera que el humanismo no es nada nuevo en la medicina, forma parte muy íntima de la ética del arte de curar. Lo que es nuevo (y ya no tanto) es que apenas ahora nos estemos dando cuenta de ello.

El signo de «manos de mecánico». Su significado clínico

Raúl Carrillo Esper^{1*}, Dulce María Carrillo Córdova² y Carlos Alberto Carrillo Córdova²

¹Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía, UTI de la Fundación Clínica Médica Sur; ²Facultad de Medicina, UNAM

Resumen

El síndrome antisintetasa (SAS) se caracteriza por enfermedad pulmonar intersticial, miositis, artritis, fenómeno de Raynaud, fiebre y «manos de mecánico». Se asocia con la presencia de anticuerpos dirigidos en contra del complejo aminoacil-tARN-sintetasa, en particular anticuerpos anti-Jo.

PALABRAS CLAVE: Manos de mecánico. Síndrome antisintetasa. Anticuerpos anti-Jo.

Abstract

The antisynthetase syndrome (ASS) is characterized by interstitial lung disease, myositis, arthritis, Raynaud phenomenon, fever and "mechanic's hands". It is associated with antibodies against aminoacyl-tRNA-synthetases (anti-ARS). The most common anti-ARS antibody is anti-Jo.

KEY WORDS: Mechanic's hands. Antisynthetase syndrome. Anti-Jo antibodies.

Caso clínico

Enfermo de 56 años con cuadro clínico caracterizado por disnea progresiva, tos, debilidad, mialgia y artralgiás en articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. A la exploración, con estertores crepitantes bibasales y dolor a la palpación de los músculos, en especial proximales. En ambas manos y de manera simétrica, con piel hiperquetarósica, fisurada y descamativa, en especial en el borde radial del pulgar e índice y en la región periungueal, características de las «manos de mecánico» (Fig. 1). De los exámenes de laboratorio, con elevación de la mioglobina y creatinina fosfoquinasa y anticuerpos anti-Jo positivos. En la placa de tórax, con infiltrado intersticial de predominio basal que se corroboró en tomografía computarizada de tórax. Con lo anterior se hizo el diagnóstico de SAS y se inició tratamiento con esteroides.

Correspondencia:

*Raúl Carrillo Esper
Servicio de Terapia Intensiva
Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra, 150
Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan, C.P. 14050, México, D.F.
E-mail: revistacma95@yahoo.com.mx

Discusión

El SAS fue descrito como una entidad clínica específica, en 1990, por Marguerie¹. Se caracteriza por la presencia de enfermedad pulmonar intersticial, miositis, fenómeno de Raynaud, fiebre, artritis y anticuerpos antisintetasa positivos y por un signo clínico muy interesante y específico de esta enfermedad al que se denomina «manos de mecánico».

La incidencia del SAS es de 6-10 casos/millón de habitantes. Se presenta con más frecuencia en la sexta década de la vida y predomina en mujeres (relación 2:1)². Los criterios diagnósticos para el SAS consisten en la presencia de un anticuerpo anti-ARS con dos criterios mayores o uno mayor y dos menores³:

- Criterios mayores:
 - Enfermedad pulmonar intersticial sin otra etiología que la explique.
 - Polimiositis o dermatomiositis, según los criterios de Bohan y Peter.
- Criterios menores:
 - Artritis.
 - Fenómeno de Raynaud.
 - Manos de mecánico.

Fecha de recepción: 08-03-2013

Fecha de aceptación: 21-03-2013



Figura 1. Lesiones hiperqueratósicas y fisuradas en borde radial del pulgar e índice y palma de la mano que son características del signo de «manos de mecánico». Nótese el involucro periungueal.

Desde el punto de vista inmunopatológico, se asocia a una serie de anticuerpos dirigidos en contra de enzimas citoplásmicas que catalizan la formación del complejo aminoacil-tARN-sintetasa. El anticuerpo anti-Jo (antihistidil) fue el primero en describirse y es el más conocido asociado a esta enfermedad, predominando en mujeres (relación 2:1)², sin embargo, a la fecha se han descrito otros anticuerpos anti-ARS, de los que destacan anti-PL7 (antitreonil), anti-PL12 (antialanil), anti-OJ (antiisoleucil), anti-EJ (antiglicil), anti-KS (anti-asparaginil), anti-ZO (antifenilalanil) y antitirosil³.

El signo clínico denominado «manos de mecánico», aunque considerado como criterio menor para el diagnóstico del SAS, es característico de esta enfermedad. Fue descrito por Stahl⁴, y se presenta hasta en el 70% de los casos. Se caracteriza por la presencia de lesiones no pruriginosas caracterizadas por hiperqueratosis, fisuración, descamación e hiperpigmentación de la piel

de las manos, en especial en el borde radial de los dedos, y en ocasiones en la región palmar. Semejan a las manos de los mecánicos, quienes presentan una dermatitis irritativa por las características propias de su trabajo, donde están expuestos a diferentes químicos. Histológicamente, se caracterizan por una epidermis hiperqueratósica, con focos de paraqueratosis y acantosis irregular, con zonas de degeneración vacuolar, cuerpos coloides y focos de exocitosis de linfocitos hacia la epidermis. En la dermis con infiltrado linfocitario denso⁵⁻⁷.

La primera línea de tratamiento del SAS son los esteroides; en caso de no respuesta se pueden agregar otros inmunosupresores, en especial ciclofosfamida, aunque también se ha descrito el uso de rituximab, azatioprina, metotrexato, tacrolimus y mofetil micofenolato⁸.

Conclusión

El signo de «manos de mecánico» debe buscarse intencionadamente en todos aquellos enfermos en los que se sospeche el SAS.

Bibliografía

1. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med.* 1990;77:1019-38.
2. Mielnik P, Wiesik-Szewczyk E, Olesinska M, Chwalinska-Sadowska H, Zabek J. Clinical features and prognosis of patients with idiopathic inflammatory myopathies and anti-Jo antibodies. *Autoimmunity.* 2006;39:243-7.
3. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol.* 2011;37:100-9.
4. Stahl NI, Klippel JH, Decker JL. A cutaneous lesion associated with myositis. *Ann Intern Med.* 1979;91:577-9.
5. Shibuya H, Arakawa S, Kai Y. Three cases of "mechanic's hands" associated with interstitial pneumonia: possible involvement with foot lesions. *J Dermatol.* 2003;30:892-7.
6. Mitra D, Lovell CL, Macleod TI, Tan RS, Maddison PJ. Clinical and histological features of mechanic's hands in a patient with antibodies to Jo-1. A case report. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:146-8.
7. Blanco S, Rodríguez E, Galache C, Álvarez-Cuesta C, Nosti D. «Manos de mecánico» como signo cutáneo característico del síndrome antisintetasa. *Acta Dermosifiliogr.* 2005;96:241-4.
8. Katzap E, Barilla-LaBarca ML, Marder G. Antisynthetase syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:175-81.

Reflexiones constitucionales sobre el Consejo de Salubridad General

José Ramón Cossío Díaz*, Lorena Goslinga Remírez, Raúl Manuel Mejía Garza y Rodrigo Montes de Oca Arboleya

Suprema Corte de Justicia de la Nación, México, D.F.

Resumen

El Consejo de Salubridad General (CoSG) fue creado con el objetivo de que el Estado mexicano contara con un órgano ejecutivo capaz de prevenir y reaccionar de manera rápida y eficaz ante los distintos problemas que se pudieran suscitar en materia de salud. Los autores analizan las características que se le asignaron originalmente y, a partir de ellas, realizan una propuesta de interpretación constitucional argumentando que las facultades conferidas al CoSG en la fracción XVI del artículo 73 constitucional son de carácter enunciativo y no limitativo.

PALABRAS CLAVE: Consejo de Salubridad General. Políticas públicas en materia de salud. Autoridades sanitarias.

Abstract

The Mexican General Health Council (CoSG) was created in order for the Mexican government to count on an executive organ, capable of efficiently preventing and combating health problems among the Mexican population. The authors analyze the original constitutional design and suggest the following interpretation: the tasks assigned to the Council, by article 73, fraction XVI of the Mexican Constitution, are expository, not restrictive.

KEY WORDS: Mexican General Health Council. Health public policy. Health authorities.

Introducción

El CoSG fue creado por la necesidad de que el Estado mexicano tuviera un órgano ejecutivo capaz de prevenir y reaccionar de manera rápida y eficaz ante los distintos problemas que se pudieran suscitar en materia de salud en el país.

El presente estudio tiene como objetivo brindar una propuesta de interpretación constitucional que sirva como fundamento jurídico para que el CoSG pueda emitir, sin la intervención de ninguna autoridad administrativa, disposiciones generales de carácter obligatorio para todo el territorio que, a su vez, se traduzcan en políticas públicas en materia de salud a implementarse por las diferentes autoridades sanitarias de nuestro país¹.

Para ello, se analizarán cuatro aspectos íntimamente concatenados. En primer lugar, se abordará el carácter de órgano constitucional y autoridad sanitaria que tiene el CoSG; una vez desarrollado lo anterior, se pasará al análisis del por qué el Constituyente determinó que el CoSG debería contar con autonomía presupuestaria. En un tercer apartado se explicarán las facultades del CoSG para expedir disposiciones de carácter obligatorio en todo el país sin intervención de autoridades administrativas. Finalmente, se expondrán los argumentos necesarios para comprobar que las facultades constitucionalmente conferidas al CoSG

Los autores agradecen a Laura Estela Torres Morán y a David Jesús Sánchez Mejía por su colaboración en la preparación de este documento.

*José Ramón Cossío Díaz es ministro de la Suprema Corte de Justicia de la Nación y profesor de Derecho Constitucional en el ITAM. Lorena Goslinga Remírez, Raúl Manuel Mejía Garza y Rodrigo Montes de Oca Arboleya son secretarios de estudio y cuenta en la ponencia del ministro Cossío.

Fecha de recepción: 16-05-2013

Fecha de aceptación: 06-06-2013

Correspondencia:

*José Ramón Cossío Díaz

Suprema Corte de Justicia de la Nación

Pino Suárez, 2

Col. Centro, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06065, México, D.F.

E-mail: gacetasaludyderecho@gmail.com

en la fracción XVI del artículo 73 constitucional son de carácter enunciativo y no limitativo.

Interpretación constitucional sugerida

El Consejo de Salubridad General como órgano constitucional y autoridad sanitaria

La iniciativa presentada por el diputado J.M. Rodríguez ante el Constituyente de 1917 tuvo la finalidad de atender un problema de salud pública consistente en la falta de higiene que afectaba a toda la República. Dicha propuesta consistió en la incorporación de cuatro bases a la fracción XVI del artículo 73 constitucional, por las cuales se creó el CoSG como un órgano con el carácter de autoridad sanitaria.

En las referidas bases, el Congreso Constituyente otorgó una denominación distinta a los órganos que se encargarían de la salud pública federal –CoSG y Departamento de Salubridad–, tal como se desprende de una lectura ordenada de las mismas². La referida nomenclatura originó una dualidad de funciones entre ambos órganos que, con el correr de los años, fueron delineando sus respectivas atribuciones³.

Esta dualidad consiste en lo siguiente: el CoSG, al ser un órgano constitucional que depende directamente del presidente de la República, tiene la facultad jurídica de emitir disposiciones y normas de observancia general en materia de salubridad. De todo este conjunto potencial de medidas, aquéllas que tomen respecto de campañas contra el alcoholismo y venta de sustancias que envenenen al individuo o degeneren la especie humana⁴, deberán ser revisadas por el Congreso de la Unión en los casos que le competan⁵.

Por su parte, el antes denominado Departamento de Salubridad, hoy Secretaría de Salud, tiene la obligación de dictar medidas preventivas indispensables en caso de epidemias de carácter grave o peligro de invasión de enfermedades exóticas, a reserva de que después sean sancionadas por el presidente de la República.

Lo anterior nos muestra las diferentes funciones que se le confirieron a cada órgano, pues, por un lado, se faculta al CoSG a emitir medidas de prevención y combate de fenómenos que afecten a la salud pública y, por el otro, se faculta a la Secretaría de Salud para dictar medidas preventivas en caso de urgencia.

Bajo este tenor, es importante retomar las consideraciones que manifestó el Constituyente sobre las funciones y autonomía decisoria que tendría el CoSG para

que su trabajo no fuera entorpecido por ninguna Secretaría. Estas consideraciones fueron las siguientes:

«[...] la autoridad sanitaria será ejecutiva y ninguna autoridad administrativa podrá oponerse a sus disposiciones. Esto, señores, está establecido no sólo en los demás países del mundo, sino en México también y sólo debe consignarse como precepto general para evitar que esa facultad sea disminuida o modificada por los vaivenes de la política.

[...] [Y]o propongo que el control lo tenga el Ejecutivo; la práctica ha enseñado que solamente se ha obtenido resultado cuando personal directamente organizado y, por decirlo así, municionado, pertrechado y guiado por el Consejo de Salubridad ha sido el encargado de la campaña. En todas las campañas militares y otras, la unidad de mando y de dirección es la base principal del éxito.

[...] También sostenemos los subscriptos [*sic*] que la autoridad sanitaria será ejecutiva, y esto se desprende de la urgentísima necesidad de que sus disposiciones no sean burladas, porque si la autoridad sanitaria no es ejecutiva, tendrá que ir en apoyo de las autoridades administrativas y judiciales para poner en práctica sus procedimientos [...]»⁶.

De esta manera, debe destacarse no sólo la importancia que se dio al carácter ejecutivo de las decisiones que el CoSG emita, sino también al hecho de que, para poder hacerlas efectivas, habría de existir una unidad de mando para que sus funciones no fueran entorpecidas por ninguna autoridad, de ahí su dependencia directa al Ejecutivo Federal.

Si bien es cierto que en diversos códigos sanitarios promulgados desde 1926 el CoSG fue considerado como un órgano primordialmente consultivo, debe decirse que el Constituyente manifestó expresamente su intención de que éste, al ser un órgano de alto nivel técnico y administrativo, tuviera funciones ejecutivas y contara con amplias facultades para contribuir a la promoción y conservación de la salud de la población mexicana. Esta voluntad del Constituyente ha sido reiterada en distintas ocasiones, entre las cuales destaca la expresada en la iniciativa que dio pie a la reforma de la base cuarta, en julio de 1971, como se aprecia en la siguiente transcripción:

«Por su parte, la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, debido a la preocupación medico-sanitaria del H. Congreso Constituyente de 1917, estableció un órgano de alto nivel técnico y administrativo, el Consejo de Salubridad General, con amplias facultades para contribuir a la conservación y promoción de la salud pública en el país»⁶.

Conviene explicar a qué se refería el Constituyente de 1917 cuando estableció que el CoSG sería una «autoridad sanitaria ejecutiva». Del análisis del proceso legislativo que dio como resultado la aprobación de las cuatro bases incorporadas a la fracción XVI del artículo 73 constitucional, podemos advertir que la intención era contar con una autoridad sanitaria que dependiera directamente del presidente de la República, que, por ser un órgano especializado con alto nivel técnico, pudiera expedir disposiciones generales en materia de salubridad general obligatorias en todo el país. Se buscaba que la expedición de dicha normativa se llevara a cabo sin la intervención de ninguna otra autoridad administrativa que pudiera obstaculizarla, existiendo un control *ex post* por parte del Congreso de la Unión en los temas que se refiere la base cuarta, es decir, en lo relativo a las campañas de alcoholismo y a la venta de sustancias que envenenan al individuo o degeneren la especie humana, así como las adoptadas para prevenir y combatir la contaminación ambiental. Este último tema se incorporó mediante una reforma constitucional realizada en 1971.

Así, el Constituyente consideró dos componentes del carácter «ejecutivo» que posee el CoSG. En primer lugar, lo empleó al referirse a los medios materiales –reconocidos por la doctrina del derecho administrativo como elementos que componen a los órganos– para poder ejercer las funciones que le adjudica la Constitución; estos son los recursos presupuestarios, bienes muebles e inmuebles y, en general, todos aquellos que se requieren para facilitar la consecución de los fines para los que fue creado el órgano, en este caso, dictar las medidas necesarias ante situaciones que pudieran vulnerar la salud de la población mexicana. En segundo lugar, aquél concepto se utilizó como sinónimo de «ejecución». En este caso, la preocupación del Constituyente recayó sobre la importancia de que las medidas dictadas por el CoSG no fueran tardías en su aplicación por causa de ninguna autoridad administrativa.

Ahora bien, a lo largo de los casi 100 años de existencia del CoSG, el trato normativo que se le ha otorgado en los distintos códigos, reglamentos y leyes no ha consolidado la intención primaria del Constituyente, pues no se ha logrado establecer como un órgano constitucional con las características antes descritas. Prueba de ello es que en la actualidad el CoSG actúa como una entidad dependiente de la Secretaría de Salud, a pesar de que el texto constitucional les confiere el mismo nivel jerárquico y diferentes atribuciones

a cada uno. Al no respetarse esta distinción de facultades, es evidente que se ha desatendido el contenido de las cuatro bases de la fracción XVI del artículo 73 constitucional.

A partir del análisis del proceso legislativo del Constituyente de 1917, podemos concluir que el CoSG es un órgano constitucional cuya naturaleza jurídica es de autoridad sanitaria ejecutiva, que depende directamente del presidente de la República, sin intervención de ninguna Secretaría. Para cumplir con lo dispuesto en el texto constitucional, el CoSG debe contar con los medios normativos suficientes para emitir y ejecutar disposiciones generales que tengan como objetivo prevenir o combatir cualquier fenómeno que afecte a la salud de los mexicanos, entre ellos, la contaminación ambiental.

Autonomía presupuestal del Consejo de Salubridad General

Una vez que el Constituyente enfatizó que el CoSG dependería únicamente del presidente de la República y que las disposiciones que emitiera serían obligatorias, atendiendo a su carácter ejecutivo, advirtió que era necesario dotar al órgano constitucional de autonomía presupuestaria para que los recursos fueran suficientes e independientes de los asignados a cualquier Secretaría, y así permitir que las medidas dictadas fueran aplicadas de manera eficaz. De lo contrario, se enfrentarían a impedimentos de índole administrativa que podrían resultar catastróficos para la oportuna contención de una amenaza a la salud de la población mexicana. Esta idea fue expresada por el diputado J.M. Rodríguez, de la siguiente manera:

«Con la organización actual, el Consejo de Salubridad tiene el carácter de consultivo, da verdaderos consejos, pero carece de elementos para hacer efectivas sus disposiciones, y en lo económico depende de una de las secretarías de Estado por el tamiz de cuya tramitación deben pasar los acuerdos, muchas ocasiones de carácter urgente y referentes a medidas cuya eficacia depende de la oportunidad [...] si el Consejo de Salubridad, cuando se presentó la peste en Mazatlán, hubiera estado en las condiciones que vengo a proponer a ustedes [...], y con facultades y dinero para imponer las mismas medidas que dictó después, pero con toda oportunidad, las pérdidas de vida y de intereses originadas por la peste se hubieran reducido a una proporción insignificante [...]»⁶.

De tal modo, se planteó que la autonomía de gestión presupuestal constituía una condición necesaria para

que el CoSG ejerciera sus funciones dependiendo únicamente del presidente de la República, toda vez que sin ella se dificultaría el papel que habría de desempeñar para contribuir a la promoción y conservación de la salud en el país. Así las cosas, la autonomía presupuestal tiene su fundamento en el artículo constitucional que da origen al CoSG, ya que estatuye que este, sin intervención de ninguna Secretaría de Estado, emitirá disposiciones generales obligatorias en el país, cuestión que difícilmente puede cumplirse sin aquella. Lo anterior, tomando en cuenta que la autonomía con la que lo dotó el texto constitucional tiene la finalidad de permitirle prevenir y enfrentar de una forma eficaz los problemas de salud pública que pudieran suscitarse en el país. Para cumplir con este objetivo, el CoSG no se podría sujetar, orgánica y económicamente, a la Secretaría de Salud, pues ello contravendría lo dispuesto en las bases primera y tercera de la fracción XVI del artículo 73 constitucional, así como al espíritu del Constituyente, que ha quedado señalado en los párrafos transcritos de la iniciativa del diputado J.M. Rodríguez.

Sin embargo, la autonomía presupuestal a la que nos hemos referido no ha sido plenamente respetada desde la creación del CoSG, si bien hubo antecedentes en los que se advierte el cumplimiento parcial del mandato constitucional, como por ejemplo el artículo 10 del Código Sanitario vigente en 1955, el cual señaló, por primera vez, que se otorgaría una compensación a los miembros titulares del CoSG, que se obtendría del presupuesto del Ejecutivo Federal; actualmente la línea divisoria entre el Consejo y la Secretaría de Salud no es tan clara. Ello, no obstante, como se ha sostenido líneas arriba, la voluntad del Constituyente y del legislador federal fue que el CoSG tuviera la independencia presupuestaria necesaria para actuar de manera efectiva.

Obligatoriedad de sus disposiciones

El Constituyente, además del carácter ejecutivo y la autonomía presupuestal, hizo hincapié en la necesidad de que las disposiciones que este órgano constitucional emitiera fueran de carácter obligatorio en todo el territorio, y así se respetara la unidad de mando a cargo de las autoridades sanitarias⁷. Lo anterior, con el objeto de que dicha autoridad contara con los elementos suficientes para hacer frente a cualquier suceso que se presentara en materia de salud y no hubiera intervención de otras autoridades administrativas que pudieran obstaculizar su actuación. Sirven como

referencia las palabras empleadas por el propio Constituyente:

«[...] Por esto, los subscriptos [*sic*] sostenemos que la unidad sanitaria de salubridad debe ser general, debe afectar a todos los estados de la República, debe llegar a todos los confines y debe ser acatada por todas las autoridades administrativas, pues en los pueblos civilizados, sin excepción, la autoridad sanitaria es la única tiranía que se soporta en la actualidad, porque es la única manera de librar al individuo de los contagios, a la familia, al Estado y a la nación; es la única manera de fortificar la raza y es la única manera de aumentar la vida media, tan indispensable ya en nuestro país.

También sostenemos los subscritos [*sic*] que la autoridad sanitaria será ejecutiva, y esto se desprende de la urgentísima necesidad de que sus disposiciones no sean burladas, porque si la autoridad sanitaria no es ejecutiva, tendrá que ir en apoyo de las autoridades administrativas y judiciales para poner en práctica sus procedimientos, y repetimos, esto es indispensable, porque es de tal naturaleza violenta la ejecución de sus disposiciones, que si esto no se lleva a cabo en un momento dado y se pasa el tiempo en la consulta y petición que se haga a la autoridad judicial o administrativa para que ejecute la disposición de la autoridad sanitaria, las enfermedades o consecuencias habrán pasado los límites que la autoridad sanitaria haya puesto y habrán invadido extensiones que no será posible prever en un momento dado»⁶.

Por otra parte, a partir de la reforma realizada en 1971, se retomó la visión del Constituyente originario en virtud de que el CoSG fue valorado como un órgano de alta especialidad técnica en materia médica, el cual sería el indicado para atender y enfrentar de manera eficaz los riesgos sanitarios que pudieran presentarse. En la discusión del proyecto, se advirtió lo siguiente:

«La mortalidad general de la República y principalmente de México es la más grande del mundo y, por consiguiente, en México se tiene la obligación de dictar medidas urgentísimas para evitar esa mortalidad [...] es indispensable que la autoridad sanitaria sea la que cargue sobre sus hombros con esta tarea y pueda naturalmente exigir la responsabilidad.

[...] Es indispensable que las disposiciones dictadas para corregir esta enfermedad de la raza, proveniente principalmente por el alcoholismo y el envenenamiento por sustancias medicinales como el opio, la morfina, el éter, la cocaína, la marihuana, etc., sean dictadas con tal energía que contrarresten, de una manera

efectiva, eficaz, el abuso del comercio de estas sustancias tan nocivas a la salud, que en la actualidad han ocasionado desastres de tal naturaleza que han multiplicado la mortalidad, al grado de que esta sea también de las mayores del mundo.

Que sean dictadas, hemos dicho, por la autoridad sanitaria, la única que puede valorizar los perjuicios enormes ocasionados al país por las consecuencias individuales y colectivas que ocasiona la libertad comercial de todos estos productos; y será también la única que dicte las disposiciones, ya de carácter violento o paulatino, necesarias para ir corrigiendo tan enormes males; y será la única autorizada para dictar estas disposiciones, porque cualquier otra autoridad, además de que se preocupa de otros asuntos [...] tiene también el inconveniente de no conocer a fondo ni los datos estadísticos, ni los perjuicios particulares o generales al individuo, a la sociedad y al Estado, ni las consecuencias a la larga que esto pueda traer la nación, y porque [...] no habrán tenido la preparación suficiente [...]».

Por tanto, tal como se advierte de lo dicho por el Constituyente originario, así como lo señalado por el Constituyente de 1971 que reformó la base cuarta, se puede sostener que el CoSG fue concebido como un órgano constitucional facultado para emitir disposiciones obligatorias en todo el territorio, las cuales, debido a su especialidad técnica en materia médica, pueden ser consideradas como medidas autónomas que no dependen de la ley. Así, reiteradamente se le ha considerado como el único órgano con el conocimiento especializado en materia de salud pública capaz de valorar los perjuicios ocasionados al país por las consecuencias individuales y colectivas generadas por los distintos problemas de salud que se presentan en la población.

Finalmente, es preciso destacar que el texto vigente del artículo constitucional en cuestión establece que el CoSG «dependerá directamente del presidente de la República, sin intervención de ninguna Secretaría de Estado, y sus disposiciones generales serán obligatorias en el país». El señalamiento anterior se hace para garantizar la unidad de mando y, por tanto, la eficiencia de las medidas que se tomen para prevenir o enfrentar las situaciones que pudieran poner en riesgo la salud, con salvedad de los casos que se deben someter a un control *ex post* por parte del Congreso de la Unión (campañas contra el alcoholismo, las sustancias que puedan afectar a la salud de los mexicanos y la contaminación ambiental). Por tanto, a partir de una interpretación armónica de las bases primera,

tercera y cuarta cabe concluir que, en virtud de que se estableció que las medidas tomadas por el CoSG «serán obedecidas por las autoridades administrativas del país», se les dotó de una obligatoriedad independiente del contenido de la ley.

Carácter no limitativo de las facultades conferidas en la base cuarta

Como se ha venido sosteniendo, de una interpretación de las bases primera, tercera y cuarta de la fracción XVI del artículo 73 constitucional se desprende que el CoSG tiene la facultad jurídica de emitir disposiciones y normas de observancia general en los diferentes ámbitos que componen la materia de salud en nuestro país, sin necesidad de fundamentarse en una ley previa. La excepción a lo determinado en la base primera se establece en la base cuarta, ya que prevé que las medidas tomadas en contra del alcoholismo, la venta de sustancias que envenenen al individuo o degeneren la especie humana y la contaminación ambiental podrán ser revisadas posteriormente por el Congreso de la Unión en los casos que le competan.

Con independencia de lo establecido en el texto constitucional, el legislador federal se ha dado a la tarea de reglamentar en diversos ordenamientos las facultades que se le confieren al CoSG⁸. Lo anterior ha provocado que aquél acote su actuación a determinados ámbitos, como lo son:

- En materia de insumos para la salud:
 - Establecer el cuadro básico y catálogo de insumos.
 - Determinar el catálogo de medicamentos genéricos.
 - Definir medicamentos para enfermedades catastróficas que ocasionan gastos muy elevados.
 - Opinar sobre licencias de propiedad industrial.
- En materia de salubridad general:
 - Es el encargado de realizar las declaratorias de emergencia o seguridad nacional.
 - Elaborar acuerdos de salubridad general con observancia obligatoria nacional.
 - Dictar medidas sobre venta, producción y uso de sustancias tóxicas.
 - Certificar establecimientos de salud.

Asimismo, en otros ordenamientos distintos a la Ley General de Salud se le confieren otras facultades. Tal es el caso del artículo 77 de la Ley de Propiedad Industrial, el cual establece que, una vez hecha la declaratoria de riesgo a la salud pública, el CoSG

determinará que la explotación de ciertas patentes se haga mediante la concesión de licencias de utilidad pública. Por otra parte, la Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos Químicos Esenciales y Máquinas para Elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos le otorga, entre otras, facultades para determinar alguna adición o supresión de precursores químicos, así como las cantidades de uso.

De este modo, podemos concluir que el texto constitucional brinda al CoSG la amplia facultad de emitir disposiciones en cualquiera de los ámbitos que integran el sistema de salud de nuestro país, con excepción de algunos supuestos sometidos a un control *ex post* por parte del Congreso de la Unión. Sin embargo, se observa que el legislador federal ha emitido normas sobre los ámbitos respecto de los cuales compete al CoSG dictar disposiciones generales de carácter obligatorio para todo el país. Lo anterior ha creado una imagen de limitación legal que no va de acuerdo con el diseño constitucional que se ha analizado.

Por otro lado, contrariamente a lo que se pudiera llegar a sostener, las condiciones impuestas en la base cuarta no limitan el ámbito normativo del CoSG, sino que determinan las materias en las cuales existirá un control *ex post* por parte del Congreso de la Unión. Lo anterior fortalece el carácter de órgano de alto nivel técnico que le asignó el Constituyente, toda vez que dicha característica apuntala la facultad que le fue conferida para dictar las disposiciones generales necesarias para prevenir y combatir cualquier fenómeno que ponga en riesgo la salud de los mexicanos.

Conclusiones

El CoSG es un órgano constitucional creado para actuar como autoridad sanitaria en toda la República, que tiene como facultad el poder emitir disposiciones obligatorias de carácter general, sin intervención de ninguna autoridad administrativa, con el objetivo de mejorar la salud de los mexicanos. Sólo las disposiciones que dicte en materias de alcoholismo, sustancias que envenenan al individuo o degeneran la especie humana y contaminación ambiental serán sometidas a un control *ex post* por parte del Congreso de la Unión.

Para cumplir con las funciones que le fueron otorgadas, el CoSG debe contar con una independencia presupuestaria suficiente para garantizar la eficacia en su actuación. Además, aquél debe tener las herramientas normativas necesarias para que las disposiciones generales que emita incidan en las políticas en

materia de salud implementadas por el Estado, pues de lo contrario se le relegaría a desempeñar un mero papel consultivo y de dependencia de una Secretaría de Estado. La situación descrita claramente contraviene el fin por el cual fue creado.

Otro elemento que se aprecia de la interpretación constitucional desarrollada en el presente ensayo consiste en que, actualmente, no se respeta la ubicación orgánica que el Constituyente asignó al CoSG, ya que del texto constitucional se advierte que tiene la misma jerarquía que las secretarías de Estado. Si se atiende a su actuación cotidiana, al parecer, aquél se ubica como un órgano dependiente de la Secretaría de Salud⁹. Entonces, vale la pena reflexionar estas situaciones en razón de que no concuerdan con el modelo constitucional.

Por otra parte, podemos destacar que el CoSG cuenta con las facultades constitucionales para emitir disposiciones generales con el fin de salvaguardar la salud de los mexicanos. Ello, sin verse limitado por lo establecido en la base cuarta de la fracción XVI del artículo 73 constitucional (campañas contra el alcoholismo y venta de sustancias que envenenan al individuo o degeneran la especie humana, así como las adoptadas para prevenir y combatir la contaminación ambiental, pues dichas disposiciones únicamente enuncian las materias en las cuales existirá un control *ex post*) ni por las disposiciones legales emitidas por el legislador ordinario con la intención de reglamentar su actuación.

A lo largo de los casi 100 años de existencia del CoSG, el trato normativo que se le ha otorgado en los distintos códigos, reglamentos y leyes no ha consolidado la intención primaria del Constituyente, ya que el CoSG no se ha establecido como un órgano constitucional con el mismo nivel jerárquico que la Secretaría de Salud. Lo anterior, a pesar de que aquél cuenta con las facultades constitucionales para incidir en diferentes ámbitos que estén relacionados con la salud pública de nuestro país, los cuales han sido limitados por la legislación federal. Por ello, el actuar del Consejo ha sido reducido por su reglamentación y en muchos casos no se han explotado las facultades que le otorga el texto constitucional.

Tomando en cuenta el estudio realizado, a manera de propuesta, podemos sostener que, si la intención del CoSG es incidir en más ámbitos de la salud que los que contempla la legislación federal, puede reformarse su reglamento interno para desarrollar dichos ámbitos y así aprovechar el carácter de órgano constitucional que le otorgó el Constituyente.

Bibliografía

1. El artículo 4.º de la Ley General de Salud dispone que las autoridades sanitarias son: el presidente de la República, el Consejo de Salubridad General, la Secretaría de Salud y los gobiernos de las entidades federativas, incluyendo el Distrito Federal.
2. El texto del artículo 73, fracción XVI, aprobado por el Constituyente de 1917, es el siguiente:
«Art. 73. El Congreso tiene facultad:
[...] XVI. Para dictar leyes sobre ciudadanía, naturalización, colonización, emigración e inmigración y salubridad general de la República.
1a. El Consejo de Salubridad General dependerá directamente del presidente de la República, sin intervención de ninguna Secretaría de Estado, y sus disposiciones generales serán obligatorias en el país.
2a. En caso de epidemias de carácter grave o peligro de invasión de enfermedades exóticas en el país, el Departamento de Salubridad tendrá obligación de dictar inmediatamente las medidas preventivas indispensables, a reserva de ser después sancionadas por el presidente de la República.
3a. La autoridad sanitaria será ejecutiva y sus disposiciones serán obedecidas por las autoridades administrativas del país.
4a. Las medidas que el Consejo haya puesto en vigor en la campaña contra el alcoholismo y la venta de sustancias que envenenan al individuo y degeneran la raza serán después revisadas por el Congreso de la Unión, en los casos que le competan [...]».
3. Cfr. Rodríguez M. El Consejo de Salubridad General y las epidemias. En: Guía del Fondo Salubridad Pública I. Sección Servicio Jurídico. Archivo Histórico de la Secretaría de Salud. Consejo de Salubridad General. México, D.F.: 2010. p. 116-7.
4. Cabe destacar que, mediante reforma publicada en el Diario Oficial de la Federación el 6 de julio de 1971, se adicionaron a la base cuarta las medidas para prevenir y combatir la contaminación ambiental como temas que deben ser revisados por el Congreso de la Unión, en los casos que le competan.
5. Frenk J, Juan M, Valadés D, Barceló D, coords. Análisis del Marco Jurídico del Consejo de Salubridad General: Memorias del Seminario. Consejo de Salubridad General. México, D.F.: 2005. p. 62-3.
6. Junta Inaugural del Congreso Constituyente. Discurso y entrega de proyecto de Constitución de Don Venustiano Carranza, Querétaro, 1.º de diciembre de 1916 [internet]. Consulta realizada el 26 de febrero de 2013. Disponible en <http://sij02.scjn.pjf.gob.mx/LF/>.
7. Al respecto, M. Melgar Adalid destaca la apreciación que hizo G. Fraga sobre las facultades del Consejo, las cuales son consideradas como legislativas desde el punto de vista material, aunque formalmente sean actos administrativos. Melgar M. La Constitución de 1917 y el Consejo de Salubridad General. Concepción original. En: Frenk J, Juan M, Valadés D, Barceló D, coords. Análisis del Marco Jurídico del Consejo de Salubridad General: Memorias del Seminario, Consejo de Salubridad General. México, D.F.: 2005. p. 41.
8. Diferentes cuerpos normativos confieren facultades al CoSG, tales como los artículos 17, 28, 77 bis 4, 77 bis 28 y 77 bis 29 de la Ley General de Salud; 77 de la Ley de Propiedad Industrial y 20 de Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos Químicos Esenciales y Maquinas para Elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos.
9. La afirmación anterior se refuerza si se toma en cuenta que el artículo 3 del reglamento interno del CoSG establece que lo presidirá el secretario de Salud.

Diagnóstico molecular de la enfermedad de Chagas

Ignacio Martínez, Alejandra Cervantes-Landín y Bertha Espinoza*

Laboratorio de Investigación en Tripanosomiasis Americana, Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

Resumen

La enfermedad de Chagas, causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, es un problema de salud en América y, recientemente, en Europa y Asia, debido a la migración desde las zonas endémicas. El diagnóstico se realiza tradicionalmente por métodos serológicos. Sin embargo, hay casos donde la presencia de anticuerpos anti-*T. cruzi* no es conclusiva. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una herramienta que permite amplificar secuencias de ADN del parásito con alta especificidad y sensibilidad. Aunque no es una prueba de rutina, puede ser útil en casos con serología dudosa y ayudar a definir el mejor tratamiento médico.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Chagas. Diagnóstico molecular.

Abstract

Chagas disease, caused by the parasite *Trypanosoma cruzi*, is a health problem in America and more recently in Europe and Asia, due to the migration of people from endemic areas. Diagnosis is traditionally performed by serological methods. However, there are cases in which the presence of anti-*T. cruzi* antibodies is not conclusive. The polymerase chain reaction (PCR) is a tool to amplify parasite DNA sequences with high specificity and sensitivity. Although it's not a routine test, it may be useful in cases with doubtful serology and it will help to determine the best medical treatment.

KEY WORDS: Chagas disease. Molecular diagnosis.

Epidemiología

La enfermedad de Chagas, causada por el protozoo hemoflagelado *T. cruzi*, es un padecimiento que se caracteriza por daño al tejido cardíaco, manifestado como cardiomegalia con insuficiencia cardíaca y alteraciones electrocardiográficas. Lesiones en esófago, colon y sistema nervioso periférico son menos frecuentes pero también pueden presentarse¹. El cuadro clínico de la enfermedad se divide en una fase aguda y una fase crónica. La fase aguda es de corta duración y en la mayoría de los casos asintomática. La característica

más importante es la presencia de *T. cruzi* en la sangre (parasitemia). La fase crónica también es asintomática en la mayoría de los casos y se caracteriza por un número reducido de parásitos en circulación, pero con un nivel elevado de anticuerpos anti-*T. cruzi*. Puede durar varios años y la única manera en que puede determinarse la presencia de infección es por medio de pruebas serológicas. Alrededor de una tercera parte de los sujetos infectados tendrá manifestaciones clínicas (fase crónica sintomática) como el daño al corazón mencionado anteriormente.

La forma de transmisión más importante de *T. cruzi* es por las heces de triatomíneos infectados (80-90% de los casos), los cuales al alimentarse defecan sobre la piel y depositan al parásito. La segunda vía de infección es la transfusión sanguínea. La transmisión congénita, la infección por la ruta oral o por trasplante de órganos infectados y los accidentes de laboratorio también existen pero son menos frecuentes.

Correspondencia:

*Bertha Espinoza
Laboratorio de Investigación en Tripanosomiasis Americana
Departamento de Inmunología
Instituto de Investigaciones Biomédicas, nueva sede
Universidad Nacional Autónoma de México
Avda. Universidad 3000, Ciudad Universitaria
Del. Coyoacán, C.P. 04510, México, D.F.
E-mail: besgu@biomedicas.unam.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 18-10-2012

Fecha de aceptación: 24-05-2013

La enfermedad de Chagas es un problema de salud pública en el continente americano, donde se estima que hay alrededor de 10 millones de individuos infectados¹. Durante mucho tiempo se consideró un padecimiento endémico de América, por ello fue llamado tripanosomiasis americana. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado la presencia de individuos infectados (principalmente migrantes americanos) en países de Europa, Asia y Australia.

En México, los datos publicados muestran seroprevalencias entre el 1.4-32%. La variación observada depende del tipo de población evaluada, los métodos utilizados y la región del país en que se realizó el estudio².

Diagnóstico

Los métodos de diagnóstico para *T. cruzi* pueden incluirse en tres grupos principales: parasitológicos, serológicos y moleculares. El diagnóstico parasitológico consiste en determinar la presencia de *T. cruzi* en la sangre del paciente, mediante un frotis, o cultivando la sangre (hemocultivo) o bien usando vectores no infectados, alimentados con la sangre del paciente para buscar al parásito en las heces del insecto (xenodiagnóstico). En la fase crónica de la infección, la sensibilidad de estos métodos se reduce notoriamente debido a la escasa parasitemia. Los métodos de diagnóstico serológico permiten determinar la presencia de anticuerpos contra *T. cruzi*. Los más empleados son el ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA), la inmunofluorescencia indirecta, la hemaglutinación indirecta y el *Western blot*. En todos ellos el suero del paciente es probado frente a antígenos de *T. cruzi* (en solución o bien el parásito intacto), considerando que si la muestra tiene anticuerpos anti-*T. cruzi* habrá un reconocimiento positivo, el cual podrá ser cuantificado mediante la observación directa o por un equipo especializado (microscopio, espectrofotómetro o lector de microplacas, etc.). Sin embargo, tales evaluaciones solo determinan la presencia de anticuerpos contra el parásito, los cuales pueden estar presentes como una reacción de memoria inmunológica, pero no dan información sobre la presencia activa del parásito. Adicionalmente, la reacción cruzada con los antígenos de otros tripanosomátidos como *Leishmania* spp o *T. rangeli* en las zonas donde estos parásitos están presentes junto con *T. cruzi*, hacen necesario el empleo de ensayos específicos.

Para reducir la probabilidad de reacción cruzada recientemente se han obtenido antígenos recombinantes,

sintéticos o bioquímicamente purificados con el fin de hacer las técnicas serológicas más específicas. También se ha propuesto estandarizar técnicas sencillas que no requieran equipo costoso con las que se pueda obtener resultados en poco tiempo. Otra alternativa es el uso de métodos moleculares.

Diagnóstico molecular

Como otra herramienta en el diagnóstico de la infección con *T. cruzi* se ha propuesto el uso de la técnica de PCR. Para ello se toma sangre de pacientes, de la cual se extrae ADN total y se realiza PCR con iniciadores específicos para amplificar una región del ADN de *T. cruzi*. Este método sirve como indicador de la presencia de parásito en la sangre y puede usarse también en tejidos infectados. Mediante este procedimiento se pueden amplificar secuencias del ADN nuclear de *T. cruzi* o bien secuencias de ADN presentes en una estructura extranuclear llamada cinetoplasto, la cual está formada por cerca de 20,000 copias de material genético organizado en minicírculos y maxicírculos de ADN, encargados de codificar ARN ribosomales y algunas proteínas que participan en la generación de adenosina trifosfato (ATP). Cuando se han comparado las diferentes técnicas de PCR diagnóstico, se ha determinado que la amplificación de ADN del cinetoplasto es la que tiene mayor sensibilidad en comparación con la amplificación de ADN nuclear, permitiendo la detección de hasta un parásito en 100 ml de sangre (0.005 parásitos/ml)³. Con ello se obtiene una ventaja en el diagnóstico diferencial de otros tripanosomátidos como *Leishmania* spp.

La concordancia de esta prueba de PCR con la serología varía, dependiendo de los iniciadores empleados y particularmente de la presencia del parásito en la sangre en el momento de tomar la muestra. Los valores de concordancia van de 30-80%.

El diagnóstico molecular por medio de PCR se ha empleado para detectar la presencia del parásito en muestras de sangre de mujeres embarazadas, método confirmatorio en casos de pacientes con megasófago, cuya serología es dudosa, y en bancos de sangre⁴.

En México, donde la infección con *T. cruzi* está presente en prácticamente la totalidad del territorio y donde la parte sur del país tiene la presencia de varias especies de *Leishmania*, el uso de PCR diagnóstico ha sido escaso. Sin embargo, se ha demostrado su utilidad en estudios de bancos de sangre y como auxiliar en el diagnóstico de hemodonadores⁵.

Si bien esta técnica aún es costosa para ser usada como prueba de rutina, puede ser de enorme utilidad en aquellos casos en los que la infección con el parásito es reciente y la presencia de anticuerpos aún es indetectable. También cuando los resultados de la evaluación serológica son controversiales y no permiten dar un resultado definitivo⁴. La especificidad que ofrece esta técnica puede ayudar en el seguimiento de los pacientes tratados, ahora que el medicamento es accesible en México. También puede ser útil en la identificación del tipo de cepas del parásito que infectan al humano y como apoyo en el diagnóstico en áreas donde la distribución de *Leishmania* spp y *T. cruzi* se traslapan. El diagnóstico diferencial mediante esta técnica puede apoyar a los médicos para definir el tratamiento a seguir con los pacientes, pues los medicamentos empleados y las evaluaciones clínicas son diferentes cuando la infección se debe a un parásito u otro.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Instituto de Ciencia y Tecnología del Distrito Federal su apoyo mediante el proyecto PICA10-130.

Bibliografía

1. World Health Organization. First WHO report on neglected tropical diseases 2010: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Geneva, Switzerland: 2010.
2. Sánchez B, Monteón V, Reyes PA, Espinoza B. Standardization of microenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and Western blot for detection of *Trypanosoma cruzi* antibodies using extracts from Mexican strains as antigens. Arch Med Res. 2001;32:382-8.
3. Schijman AG, Bisio M, Orellana L, et al. International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5:e931. doi: 10.1371/journal.pntd.0000931.
4. Batista AM, Aguilar C, Almeida EA, Guariento ME, Wanderley JS, Costa SCB. Evidence of Chagas disease in seronegative Brazilian patients with megaesophagus. Int J Infect Dis. 2010;14:e974-7.
5. Escamilla-Guerrero G, Martínez-Gordillo MN, Riverón-Negrete L, et al. *Trypanosoma cruzi*: seroprevalence detected in the blood bank of the Instituto Nacional de Pediatría, Mexico City, in the period 2004 through 2009. Transfusion. 2012;52:595-600.

Eugenesia y eutanasia: la vida indigna de ser vivida

Luis H. Gutiérrez-González*

Departamento de Investigación en Virología y Micología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, D.F.

Resumen

Durante la primera mitad del siglo XX, como consecuencia de la escasez económica provocada por la Primera Guerra Mundial, se fundaron numerosas sociedades para promover tanto la eugenesia como la eutanasia. En este trabajo se analizan las condiciones ideológicas que influyeron en el pensamiento médico de la época y las circunstancias históricas que permitieron la difusión de ambas corrientes. Específicamente, se estudia la forma en que el positivismo jurídico defendido por Binding y Hoche contribuyó a la formación del concepto de «vida indigna de ser vivida» y, en consecuencia, a la implementación de medidas tanto de control de la reproducción como de eliminación de los enfermos mentales.

PALABRAS CLAVE: Teoría de la degeneración. Historia de la psiquiatría. Derecho y medicina.

Abstract

During the first half of the twentieth century, due to economic shortages caused by World War I, many societies were founded to promote both eugenics and euthanasia. In this paper, I analyze the ideological conditions that influenced the medical thought of the time and the historical circumstances that allowed the diffusion of both streams. Specifically, I study how legal positivism defended by Binding and Hoche contributed to the formation of the concept of "life unworthy of life" and therefore to the implementation of measures for both the control of reproduction and the killing of the mentally ill.

KEY WORDS: Degeneration theory. History of psychiatry. Law and medicine.

Introducción

El movimiento eugenésico intentó mejorar el acervo genético humano mediante la selección de las características hereditarias, y llevó a la implementación de medidas de control de la reproducción por parte de algunos Estados durante la primera mitad del siglo XX^{1,2}. El pensamiento darwiniano y la teoría de la degeneración tuvieron una enorme influencia en los planteamientos relativos a la necesidad de controlar la reproducción humana^{3,4}. El presente trabajo se centrará en el estudio de una idea que tuvo una gran repercusión

social desde finales del siglo XIX hasta alrededor de 1950: la expresión de «vida indigna de ser vivida»⁵. Esta idea suele ser puesta en relación directa con la eutanasia tal y como se practicó en la Alemania nacionalsocialista, de modo que ha sido estudiada ampliamente en el contexto de los asesinatos masivos de discapacitados perpetrados durante el Tercer Reich⁶. En cambio, se suele dedicar poca atención a esta idea en estudios que tienen que ver con la eugenesia. Después de todo, eugenesia y eutanasia parecen estar completamente desligadas: una de ellas se ocupa de los inicios de la vida, mientras que la otra se encarga de su final. En este escrito intentaré probar la tesis de que ambas corrientes –eugenesia y eutanasia– son manifestaciones de una misma tendencia de desvaloración y economización de la vida humana, y que donde se habla de «vida indigna de ser vivida» se puede muy fácilmente hablar de vida indigna de reproducirse.

Correspondencia:

*Luis H. Gutiérrez-González

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Departamento de Investigación en Virología y Micología

Calzada de Tlalpan, 4502

Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, México, D.F.

E-mail: lhgut1@gmail.com

lhgut@iner.gob.mx

Fecha de recepción: 07-07-2012

Fecha de aceptación: 20-02-2013

Para la implementación de programas eugenésicos fue necesario convencer a un sector importante de la sociedad de al menos cuatro puntos: la degeneración de la especie humana es un peligro inminente; el costo de mantener y educar a los degenerados no solo es demasiado elevado, sino que ni siquiera vale la pena invertir en ello; existe una clara diferencia en el valor intrínseco de cada vida humana (de donde el valor de la vida de los degenerados es nulo, o incluso negativo), y el método más práctico y económico de impedir la propagación de los degenerados consiste en la esterilización selectiva de aquellos cuya vida vale menos. En esta tarea de convencimiento, la labor emprendida por los partidarios de la eutanasia proporcionó importantes herramientas conceptuales y líneas argumentativas a los eugenistas.

Desde por lo menos 1766, al ser publicada la obra de Buffon *De la dégénération des animaux*, se introdujo en las ciencias biológicas el concepto de «variabilidad inducida por cambios ambientales», en el que la degeneración se interpretaba simplemente como el alejamiento de un tipo biológico, es decir, como una variación con respecto a la descripción comúnmente aceptada del organismo en estudio. Durante el siglo XIX, sin embargo, el concepto de degeneración en las ciencias biológicas adquirió paulatinamente una connotación moral y llegó a denotar el carácter de «descendente», e incluso «decadente». Durante la misma época, la teoría de la degeneración otorgó a la psiquiatría una explicación biológica de la etiología de las enfermedades mentales, y se integró de modo convincente en el conocimiento científico de la época⁷. Eventualmente, esta teoría contribuyó a crear el trasfondo epistémico e ideológico que permitió la implementación de programas eugenésicos durante la primera mitad del siglo XX. Se extendió la idea de que era necesario trabajar por la «desintoxicación» de la sociedad, y los médicos comenzaron a entenderse a sí mismos como los custodios del bienestar de nuestra especie, capaces de prevenir la degeneración de la sociedad y guiar el progreso de la humanidad⁸. Con estos antecedentes, será necesario estudiar el proceso de politización de la medicina –o quizá de radicalización médica de la política– que tan graves consecuencias tuvo en la historia del siglo XX.

Darwinismo social y degeneración

A mediados del siglo XIX, el darwinismo social de Spencer y la idea de la degeneración habían alcanzado una notable difusión, sobre todo en los países

angloparlantes y Alemania. Fue entonces cuando comenzaron a plantearse doctrinas éticas que pretendían basarse en la teoría de la evolución. La «supervivencia del más fuerte» se consideraba un criterio capaz de guiar las decisiones morales y, en concordancia con la idea del progreso tan popular en esa época, el bien más alto comenzó a ser identificado con el progreso de la especie^{9,10}. En este contexto cultural, Haeckel publicó su *Historia natural de la creación*¹¹, donde transfirió la idea de lucha por la existencia al campo de la historia de los pueblos. Asimismo, propuso la introducción de un mecanismo de selección artificial, en el cual la pena de muerte tendría una función eugenésica al impedir la herencia de caracteres criminales.

Hacia 1882, en un ambiente cultural en el que ya habían empezado a propagarse las ideas del darwinismo y del darwinismo social, Friedrich Nietzsche escribió un aforismo, parte de *La gaya ciencia*, que sería citado innumerables veces por los eugenistas y por los médicos nacionalsocialistas:

«Santa crueldad. –Un hombre que llevaba en brazos un niño recién nacido se presentó ante un santo: –¿Qué debo hacer con este niño? –preguntó–. Es raquítico, deforme, y ni siquiera tiene suficiente vida para morir”. “Mátalo –dijo el santo con voz terrible–, mátalo y tenlo en brazos por tres días y tres noches, para que te acuerdes; así no volverás a engendrar un hijo, hasta que no sea para ti tiempo de engendrar”. Al oír esto, el hombre se marchó decepcionado; y muchos censuraron al santo, porque había aconsejado una crueldad, pues había aconsejado matar al niño. “–¿Acaso no es más cruel dejarlo vivir?” –dijo el santo»¹².

En este aforismo se esboza la postura de Nietzsche en torno a la eutanasia. Si bien se oponía en general a la teoría darwiniana, Nietzsche fue el primero en aplicar la teoría de la selección no solo para explicar el problema de la degeneración, sino como una posible solución. De hecho, fue el primero en proponer un plan basado en la selección para contener la amenaza de la degeneración. En sus *Fragmentos póstumos* se encuentran propuestas para eliminar a los deformes, seleccionar a los individuos a los que se permitiría reproducirse, o para separar estrictamente la sexualidad y la reproducción: «Aquí tiene lugar una selección: elegimos a los que nos causan alegría y los favorecemos, y huimos de los otros. ¡Esa es la moralidad correcta! ¡Hacer morir a los lamentables deformes degenerados debe ser la tendencia!»¹³. El carácter concreto de muchas de estas propuestas permite suponer que Nietzsche llegó a conocer la obra de Galton¹⁴.

Por otra parte, Nietzsche introdujo en la discusión filosófica de la época el concepto de «valor de la vida»¹⁵, que fue el fundamento filosófico de un sistema de categorización humana con influencia significativa en los programas eugenésicos y en las acciones de eutanasia de la primera mitad del siglo XX. Si bien el carácter aristocrático de la doctrina nietzscheana puede ser en ocasiones difícil de adaptar a las teorías eugenésicas, es posible encontrar formulaciones explícitas por parte de algunos eugenistas¹⁶ que reconocen en Nietzsche, con sus doctrinas en torno al superhombre y a la afirmación de la vida, a su precursor filosófico. Podemos afirmar entonces que Nietzsche dio un impulso importante al activismo contra la degeneración en Alemania y en otros países europeos¹⁷.

En los años inmediatamente anteriores a finales del siglo XIX, y en parte como consecuencia de las obras de Spencer, Nietzsche y Galton, se acumularon las propuestas de quienes deseaban aplicar la teoría de la selección a las sociedades humanas, planteadas en su mayoría mediante una gradual brutalización del lenguaje y las normas de convivencia social. Alexander Tille (1866-1912) fue una figura clave en la transferencia cultural angloalemana de la época. Como profesor de alemán en la Universidad de Glasgow, fue el primero en traducir la obra de Nietzsche al inglés, que aprovechó para difundir una interpretación del filósofo alemán fuertemente restringida a un punto de vista socialdarwinista. Publicó un libro titulado *Al servicio del pueblo: por un aristócrata social*¹⁸, en el que proponía el carácter aristocrático de la naturaleza y postulaba el origen biológico de las desigualdades sociales. Resaltaba desde la primera página el peligro de la realización de las ideas socialistas, y para contrarrestarlas proponía un programa basado en el darwinismo social. Creía encontrar en la teoría darwiniana –especialmente en el principio de selección– un antídoto contra cualquier movimiento político de índole socialista. En un detalle que actualmente puede parecer cómico, exigía la prohibición del matrimonio de las personas feas; además, afirmaba que los actos de beneficencia en ayuda a los discapacitados, enfermos y deficientes mentales eran dañinos para la sociedad, y celebraba la muerte masiva en los barrios pobres, pues ello significaba, desde su punto de vista, que la selección natural seguía su curso normal. Tille concedía una enorme importancia a los orígenes animales del hombre, y creía que la aceptación de este hecho llevaría a una renovación espiritual e ideológica en Alemania¹⁹. En un segundo libro, *De Darwin a Nietzsche*²⁰, Tille explicaba el impacto que la teoría de la evolución

biológica había tenido en la ética. Suponía que el descubrimiento de la evolución había anulado cualquier principio ético absoluto, y argumentaba que la única fuente de la moralidad se encontraba en las leyes de la naturaleza. Entre sus propuestas se encontraba el no dar de comer a los inadaptados, para que nada les impidiese desaparecer²¹.

El darwinismo social y la teoría de la degeneración fueron instrumentalizados desde mediados del siglo XIX para la justificación de la desigualdad y los prejuicios sociales^{22,23}. En 1895, sin embargo, el fisiólogo británico John B. Haycraft (1857-1922) llevó el darwinismo social a niveles nuevos, en los que comenzó a utilizarse un lenguaje particularmente agresivo y despectivo hacia las clases inferiores, que prefiguraba los términos deshumanizantes cuyo uso sería tan común décadas después. De hecho, provocó un escándalo al escribir que la tuberculosis, la lepra y la escrófula debían ser consideradas como «*friends of the race*», pues atacaban solamente a personas de constitución débil^{24,25}. En ese mismo año, Alfred Ploetz (1860-1940) publicó un libro titulado *La eficiencia de nuestra raza y la protección de los débiles*²⁶, en el que se ocupaba de las condiciones favorables para la reproducción humana. Si bien su lenguaje era más moderado, planteaba explícitamente la necesidad de eliminar a los niños débiles y deformes. También afirmaba que la pobreza sirve para el «desbrozamiento económico» (*ökonomische Ausjäte*), y que se debían suprimir los seguros de enfermedad y desempleo, pues interferían con la selección natural. Diez años después, sobre todo en Alemania, este tipo de ideas empezaron a ser discutidas abiertamente más allá de los círculos académicos, generalmente en un tono favorable, y se convirtieron en un elemento importante en el planteamiento de políticas públicas.

Degeneración social

Las teorías sociológicas de la época se abocaron a una viva discusión en torno a la necesidad de incrementar la productividad económica de las naciones²⁷. Una de las corrientes más importantes insistía en la necesidad de tomar en cuenta las bases biológicas del progreso. Según el eugenista Wilhelm Schallmayer (1857-1919), por ejemplo, aspectos tales como la herencia de la inteligencia y la capacidad reproductiva de los más talentosos tenían un efecto decisivo en el nivel de desarrollo de los países. Desde su punto de vista, sería muy peligroso promover un sistema económico o una política social que pudiese minar a largo

plazo el nivel de eficiencia biológica requerida para mantener un nivel elevado de productividad económica²⁸. Por esta razón, sería contraproducente una política que favoreciese a los sectores moral, física o intelectualmente inferiores de la población. Las propuestas de Schallmayer encontraron un rechazo inicial entre sociólogos y antropólogos sociales (por ejemplo, por parte de Werner Sombart), que insistían en la necesidad de mejorar las condiciones económicas y educativas de las clases socialmente inferiores como un medio para fortalecer las naciones. La higiene tradicional trató así de oponerse a la nueva higiene racial, que para esas fechas ya había incorporado elementos del darwinismo social en sus esquemas teóricos.

Los primeros pasos concretos para evitar la reproducción de las personas consideradas como defectuosas fueron dados por psiquiatras. En 1894, Hoyt Pilcher, director del *Asylum for Idiots and Feeble Minded Youths* de Kansas, comenzó a castrar a niños retardados. Su programa tenía un motivo eugenésico, el evitar la propagación de los defectos mentales, y afirmaba que la asexualización había tenido un efecto saludable sobre los pacientes. El ambiente social no estaba preparado para tolerar este tipo de prácticas médicas, de modo que, cuando sus actividades salieron a la luz pública, fue obligado a dejar su puesto²⁹. Poco después, sin embargo, Auguste Forel (1848-1931) introdujo la misma práctica en Suiza³⁰. En su análisis social, Forel era partidario de reformas de tono progresista; por otro lado, tomaba puntos de vista explícitamente racistas y proponía separar al mayor grado posible la sexualidad de la reproducción. Su principal efecto sobre los movimientos a favor de la eugenesia y la eutanasia se deriva, sin embargo, de su creencia sobre los efectos benéficos para la sociedad de las medidas preventivas:

«Antiguamente, en los buenos viejos tiempos, no se tenían tantas consideraciones como hoy con las personas incapaces e insatisfactorias. Un número enorme de cerebros patológicos, que dañaban a la sociedad, eran ejecutados, ahorcados o decapitados de manera rápida y expedita; era un proceso exitoso, en cuanto que esta gente no podía reproducirse más, ni infestar a la sociedad con sus semillas degeneradas»³¹.

Forel también critica a la humanidad «débil» y «cobarde» que carece del valor para tomar medidas preventivas contra la degeneración de la raza³². En este punto resulta evidente que incluso eugenistas de tendencias socialmente progresistas, como Forel, habían adoptado la teoría de la degeneración y, más

significativamente, recurrían sin restricciones a un lenguaje claramente deshumanizante. La condición humana de los «degenerados», el valor de su vida, comenzaba a ponerse en duda, y muy pronto se establecerían las condiciones bajo las cuales su esterilización, e incluso su eliminación física, se convertirían en un método aceptable de terapia social.

Hasta finales de la Primera Guerra Mundial, las propuestas en torno a la esterilización y la eliminación de los enfermos hereditarios y otros discapacitados se hallaban restringidas a los círculos académicos, o bien a grupos extremistas. Las enormes pérdidas humanas provocadas por la guerra, sobre todo entre la juventud físicamente más apta, provocó un giro radical en la situación del movimiento eugenésico. Se multiplicaron las publicaciones que auguraban la inminente degeneración de la sociedad y que exigían la entrada en vigor de medidas de control sobre la reproducción de los «degenerados». Significativamente, en medio de una profunda crisis económica mundial que se prolongó hasta mediados de la década de 1930, los reportes en torno a los costos económicos de alimentar a los enfermos incurables y cuidar de ellos también se multiplicaron.

A partir de 1920, se comenzó a hablar de la eliminación física de los enfermos incurables y los discapacitados. En un principio, el tema de la eutanasia no tenía un vínculo directo con las discusiones en torno a la eugenesia y la higiene racial³³. La argumentación sobre la necesidad de dejar morir a los enfermos incurables, sobre todo a los enfermos mentales, no comenzó a darse en un contexto eugenésico, sino económico, y un número importante de eugenistas se oponían a cualquier plan de eutanasia. La oposición inicial de los eugenistas a la eutanasia se deja ver en la crítica de Karl Bauer (1890-1978), por ejemplo, quien señalaba el hecho de que «en la selección no se trata de la muerte de los individuos como principio –pues todos hemos de morir– sino únicamente del número y el valor hereditario de la descendencia»³⁴. Otros eugenistas de la época, tales como Hans Luxemburger y Lothar Loeffler, se oponían a la eutanasia con argumentos basados en el respeto a la vida individual o en la ética médica tradicional³⁵. Era significativo, sin embargo, que usasen con frecuencia la expresión «indigna de ser vivida» (*lebensunwert*) para describir la situación de enfermos mentales, discapacitados y niños con malformaciones congénitas. La popularidad de esta expresión se debió, sobre todo, a la obra de dos de los académicos más respetados en la Alemania de la época: Karl Binding y Alfred Hoche.

Justificación jurídica de la eutanasia

Karl Binding (1841-1920) era un especialista destacado en el campo del positivismo jurídico. Esta teoría planteaba que el derecho no debía tomar en cuenta ninguna consideración metajurídica, sino solo basarse en lo «positivo», esto es, en lo real, en lo que ocurre efectivamente. Binding contribuyó al positivismo jurídico creando la teoría de la norma, la cual sostenía, en particular, que el Estado no necesita justificar las normas que impone. Esto sería válido incluso en el caso de que el Estado impusiese normas que contradijesen la moralidad aceptada previamente en la sociedad. Por su parte, Alfred Hoche (1865-1943) era un profesor de psiquiatría interesado en cuestiones de ética médica. En su juventud realizó experimentos con la médula espinal de personas recién guillotinas. A partir de 1918, bajo la impresión de la Primera Guerra Mundial, adoptó opiniones que subordinaban el bienestar individual al organismo superior del Estado³⁶. En 1920, Binding y Hoche publicaron una obra en común, *La autorización de la destrucción de la vida indigna de ser vivida*³⁷, que tendría grandes repercusiones en el desarrollo del movimiento eugenésico y, sobre todo, en la implementación de los programas de eutanasia durante el régimen hitleriano. Una nota inicial de Hoche informa al lector que el distinguido Consejero Privado Binding ha fallecido poco antes de que el libro saliese de la imprenta; la obra era su último acto, producto de un pensamiento llevado por su «vívido sentimiento de responsabilidad y profundo amor a los hombres»³⁸. El libro está dividido en dos partes: la primera, escrita por Binding, se ocupa de cuestiones de teoría del derecho; la segunda, de Hoche, atiende algunos problemas concretos que se encuentran en la práctica de la medicina dedicada a los deficientes mentales. El argumento central del libro es expuesto por Binding, a quien dedicaré, por tanto, mayor atención.

Binding comienza discutiendo lo que considera un punto ciego en nuestras visiones morales y sociales. Se pregunta:

«¿(...) debe quedar limitada la destrucción no punible de la vida, como en el derecho actual –haciendo caso omiso de las situaciones de emergencia– al suicidio? ¿O debería emprenderse una ampliación legal, y con qué alcances?»³⁹.

Se proponía explicar la inimputabilidad del suicidio, que es concebido como la expresión de la soberanía del ser humano sobre su propia existencia. Puesto que el suicidio, según Binding, no puede ser concebido como un crimen, pero tampoco puede ser

considerado como un acto indiferente para la ley, «no le queda al derecho más alternativa que considerar al hombre vivo como soberano sobre su existencia y sobre la forma de la misma»⁴⁰. De aquí se extraen varias consecuencias importantes. En primer lugar, este reconocimiento solo tiene validez para el *Lebens-träger* («portador de vida») mismo, y no implica ninguna excepción en la prohibición de matar. Por otra parte, toda participación en un suicidio es contraria al derecho y «puede» ser castigada. Finalmente, únicamente la acción del difunto no está prohibida. Binding ve el punto débil de la inimputabilidad del suicidio «en la pérdida de un gran número de vidas todavía con fuerza para vivir, cuyos portadores son demasiado acomodaticios o demasiado cobardes, como para seguir arrastrando la carga de una vida definitivamente soportable»⁴¹. Aquí resulta significativo que Binding use el término «portador de vida»: la vida se convierte prácticamente en un bien abstracto, transferible, y el ser humano concreto solo tiene relación con ella de una manera indirecta. Es como si un ser humano no pudiese hablar de su propia vida, sino que esta solo le hubiese sido prestada. En estas condiciones, el poder soberano será capaz de privarlo de la vida en cualquier momento y sin grandes formalidades. Mientras tanto, Binding afirma que la asistencia en la muerte de un enfermo agonizante es menos punible que la ayuda a un hombre sano que quiere escapar de sus deudores. En este punto, Binding evalúa el acto mismo de intervenir en la muerte de otra persona en términos no de una ley moral metajurídica ni de la voluntad del suicida, sino en el contexto de una consecuencia social.

El punto clave en el planteamiento de Binding se da en el párrafo titulado «La pura implementación de la eutanasia en sus correctos límites no requiere de ninguna autorización especial»⁴². Aquí introduce los elementos que serían citados durante décadas para permitir la muerte de enfermos y discapacitados. Comienza precisando la situación en que se puede aplicar la eutanasia:

«(...)...delante del interiormente enfermo o del herido solo queda la muerte *segura y pronta*, ya sea por la enfermedad o por la herida que lo atormenta, *de modo que la diferencia temporal entre la muerte causada previsiblemente por la enfermedad y la causada por un medio proporcionado subrepticamente no es considerable*. Solo los pedantes más limitados podrían hablar de una reducción apreciable del tiempo de vida del fallecido»⁴³.

El concepto de «interiormente enfermo» se deja sin definición adicional, de modo que será muy fácil extender

arbitrariamente su cobertura. De paso, aquellos que pudiesen presentar alguna objeción son descalificados desde un principio como «pedantes». Binding introduce entonces algunas restricciones para el caso de los pacientes no afectados en su capacidad intelectual:

«Quien entonces aplique una inyección letal de morfina a un paralítico que se encuentra al inicio de una enfermedad que puede durar años, a petición de este, e incluso sin ella, no puede hablar de haber participado en la pura implementación de la eutanasia. Aquí se ha provocado un fuerte *acortamiento de la vida*, que también debe ser tomada en cuenta por el derecho, y que no puede llevarse a cabo sin autorización jurídica»⁴⁴.

El punto que deja abierta la puerta para innumerables abusos radica aquí en las palabras «sin autorización jurídica». El positivismo jurídico llevado al extremo permitió ignorar por completo las restricciones metajurídicas, de modo que el marco político vigente en un momento particular pudo convertirse en el patrón absoluto, por encima incluso de los derechos individuales. Solo faltaba presentar estas ideas en un contexto de curación, de preocupación por el bienestar del enfermo:

«En el mismo instante se vuelve claro: se ha ubicado definitivamente la segura causa de una muerte dolorosa, la muerte pronta se aproxima. En esta situación mortal no cambia nada, excepto el intercambio de la causa de muerte ya definida por otra causa con el mismo efecto, pero sin dolor. Esto no es ningún “homicidio en sentido jurídico”, sino solo una modificación de la causa de muerte, que ya sigue su curso inexorable, y cuya detención ya no es posible: es en verdad una intervención puramente curativa. “La supresión del tormento es también una obra curativa”»⁴⁵.

Para la selección y la denuncia de la «vida indigna de ser vivida» utiliza Binding una aproximación dogmática basada en la teoría de la norma⁴⁶. Parte de la hipótesis de que las normas protegen los bienes jurídicos, de los cuales la vida es uno más. Estos bienes tienen un valor para el portador del bien o para la sociedad, de modo que pueden perderse. Binding se plantea entonces una pregunta aparentemente retórica: «¿Hay vidas humanas que hayan visto disminuido tan fuertemente el atributo del bien jurídico, que su continuación haya perdido permanentemente, tanto para el portador de la vida como para la sociedad, todo valor?»⁴⁷. Su respuesta es afirmativa. Y no solo esto, sino que llega a hablar de una «existencia no solo absolutamente sin valor, sino con valor negativo»⁴⁸. Binding se encuentra totalmente de acuerdo con el discurso vigente en la época, que pretendía cuantificar

el valor de las vidas humanas: «pero el valor de la vida puede no ser meramente cero, sino también llegar a ser negativo»⁴⁹, y se resalta el contraste con «la vida más valiosa, llena de la más intensa voluntad de vivir y la más grande fuerza vital»⁵⁰. Es claro que, en este contexto, el poder de definición del valor de la vida recae en los médicos y los juristas, es decir, en las élites. Una vez que se ha planteado el problema en estos términos, es fácil extraer las consecuencias: la vida digna de ser vivida, que constituye un valor jurídico irrestricto, es la vida de los miembros útiles a la sociedad, tales como los obreros y los soldados⁵¹. Por el contrario, la vida de los retrasados mentales incurables es indigna de ser vivida:

«(...) no tienen la voluntad de vivir ni de morir. Así, no hay, por su parte, ninguna aceptación de su muerte que sea digna de ser notada; por otra parte, esta muerte no se enfrenta a ninguna voluntad de vivir que sea necesario quebrantar. Su vida carece absolutamente de fines, pero ellos mismos no la perciben como insostenible. Son una carga terriblemente pesada, tanto para sus familiares como para la sociedad. Su muerte no deja el más pequeño hueco. Puesto que necesitan de muchos cuidados, dan oportunidad para que aparezca un oficio, que solo está ahí para prolongar durante años y décadas una vida absolutamente indigna de ser vivida»⁵².

Todas estas expresiones tienen un solo objetivo jurídico: excluir a un grupo de personas de la norma que prohíbe el homicidio, y autorizar de este modo una violencia irrestricta contra dicho grupo. Después se dedica Binding a esbozar bajo qué condiciones podría ser la destrucción de la vida indigna de ser vivida una tarea del Estado. Lamenta vivir en una época donde se ha perdido todo heroísmo, y supone que «en tiempos de una moralidad más elevada (...) el Estado se encargaría de liberar a estos pobres hombres de sí mismos»⁵³. Propone entonces crear comisiones que, a petición de familiares o tutores, decidan sobre la vida o la muerte de los enfermos mentales.

La gran repercusión que alcanzó la obra de Binding y Hoche puede deberse, en parte, al efecto de su particular uso del lenguaje *políticojurídico*. La simple expresión «vida indigna de ser vivida», inventada por ellos, llegó a ocupar un lugar preponderante en el discurso ilustrado de la primera mitad del siglo XX. En la atmósfera intelectual y política de aquellos años, la expresión también tenía una fuerza peculiar que sirvió de justificación directa para las acciones de exterminio de los nacionalsocialistas. Paulatinamente, la expresión dejó de estar reservada a los enfermos mentales,

y comenzó a aplicarse a prácticamente cualquier grupo humano que fuese designado como inferior. Al restringir la prohibición del homicidio, y al proponer mecanismos procesos jurídicos definidos para llevar a cabo la eutanasia, Binding y Hoche retiraron cualquier protección legal para los enfermos⁵⁴.

Es difícil evaluar el carácter científico de la obra de Binding y Hoche. Insertaron su propuesta en la discusión, entonces en boga, sobre la capacidad de los Estados para competir militar y económicamente, y con ello lograron más bien una obra de propaganda política. Esta característica se hace más evidente en la parte del libro escrita por Hoche, en la que abundan los subrayados y las profesiones de fe en «nuestra tarea alemana»⁵⁵, cuyo cumplimiento estaría más próximo al reducirse la sobrecarga nacional debida a las «existencias lastre»⁵⁶. Hay también un uso constante y poco sistemático de conceptos tomados de otras disciplinas; se dice, por ejemplo, con una expresión tomada prestada de la economía, que la muerte de alguien indigno de vivir no es ningún «precio exagerado para la redención»⁵⁷. Aún más significativa es la afirmación de que las propuestas solo se presentan con un fin filantrópico, que surge desde «la más profunda compasión»⁵⁸. De esta manera, es posible transformar el problema del homicidio autorizado en un problema sobre un sistema de redención mediante el homicidio. Hoche comienza su exposición citando los múltiples ejemplos en que un médico se ve a obligado a destruir alguna vida humana, siempre con el fin, en su opinión, de asegurar un bien jurídico más elevado⁵⁹. A continuación, describe el carácter relativo de la ética médica, que debe adaptarse a nuevas condiciones históricas y sociales, y que no siempre obliga a mantener la vida de un extraño. Y va más allá:

«A partir del instante en que se reconociese, por ejemplo, la muerte de los incurables o la supresión de los intelectualmente muertos no solo como no punible, sino como un fin deseable para el bienestar general, no se encontraría en la ética médica ninguna indicación contraria»⁶⁰.

De este modo se abre el camino para la eliminación física de los enfermos mentales y los «degenerados». A la tarea nacional, consistente en unir al grado máximo todas las posibilidades productivas, no se le debe oponer ningún lastre, ninguna restricción. Los enfermos mentales, y aquellos que los atienden, son identificados como un obstáculo para el bienestar de la sociedad:

«Al cumplimiento de esta tarea se opone el empeño moderno por conservar mientras sea posible a los

débiles de todo tipo; el empeño por conceder a todos cuidado y protección, incluso a los que no están espiritualmente muertos, pero que son inferiores según su propia constitución, esfuerzos que alcanzan su especial trascendencia en el hecho de que hasta ahora no ha sido posible, ni se ha intentado seriamente, excluir de la reproducción a estos seres humanos defectuosos»⁶¹.

Las grandes tareas que se presentan ante la sociedad, cualesquiera que estas sean, deberán cumplirse sin el lastre de los enfermos mentales y los débiles. Y estas tareas serán facilitadas por la introducción tanto de prácticas eugenésicas de control de la reproducción como de la eutanasia entre los enfermos mentales.

Lenguaje deshumanizante

Es en este ámbito donde pueden hacerse evidentes las semejanzas –y las diferencias– entre eugenesia y eutanasia. En realidad, muy pocos eugenistas destacados estuvieron implicados directamente en la muerte de enfermos mentales. Alfred Ploetz (1887-1976), por ejemplo, se manifestó a favor de la eutanasia «compasiva» de los niños deformes, pero al mismo tiempo opinaba que tales niños tendrían escasa influencia en la composición racial de la sociedad, pues casi nunca se reproducen⁶². Otra diferencia importante entre la eugenesia y la eutanasia se dio en el distinto carácter que adoptó cada una de las acciones en la conciencia pública: la eugenesia fue ampliamente publicitada, y llegó a constituir el centro programático de movimientos políticos muy diversos, mientras que la eutanasia tuvo poco soporte a nivel popular, y la implementación de sus acciones fue mantenida prácticamente en secreto. De hecho, solo el régimen nacionalsocialista llegó a emprender acciones a gran escala para la eliminación de enfermos mentales o niños deformes. Y todo el proceso organizativo de estas acciones, desde la redacción de la ley hasta los asesinatos masivos en hospitales y campos de concentración, fue conducido bajo la más estricta reserva.

A pesar de estas diferencias entre eugenesia y eutanasia, existe toda una serie de semejanzas y coincidencias que deben ser examinadas. Para ambos movimientos era excepcionalmente importante ocuparse de los enfermos mentales y, de hecho, había una elevada proporción de psiquiatras entre los más destacados miembros de ambos grupos. Una justificación subyacente de las acciones de eutanasia era la búsqueda de una solución para los problemas económicos de los sistemas de salud; esta misma justificación

se utilizaba para los programas eugenésicos de «protección de la sangre». Una semejanza adicional es de carácter metodológico: tanto para los programas de eugenesia como para la eutanasia, se utilizaron sistemas de selección y clasificación comunes; de hecho, los árboles genealógicos recabados por los eugenistas fueron utilizados para corroborar el carácter incurable de las enfermedades mentales y justificar así el asesinato de los pacientes.

El vínculo más importante entre ambos movimientos se da al nivel de sus presuposiciones teóricas e ideológicas. Ambas teorías –o, mejor dicho, doctrinas– dan por supuesta la biologización de lo social: todas las diferencias culturales, religiosas, conductuales y sociales se reducen a lo hereditario. Ambas corrientes tienden a otorgar un carácter absoluto a todas las diferencias, que son explicadas entonces mediante enunciados basados en la biología. Hay un proceso de deslegitimación de valores sociales como la justicia o la igualdad, que son catalogados demasiado rápidamente como ilusorios. El individuo, sus intereses y sus derechos tienden a desaparecer ante un cuerpo social con valores absolutos, al que es necesario mantener «sano» y «racialmente puro». Una característica común adicional se encuentra en el uso cada vez más frecuente de un lenguaje deshumanizante. En este punto puede ser observada directamente la gran influencia ejercida por Binding y Hoche sobre la eugenesia, en particular la eugenesia negativa. Ellos inventaron expresiones como la de «vida indigna de ser vivida», que en alemán tiene también una clara connotación de «vida indigna de vivir». También fueron ellos quienes introdujeron una serie de expresiones que alcanzarían su uso más extendido, años después, en las discusiones de muchos eugenistas y en el lenguaje burocrático de los nacionalsocialistas⁶³. Este lenguaje, profundamente despectivo y violento, dio origen a un sistema de clasificación y categorización de los seres humanos que solo podía culminar en la esterilización o el exterminio sistemático: «cáscaras humanas vacías», «existencias lastre», «seres humanos defectuosos», «muertos sin ningún valor», «cuerpos extraños... en la estructura social», «existencia sin valor»⁶⁴. Incluso los eugenistas más moderados hicieron uso de esta terminología y de las figuras argumentativas en ella basadas.

La lógica de la selección y la extirpación no pudo basarse por completo en un lenguaje científico. Más bien, tuvo que recurrir a figuras retóricas que excluían a ciertos enfermos o a personas pertenecientes a grupos étnicos diferentes. Estos recursos lingüísticos

transitaron con facilidad desde la eutanasia hacia la eugenesia, que pudo así apelar con mayor facilidad a los prejuicios sociales ya existentes y muy extendidos. Hacia principios de la década de 1920, las ciencias biológicas ya habían superado gran parte del bagaje conceptual utilizado por la eugenesia⁶⁵, pero el lenguaje de esta continuaba adoptando un manto «científico» con fines de legitimación programática. Por otra parte, el procedimiento de exclusión tuvo que recurrir a mecanismos de polarización social, en los cuales se subrayaba el carácter parasitario de los enfermos mentales y de otros indeseables. En esta línea argumentativa era difícil superar a los partidarios de la eutanasia:

«En el aspecto económico, estos *idiotas* serían al mismo tiempo, en tanto que cumplen con todos los requisitos de la muerte espiritual total, aquellos *cuya existencia representa una carga más pesada para la sociedad en general*»⁶⁶.

Este tipo de consideraciones se propagará rápidamente hacia las publicaciones eugenésicas en todo el mundo. El proceso de cuantificación y economización de la vida humana, que se había iniciado desde mediados del siglo XIX, adoptaría entonces una tendencia negativa, que trataría de enfatizar una y otra vez la necesidad de «hacer algo» para aligerar la carga económica de la sociedad. Se multiplicarían los cálculos en torno a los costos implicados por la manutención de los enfermos, en un ejercicio numérico popularizado por los mismos autores:

«...el gasto promedio, per cápita y por año, para el cuidado de los idiotas alcanza hasta ahora los 1,300 marcos. Si tomamos en cuenta el número de los idiotas institucionalizados que viven actualmente en Alemania, llegamos a un número total aproximado de unos 20,000-30,000. Si suponemos para cada caso una esperanza de vida promedio de 50 años, es fácil estimar el enorme capital, en forma de alimento, vestido y calefacción, que es retirado del patrimonio nacional para fines no productivos»⁶⁷.

El sentido de solidaridad con otros seres humanos se pierde en la estimación de costos y productividad. Aquí se ve una vez más el carácter deshumanizante de la economización de la vida llevada a su extremo, común tanto a la eugenesia como a la eutanasia. Hay no solo un proceso de objetivación de la economía, que escapa así al control de los individuos y que deja de estar a su servicio, para someterlos. El individuo debe ahora insertarse en un cuerpo social que define el valor de cada vida en términos de su productividad, y se plantean insistentemente preguntas en torno al

costo que implican para la sociedad los «inferiores». Se requiere entonces que los valores de solidaridad vigentes en una sociedad sean fundamentalmente alterados. Para explicar este proceso, es necesario tomar en cuenta la confluencia del pensamiento tecnocrático-económico aplicado a las personas y de las crisis geopolíticas y financieras que azotaron al mundo entre 1905 y 1945. Las condiciones económicas particulares de la primera posguerra provocaron, además, una severa crisis del sistema de salud pública en muchos países, de la cual fueron culpados los enfermos y los «degenerados». Fue entonces relativamente sencillo implementar políticas de esterilización y de –en el caso de Alemania– exterminio.

Conclusiones

Tanto la eutanasia como la eugenesia han mantenido su presencia en los discursos médico y bioético de nuestra época. Ha habido, sin embargo, un cambio significativo en sus presupuestos axiológicos y epistémicos. Si durante las primeras décadas del siglo XX se enfatizaba un enfoque autoritario, en el que se asumía que el Estado tenía la capacidad y la obligación de intervenir en cuestiones de vida o muerte para garantizar el bien colectivo, en las últimas décadas se han aceptado puntos de vista que enfatizan la necesidad de proteger las libertades individuales durante el ejercicio de la eugenesia⁶⁸. Por otra parte, el concepto de «eutanasia» sigue siendo discutido abiertamente, si bien con un lenguaje muy diferente del utilizado por Binding, Hoche y sus coetáneos. En la aproximación actual suele adoptarse explícitamente un punto de vista utilitarista (en el sentido ético del término), según el cual el objetivo primario de cualquier acto moral debe ser minimizar el dolor y maximizar el placer. Un tema recurrente entre autores contemporáneos se encuentra en el confín entre la eugenesia y la eutanasia, pues se refiere a condiciones en las que el individuo –y específicamente el infante– es incapaz de percibir su propia muerte. En el contexto de la ética del utilitarismo de la preferencia⁶⁹, la eutanasia de recién nacidos con malformaciones congénitas es defendida por diversos autores^{70,71}. Giubilini y Minerva han sugerido extender la aplicabilidad de este procedimiento, y especulan acerca de la posibilidad de inducir la muerte en infantes sanos, si así lo deciden los padres, mediante un «aborto posnatal» (*after-birth abortion*)⁷². Para estos autores (quienes utilizan constantemente la frase «*life worth living*»), el infanticidio es moralmente neutro, pues el infante es incapaz de

percibir su muerte ni de darse cuenta de que pierde un bien futuro –su propia vida– y, por consiguiente, no hay ningún bien que esté siendo disminuido. El utilitarismo de la preferencia parte al menos de dos hipótesis: una vida indigna de ser vivida es claramente definible e identificable por personas ajenas a ella; y una vida solo puede tener valor y, por tanto, ser digna de ser vivida, si la persona tiene fines que desea cumplir. En consecuencia, cualquier interés potencial que pudiese tener el recién nacido sería opacado por los intereses concretos de los adultos que tienen la capacidad de decidir sobre la continuación de su existencia. Para la enumeración de los sujetos potencialmente expuestos a la eutanasia, del mismo modo ya propuesto por Binding y Hoche con casi un siglo de antelación, se parte de una valoración de la vida que no depende del sujeto mismo, sino de aquellos que lo rodean, quienes suelen arrogarse el derecho de decidir si su vida es «digna de ser vivida».

El positivismo jurídico aplicado a la medicina –como lo sugirieron Binding y Hoche– y el utilitarismo de la preferencia tienen muchos elementos en común, incluso en el plano puramente lingüístico. Para ambas corrientes, solo se constituyen como personas con derechos aquellos seres humanos que pueden demostrar en acto su autoconciencia y su capacidad de razonamiento. Conceptos tales como la dignidad humana o la autonomía moral y los derechos morales humanos fundados en ellos dejan de tener sentido. Más bien, para ser considerado como persona, el ser humano debe ser capaz de articular preferencias subjetivas e intereses reflexionados, y solo de este modo adquiere el derecho a la protección jurídica y, sobre todo, a la protección de sus intereses orientados a su propia supervivencia. Si un embrión, un recién nacido o un enfermo mental no es capaz de manifestar un interés consciente en sobrevivir, no posee entonces ningún derecho a la vida que no pueda ser suprimido por otros. La idea de una vida digna de ser vivida ya no se aplica a un ser humano como tal, sino que está condicionada por las propiedades mentales de las personas en cuanto no sean meramente potenciales, sino que se encuentren en acto. En consecuencia, tanto el positivismo de Binding y Hoche como el utilitarismo de la preferencia dejan de ver a los seres humanos como titulares de derechos inalienables, para considerarlos exclusivamente desde el punto de vista de su aportación al conjunto del bienestar general.

El vínculo entre eugenesia y eutanasia se basa en múltiples elementos comunes que se originan en un proceso de ampliación de la política a los fenómenos

de la vida. Estos movimientos sociales se basaron en tendencias que implicaron una transformación de los mecanismos de poder en nuestras sociedades, que trataron de alguna manera de producir, organizar y controlar diversas fuerzas vitales, y que llevaron a que los Estados se transformasen en administradores de la vida y la supervivencia. Ambos movimientos tienen en común el deseo de controlar en grado extremo los procesos vitales y reproductivos, sin cuestionar en ningún momento la justicia de quienes se atribuyen esta capacidad de control. El estudio de estos procesos constituye, sin duda, un tema muy importante, al que será necesario retornar en otro momento.

Bibliografía

- Bajema CJ. Eugenics: then and now. Dowden, Hutchinson & Ross. Stroudsburg; 1976.
- Kevles DJ. In the name of eugenics. Genetics and the uses of human heredity. Berkeley y Los Angeles: University of California Press; 1985.
- Hermle L. Die Degenerationslehre in der Psychiatrie. Fortschr Neurol Psychiatr. 1986;54(3):69-79.
- Pick D. Faces of degeneration: a European disorder, c 1848-1918. Cambridge: Cambridge University Press; 1993.
- Lebensunwertes Leben*.
- Dörner K. Nationalsozialismus und Lebensvernichtung. En: Dörner K, Haerlin C, Rau V, Schernus R, Schwendy A, editores. Der Krieg gegen die psychisch Kranken. Nach "Holocaust": Erkennen-Trauern-Begegnen, Rehburg-Loccum: Psychiatrie-Verlag; 1980.
- Gutiérrez-González LH. Early Lamarckism and the theory of degeneration. En: Martínez-Contreras J, Ponce de León A, editores. Darwin's Evolving Legacy. México: Siglo XXI-Universidad Veracruzana; 2011.
- Black E. War against the weak: eugenics and America's campaign to create a master race, Four Walls Eight Windows. Nueva York. 2003.
- Wagar WW. Good tidings. The belief in progress from Darwin to Marcuse. Bloomington: Indiana University Press; 1972.
- Hull DL. Metaphysics of evolution. Nueva York: New York University Press; 1989.
- Haeckel E. Natürliche Schöpfungsgeschichte. Berlin: Georg Reimer; 1868.
- Nietzsche F. Die fröhliche Wissenschaft. Leipzig: Fritzsche; 1887. §73: "Heilige Grausamkeit. - Zu einem Heiligen trat ein Mann, der ein eben geborenes Kind in seinen Händen hielt. „Was soll ich mit dem Kinde machen?“, fragte er, „es ist elend, mißgestaltet und hat nicht genug Leben, um zu sterben“. „Töte es“, rief der Heilige mit schrecklicher Stimme, „töte es und halte es dann drei Tage und drei Nächte in deinen Armen, auf dass du dir ein Gedächtnis machtest – so wirst du nie wieder ein Kind zeugen, wenn es nicht an der Zeit für dich ist, zu zeugen.“ – Als der Mann dies gehört hatte, ging er enttäuscht davon; und viele tadelten den Heiligen, weil er zu einer Grausamkeit geraten hatte, denn er hatte geraten, das Kind zu töten. „Aber ist es nicht grausamer, es leben zu lassen?“ sagte der Heilige".
- Nietzsche F. Nachgelassene Fragmente 1880-1882. Kritische Studienausgabe. Tomo 9. Berlin/Nueva York: Walter de Gruyter; 1988. p. 250: "Hier findet eine Selektion statt: wir suchen die aus, die uns Freude machen und fördern sie und fliehen vor den Anderen – das ist die rechte Moralität! Absterbenmachen der Kläglichen Verbildeten Entarteten muß die Tendenz sein!".
- Janz CP. Friedrich Nietzsche. Biographie. Tomo II. München: DTV-Wissenschaft; 1981. p. 268-75.
- Thüring H. Form und Unform, Wert und Unwert des Lebens bei Nietzsche. En: Stingelin, M, editor. Biopolitik und Rassismus. Fráncfort del Meno: Suhrkamp; 2003. p. 27-54.
- Schallmayer W. Vererbung und Auslese im Lebenslauf der Völker: eine staatswissenschaftliche Studie auf Grund der neueren Biologie. Jena: Fischer; 1903. p. 1, 152, 241.
- Weingart P, Kroll J, Bayertz K. Rasse, Blut und Gene. Geschichte der Eugenik und Rassenhygiene in Deutschland. Fráncfort del Meno: Suhrkamp; 1992.
- Tille A. Volksdienst: Von einem Sozialaristokraten. Berlin & Leipzig: Wiener'sche Verlagsbuchhandlung; 1893.
- Gasman D. The Scientific Origins of National Socialism. New Brunswick, Transaction Publishers; 2004.
- Tille A. Von Darwin bis Nietzsche. Ein Buch Entwicklungsethik. Leipzig: Naumann; 1895.
- Nowak K. "Euthanasie" und Sterilisierung im "Dritten Reich". Die Konfrontation der evangelischen und katholischen Kirche mit dem Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses und der "Euthanasie"-Aktion. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht; 1980. p. 19.
- Bowler PJ. Evolution. The History of an Idea. Berkeley: University of California Press; 1989.
- Pick D. *Op. cit.*
- Haycraft JB. Darwinism and race progress. Londres: Swan Sonnenschein; 1895. p. 51-7.
- Klee E. "Euthanasie" im NS-Staat. Die Vernichtung lebensunwerten Lebens. Fráncfort del Meno: Fischer; 2004.
- Ploetz A. Die Tüchtigkeit unserer Rasse und der Schutz der Schwachen: ein Versuch über Rassenhygiene und ihr Verhältnis zu den humanen Idealen, besonders zum Socialismus. Berlin: Fischer; 1895.
- Weiss SF. Race hygiene and national efficiency: The eugenics of Wilhelm Schallmayer. Berkeley: University of California Press; 1987.
- Schallmayer W. Die soziologische Bedeutung des Nachwuchses der Begabteren und die psychische Vererbung. Archiv für Rassen und Gesellschafts-Biologie. 1905;2:36-75.
- Trent JW. To cut and control: institutional preservation and the sterilization of mentally retarded people in the United States, 1892-1947. J Hist Sociol. 1993;6(1):56-73.
- Klee E. *Op. cit.*
- Forel A. Hygiene der Nerven und des Geistes, en Bücherei der Gesundheitspflege. Bd. 9. Stuttgart: Verlag von Ernst Heinrich Möritz; 1903. p. 86: "Früher, in der guten alten Zeit, machte man mit unfähigen, ungenügenden Menschen kürzeren Prozess als heute. Eine ungeheure Zahl pathologischer Hirne, die (...) die Gesellschaft schädigten, wurde kurz und bündig hingerichtet, gehängt oder geköpft; der Prozess war insofern erfolgreich, als die Leute sich nicht weiter vermehren und die Gesellschaft mit ihren entarteten Keimen nicht weiter verpesten konnten".
- Bastian T. Von der Eugenik zur Euthanasie. Ein verdrängtes Kapitel aus der Geschichte der deutschen Psychiatrie. Bad Wörishofen: Verlagsgemeinschaft; 1981. p. 41.
- Weingart P, et al. *Op. cit.*
- Bauer KH. Rassenhygiene. Ihre biologischen Grundlagen. Leipzig: Quelle & Meyer; 1926. p. 207: "... bei der Auslese ja nie um den Tod der Individuen als Prinzip – denn sterben müssen wir ja alle – sondern nur um Zahl und Erbwert der Nachkommen handelt".
- Weingart P, et al. *Op. cit.*, p. 523-32.
- Klee E. *Op. cit.*
- Binding K, Hoche A. Die Freigabe der Vernichtung lebensunwerten Lebens. Ihr Maß und ihre Form. Berlin: Berliner Wissenschafts-Verlag; 1920 [2006].
- Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 1: "lebhaftestem Verantwortungsgefühl und tiefer Menschenliebe".
- Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 5: "(...) soll die unverbundene Lebensvernichtung, wie nach heutigen Rechte – vom Notstand abgesehen –, auf die Selbststörung des Menschen beschränkt bleiben, oder soll sie eine gesetzliche Erweiterung erfahren und in welchem Umfange?".
- Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 13: "Es bleibt eben dem Rechte nichts übrig, als den lebenden Menschen als Souverän über sein Dasein und die Art desselben zu betrachten".
- Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 15: "...in der Verlust einer ganzen Anzahl noch durchaus lebenskräftiger Leben, deren Träger nur zu bequem oder zu feig sind, ihren durchaus tragbare Lebenslast weiter zu schleppen".
- Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 16: "keiner besonderen Freigabe bedarf die reine Bewirkung der Euthanasie in richtiger Begrenzung".
- Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 17: "dem innerlich Kranken oder dem Verwundeten steht der Tod von der Krankheit oder der Wunde, die ihn quält, sicher und zwar alsbald bevor, so dass der Zeitunterschied zwischen dem infolge der Krankheit vorauszu sehenden und dem durch das untergeschobene Mittel verursachten Tode nicht in Betracht fällt. Von einer spürbaren Verringerung der Lebenszeit der Verstorbenen kann dann überhaupt nicht oder höchstens nur von einem beschränkten Pedanten gesprochen werden". [Subrayado en el original].
- Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 17: "Wer also einem Paralytiker am Anfang von dessen vielleicht auf die Dauer von Jahren zu berechnenden Krankheit auf dessen Bitte oder vielleicht sogar ohne diese die tödliche Morphiumspritzung macht – bei dem kann von reiner Bewirkung der Euthanasie keine Rede sein. Hier ist eine starke, auch für das Recht ins Gewicht fallende *Lebensverkürzung* vorgenommen worden, die ohne rechtliche Freigabe unzulässig ist".
- Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 17: "In demselben Augenblick aber wird klar: die sichere Ursache qualvollen Todes war definitiv gesetzt, der baldige Tod stand in sichere Aussicht. An dieser todrohrenden Lage wird nichts geändert, als die Vertauschung dieser vorhandenen Todesursache durch eine andere von der gleichen Wirkung, welche die Schmerzlosigkeit vor ihr voraus hat. Das ist keine "Tötungshandlung im Rechtsinne", sondern nur eine Abwandelung der schon unwiderruflich gesetzten Todesursache, deren Vernichtung nicht mehr gelingen kann:

- es ist in Wahrheit eine reine Heilhandlung. "Die Beseitigung der Qual ist auch Heilwerk".
46. Naucke W. Einführung: Rechtstheorie und Staatsverbrechen. En: Binding K, Hoche A. Die Freigabe der Vernichtung lebensunwerten Lebens. Ihr Maß und ihre Form. Berlin: Berliner Wissenschafts-Verlag; 2006.
 47. Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 26: "Gibt es Menschenleben, die so stark die Eigenschaft des Rechtsgutes eingebüßt haben, dass ihre Fortdauer für die Lebensträger wie für die Gesellschaft dauernd allen Wert verloren hat?".
 48. Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 26: "nicht nur absolut wertlose, sondern negativ zu wertende Existenz".
 49. Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 26: "der Wert des Lebens kann aber nicht bloß Null, sondern auch negativ werden".
 50. Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 26: "das wertvollste, vom stärksten Lebenswillen und der größten Lebenskraft erfüllte Leben".
 51. Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 26.
 52. Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 30: "(...) haben weder den Willen zu leben, noch zu sterben. So gibt es ihrerseits keine beachtliche Einwilligung in die Tötung, andererseits stößt diese auf keinen Lebenswillen, der gebrochen werden müßte. Ihr Leben ist absolut zwecklos, aber sie empfinden es nicht als unerträglich. Für ihre Angehörigen wie für die Gesellschaft bilden sie eine furchtbar schwere Belastung. Ihr Tod reißt nicht die geringste Lücke (...) Da sie großer Pflege bedürfen, geben sie Anlaß, dass ein Menschenberuf entsteht, der darin aufgeht, absolut lebensunwertes Leben für Jahre und Jahrzehnte zu fristen".
 53. Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 30: "in Zeiten höherer Sittlichkeit (...) würde man diese armen Menschen wohl amtlich von sich selbst erlösen".
 54. Naucke W. *Op. cit.*
 55. Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 52: "unsere deutsche Aufgabe".
 56. Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 52: "Ballastexistenzen".
 57. Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 40: "übertriebener Kaufpreis für die Erlösung".
 58. Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 26: "entspringt sie nur dem tiefsten Mitleiden".
 59. Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 44.
 60. Binding K, Hoche A, 1920, 47: "Von dem Augenblick an, in dem Z. B. die Tötung Unheilbarer oder die Beseitigung geistig Toter nicht nur als nicht strafbar, sondern als ein für die allgemeine Wohlfahrt wünschenswertes Ziel erkannt und allgemein anerkannt wäre, würden in der ärztlichen Sittenlehre jedenfalls keine ausschließenden Gegengründe sein".
 61. Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 52: "Der Erfüllung dieser Aufgabe steht das moderne Bestreben entgegen, möglichst auch die Schwächlinge aller Sorten zu erhalten, allen, auch den zwar nicht geistig toten, aber doch ihrer Organisation nach minderwertigen Elementen Pflege und Schutz angedeihen zu lassen – Bemühungen, die dadurch ihre besondere Tragweite erhalten, dass es bisher nicht möglich gewesen, auch nicht im Ernste versucht worden ist, diese Defektmenschen von der Fortpflanzung auszuschließen".
 62. Weingart P, et al. *Op. cit.*
 63. Weingart P, et al. *Op. cit.*
 64. Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 51, 52, 53, 58: "leere Menschenhülsen", "Ballastexistenzen", "Defektmenschen", "völlig wertlosen Toten", "Fremdkörpercharakter...im Gefüge der menschlichen Gesellschaft", "wertlosen Existenz".
 65. Paul D. The Politics of Heredity. Essays on Eugenics, Biomedicine, and the Nature-Nurture Debate. Albany: State University of New York Press; 1998. p. 117-32.
 66. Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 50: "In wirtschaftlicher Beziehung würden also diese *Vollidioten*, ebenso wie sie auch am ehesten alle Voraussetzungen des vollständigen geistigen Todes erfüllen, gleichzeitig diejenigen sein, deren *Existenz am schwersten auf der Allgemeinheit lastet* (subrayado en el original)".
 67. Binding K, Hoche A. *Op. cit.*, p. 51: "(...) der durchschnittliche Aufwand pro Kopf und Jahr für die Pflege der Idioten bisher 1300 M. betrug. Wenn wir die Zahl der in Deutschland zurzeit gleichzeitig vorhandenen, in Anhaltspflege befindlichen Idioten zusammenrechnen, so kommen wir schätzungsweise etwa auf eine Gesamtzahl von 20-30000. Nehmen wir für den Einzelfall eine durchschnittliche Lebenserwartung von 50 Jahre an, so ist leicht zu ermessen, welches ungeheure Kapital in Form von Nahrungsmitteln, Kleidung und Heizung, dem Nationalvermögen für einen unproduktiven Zweck entzogen wird".
 68. Agar N. Liberal Eugenics. Public Affairs Quarterly. 1998;12(2):137-55.
 69. Schockenhoff E. Ética de la vida. Barcelona: Herder; 2012. p. 55.
 70. Kuhse H, Singer P. Should the Baby live? The Problem of Handicapped Infants. Oxford: Oxford University Press; 1985.
 71. Verhagen E, Sauer P. The Groningen protocol – euthanasia in severely ill newborns. N Engl J Med. 2005;10:959-62.
 72. Giubilini A, Minerva F. After-birth abortion: why should the baby live?. J Med Ethics. 2012. doi:10.1136/medethics-2011-100411.

La segunda expedición de Balmis, revolución y vacuna

José Tuells* y José Luis Duro Torrijos

Cátedra de Vacunología «Balmis» UA-CSISP, Universidad de Alicante, Centro Superior de Investigación en Salud Pública, Valencia

Resumen

Cuatro años después de concluir la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna (REFV) (1803-1806) en calidad de director, Francisco Xavier Balmis emprendió una nueva comisión con destino a México que le mantuvo allí desde 1810 a 1813. El objetivo inicial para el que fue comisionado pasaba por verificar si la estrategia de vacunación implantada a través de las Juntas era eficaz y, asimismo, encontrar una fuente de fluido vacuno autóctona que permitiera continuar la acción vacunadora. Balmis ejerció también una actividad política en favor de la monarquía hispánica, involucrándose en el conflicto revolucionario que preludiaba la independencia del país.

PALABRAS CLAVE: Vacuna. Viruela. Francisco Xavier Balmis. Expedición. Revolución.

Abstract

Four years after the conclusion of the Royal Philanthropic Expedition of the Vaccine (1803-1806) as its Director, Francisco Xavier Balmis launched a new commission to Mexico that kept him in this country from 1810 to 1813. The initial objective for which it was constituted was to verify whether the vaccination strategy implemented by the Boards was effective and to find a source of native vaccine fluid to continue the vaccinations. Balmis also undertook political activity on behalf of the Spanish monarchy, engaging in the revolutionary conflict that heralded the country's independence.

KEY WORDS: Vaccine. Smallpox. Francisco Xavier Balmis. Expedition. Revolution.

El espíritu de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna

El periplo iniciado desde el puerto de La Coruña el 30 de noviembre de 1803 por la REFV tuvo un final fragmentado. Mientras su director Francisco Xavier Balmis (1753-1819) arribaba a Madrid en septiembre de 1806, el subdirector Josep Salvany i Lleopart (1774-1810) se dejaba la vida en la lejana Cochabamba un 21 de julio de 1810. El primero volvió solo acaparando el éxito de la misión, el segundo murió solo acaparando cuantas enfermedades pudo encontrar en su ruta hacia el sur.

En 1806, Balmis pudo contar su besamanos al Rey efectuado el 7 de septiembre: «Me presenté a S.M., y merecí no solo la Real aprobación de todo cuanto hice, sino también los más grandes aplausos y satisfacciones de toda la corte»¹. Salvany pudo escuchar el elogio de José Hipólito Unanue cuando lo apadrinó como Doctor en Lima: «¡Cuántas tormentas has tenido que atravesar para librarnos de la viruela!»². Era el 30 de noviembre y se cumplía el tercer aniversario del inicio coruñés, pero Salvany no había agotado aún su cupo de tormentas.

La última generación de ilustrados arrojó esta empresa con una diferencia respecto a otras expediciones precedentes, su orientación hacia la conservación de la salud. El Estado articulaba un nuevo mecanismo

Correspondencia:

*José Tuells

Cátedra de Vacunología «Balmis» UA-CSISP

Facultad de Ciencias de la Salud

Campus de San Vicente Raspeig

Ap. 99. E-03080, Alicante

E-mail: tuells@ua.es

Financiación: Este trabajo se enmarca dentro del proyecto «Estudios sobre historia de la vacunología», que cuenta con financiación de la Dirección General de Investigación y Salud Pública, Consellería de Sanitat, Valencia.

Fecha de recepción: 20-01-2013

Fecha de aceptación: 20-02-2013

de poder haciendo énfasis en la calidad y utilidad de sus moradores como fuerza de trabajo. Se entendió que era necesario preservar la salud para vertebrar el aparato productivo, y en este caso, la preservación de las viruelas mediante la vacuna constituía un elemento tecnológico de biopoder, un ejemplo de biopolítica según la interpretación de Michel Foucault³.

La meta de la REJV era perpetuar la vacuna en los territorios de ultramar, y para alcanzarla se habían fijado unos objetivos: difundir gratuitamente la vacuna entre la población, instruir en la preparación y administración de la vacuna, crear estructuras sólidas para asegurar la conservación del fluido vacunal, y establecer un modelo homogéneo de actuaciones y evaluación⁴. La consecución de estos objetivos no fue completa: la vacuna había llegado a ciertos lugares (La Habana, México, Puerto Rico y otros puertos) antes que los expedicionarios, lo que originó conflictos de competencias⁵; la prisa por cubrir amplios territorios impidió un sosegado entrenamiento a los vacunadores y, finalmente, el establecimiento de Juntas de Vacuna fue desigual. Estas constituían el legado de la REJV, ya que aseguraban la continuidad del método, su perdurabilidad⁴. Mientras que la establecida en Caracas o la dirigida por Romay⁶ en La Habana se mantuvieron durante muchos años, otras, como la creada en San Luis de Potosí⁷, funcionaron de forma intermitente o fueron engullidas por el simple abandono o el viento revolucionario.

Precedida por las expediciones de José Celestino Mutis (1783), Martín de Sessé (1787) o Alejandro Malaspina (1789), la REJV fue la última de las expediciones dieciochescas impulsadas por la monarquía borbónica. Además de su carácter científico, todas compartían un interés menos explícito por conocer cómo se estaban desarrollando los avatares políticos, las relaciones sociales y comerciales, las tensiones que se habían establecido entre la potencia dominante y los habitantes de los territorios de ultramar. En este contexto se sitúa la menos conocida expedición llevada a cabo por el propio Balmis entre 1810 y 1813, en la que se entrelazan una misión sanitaria y una más política. El propósito de este texto es indagar en las circunstancias que condujeron a realizar esta segunda expedición y sus resultados (Tabla 1).

Balmis perplejo

Balmis no pudo disfrutar mucho tiempo de la placidez que imaginaba a su regreso de la REJV. La epidemia de la revolución, que se propagó con igual intensidad tanto en Europa como en América, truncó sus expectativas.

Napoleón tomó la decisión de invadir España para expandir su Imperio hacia el sur, algo que justificó con una simple frase: «Españoles, después de una larga agonía, vuestra nación iba a perecer. He visto vuestros males y voy a remediarlos»⁸. La invasión napoleónica precipitó la Guerra de Independencia y certificó la quiebra del Antiguo Régimen. Paralelamente, se activaban las ideas independentistas en los territorios de ultramar.

Balmis salió de Madrid a finales de 1808, poco antes de que la *Grande Armée*, con Napoleón al mando, tomara la ciudad; él mismo lo relataba así: «Siendo de los primeros que por seguir la justa causa de V.M., abandonó su casa y bienes, que fueron confiscados por los primeros decretos del intruso Rey a su entrada en esta Capital»⁹.

Un acto de lealtad a la Corona, al lado de la Junta Suprema Central, que asumió el poder durante la ausencia de Fernando VII y a la que Balmis siguió hacia Sevilla y la Real Isla de León (actual San Fernando, Cádiz).

En consecuencia, Balmis fue declarado proscrito, como certifica el documento fechado el 13 de octubre de 1809 que contiene una «lista de varias personas que en decretos del rey intruso han merecido la gloriosa ejecutoria de ser condenados a la proscripción por nuestros enemigos y a la confiscación de sus bienes»⁹. Su nombre aparece junto al de otras destacadas personalidades que formaban parte de las clases influyentes del país en el campo político, cultural o científico. Entre ellos Manuel José Quintana (1772-1857), el poeta que había ensalzado la REJV en una conocida oda de 1806¹⁰ y que ejerció un activo papel como político en la Junta Suprema Central.

Desde ambos bandos se utilizó la propaganda para conquistar la opinión pública y reforzar las ideas políticas. La exaltación patriótica a través de manuscritos, panfletos o pasquines fue prolífica entre los seguidores de la monarquía borbónica; el rey intruso José Bonaparte o el propio Napoleón eran duramente criticados y caricaturizados.

Balmis participó en esta batalla mediática con un manuscrito de 15 páginas titulado *Retrato político del Emperador de los Franceses...*¹¹. Aunque en algunas citas bibliográficas aparece Balmis como autor del mismo, este dato no es cierto. Balmis lo remitió en agosto de 1808 a Ángel Crespo, compañero expedicionario de la REJV que se encontraba en Puebla de Los Ángeles (México), para que lo reimprimiera y publicara. El autor es Melchor Andarió, un escritor liberal comprometido con la causa de Fernando VII. Su texto fue editado por la imprenta de Salvador Faulí de Valencia en 1808 y su publicación anunciada por el *Diario de Madrid* el 16 de agosto, difiriendo del remitido

Tabla 1. Balmis en contexto histórico (1806-1815)

	Contexto histórico y acciones vinculadas a la vacuna	Aspectos biográficos de Balmis
1806-1807	<p>Febrero de 1807: Desde la metrópoli se piden explicaciones al virrey de Nueva España, Iturrigaray. Responde que la vacuna ya estaba en uso cuando llegó el director y que obedeció todas las reales órdenes emitidas, no siendo cierto lo citado por Balmis.</p> <p>Octubre de 1807: Tratado de Fontainebleau autorizando el paso de las tropas francesas contra Portugal.</p>	<p>Septiembre de 1806: Regresa a España, es recibido por Carlos IV en la Corte. Comunica el trato recibido por el virrey y sus dificultades para implementar la vacuna.</p> <p>Octubre de 1806. <i>La Gaceta de Madrid</i> ensalza la expedición relatando todo su derrotero, también se recoge el descubrimiento del <i>cowpox</i> en el Valle de Atlixco, junto a Puebla de los Ángeles; su ayudante Antonio Gutiérrez lo encontró en Valladolid de Michoacán.</p>
1808	<p>Enero: Tropas francesas toman Navarra y Cataluña.</p> <p>Marzo: Motín de Aranjuez, Murat toma Madrid y no reconoce a Fernando VII tras abdicar a su favor Carlos IV.</p> <p>Mayo: Inicio de la Guerra de Independencia española.</p> <p>Julio: José I Bonaparte designado rey de España y las Indias.</p> <p>Agosto: Se conocen en México las abdicaciones de Bayona, se pide al virrey que gobierne en representación del monarca.</p> <p>Septiembre: Toman preso al virrey Iturrigaray. Le sucede en categoría de interino Pedro Garibay.</p> <p>La Junta Central asume el poder del Estado.</p> <p>Noviembre: Napoleón entra en España y recupera Madrid. La Junta Central se desplaza a Sevilla.</p>	<p>Enero: Regreso del resto de la comisión al puerto de Acapulco después de las vacunaciones en Filipinas.</p> <p>Agosto: Día 11, remite como autor a su compañero expedicionario Ángel Crespo, residente en Puebla una obra patriótica: <i>Retrato político del emperador de los franceses, su conducta y la de sus generales en España, y la lealtad y valor de los españoles por su soberano Fernando VII</i>.</p> <p>Día 16. El <i>Diario de Madrid</i>, en su sección de publicaciones, enuncia la obra de Melchor Andarío titulada: <i>Retrato político del Emperador de los franceses, su conducta y la de sus generales en España, y la libertad y valor de los españoles por su soberano Fernando VII</i>.</p> <p>El título de la obra únicamente cambia el término «lealtad» en la primera por «libertad» en la segunda.</p>
1809	<p>Julio: Es nombrado virrey Francisco Javier Lizana y Beaumont (19 de julio de 1809-08 de mayo de 1810).</p> <p>Agosto: Abad y Queipo, obispo electo de Valladolid de Michoacán, informa al virrey su oposición a la Real Cédula relativa al préstamo de 20 millones.</p> <p>Septiembre: Conspiración Valladolid, participa Allende.</p> <p>Noviembre: En España se produce la derrota en Ocaña, se pierde Andalucía, excepto Cádiz.</p> <p>Diciembre: Se descubre la conspiración de Valladolid.</p>	<p>Marzo: Día 8, Balmis en Sevilla solicita a la Junta Central ayuda para reunirse con su familia, que viene desde Madrid.</p> <p>Octubre: Aparece en una lista de personas cuyas casas han sido confiscadas por el gobierno francés.</p> <p>Diciembre: Día 10, Real Orden que notifica al virrey de novohispana la nueva expedición, cuya finalidad es localizar y perpetuar el <i>cowpox</i> en esas tierras. Recibe para la nueva comisión el cargo de Ministro del Consejo Supremo de Hacienda.</p>
1810	<p>Enero: La Junta Central se traslada a la Isla de León, Cádiz.</p> <p>Mayo: El virrey es sustituido por Fco. Javier Venegas.</p> <p>Agosto: Allende le comunica a Hidalgo sus proyectos y actividades en pro de la insurrección.</p> <p>Septiembre: Se denuncian conspiraciones en Querétaro y Guanajuato. El día 16 se produce el levantamiento armado en Dolores, dirigido por Hidalgo. Desde Valladolid, Manuel Abad y Queipo redacta un edicto de excomunión contra Hidalgo y sus seguidores.</p> <p>Octubre: Morelos es nombrado lugarteniente y recibe el encargo de levantar la costa del sur. El resto de libertadores entra en México y entregan al virrey un pliego de peticiones.</p> <p>Noviembre: Hidalgo entra en Guadalajara.</p>	<p>Enero: Embarca en dirección a Veracruz en la fragata <i>El Oriente</i>.</p> <p>Mayo: Llega a la Capital mexicana.</p> <p>Junio: Expone los puntos de su comisión: 1.º: Establecer y perpetuar la vacuna a través de una casa de vacunación pública. 2.º: Que le faciliten auxilios en la localización del verdadero <i>cowpox</i>. Inicia trámites para el regreso de Antonio y Francisco Pastor, familiares y componentes de la anterior expedición.</p> <p>Julio: Distribuye ejemplares de su tratado y de una instrucción, <i>Origen de la Vacuna y medios para encontrarla</i>.</p> <p>Solicita escolta de dos dragones del Regimiento de España y mayor asignación económica. Inicia la comisión, y en Valladolid averiguó y se instruyó de la insurrección dando aviso de ello.</p> <p>Octubre: Día 10, firma un nuevo Reglamento para la vacuna.</p> <p>Noviembre: Acusa al obispo electo de Valladolid, Abad y Queipo, iniciándose un proceso judicial. Se traslada a Xalapa.</p>

Continúa

Tabla 1. Balmis en contexto histórico (1806-1815) (continuación)

Contexto histórico y acciones vinculadas a la vacuna	Aspectos biográficos de Balmis
1811 Marzo: Capturados los cabecillas del levantamiento. Junio: Allende, Aldama y Jiménez son fusilados en Chihuahua. Julio: Ejecutado en la misma ciudad Hidalgo. Octubre: Llegan a Guanajuato las cabezas de Hidalgo, Allende, Aldama y Jiménez, colocadas en las cuatro esquinas de la Alhóndiga de Granaditas.	Enero: Día 4, da por concluida su comisión, reconociendo que no existe el <i>cowpox</i> ; solicita que se le abonen todos los gastos de imprenta, escritorios, vivienda y de regreso. Embarca de regreso en el navío <i>Implacable</i> de Antonio y Francisco Pastor. Agosto: Por disponer de representante en la causa judicial abierta se le autorizó regresar a España. Un primer intento en el bergantín <i>Ervinet</i> tras prestarle el pasaje un comerciante, pero por falta de seguridad regresó al puerto de Campeche.
1812 Enero: Desembarcan en Veracruz el primer batallón del Regimiento de Lobera, procedente de La Coruña. Marzo: Se proclama la Constitución dada por las Cortes de Cádiz. Jurada en México en el mes de septiembre.	Febrero: Integra una lista publicada en prensa donde realiza un donativo en Xalapa a favor al batallón de Lobera. Agosto: Reclama su salida verificada y que sigan librándose sus pagas.
1813-1815 Mayo de 1813: José Bonaparte abandona Madrid. Diciembre de 1813: Tratado de Valençay, se reconocía a Fernando VII monarca de España. Febrero de 1814: Fernando VII jura la Constitución. Abril de 1814: Manifiesto de los persas, absolutistas contrarios a la Constitución y Cortes de Cádiz. Mayo de 1814: Fernando VII suspende la Constitución y las Cortes.	Marzo de 1813: Desembarca en Cádiz. Diciembre de 1813: Redacta su segundo testamento. Mayo de 1814: Solicita plaza como Gobernador del Real Sitio de San Fernando, sin sueldo, el cual cederá por cinco años al Erario. Julio de 1814: Tras una denuncia de Balmis a Saviñón, firmante de la Constitución de Bayona, este es encarcelado. Noviembre de 1814: Nombrado vocal de la Real Junta de Cirugía. Junio de 1815: Nombrado Cirujano de Cámara.

por Balmis a México en una sola palabra del título (lealtad por libertad)¹¹.

El propósito de Balmis enviando con rapidez el manuscrito a México era contribuir a la defensa de la monarquía, mostrar su fortaleza frente al invasor y apaciguar los primeros escauceos independentistas, desde los que se seguían con interés las noticias sobre la decapitada metrópoli.

La corporación gubernativa asentada en Cádiz, tras su paso por Aranjuez y Sevilla, no descuidó la vigilancia sobre los territorios de ultramar; bien al contrario, se acentuaron las medidas para controlar la situación. Sirva como muestra la detención del virrey de Nueva España, José de Iturrigaray, en septiembre de 1808, tras considerarse contrarias al régimen sus acciones encaminadas a obtener una mayor autonomía, justificándose esta iniciativa dirigida a mantener la unidad de la Corona con un: « de las manos en que haya de ponerse este encargo depende en gran manera el logro de los fines a que debe aspirar la Suprema Junta»¹².

La perplejidad de Balmis ante el devenir de los acontecimientos era evidente. Decide reagrupar a su núcleo familiar en marzo de 1809, para lo que solicitó a Quintana, secretario de la Junta Suprema, una autorización que

les permitiera acudir a su encuentro desde Madrid: «Expone a V.M., que, al tiempo de fugarse de Madrid, por venir a seguir la justa causa, no le fue posible sacar a su pobre familia, que viene ahora caminando para reunirse al Suplicante, y como por la Real Orden deba detenerse a todo el que venga de Madrid con destino a esta Ciudad (...), suplica no se les detenga en su viaje»¹². La solicitud fue atendida con una breve anotación marginal a su escrito, «Que pasen»¹².

Balmis en acción

A la situación de tensión política hay que añadir las noticias referentes a la vacuna que aludían a la extinción del precioso fluido¹³ en México, incumpléndose tanto los reglamentos establecidos como las directrices emitidas a su ayudante Antonio Gutiérrez y Robredo tras dejar Manila en 1806. Balmis le había encomendado la dirección del final de los trabajos, que incluía responsabilizarse del regreso a Acapulco del grupo expedicionario y de los niños vacuníferos a los que se les había garantizado su «manutención, se vistiese y educase a cuenta del Erario, hasta que tuviesen la edad correspondiente para poder ser colocados

según su aptitud y circunstancias»¹⁴. Una vez concluida la comisión, los facultativos debían regresar a Madrid.

Balmis atribuía el estado de abandono de la vacuna y los infantes al anterior virrey, Iturrigaray, y reprochaba a su ayudante, Gutiérrez, que no hubiera regresado a la metrópoli¹⁵. Así lo manifestó a la Junta Suprema a comienzos de 1809: «Vivía tranquilo en la corte, creyendo se verificaría lo mandado, cuando recibo las quejas de los Ayuntamientos y Curas, así como las representaciones de los padres y de los niños mismos, haciéndome las justas reconvenções de que nada se había cumplido de mis promesas, y que el Virrey, desde el siguiente día de su arribo a México, los había devuelto a sus padres, sin darles nada de lo prometido»¹.

Como recoge la literatura balmisiana, la atención a los problemas de la vacuna en México originó una nueva comisión de Balmis al virreinato novohispano con las funciones de cuidar y restablecer la propagación de la vacuna¹⁶. Sus acciones, sin embargo, desvelan que también participó en labores diplomáticas, políticas y personales.

El soporte legal de la comisión se formalizó a través de la Real Orden del 10 de diciembre de 1809, y «para que el exponente fuese más condecorado a la nueva expedición»⁹, Balmis fue engalanado con los honores de Ministro del Supremo Consejo de Hacienda.

Su licencia de embarque se expidió el 24 de enero de 1810, «llevando a su familia, que son Manuela Ruiz, Manuela de San José y Agustina de San José también de color moreno»¹⁷, partiendo desde Cádiz con rumbo a Veracruz a bordo de la fragata *San Fernando*, alias *El Oriente*. Su arribada a primeros de abril les muestra una atmósfera deprimida, ante la que Balmis reacciona de inmediato contribuyendo «a alentar y mantener firmes aquellos habitantes en la causa de S.M., al tiempo que los había desanimado la noticia dada por un capitán de un buque mercante procedente de Málaga de haber sido presa por Napoleón toda la península»⁹.

A mediados de mayo, llegan a México, donde Balmis observa que «la vacuna no está establecida en esta capital a pesar de la Junta, que consta en la guía con los cinco departamentos»¹⁸, negando incluso la existencia de las medidas tomadas por las autoridades locales, afirmando que estas «solo son imaginarias, y que no existiría vacuna en México, a no ser por el celo del señor Cura Párroco de San Miguel»¹⁸, lo que justificaba la presentación de un nuevo plan de trabajo. Balmis lo redactó siguiendo el esquema de la primera expedición: «El señor Director de la Vacuna, con fecha de 16 de junio, expuso que siendo dos los puntos de su comisión según la última Real Orden, era el primero el establecimiento para la propagación y perpetuidad

del fluido vacuno en América el de la casa de vacunación pública, [...] que al mismo tiempo le sirva de alojamiento, costeándose los gastos de los fondos de los Ayuntamientos o de Cajas de comunidades de Indias, o de ambos medios. [...] En cuanto al segundo punto, expone que se le faciliten los auxilios que necesite de cuenta de la Real Hacienda, para recorrer las Provincias y Distritos de este Reino, para reiterar sus experimentos sobre el hallazgo del verdadero *cowpox*»¹⁸.

Este plan de Balmis encontró detractores, como el fiscal de la Real Hacienda Ambrosio Sagarzurrieta, que, ante la precaria situación económica, sostenía que era un gasto innecesario disponer de un nuevo centro de vacunación al existir en la ciudad recintos para ese fin, ya que «cada nueve días se suministra la vacunación por turno en los departamentos en que para el efecto está dividida esta Ciudad»¹⁹.

En busca del *cowpox*

Para ejecutar su cometido, Balmis diseña el viaje pensando en el material y la intendencia. En primer lugar tiene en cuenta la necesidad de instruir, para lo que se vuelve a basar en su «manual de vacunaciones»^{4,20} a cuya escasez atribuyó una de las razones en la pérdida del fluido: «...me enteré de que la causa del poco aprecio de los Pueblos dimanaba de su falta de instrucción, pues aunque de orden y a expensas de S.M., se me entregaron la otra vez 500 ejemplares del *Tratado Histórico y Práctico de la Vacuna*, que traduje al castellano, para que se repartieran, no pudieron alcanzar su corto número para los dilatados dominios que recorrió la expedición»²¹. Balmis lo volvió a reimprimir junto a un folleto titulado *Origen de la Vacuna*, destinado a instruir a los encargados de las vaquerías en reconocer las pústulas de la viruela.

Dispuesto el material, solicitó la presencia de «dos dragones del Regimiento de España para que lo escolten y acompañen»²², al igual que una retribución mayor a la que le habían asignado de 12 pesos diarios para recorrer y examinar el ganado, expuesto todo ello en una carta a la Real Hacienda en la que describía su misión: «Por solo el coche, que me es indispensable llevar, así por mi decoro y delicada salud, como por el temporal de continuas aguas en que debo viajar, me exige D. Diego Ceballos, tratante de Carruajes en esta Capital, quince pesos diarios por lo menos, y como por el objeto de mi comisión debo estar casi siempre en continuo movimiento recorriendo vacadas y distritos, necesito del coche todo el tiempo que ella dura [...] Debo reconocer las tetas de las vacas, y no lo puedo practicar sin el auxilio de brazos que las

sujeten y traigan al punto que convenga, las voltean patas arriba y las mantengan, (...) sin cuya precaución y seguridad nadie se debe exponer, ni a los niños que para vacunarse deben estar inmediatos. Es indispensable, pues, tener que gratificar a los que hagan este servicio, que serán los vaqueros por ser lo más económico, y evitar el tener que llevar peones asalariados [...] Para practicar las operaciones y llevar el libro de experimentos y correspondencia, me ha de acompañar, por necesidad, un Ayudante, que nadie admitirá este cargo sin tres o cuatro pesos diarios»¹⁸. Balmis se consideraba satisfecho con seis pesos diarios para sufragar sus gastos personales y que el resto lo costeara la Real Hacienda, lo que fue aceptado.

El 16 de julio inició el viaje para poder aprovechar la estación de las lluvias «en que debe encontrarse en las vacadas el verdadero *cowpox*»¹⁸. Su recorrido se centró en el Valle de Atlixco y en Valladolid de Michoacán, donde creyó haberlo encontrado a finales de 1804 en compañía de su ayudante Gutiérrez²³.

Balmis vuelve a la capital tras un corto viaje de dos meses que puede resumirse en dos hechos: el primero es el fracaso en la búsqueda del *cowpox*: «Han sido inútiles cuantas diligencias he practicado para el hallazgo, no solo en el Valle de Atlixco y Obispado de Michoacán que he recorrido, sino en todas las Provincias de este dilatado reino mediante los peritos que comisioné para conseguirlo»¹⁸; el segundo, el estallido revolucionario originado en Dolores el 16 de septiembre a cargo del Padre Hidalgo.

Balmis se encontró en el ojo del huracán sin *cowpox* y ante una revolución. Su actitud fue dar por concluida su comisión, no sin antes elaborar un nuevo reglamento para la perpetuación de la vacuna, aceptado y publicado el 10 de octubre de 1810²⁴. El total de 18 epígrafes se caracterizan por trasladar la responsabilidad de las Juntas a los intendentes de provincia y a dos facultativos. El uso de las intendencias, implantadas en Nueva España desde 1787 por la política centralista borbónica, muestra la fuerte institucionalización del documento.

De nuevo surgen oposiciones al Reglamento basadas en aspectos económicos, al indicarse que los fondos para la conservación podían emanar de los cabildos eclesiásticos, a través de limosnas privilegiadas. Esta oposición, originada en los términos de Guadalajara y Veracruz, fue encabezada por el obispo de Oaxaca y el obispo electo de Valladolid de Michoacán, Manuel Abad y Queipo (1751-1825)⁵, quien sostenía que para aliviar la economía un «barbero sería suficiente para sostener y propagar la vacuna»¹⁸, provocando la reacción de Balmis porque se «mezclase en

un asunto ajeno (...) haciendo ver que su Reglamento estaba publicado con aprobación Real»¹⁸.

Entre la protección y la exigencia

Una idea que subyace entre los motivos oficiosos de este viaje es cerrar el capítulo del personal embarcado durante la primera expedición. A la preocupación ya mencionada por el destino de los niños vacuníferos, se añade la de la suerte corrida por Salvany, sus sobrinos, la rectora Isabel, el ayudante Gutiérrez y el fiel Ángel Crespo. De Salvany solo cabe decir que Balmis, tras irritarse por la ausencia de noticias, conoció en México la noticia de su fallecimiento en Bolivia. Sobre sus sobrinos, Francisco (practicante) y Antonio Pastor (enfermero), Balmis mostró una gran preocupación desde que llegó a México, iniciando el 30 de junio de 1810 un expediente para que regresaran a España: «estando mandado por S.M. (...), que concluida su comisión regresen a España de cuenta del Real Erario hasta llegar a sus casas; (...) se digne dar las ordenes correspondientes y los auxilios necesarios para los gastos del viaje desde esta capital a la ciudad de Alicante, su Patria, de donde salieron»²⁵. Ambos embarcarán hacia la península el 8 de enero de 1811 en el navío *Implacable*. La rectora Isabel Zendala ya había obtenido permiso del virrey para establecerse junto a su hijo adoptivo en Puebla en abril de 1808¹⁵.

En este proceso de rescate de sus expedicionarios surgió un conflicto con el ayudante Antonio Gutiérrez y Robredo, que había incumplido la instrucción de gestionar el regreso a España de sus sobrinos, de Crespo y del propio Gutiérrez. Cuando Gutiérrez confesó a Balmis que se había gastado el dinero de los pasajes¹⁵, este se encolerizó con él y requirió al nuevo virrey, Francisco Xavier Venegas, que fuera sancionado y devolviera los salarios percibidos desde octubre de 1807, fecha en la que según Balmis concluyó la expedición. Además, añadió datos sobre su mala conducta, como la responsabilidad en el fallecimiento de dos niños vacuníferos durante el regreso de Manila a Acapulco o el hecho de apropiarse de los bienes de Pedro Ortega, compañero expedicionario que perdió la vida en Filipinas¹⁵. Venegas delegó el caso en el fiscal Sagarzurieta, quien resolvió, en abril de 1811, que Gutiérrez debía haber regresado a España y que si no restituía la mitad de lo percibido desde 1807 en una semana sería encadenado y enviado a España desde Veracruz¹⁵.

Gutiérrez reclamó su inocencia, insistiendo en que todas las acusaciones se basaban en la actitud de un Balmis dolido por no haber cumplido las reales órdenes. Alegó que no había regresado a la metrópoli

por encontrarse en guerra con los franceses, y que tanto el anterior virrey, Iturrigaray, como Balmis conocían esta situación, habiéndole dado su conformidad para que vigilara el estado de la vacuna¹⁵. Añadió no tener constancia de que la expedición hubiera concluido. El fiscal acabó dando la razón a Gutiérrez. Ni Crespo ni Gutiérrez volvieron a España; hay una cita²⁶ que ubica al primero como agente del tabaco y al segundo como catedrático de cirugía en México.

Actividad política y conflicto con Queipo

Podría atribuirse a la casualidad que Balmis centrara su misión en Valladolid, epicentro de la incipiente revolución y núcleo de la actividad liberal, donde fue abortada una conspiración el 21 de diciembre de 1809 para establecer gobierno propio²⁷. Sin embargo, el paso de Balmis por Valladolid no fue ajeno a su compromiso político con la monarquía. Balmis denunció actividades insurgentes reconocidas por el virrey Venegas: «Que habiendo pasado a Valladolid de Michoacán a objetos de su comisión, averiguó y se instruyó de la insurrección que se meditaba, y que se reunían en Juntas dirigidas a formalizar el plan; de cuyos acontecimientos dio repetidos avisos al regente de la Real Audiencia de México y al Comisionado Regio D. José Luyando a fin de que tomasen prontos y eficaces remedios de precaución para evitar la explosión que temía, empleándose al mismo tiempo en disuadir a los descontentos del error en que iban a precipitarse»⁹.

Es en este momento cuando se fragua el conflicto con el obispo electo Abad y Queipo. Queipo había participado en el fomento de la inoculación contra la viruela durante la epidemia de 1798 y favorecido la vacunación en 1804¹⁵; además, desde 1799 participó del clima de agitación aludiendo al exceso de cargas fiscales y consecuentes desigualdades sociales, postura de la que se retractó tras las acciones del Padre Hidalgo en 1810, llegando a redactar un edicto de excomunión contra este y los que seguían sus planteamientos. La singularidad de Queipo tuvo que chocar con la de Balmis. Dos aspectos les enfrentaban: la vacunación, ambos a favor, pero con una visión crítica de Queipo hacia la actitud reglamentista del foráneo Balmis; y la otra era política, la de un simpatizante de la independencia que cambia de posición para conservar su influencia frente a un Balmis claramente monárquico.

Su rivalidad se hizo visible tras la denuncia pública de Balmis tildando a Queipo de revolucionario, a lo que este reaccionó presentando en noviembre de 1810 una denuncia por injurias. El pleito se prolongó

hasta el 20 de agosto de 1811, un proceso que impidió el inmediato regreso de Balmis a España.

«Que el señor D. Francisco Balmis (...) ha tratado a su regreso a Valladolid de mancillar en esta corte mi buena opinión y fama (...), vertiendo en tertulia y conversaciones con personas las más caracterizadas proposiciones falsas con el fin de hacer sospechoso mi lealtad y patriotismo en las funestas circunstancias que nos afligen por la cruel y espantosa insurrección del cura Hidalgo y sus secuaces (...). El mismo señor Balmis insultó públicamente en estos últimos días a D. Agustín Ledos, canónigo de la misma Santa Iglesia, que saludándolo como conocido y amigo, le volvió la espalda el referido Sr. Balmis, contestándole con desprecio, que a todos los de Valladolid se le debía hacer la cruz porque hedían a traidores»²⁸. Durante el transcurso del proceso judicial, Balmis se refugió en Xalapa para no aumentar su carga de conflictos; aun así, su nombre aparece en una noticia de prensa de la ciudad en la que ilustres personajes de la misma abogan por la unidad política: «Con objeto de manifestar el justo aprecio que se merecen las generosas tropas de la península que han venido a unirse con las de este reino para la defensa de los derechos de nuestro augusto soberano, y la pacificación de los pueblos seducidos en la presente insurrección, cuatro señoras de la villa de Xalapa proyectaron dar un testimonio de su gratitud y adhesión al batallón del regimiento de Lobera que entró allí el 23 de enero, (...) el mismo día coleccionaron la suma de 805 pesos que al siguiente por la tarde fueron distribuidos. (...) Este rasgo de generosidad y patriotismo, que según manifiesta la lista que sigue contribuyó a corroborar esta prueba inequívoca de la confraternidad que une a los habitantes de ambos hemisferios, contra los miserables que tan vilmente han querido disolver estos preciosos lazos de nuestra unión natural y política»²⁹.

A mediados de agosto, por mediación del procurador de la Real Audiencia y abogado de prestigio Anselmo Rodríguez Balda, se concede finalmente a Balmis licencia para regresar a España: «A nadie en tales circunstancias se puede precisar a que se mantenga en un lugar, pero mucho menos a quien por profesión vive dedicado al servicio del público»²⁸.

Obtenido el permiso de vuelta, la escasez económica tanto de las arcas reales como de las suyas propias le forzaron a pedir prestado 1,614 pesos al comerciante Manuel Gil, quien puso como condición que el Estado se lo restituyera. Un primer intento de partida en septiembre de 1811 en el bergantín *Ervinet*, que se vio abortado por la falta de seguridad ante el clima bélico.

Solicitó entonces embarcar en un buque de guerra, y tras unos meses de demora, volvió en la fragata *Venganza*, que fondeó en el puerto de Cádiz el 15 de febrero de 1813, dándose por concluido su último viaje¹⁶.

Epílogo

A los pocos meses de su regreso, el tratado de Valençay (11 de diciembre de 1813) puso fin a la Guerra de Independencia, restituyéndose la Corona de España a Fernando VII. Tres días después Balmis redactó un testamento en el que premiaba a los que le habían acompañado a México desheredando a su hermana Micaela, voluntad que rectificó posteriormente³⁰.

La restauración de la monarquía dio paso a un periodo de represión contra liberales y afrancesados. Balmis participó en estas acciones efectuando una denuncia contra Antonio Saviñón y Yáñez (1768-1814), firmante de la Constitución establecida en Bayona el 7 de julio de 1808 y adherido a la causa liberal. Tras la acusación fue encarcelado en julio de 1814. Balmis reafirmaba así su adhesión realista pasando por encima la consideración que le merecía el hecho de haber conocido a su hermano Tomás Saviñón, que había colaborado con él al paso de la REFV por Tenerife en 1803³¹.

El monarca, por otra parte, recompensó a sus afines con títulos y honores. Balmis fue nombrado en noviembre de 1814 vocal de la Real Junta de Cirugía y meses más tarde, en junio de 1815, Cirujano de Cámara con una asignación de 800 ducados y la titularidad de nobleza. El resto de su vida transcurrió en Madrid manteniendo una holgada posición económica.

Como conclusión cabe decir que la segunda expedición de la vacuna se entiende como una continuación de la primera en términos estrictamente sanitarios, una forma de inspeccionar y velar por la estabilidad de la obra iniciada con anterioridad. Sin embargo, este último viaje plantea matices diferenciales. En primer lugar porque se centra en México, país con el que Balmis tenía una estrecha relación desde el inicio de su carrera profesional y en el que había vivido varios años. ¿Por qué no inspeccionó otros lugares por los que había pasado la REFV? En segundo lugar, el viaje tuvo una duración de 37 meses, de los que solo se emplearon 10 en realizar la misión. ¿Qué hizo el resto del tiempo? ¿Ejerció la medicina, vacunó? En tercer lugar, este viaje muestra a un Balmis ejerciendo el papel de valedor de la causa realista, añadiendo un matiz político en afinidad con su ideología de alto funcionario de la Corona. ¿Fue este un objetivo no escrito de la misión? Finalmente, resalta un rasgo de su personalidad, la capacidad

para defender sus posiciones aun a costa de entrar en conflicto con las de otros, estuviera equivocado o no, con razón o sin ella.

Bibliografía

1. Archivo General de la Nación de México. Sección: Virreinal, epidemias, Exp. 007, Caja 3916.
2. Tuells J, Duro Torrijos JL. Josep Salvany i Lleopart: el vacunador que atravesaba tormentas. *Vacunas*. 2010;11(3):125-32.
3. Foucault M. Seguridad, territorio, población: Curso en el Collège de France (1977-1978). Traducción al castellano de Horacio Pons. 2.ª reimpresión en español. Buenos Aires: Fondo de Cultura Económica de Argentina S.A.; 2007.
4. Tuells J, Ramírez Martín SM. Francisco Xavier Balmis y las Juntas de Vacuna, un ejemplo pionero para implementar la vacunación. *Salud Pública de México*. 2011;53(2):172-7.
5. Aceves Pastrana P, Morales Cosme A. Conflictos y negociaciones en las expediciones de Balmis. *Estudios de Historia Novohispana*. 1997;17:171-201.
6. López Sánchez J. Tomás Romay y el origen de la ciencia en Cuba. La Habana. 1964.
7. Irisarri Aguirre A. La vacunación contra la viruela en la provincia de San Luis de Potosí tras la expedición de Balmis: 1805-1821. *Fronteras de la Historia*. 2007;12:197-226.
8. Gaceta de Madrid, 3 de junio de 1808. En: Díaz-Plaja F. La historia de España en sus documentos. El siglo XIX. Madrid: Ediciones Cátedra; 1983.
9. Archivo General de Palacio. Caja 16515, Exp. 2.
10. Quintana MJ. Obras completas del Excmo. Sr. D. Manuel José Quintana. Madrid: Imprenta y estereotipia de M. Rivadeneyra; 1852.
11. Balmis FX. Retrato político del Emperador de los Franceses. Su conducta y la de sus Generales en España, y la lealtad y valor de los Españoles por su soberano Fernando Retrato político del Emperador de los Franceses. Remitido de Madrid por Balmis en carta de 11 de agosto a D. Ángel Crespo, vecino de México. México: Arizpe, 1808.
12. Derozier A. Manuel José Quintana y el nacimiento del liberalismo en España. Tomo I-II. Madrid: Ediciones Turner; 1978.
13. Tuells J, Ramírez Martín SM. Balmis et Variola. Valencia: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanidad; 2003.
14. Archivo General de la Nación de México. Sección: Indiferente Virreinal, Exp. 105, Caja 5395.
15. Smith MM. The «Real Expedición Marítima de la Vacuna» in New Spain and Guatemala. Filadelfia: The American Philosophical Society; 1974.
16. Díaz de Yraola G. La vuelta al mundo de la expedición de la vacuna. Prólogo de Gregorio Marañón. Sevilla: Escuela de Estudios Hispano-Américanos; 1948.
17. Archivo General de Indias. Sección: Arribadas 441, n.º 80.
18. Archivo General de la Nación de México. Sección: Epidemias, Exp. 019, Caja 5297.
19. Archivo General de la Nación de México. Sección: Real Caja, Exp. 005, Caja 5302.
20. Tuells J. El proceso de revisión a la traducción de Francisco Xavier Balmis del Tratado histórico y práctico de la vacuna, de Moreau de la Sarthe. *Gac Sanit*. 2012;26(4):372-5.
21. Archivo General de la Nación de México. Sección: Epidemias, Exp. 18, Caja 6177.
22. Archivo General de la Nación de México. Sección: Indiferente de Guerra, Exp. 101, Caja 5395.
23. Ramírez Ortega V, Rodríguez-Sala ML. La participación de los cirujanos novohispanos en las operaciones vacunales antes, durante y después de la «Real Expedición Filantrópica de la Vacuna». *Revista Complutense de Historia de América*. 2009;35:187-207.
24. Francisco Xavier Balmis. Reglamento de Orden de S.M. para que se propague y perpetúe la vacuna en Nueva España. México, 1810.
25. Archivo General de la Nación de México. Sección: Epidemias, Exp. 014, Caja 5297.
26. Lerdo de Tejada M. Apuntes históricos de la heroica ciudad de Veracruz. México: Imp. de Ignacio Cumpilido; 1850.
27. Alaman L. Historia de Méjico desde los primeros movimientos que prepararon su independencia en el año de 1808 hasta la época presente. Tomo I. México: Imprenta de J.M. Lara; 1849.
28. Archivo General de la Nación de México. Sección: Incidencias, Exp. 009, Caja 0981.
29. México 19 de febrero. *Gazeta del Gobierno de México*. Jueves 20 de febrero de 1812.
30. Tuells J, Duro Torrijos JL. Los cinco testamentos de Francisco Xavier Balmis. *Gaceta Médica de México*. 2012;149:3-10.
31. Enrique Fuentes JE. La segunda escala de Boudin en Tenerife. J. B. G. M. Bory de Saint Vincent. Santa Cruz de Tenerife: Ediciones Idea; 2006.

Dificultades del proceso de negociación de la Convención para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (y un llamado a su adhesión)

Rubén Lisker Y.^{1*} y Ricardo Tapia I.²

¹Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F.; ²División de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México D.F.

Señor editor:

Leímos con mucho interés el artículo «Dificultades del proceso de negociación de la Convención para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (y un llamado a su adhesión)», publicado como artículo especial en la revista *Gaceta Médica de México*¹. Felicitamos a la autora por tratar un asunto de tal importancia, tanto para la medicina como para la sociedad en general, y nos parece pertinente hacer algunos comentarios y precisiones, desde varias perspectivas íntimamente relacionadas.

Bajo los subtítulos «La dignidad y la primacía del ser humano» y «La cuestión del embrión», la autora discute con claridad la dificultad para ponerse de acuerdo en definir qué es la dignidad de la vida humana, cómo y cuándo se adquiere, y qué significa; en otros términos, cuándo el embrión se convierte en persona. Esto es particularmente difícil cuando se refiere a las primeras etapas del desarrollo embrionario, y ha sido usado por ideologías religiosas, especialmente la católica, para oponerse al aborto, la clonación humana, la fertilización *in vitro*, que requiere el congelamiento de cigotos sobrantes, y al uso de células troncales embrionarias humanas para la investigación. Es difícil y muy relevante, ya que si se define *a priori* que la dignidad –concepto que todos entendemos, aunque

no lo podamos describir– se adquiere desde el momento de la fertilización, y por lo tanto, el cigoto (que es una sola célula) es una persona y tiene dignidad humana, cualquier procedimiento que conlleve su destrucción será un atentado inadmisibles contra esa persona y esa dignidad. Por eso nos parece importante discutir este elusivo concepto de dignidad humana.

Por razones que no vienen al caso, el presidente Bush hijo encargó a su Consejo de Bioética, ampliado con algunos invitados externos, analizar a fondo este problema. El resultado fue el libro *Bioética y el asunto de la dignidad humana*, publicado en 2008, en el que escribieron sendos ensayos 28 profesionales, representando un amplio abanico de opiniones, desde las laicas hasta las profundamente religiosas. Como es natural, se expresaron puntos de vista muy diversos, pero la mayoría de los autores opinaron que en este contexto la dignidad humana no tiene un sustento biológico y se vuelve un concepto netamente religioso, relacionado directamente con la idea de un dios creador, quien infunde esta dignidad al hombre desde que es un cigoto.

Una publicación reciente de la Comisión Nacional de Bioética de México titulada «La clonación humana en la Organización de las Naciones Unidas», de Lourdes Motta, incluye, al final, una serie de 34 anexos que identifican las diferentes propuestas recibidas de distintos países y organizaciones a lo largo de los varios años que ha durado el análisis de este tema en la Organización de las Naciones Unidas (ONU). Queremos destacar el anexo 26, titulado «Consideraciones

Correspondencia:

*Rubén Lisker Y.

Dirección de Investigación

Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán

México D.F.

E-mail: rubenlisker@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 10-01-2013

Fecha de aceptación: 08-03-2013

de la Santa Sede sobre la clonación humana», por ser el único que define expresamente la dignidad humana. A diferencia de los análisis de científicos y filósofos, que como hemos mencionado tienen problemas para definir concretamente el concepto, este documento dice, textualmente, lo siguiente: «Aquí la dignidad significa la valía intrínseca que comparten de manera común e igual todos los seres humanos independientemente de sus condiciones sociales, intelectuales o físicas. Es esta dignidad la que nos obliga a respetar a todos los seres humanos independientemente de su condición, y en especial si necesitan protección o cuidado. La dignidad es la base de todos los derechos humanos. Estamos obligados a respetar los derechos de los demás porque en primer lugar reconocemos su dignidad». Esto último es una tautología, pues define la dignidad como un valor intrínseco de los seres humanos porque son seres humanos, y en consecuencia, los seres humanos tienen una dignidad intrínseca; sin embargo, no dice por qué los seres humanos tenemos esa dignidad, que no poseen los otros seres vivos. Así, parecería que para la Iglesia católica somos «especiales», en esencia diferentes de otros organismos vivos, muy de acuerdo con el pensamiento de que el hombre se hizo a la imagen y semejanza de Dios. Esto claramente contradice (una vez más) la evidencia científica de la evolución natural y el origen de las especies, postulada originalmente hace más de 150 años por Darwin y comprobada de manera irrefutable por la biología molecular, lo que la ha convertido en la piedra angular de la biología moderna. Bastaría con esta contradicción para entender el porqué de la dificultad en llegar a un acuerdo sobre el concepto de «dignidad humana» y por qué tenemos dudas con respecto a la necesidad de adherirnos a la declaración de la Convención, como se pide en el título del artículo que comentamos.

El tema vuelve a mencionarse en la sección «“Intereses en juego” científicos», donde se señala que los científicos se han pronunciado sobre los delicados temas de bioética que implican la clonación terapéutica y sus consecuencias, incluyendo el uso de los cigotos sobrantes de la fertilización *in vitro* para generar blastocistos y usar las células troncales embrionarias para diferenciarlas en diversos tejidos que puedan ser trasplantados a los pacientes con enfermedades degenerativas, como la diabetes o los diversos y devastadores padecimientos neurodegenerativos para los que no existe ningún tratamiento. Contrariamente a la posición ya mencionada

de quienes postulan que estas investigaciones deben prohibirse porque los cigotos son personas, nosotros pensamos que entre la destrucción de los cigotos sobrantes, destinados a ser destruidos, y la investigación científica en busca de tratamientos para millones de personas, la primera actitud es mucho menos ética que la segunda.

Otro aspecto que queremos comentar se refiere al rubro de «El genoma humano y la terapia génica». En este se menciona la eugenesia, y se señala que en la actualidad existe una amplia discusión respecto a la eugenesia terapéutica. En realidad, la eugenesia es una iniciativa propuesta por Galton, primo de Darwin, realizada en 1883, que busca mejorar la poza genética de nuestra especie, mediante dos estrategias: la eugenesia positiva y la eugenesia negativa. La primera busca aumentar la frecuencia de los genes «buenos» en la población, favoreciendo los matrimonios de las parejas «buenas», y la segunda busca disminuir la frecuencia de los genes «malos», procurando que las personas que los poseen eviten reproducirse. Independientemente de lo difícil que es juzgar sobre qué es lo bueno y lo malo en este contexto, no parece correcto decir que si se tratara de reducir la carga genética de enfermedades hereditarias no habría problemas éticos, como lo hace la autora al final del primer párrafo al referirse a la eugenesia terapéutica.

La sección sobre «El consentimiento, las personas que no son capaces de consentir y la libertad de la ciencia» se refiere a que una cuestión a resolver fue la distinción entre investigación científica y terapéutica. Esta distinción no tiene sentido, ya que la investigación terapéutica puede o no ser científica, según como se haga, aunque esto se aclara parcialmente unas líneas más adelante al señalar que en el documento no se hace distinción entre experimentación con fines terapéuticos y no terapéuticos en las personas capaces de dar su consentimiento. Otro punto de discrepancia es el establecimiento de que la primacía y el bienestar del ser humano deben prevalecer sobre el interés de la ciencia, ya que da la impresión de que la ciencia está en contra o es indiferente al bienestar de la humanidad, cuando este es un objetivo primario de la ética científica.

Está claro que es sumamente difícil llegar a un acuerdo en estas y otras muchas cuestiones, porque unos buscan resolverlas basados en concepciones dogmáticas, generadas cuando el conocimiento científico sobre la naturaleza –sobre todo sobre la naturaleza humana– era casi inexistente, mientras que otros

intentamos resolverlas con argumentos racionales basados en los conocimientos y las necesidades de nuestra época. De hecho, la mayoría de los problemas bioéticos actuales no existirían si no fuera precisamente por el progreso en el conocimiento científico. Deseamos y proponemos que siempre se tome en cuenta este conocimiento cuando se discutan y decidan

cuestiones tan importantes como las que se tratan en el artículo que comentamos.

Bibliografía

1. De Alba Ulloa J. Dificultades del proceso de negociación de la Convención para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (y un llamado a su adhesión). *Gac Med Mex.* 2012;148(3):307-20.

Señor editor:

Por medio de la presente, me permito hacer de su conocimiento que he revisado con atención los comentarios de Rubén Lisker y Ricardo Tapia en referencia al artículo de mi autoría: «Dificultades del proceso de Negociación de la Convención para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (y un llamado a su adhesión)», publicado en la revista *Gaceta Médica de México* (2012;148(3):307-20).

Agradezco sus comentarios y, a continuación, me permito dar respuesta a los mismos.

«La dignidad y la primacía del ser humano» y «La cuestión del embrión»

El artículo no pretende discutir el elusivo concepto de dignidad humana. Justamente esta fue una de las partes más espinosas durante las negociaciones de la Convención, efectivamente avanzada por sectores de los más conservadores, como el negociador de la Santa Sede, entre otros. Dado que no había un punto de acuerdo entre las posturas conservadoras y liberales, se dejó lo suficientemente amplio como para permitir la adopción de la Convención sin que esto significara una restricción a este respecto.

Justamente, sin necesidad de considerar el concepto de dignidad humana desde la parte de la religión católica, el artículo de la Convención lo deja tan abierto como Artículo 1: «Las partes en el presente Convenio protegerán al ser humano en su dignidad y su identidad, y garantizarán a toda persona, sin discriminación alguna, el respeto a su integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina». En ningún momento se pretendió, o pretende, que este artículo responda a una religión específica, ni a conceptos de dignidad humana, que justamente como lo mencionan los doctores nadie más que la Iglesia católica ha definido (aunque de manera tautológica). Lo que se

pide es respetar la dignidad de la persona, como esté entendido por la legislación nacional, no por las diversas corrientes. Aquí el tema es dejar de lado las ideologías para concentrarse justamente en la parte legal, que permita una base de inicio que mida entre libertad de investigación y protección de la persona humana.

«Intereses en juego» científicos

El texto del artículo en comentario no menciona ni toma partido sobre dichas consideraciones. Se trata de mostrar un panorama general del estado de la situación. Asimismo, en la Convención se decidió justamente dejar la puerta abierta para una protección general sin limitar la investigación, de nuevo enviando el asunto a las legislaciones nacionales. El problema es justamente que hay sectores conservadores, así como los hay liberales, que temen límites a cualquiera de las dos posturas.

«El genoma humano y la terapia génica»

La autora escribe textualmente «aparentemente no habría nuevos aspectos éticos a debatir». No se está diciendo «si se tratara de reducir la carga genética de enfermedades hereditarias no habría problemas éticos». No ha sido intención de la autora el ser categórica en este pronunciamiento, puesto que en estos temas nadie tiene la «verdad» absoluta, simplemente porque no la hay. Justamente, sigue un enunciado que dice «Sin embargo, actualmente existe una amplia discusión respecto a la eugenesia terapéutica», reenviando a este debate, para que el lector no se quede con un único punto de vista.

El consentimiento, las personas que no son capaces de consentir y la libertad de la ciencia

(Primer comentario) La discusión durante las negociaciones de la Convención trató sobre cómo llegar a

un acuerdo que no limitara la investigación pero que protegiera al ser humano. Esto en general, y para personas capaces de consentir o no. El debate sí existió entre permitir (para personas no capaces de consentir) la investigación puramente científica –es decir, sin aplicaciones o efectos necesariamente directos en beneficio del sujeto de la investigación– y la llamada terapéutica, que supone un beneficio directo para el sujeto de la investigación. Hay que recordar que, durante las negociaciones, quienes participaron representando a los Estados no eran necesariamente médicos, por lo que, en ocasiones, las discusiones estuvieron faltas de este tipo de precisiones o exactitudes propias de la ciencia.

(Segundo comentario) Reenvío al comentario anterior. La discusión central en este tema era dar libertad a la ciencia, siempre tomando en cuenta el beneficio de la sociedad. Nadie durante las negociaciones puso en duda que el desarrollo de la ciencia es en beneficio de la sociedad. Sin embargo, lo que está de fondo en el debate es el límite a la investigación, por ejemplo con embriones o en personas que no tienen la capacidad

de consentir. Dados los experimentos, por ejemplo, de la Alemania nazi, que suponen desarrollo de la ciencia, en la actualidad se desea evitar cualquier tipo de investigación que derive en un maleficio para la población en general o para grupos en particular. Se debe recordar que no todos los científicos se apegan a criterios éticos.

Comentario final

Ese es el deseo de la autora. En tanto no haya ninguna normatividad, todo lo que no está prohibido, está permitido. Ejemplo: la falta de control de las clínicas de reproducción asistida, que trabajan sin existir ley alguna que norme sus actividades. Se necesita abrir un debate que permita llegar a una regulación basada precisamente en argumentos racionales, y no en dogmas.

*Jessica de Alba Ulloa
Coordinadora Académica-Política internacional
Escuela de Relaciones Internacionales
Universidad Anáhuac-México Norte
E-mail: jessica.dealba@anahuac.mx*