

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 4

Julio - Agosto 2013

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

GACETA

En este número:

**Construcción y validación
de un instrumento para evaluar
ambientes clínicos de aprendizaje
en las especialidades médicas**

**Síndrome hemofagocítico.
Conceptos actuales**

**La primera clínica para la
prevención del cáncer de la mujer:
la clínica *Strang* de Nueva York**

**Eugenesia:
moralidad o pragmatismo**



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com



Gaceta Médica de México

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

Volumen 149 - N.º 4

Julio - Agosto 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 Arboleaya

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. Permyner

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. Permyner

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



PERMYNER MÉXICO
www.permyner.com

© 2013 P. Permyner



www.permyner.com

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

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

Edición impresa en México
mexico@permyner.com



ISSN: 0016-3813

Ref.: 1146AX134



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 4

| Julio - Agosto 2013

| ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Contenido

Editorial

La prevención y las libertades

Alberto Lifshitz, José Halabe y Manuel Ramiro H.

393

Artículos Originales

Construcción y validación de un instrumento para evaluar ambientes clínicos de aprendizaje en las especialidades médicas

Alicia Hamui Sutton, Michelle Anzarut Chacalo, Gabriela de la Cruz Flores, Omar Fernando Ramírez de la Roche, Carlos Lavallo Montalvo y Pelayo Vilar Puig

394

Quistes eruptivos vellosos: prevalencia y características clínicas

Claudia Jessica Espinoza Hernández y Verónica Fonte Ávalos

406

Validación de la escala de somnolencia de Epworth en población mexicana

Maritza Sandoval-Rincón, Ruth Alcalá-Lozano, Iván Herrera-Jiménez y Alejandro Jiménez-Genchi

409

Índice de saturación modificado en el servicio de urgencias médicas

Carlos Polanco-González, Jorge Alberto Castañón-González, Thomas Buhse, José Lino Samaniego-Mendoza, Rocío Arreguín-Nava y Sebastián Villanueva-Martínez

417

Trasplante corneal en hospital de segundo nivel. Un análisis de supervivencia

Sergio Eustolio Hernández Da Mota, Margarita Paniagua Jacobo, Gustavo Gómez Revuelta y Raymundo Mauricio Páez Martínez

425

Artículos de Revisión

Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales

Karla Adriana Espinosa Bautista, Pamela Garciadiago Fossas y Eucario León Rodríguez

431

Hormesis: lo que no mata, fortalece

Norma Edith López-Diazguerrero, Viridiana Yazmín González Puertos, René José Hernández-Bautista, Adriana Alarcón-Aguilar, Armando Luna-López y Mina Königsberg Fainstein

438

Caso Clínico

Ataxia telangiectasia. Diagnóstico y seguimiento en una serie de cuatro casos

César Eduardo Monterrubio Ledezma, Alfredo Corona Rivera, Jorge Román Corona Rivera, Lourdes Joselyn Rodríguez Casillas, Juan Hernández Rocha, Patricio Barros Nuñez y Lucina Bobadilla Morales

448

Historia y Filosofía de la Medicina

La primera clínica para la prevención del cáncer de la mujer: la clínica *Strang* de Nueva York

Patricia Alonso de Ruiz y José Antonio Ruiz Moreno

454

Tipologías de arquitectura nosocomial a ambos lados del Atlántico, siglo XVI. El modelo de Enrique Egas en España y el de Vasco de Quiroga en Nueva España

Alain Raimundo Rodríguez-Orozco y Martha Eugenia Rodríguez Pérez

462

Salud y Derecho

Responsabilidad institucional e investigación médica

Éctor Jaime Ramírez-Barba, Arturo Vázquez-Guerrero, Elia Lara-Lona y Marco Antonio Ayala-García

470

Eugenesia: moralidad o pragmatismo

Carina Gómez Fröde

476



Gaceta Médica de México

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

Volume 149 - No. 4

| July-August 2013

| ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Content

Editorial

- Freedom and prevention** 393
Alberto Lifshitz, José Halabe and Manuel Ramiro H.

Original Articles

- Construction, validation and use of an instrument developed to assess learning clinical environments in medical specialties** 394
Alicia Hamui Sutton, Michelle Anzarut Chacalo, Gabriela de la Cruz Flores, Omar Fernando Ramírez de la Roche, Carlos Lavallo Montalvo and Pelayo Vilar Puig
- Eruptive vellus hair cysts: Prevalence and clinical features** 406
Claudia Jessica Espinoza Hernández and Verónica Fonte Ávalos
- Validation of the Epworth sleepiness scale in Mexican population** 409
Maritza Sandoval-Rincón, Ruth Alcalá-Lozano, Iván Herrera-Jiménez and Alejandro Jiménez-Genchi
- Modified overcrowd index in emergency room** 417
Carlos Polanco-González, Jorge Alberto Castañón-González, Thomas Buhse, José Lino Samaniego-Mendoza, Rocío Arreguín-Nava y Sebastián Villanueva-Martínez
- Corneal transplant in a second level hospital. A survival analysis** 425
Sergio Eustolio Hernández Da Mota, Margarita Paniagua Jacobo, Gustavo Gómez Revuelta and Raymundo Mauricio Páez Martínez

Review Articles

- Hemophagocytic syndrome. Current concepts** 431
Karla Adriana Espinosa Bautista, Pamela Garcíadiego Fossas and Eucario León Rodríguez
- Hormesis: What doesn't kill you makes you stronger** 438
Norma Edith López-Diazguerrero, Viridiana Yazmín González Puertos, René José Hernández-Bautista, Adriana Alarcón-Aguilar, Armando Luna-López and Mina Königsberg Fainstein

Clinical Case

- Ataxia telangiectasia. Diagnosis and follow-up in 4 cases** 448
César Eduardo Monterrubio Ledezma, Alfredo Corona Rivera, Jorge Román Corona Rivera, Lourdes Joselyn Rodríguez Casillas, Juan Hernández Rocha, Patricio Barros Nuñez and Lucina Bobadilla Morales

History and Philosophy of Medicine

- The first ambulatory clinic for the prevention of women's cancer: The Strang Clinic of New York** 454
Patricia Alonso de Ruiz and José Antonio Ruiz Moreno
- Typology of nosocomial architecture on both sides of the Atlantic Ocean, XVI century. Enrique Egas' model in Spain and Vasco de Quiroga's model in New Spain** 462
Alain Raimundo Rodríguez-Orozco and Martha Eugenia Rodríguez Pérez

Health and Law

- Institutional Liability and Medical Research** 470
Éctor Jaime Ramírez-Barba, Arturo Vázquez-Guerrero, Elia Lara-Lona y Marco Antonio Ayala-García
- Eugenics: morality or pragmatism** 476
Carina Gómez Fröde

La prevención y las libertades

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

¹Editor; ²Editor asociado

La prevención es, hoy por hoy, el desiderátum de los programas de salud; además de que se evitan muchos sufrimientos, las estimaciones económicas establecen que con una prevención eficaz se ahorra mucho dinero. Nadie duda, hoy en día, que los esfuerzos sanitarios deben dirigirse a la prevención; parece algo elemental y obvio. Los logros en las enfermedades prevenibles por vacunación son incontrovertibles, como también lo son los de diagnóstico preclínico y los de manejo individual de los factores de riesgo como estrategias exitosas para preservar la salud y reducir la mortalidad prematura. Toda inversión en este sentido está perfectamente justificada, máxime que va a evitar tener que gastar en la curación o la atención crónica de enfermedades, cada vez más costosas. Los ejemplos de la erradicación de la viruela, del manejo del tabaquismo y la hipercolesterolemia son bastante convincentes.

No obstante, la aspiración de erradicar las enfermedades crónicas no transmisibles parece hoy en día una ilusión, una quimera. En estos casos no basta aplicar una sola medida (como las vacunas), concentrarse en un factor específico de riesgo (como el colesterol) ni limitarse a un diagnóstico preclínico concreto (como en la citología exfoliativa vaginal) para lograr impactos sustanciales. Aquí lo que hay que lograr es que las personas ¡cambien su estilo de vida! ¡Nada menos! Que dejen de comer como acostumbraron muchos años, que modifiquen el uso de su tiempo libre como nunca antes lo hicieron, que venzan la pereza a la que consideraban tener derecho después de tanto trabajar y esforzarse, que ejerzan su sexualidad de una forma distinta a como lo han hecho hasta ahora, que modifiquen su forma de beber alcohol que tanto les gusta. Estas enfermedades son consecuencia de la conducta humana, con todo lo que

implica de responsabilidad personal y de ejercicio de la libertad. Y no basta decretar lo que conviene hacer, ni recomendarlo o prescribirlo. No parece suficiente el legislar, prohibir y sancionar, sino que es necesario convencer. No solo se trata de lograr que las personas ubiquen como un valor la preservación de la salud, sino también que lo sean los hábitos saludables mismos. Para muchos, adoptar estas conductas no solo es un sacrificio, sino un atentado a sus libertades, cuya violación no solo afecta a su salud y su supervivencia, sino que los llena de culpas, a lo cual no son ajenos los propios médicos.

A mayor abundamiento, tal disciplina y sacrificio no garantiza la prevención en términos absolutos, tan solo reduce su probabilidad, en la medida en que se trata de enfermedades multicausales, y el control de algunas de las causas (las que se pueden controlar) no las previene del todo.

Además, los estilos de vida saludables, si bien pueden disminuir los eventos cardiovasculares, de ninguna manera logran la inmortalidad, de modo que, acaso, cambiarán la causa de la muerte. Por eso, alguien calificó a la prevención como «el sacrificio de las libertades frente a una probabilidad estadística».

Pero todo lo anterior no le resta valor a la prevención, tan solo la ubica en su verdadera factibilidad. Si a esto se suma la magnitud de las fuerzas que se oponen a los cambios en razón de la rentabilidad de los «malos hábitos», se completa el pesimista panorama.

Más que darse por vencidos anticipadamente, se requiere entender que lo que se necesita es un cambio cultural, que no basta exhibir a los glotones sedentarios, satanizar ciertos alimentos, prohibir los programas electrónicos o de televisión o sustituir las bebidas azucaradas.

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

Construcción y validación de un instrumento para evaluar ambientes clínicos de aprendizaje en las especialidades médicas

Alicia Hamui Sutton^{1*}, Michelle Anzarut Chacalo², Gabriela de la Cruz Flores³, Omar Fernando Ramírez de la Roche¹, Carlos Lavallo Montalvo¹ y Pelayo Vilar Puig¹

¹División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM; ²Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias, UNAM;

³Psicología General Experimental, Facultad de Psicología, UNAM y Universidad Pedagógica Nacional

Resumen

Introducción: La educación en el ámbito clínico es una parte integral de la formación médica y sucede en el marco de ambientes de aprendizaje que son más o menos propicios. **Objetivo:** Construir y validar un instrumento específico para evaluar factores que influyen en un ambiente clínico de aprendizaje. **Material y métodos:** Se diseñó un cuestionario de respuestas tipo Likert que fue sometido a la validación de contenido y pruebas estadísticas para determinar sus propiedades psicométricas. El instrumento fue depurado y probado en dos ocasiones (un piloto de 112 casos y el estudio de 4,189 residentes del Plan Único de Especializaciones médicas [PUEM]), está conformado por 28 reactivos, distribuidos en cuatro dimensiones: relaciones interpersonales (RI), procesos educativos (PE), cultura institucional (CI) y dinámica del servicio (DS). **Resultados:** El α de Cronbach del cuestionario piloto completo después de la depuración de reactivos y del estudio de 4,189 casos fue de 0.94 y 0.96, respectivamente. El porcentaje de la varianza total explicada por el primer componente fue de 48 y 46%, respectivamente. **Conclusiones:** La confiabilidad y validez del cuestionario completo y por dimensión fue adecuada para evaluar ambientes clínicos de aprendizaje en contextos mexicanos y permite ubicar en rangos los servicios médicos especializados.

PALABRAS CLAVE: Ambientes clínicos de aprendizaje. Especialidades médicas. Confiabilidad. Validez de constructo.

Abstract

Introduction: Clinical education is an essential component of medical training and takes place in relatively adequate learning environments. **Objective:** Build and validate an instrument specific for the assessment of factors influencing a clinical learning environment. **Material and methods:** A Likert-type questionnaire was designed and its content was validated, while statistical trials were applied to it to determine its psychometric properties. The instrument was refined and assessed twice (a pilot of 122 cases on October 2011 and the study of 4,189 PUEM residents on March 2012). It consists of 28 items, distributed in four dimensions: interpersonal relations (IR), teaching processes (TP), institutional culture (IC), and service dynamics (SD). **Results:** Cronbach's α of the whole pilot questionnaire after item refinement and 4,189 case study was 0.94 and 0.96, respectively. The percentage of total variance explained by the first component was 48 and 46%, respectively. **Conclusions:** The reliability and validity of the whole questionnaire and by dimension was adjusted to assess clinical learning environments in Mexican contexts and allows ranking specialized medical departments.

KEY WORDS: Clinical learning environments. Medical specialties. Reliability. Construct validity.

Correspondencia:

*Alicia Hamui Sutton

Departamento de Investigación Educativa

División de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Unidad de Posgrado, oficina G 226

Circuito de Posgrados Ciudad Universitaria

C.P. 04510, México, D.F.

E-mail: lizhamui@hotmail.com

Los autores agradecemos el apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico otorgado al proyecto «Ambientes clínicos de aprendizaje en la especializaciones médicas» DGAPA-PAPIIT, UNAM (IN306512).

Fecha de recepción: 21-06-2013

Fecha de aceptación: 04-07-2013

Introducción

La educación en el ámbito de la clínica es una parte integral de la formación de las especializaciones médicas. Un entorno de aprendizaje clínico es una entidad multidimensional donde suceden complejas interacciones sociales¹. La interdependencia entre el sistema de salud y la educación se expresa en la práctica clínica e impacta tanto en el diseño institucional como en el instruccional². En la práctica clínica se consolidan los conocimientos, las habilidades adquiridas, los valores y las actitudes profesionales en circunstancias de trabajo. Hay ambientes de aprendizaje que son mejores que otros, no todos los escenarios hospitalarios donde se practica la medicina propician ambientes de aprendizaje positivos para la formación de los especialistas. La identificación de factores que caracterizan los ambientes clínicos de aprendizaje tiene el potencial de orientar las estrategias que coadyuvan al mejoramiento de los procesos educativos y sus resultados³⁻⁵.

Se han desarrollado algunos instrumentos para analizar ambientes de aprendizaje preclínicos y clínicos que se adaptan y se utilizan con frecuencia. En los cuestionarios preclínicos se enfatiza la percepción de los estudiantes sobre la enseñanza, los profesores, la atmósfera, la autopercepción académica y social. En contraste, los cuestionarios sobre ambientes clínicos se ocupan de la percepción del estudiante con respecto a su autonomía, la enseñanza y el apoyo social. Pocos abordan cuestiones relacionadas con los resultados del aprendizaje en el área cognitiva y afectiva.

En 2005, Roff et. al.⁶ propusieron un instrumento denominado Postgraduate Hospital Educational Environment Measure (PHEEM), construido a partir de la teoría fundamentada y paneles de Delphi; no obstante, no se realizaron estudios psicométricos a los reactivos. Los autores identificaron tres subescalas que miden las percepciones sobre el rol de la autonomía, el apoyo social y la enseñanza. Posteriormente, se exploraron las propiedades psicométricas del PHEEM y se encontró un solo factor, y no tres, como se había descrito anteriormente, por lo que resultó confiable tras la validación⁷. El instrumento ha sido ampliamente difundido y utilizado a nivel internacional⁸.

También se han realizado investigaciones con metodologías cualitativas⁹, a través de grupos focales o entrevistas semiestructuradas, para identificar las diferencias en los entornos clínicos. Boor, et al.¹⁰ identificaron características relativas a los servicios o

departamentos clínicos, y características propias de los estudiantes. Según los hallazgos de Boor, et. al., la participación parece ser el constructo subyacente que define el ambiente de enseñanza. Aspectos vinculados con la intervención fueron también destacados por Dornan, et al.¹¹, quienes concluyeron que las actividades de los estudiantes están moldeadas por factores relacionados con el currículo del servicio y por las interacciones humanas de los alumnos.

Fuller y Unwin¹² propusieron lo que denominaron un «continuo expansivo-restrictivo». El acercamiento expansivo promueve la participación con un reconocimiento institucional explícito al estudiante que se manifiesta en un apoyo estructural al alumno. Los acercamientos restrictivos se pueden reconocer por el estrecho acceso del estudiante al aprendizaje, por la ambivalencia hacia su posición en el servicio, por la falta de apoyo personal y las limitadas oportunidades de participar. Los estudiantes percibieron como importante ajustarse a la cultura del servicio, entender las preferencias de los demás, las idiosincrasias, y la manera de trabajar en equipo sin que esto signifique negociaciones constantes. Cuando los estudiantes encuentran barreras en las costumbres del departamento y se ubican fuera del equipo, el aprendizaje puede verse afectado.

En 2008, se desarrolló la prueba *Dutch Residency Educational Climate Test* (D-RECT) a partir de investigaciones cualitativas previas entre los residentes de varias especialidades y con diferentes niveles de experiencia. Este estudio mostró que un clima ideal de aprendizaje integra el trabajo con el entrenamiento, al mismo tiempo que se ajusta a las necesidades personales del residente. En 2009, Boor¹³ (2009) desarrolló un instrumento para medir las características de los ambientes de aprendizaje y trabajó en la dimensión psicométrica del instrumento para darle confiabilidad y validez. El cuestionario incluye temas como el de la supervisión, asesoramiento y evaluación, trabajo en equipo y relaciones profesionales entre los consultantes. El objetivo de D-RECT es formativo, lo que significa que los departamentos o servicios pueden obtener información sobre las fortalezas y debilidades de sus ambientes de aprendizaje clínico como punto de partida para mejorar. En un inicio el D-RECT estuvo integrado por 75 reactivos, que pasaron por la prueba de expertos (panel Delphi) y por la revisión psicométrica después de ser aplicado a más de 1,200 residentes y especialistas. Como resultado del análisis se llegó a la versión final de 50 reactivos.

Para esta investigación, se revisaron tanto el PHEEM como el D-RECT con el fin de explorar su posible

aplicación en los ambientes educativos del sistema de salud mexicano. No obstante, al analizarlos, había reactivos que no se relacionaban con la cultura del país y no aplicaban a las costumbres y experiencias de las residencias médicas. De ahí que se haya tomado la decisión de construir un nuevo cuestionario tomando en cuenta los instrumentos existentes y la literatura nacional e internacional relativa a este tema. La norma de las residencias médicas en México consideran aspectos diferentes a los de los países anglosajones, el ritmo de trabajo en la clínica está pautado por necesidades asistenciales y académicas particulares. Las ideologías institucionales valoran prácticas que dependen de la cultura local; por ello, consideramos que las preguntas del cuestionario debían ser adecuadas a la realidad que experimentan los residentes en su vida cotidiana y que las situaciones planteadas en ellas les fueran familiares.

El objetivo del trabajo fue construir un instrumento para medir ambientes clínicos de aprendizaje en especialidades médicas y determinar sus propiedades psicométricas: validez de contenido, validez y confiabilidad estadística.

Material y métodos

Construcción del instrumento

Con el fin de construir y validar un instrumento para evaluar ambientes clínicos de aprendizaje (ACA-UNAM-MEX), se organizaron reuniones de trabajo entre profesores clínicos expertos en educación médica y se precisaron los conceptos utilizados para distinguir dimensiones, se definieron las nociones y se construyeron los indicadores. Las definiciones de las cuatro dimensiones identificadas son:

- Relaciones interpersonales: son aquellas que suceden entre los individuos en un contexto social específico donde existe la división del trabajo, así como dispositivos para la comunicación, la colaboración y la mediación de conflictos de acuerdo con una cultura compartida.
- Procesos educativos: son aquellos orientados a la enseñanza y aprendizaje, y se estructuran pedagógicamente en programas, métodos didácticos, uso de tecnología educativa y evaluación. Su objetivo es la adquisición de conocimientos, habilidades y actitudes para su aplicación a problemas de la práctica profesional.
- Cultura institucional: se refiere al conjunto de disposiciones (normas, reglas, esquemas) ideológicas

y prácticas basadas en creencias, costumbres y formas de ser y hacer compartidas. En las instituciones existen rasgos que propician u obstaculizan el cambio, la innovación y el desarrollo de los recursos humanos bajo preceptos éticos y prácticas concretas. En la institución las posiciones de los agentes son diferentes y participan en relaciones de poder específicas basadas en metas y visiones compartidas que justifican su existencia, su identidad y el sentido de pertenencia.

- Dinámica del servicio: el servicio de cada especialidad es el marco donde se organizan las actividades académicas y asistenciales de los estudiantes. Es el espacio social en el que tiene lugar el contacto con los pacientes y con el personal de salud, donde se lleva a cabo el paso de visita y la entrega de guardia, y donde el aprendizaje supervisado basado en la práctica tiene lugar. Es también el sitio donde surgen las preguntas clínicas de investigación que permiten el avance del conocimiento científico. Por estas razones, esta dimensión es el núcleo del ambiente clínico de aprendizaje y la unidad de análisis básica de la investigación. Es aquí donde confluyen las tres dimensiones anteriores y el contexto en que se forman los médicos que realizan una especialidad.

Se construyó un instrumento inicial constituido por 46 preguntas cerradas y una pregunta abierta, nueve preguntas de datos personales y trayectoria académica, más las incluidas en las cuatro dimensiones: RI: 9, PE: 17, CI: 7 y DS: 13. La escala de respuesta a las preguntas fue de tipo Likert de cuatro opciones: casi siempre, regularmente, en algunas ocasiones y casi nunca.

Como el objetivo era construir un instrumento para evaluar los factores que influyen a un ambiente clínico de aprendizaje, lo que se desea es poder resumir la información proveniente del cuestionario en un «continuo expansivo-restrictivo»; para que esto sea posible, es necesario que las variables sean mediciones estables y consistentes, con un elevado nivel de correlación entre ellas.

Para evaluar la estabilidad y consistencia de las variables, se realizó una validación de contenido. El instrumento fue revisado por dos grupos de residentes (de 2 y 5 personas) en la Facultad de Medicina de la UNAM, los cuales en forma colectiva evaluaron la claridad, comprensión, precisión semántica e ideológica sobre cada uno de los ítems. Hicieron sugerencias de cambios o adiciones, mismos que fueron

considerados y en su caso incorporados por el equipo de investigación.

En este artículo se presenta el análisis de dos aplicaciones del instrumento ACA-UNAM-MEX, el piloto (112 casos) y el estudio (4,189 casos), los datos sociodemográficos de los residentes participantes se presentan en la tabla 1.

El estudio piloto se realizó en el Departamento de Medicina Familiar de la Facultad de Medicina de la UNAM, en Ciudad Universitaria. La población fue de 127 residentes que cursaban los 3 años de la especialidad, de los cuales se analizaron 112 casos con las respuestas completas. Se les aplicó el cuestionario impreso los días 17, 18 y 19 de octubre de 2011 de forma directa en el aula al término de sus clases por personal del Departamento de Investigación Educativa de la División de Estudios de Posgrado. El tiempo empleado por los residentes para contestar fue de 10 min en promedio. Todos los residentes presentes participaron voluntariamente. El protocolo está aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la División de Investigación de la Facultad de Medicina, y cuenta con el apoyo académico y financiero de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico con número de registro PAPIIT DGAPA IN218712.

Para evaluar el nivel de correlación entre las variables se usó el α de Cronbach. El objetivo era tener una evaluación preliminar para determinar la posibilidad de obtener una puntuación global, combinando aditivamente el conjunto de ítems. Cuanto más se aproxime a su valor máximo, 1, mayor sentido tendrá proceder con la puntuación. El análisis factorial es un método para investigar si un conjunto de variables están relacionadas linealmente a un número menor de variables no observables que se denominan factores. El hecho de que no se observen los factores descalifica el método de regresión lineal.

Las comunalidades son el porcentaje total de la varianza de una variable que es explicada por los factores; entre mayor sea, más exitoso es el modelo factorial postulado explicando dicha variable, por lo que su cálculo es lo que se usará para evaluar el modelo.

El método más usado de análisis factorial es el de componentes principales¹⁴, que se caracteriza por determinar los pesos de los factores de tal forma que las comunalidades totales sean tan grandes como sea posible. Como lo que se busca con este análisis es encontrar un factor que absorba la mayor cantidad de varianza posible, entre los métodos factoriales, el

Tabla 1. Datos sociodemográficos de las muestras

Base		Piloto	Estudio
		112	4,189
		%	%
Año que cursaban de la residencia	1	36	10
	2	35	22
	3	29	29
	4	0	26
	5-9	0	12
Sexo	Hombres	26	50
	Mujeres	74	50
Edad	< 28	27	21
	28-34	61	70
	35-45	12	8
	45 o más	0	1

de componentes principales es el que mejor cumple dicho propósito, y por ende el que se usará para analizar los datos. (Al usarse este método los factores suelen ser llamados componentes.)

Para maximizar la varianza total explicada se intenta que se acerque lo más posible a la suma de varianzas observadas. Cuando las variables están medidas en la misma unidad esto tiene sentido, si no están en la misma unidad el método favorece a las variables con grandes varianzas; por esta razón, se escalaron las variables antes de aplicarles el método de componentes principales, de manera que todas tuvieran varianza igual a 1 y media igual a 0.

El método de componentes principales se usa además en una primera etapa para fijar un conjunto de pesos de los factores que maximicen la varianza total explicada, y después, en una segunda etapa, los pesos se rotan hasta llegar a un nuevo conjunto que sea consistente con las expectativas del modelo. Ninguna rotación fue necesaria en este análisis.

Resultados

Piloto

El cuestionario piloto sirvió para seleccionar un subconjunto de preguntas que fueran congruentes,

Tabla 2. Confiabilidad y validación de las muestras

	Validación muestra piloto				Validación muestra estudio		
	α de Cronbach	Varianza explicada (%)		α de Cronbach	Varianza explicada (%)		
		Componente 1	Componente 2		Componente 1	Componente 2	
Total	0.94	48	6	0.96	46	5	
Dimensión	RI	0.62	64	12	0.88	64	11
	PE	0.87	51	12	0.88	53	9
	CI	0.88	62	12	0.86	59	11
	DS	0.83	52	16	0.87	58	11

estuvieran positivamente correlacionadas y tuvieran un alto porcentaje de varianza explicada al resumirse en un solo índice. Al aplicarse un instrumento corto se tiene la ventaja de que los entrevistados responden con mayor concentración en cada pregunta, por lo tanto, la intención fue reducir el cuestionario al menor número de reactivos posible, sin perder capacidad explicativa.

Para lograr esto se analizaron los ítems de forma conjunta y por dimensión, escogiendo aquellos que maximizaran el α de Cronbach; para lograr esto se analizó la matriz de correlaciones y se depuraron las preguntas con una correlación negativa alta, dándole prioridad a las dimensiones que al total, es decir, las primeras preguntas en depurarse fueron aquellas que estaban relacionadas negativamente con otras de su mismo dominio.

Posteriormente se realizó un análisis de componentes principales. A partir de los resultados obtenidos se depuraron aquellas preguntas con un peso bajo en el primer componente; de esta forma, se maximizó la varianza total explicada por dicho factor. Como el peso de todas las variables era positivo, una posible interpretación es que mide la percepción de los estudiantes de qué tan expansivo o restrictivo es el ambiente clínico de aprendizaje, por lo que no se tuvo la necesidad de rotar los componentes y se validó la reducción de los datos en un solo índice.

Después de los dos procedimientos se eliminaron 18 preguntas, por lo que el cuestionario final (Anexo 1) que se aplicó en el estudio constó de 28 reactivos. Los valores obtenidos después de la depuración se presentan en la tabla 2.

Estudio

Con el cuestionario piloto validado se procedió a recabar los datos de la muestra del estudio principal.

Se obtuvieron 4,189 casos con las respuestas completas y con desviación estándar positiva, es decir, que no respondieran todas las veces en la misma opción. Se inició con un análisis exploratorio de las contestaciones, en la figura 1 se muestra una gráfica con el porcentaje total de individuos que contestó «Casi siempre» o «Regularmente» en cada uno de los reactivos. Por ejemplo, en la dimensión de RI el 81% de los residentes piensa que casi siempre o regularmente participa en eventos científicos, pero solo el 62% considera que hay congruencia entre el programa PUEM y las actividades que realizan.

Se realizaron pruebas estadísticas similares de validez y confiabilidad a las ejecutadas en la muestra piloto. En la tabla 2 se presentan los valores obtenidos en este análisis.

El α de Cronbach con todos los reactivos fue de 0.96, esto indica que las variables están muy correlacionadas, incluso aquellas que están en distintas dimensiones del cuestionario, por lo que toda la información puede resumirse en un solo factor. A continuación se hizo un análisis total de componentes principales; la proporción de varianza explicada por el primer componente fue de 46%; además, al igual que en el piloto, el peso de todas las variables era positivo, por lo que no fue necesario rotar, pues una vez más se obtuvo la interpretación deseada y se validó la construcción del índice.

También era de interés encontrar indicadores de qué tan expansivo o restrictivo es el ambiente de aprendizaje dentro de cada una de las dimensiones; la tabla 2 indica el α de Cronbach que se obtuvo en cada dimensión.

Es un tema básico y muy importante justificar la razón por la cual estamos considerando que tal porcentaje de varianza explicada valida la hipótesis, y, de

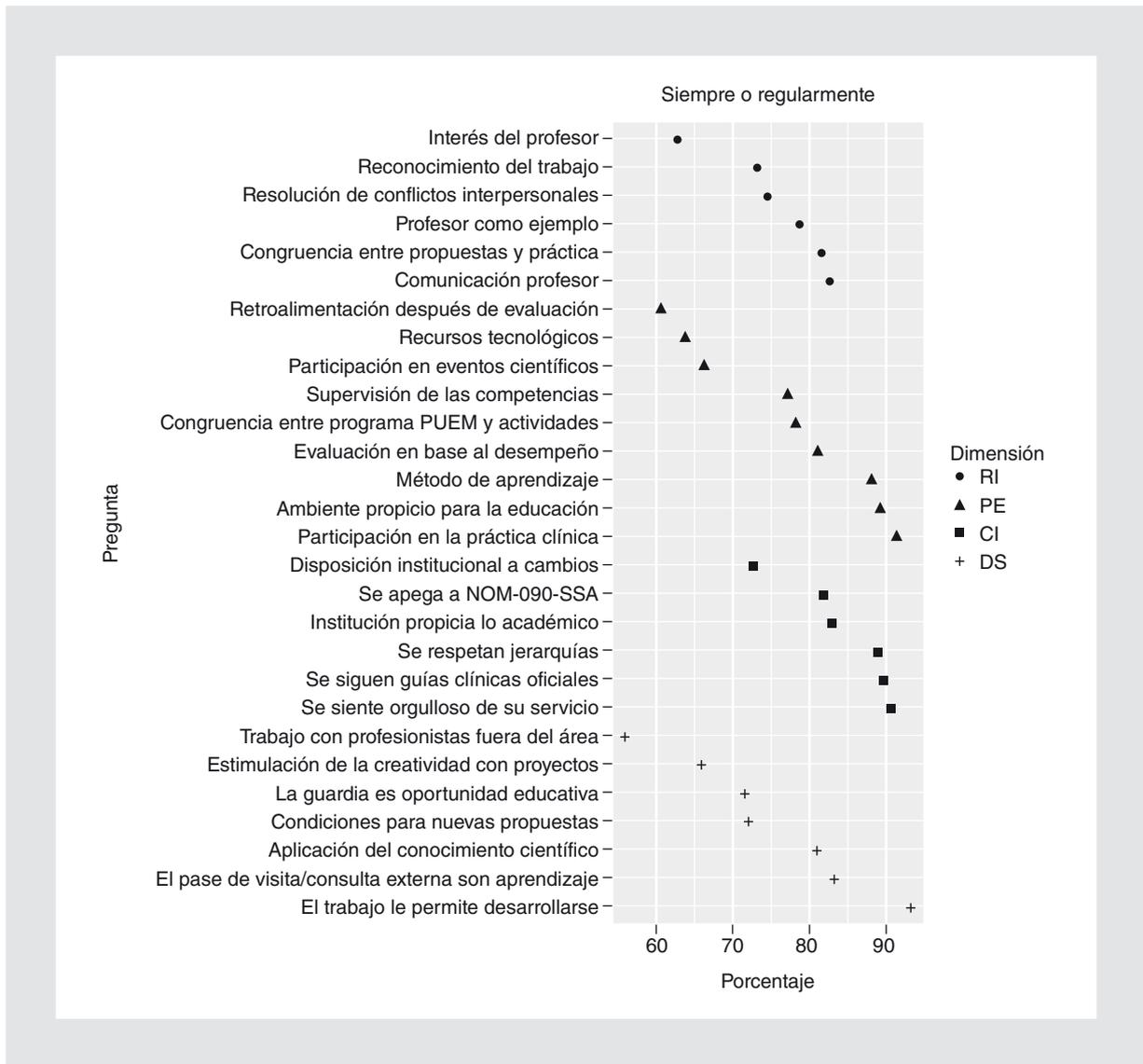


Figura 1. Análisis exploratorio de las respuestas del cuestionario.

hecho, podemos resumir toda la información en un solo continuo expansivo restrictivo. El análisis de componentes principales requiere el mismo número de componentes como el número de variables analizadas para recoger el 100% de varianza explicada, porque cada entrada contiene un error de medición que es independiente de los demás; en otras palabras, el error que tiene cada variable no puede ser derivada del resto. Por esta razón, cuanto menor sea el número de variables predictoras en el conjunto, mayor será el porcentaje de varianza explicada por el primer componente, por lo tanto, este porcentaje será uno de varios elementos a considerar para validar el análisis¹⁸.

Bartlett¹⁹ propuso una prueba de significancia para retener el número de componentes; la idea de la prueba es que, después eliminar algunos componentes, los restantes absorben solamente errores, por lo que sus variaciones serán las mismas; en nuestro caso, bajo este criterio, el uso de un solo componente es válido.

Otros criterios comunes para ver cuántos componentes habrá que retener es analizar el gráfico scree¹⁸; en este caso el segundo componente explica 5% de la varianza total, por lo que el punto de quiebre natural propuesto por el gráfico es utilizar el primer componente.

Una vez conocido el conjunto óptimo de componentes, es importante comprobar que no está compuesto

por un pequeño subconjunto de las variables en la muestra, porque en ese caso sería mejor utilizar las variables en sí mismas^{18,20}. Analizando el peso de los componentes seleccionados, muestra que está integrado por todas las variables del cuestionario; esto es un gran resultado porque confirma que, aunque todas las variables están correlacionadas, no ofrecen la misma información, por lo que realmente vale la pena considerarlas todas.

Con todos estos argumentos se puede concluir que, aunque a primera vista el 46% parece ser un porcentaje bajo para explicar la varianza total, el número es debido a que estamos resumiendo demasiada información, y la prueba de Barlett confirma que el resto puede ser atribuido a errores de medición, por lo que con toda seguridad el uso del primer componente principal es válido.

Este mismo ejercicio se realizó por dimensión, demostrando la confiabilidad y validez de cada una. El α de Cronbach y varianza total explicada por el componente número 1 y el componente número 2 de los cuatro análisis aparecen también en la tabla 2.

Prospectiva

Una vez validado el instrumento, se pueden usar los pesos del primer componente principal del análisis para encontrar qué tan expansivo o restrictivo es el clima educativo. Con solo aplicar el cuestionario que aparece en el anexo I se puede ubicar en qué rango está el ambiente clínico de aprendizaje. El instrumento permite hacer cálculos por cualquier tipo de unidad de análisis, ya sea por institución, por hospital, por especialidad o individuales, tomando en cuenta las respuestas de los residentes. A continuación se describe la manera de emplear los resultados del estudio para ubicar en qué cuantil del continuo expansivo-restrictivo está cierta unidad de análisis, para ello habrá que ir y venir entre las tablas 3-4.

El procedimiento consiste en siete pasos:

- Paso 1. Aplicación del cuestionario:
 - Tablas necesarias: cuestionario (Anexo 1 o 2).
 - Procedimiento: elaborar una tabla que indique lo que respondió cada persona en cada pregunta del cuestionario; dicha tabla se denomina tabla de respuestas.
- Paso 2. Recodificación:
 - Tablas necesarias: tabla de respuestas.
 - Procedimiento: la tabla de respuestas numéricas se obtiene recodificando la tabla de respuestas, reemplazando «Siempre» por el

número 4, «Regularmente» por el número 3, «En algunas ocasiones» por el número 2, y «Casi nunca» por el número 1 (Tabla 4).

- Paso 3. Estandarización:
 - Tablas necesarias: tabla de respuestas numéricas y dos vectores de información de la tabla de datos para predecir (Tabla 3): el de medias (media) y el de desviaciones estándar (sd).
 - Procedimiento: se construye la tabla de respuestas estandarizadas de la siguiente forma: supongamos que x_p es el número correspondiente a cierta pregunta p en la tabla de respuestas numéricas para un individuo. Se ubica en la tabla de medias la media correspondiente a la pregunta p , denominada m_p y en la tabla sd la desviación estándar correspondiente a p , sd_p . Se calcula entonces $(x_p - m_p)/sd_p$. Este será el número que aparecerá en el lugar de x_p en la nueva tabla (Tabla 4).
- Paso 4. Ponderación:
 - Tablas necesarias: tabla de respuestas estandarizadas y vector de pesos de la tabla de datos para predecir (Tabla 3).
 - Procedimiento: la tabla de respuestas ponderadas se obtiene al multiplicar cada número en la tabla de respuestas estandarizadas por el peso correspondiente a su pregunta en la tabla de pesos (Tabla 4).

Ejemplo (pasos 1-4):

1. La persona 1 (p1) respondió «A veces» en la pregunta respectiva a la comunicación con el profesor.
 2. Se sustituye esta respuesta por el número 3.
 3. La media correspondiente a esta pregunta es 3.30 y la desviación estándar es de 0.91, por lo que la respuesta estandarizada es $(3-3.30)/0.91 = -0.3$.
 4. El peso correspondiente a la pregunta es de 0.2, por lo que la respuesta ponderada es de $(-0.3)*(0.2) = -0.06$.
- Paso 5. Suma por persona:
 - Tablas necesarias: tabla de respuestas ponderadas.
 - Procedimiento: la tabla de total por persona (ttp) se logra sumando cada columna de la tabla de respuestas ponderadas, obteniendo así un número por cada persona a la que se le aplicó el cuestionario.
 - Paso 6. Número final:
 - Tablas necesarias: tabla de total por persona y calificación mínima (c) (Tabla 3).

Tabla 3. Tabla de datos para predecir

	Pesos*	Media	sd
Comunicación profesor	0.2	3.30	0.91
Interés del profesor	0.17	2.80	1.10
Profesor como ejemplo	0.195	3.25	0.96
Resolución de conflictos interpersonales	0.189	3.07	0.98
Congruencia entre propuestas y práctica	0.202	3.28	0.92
Reconocimiento del trabajo	0.189	3.04	0.98
Método de aprendizaje	0.199	3.42	0.75
Congruencia entre programa PUEM y actividades	0.173	3.16	0.93
Recursos tecnológicos	0.143	2.81	1.08
Evaluación según el desempeño	0.204	3.24	0.91
Supervisión de las competencias	0.206	3.15	0.97
Participación en eventos científicos	0.181	2.91	1.12
Retroalimentación después de evaluación	0.191	2.74	1.11
Ambiente propicio para la educación	0.199	3.49	0.76
Participación en la práctica clínica	0.192	3.54	0.71
Institución propicia lo académico	0.194	3.28	0.84
Se respetan jerarquías	0.154	3.49	0.78
Se apega a NOM-090-SSA	0.188	3.28	0.90
Se siguen guías clínicas oficiales	0.183	3.50	0.73
Disposición institucional a cambios	0.199	3.03	0.99
Se siente orgulloso de su servicio	0.196	3.61	0.73
El trabajo le permite desarrollarse	0.198	3.61	0.64
Estimulación de la creatividad con proyectos	0.189	2.88	1.07
El pase de visita/consulta externa son aprendizaje	0.179	3.36	0.90
La guardia es oportunidad educativa	0.181	3.02	1.04
Condiciones para nuevas propuestas	0.214	3.02	0.98
Aplicación del conocimiento científico	0.209	3.27	0.89
Trabajo con profesionistas fuera del área	0.148	2.64	1.15

*Rangos en el continuo expansivo-restrictivo	
20%	1.20
40%	2.68
60%	4.76
80%	7.49
Calificación mínima (m)	4.51

*Cuanto más oscuro es el color más importante es el atributo.

- Procedimiento: el número final se obtiene promediando la ttp y sumándole al número obtenido el valor c.
- Paso 7. Ubicación:
 - Tablas necesarias: número final y tabla de rangos en el continuo expansivo-restrictivo (Tabla 3).
 - Procedimiento: la tabla de rangos se calculó con cinco cuantiles, haciendo un corte cada 20% de la población total. Se encuentra en qué cuantil en el continuo expansivo-restrictivo está el número final. Este cuantil indica el lugar en la muestra total donde se ubica la unidad de análisis (Tabla 4).

Tabla 4. Ejemplo de predicción

	Tabla			Tabla estandarizada			Multiplicación		
	p1	p2	p3	p1	p2	p3	p1*p	p2*p	p3*p
Comunicación profesor	3	2	4	-0.33	-1.43	0.76	-0.07	-0.29	0.15
Interés del profesor	2	2	3	-0.73	-0.73	0.18	-0.12	-0.12	0.03
Profesor como ejemplo	4	2	4	0.78	-1.31	0.78	0.15	-0.26	0.15
Resolución de conflictos interpersonales	1	2	3	-2.11	-1.09	-0.07	-0.40	-0.21	-0.01
Congruencia entre propuestas y práctica	2	3	4	-1.39	-0.31	0.78	-0.28	-0.06	0.16
Reconocimiento del trabajo	1	3	4	-2.08	-0.04	0.99	-0.39	-0.01	0.19
Método de aprendizaje	4	3	4	0.77	-0.56	0.77	0.15	-0.11	0.15
Congruencia entre PUEM y actividades	2	2	4	-1.25	-1.25	0.90	-0.22	-0.22	0.16
Recursos tecnológicos	4	1	4	1.09	-1.67	1.09	0.16	-0.24	0.16
Evaluación en base al desempeño	4	2	4	0.83	-1.37	0.83	0.17	-0.28	0.17
Supervisión de las competencias	4	2	4	0.87	-1.18	0.87	0.18	-0.24	0.18
Participación en eventos científicos	4	1	4	0.98	-1.71	0.98	0.18	-0.31	0.18
Retroalimentación después de evaluación	4	1	4	1.14	-1.57	1.14	0.22	-0.30	0.22
Ambiente propicio para la educación	4	3	4	0.68	-0.64	0.68	0.13	-0.13	0.13
Participación en la práctica clínica	4	3	4	0.64	-0.77	0.64	0.12	-0.15	0.12
Institución propicia lo académico	4	2	4	0.86	-1.53	0.86	0.17	-0.30	0.17
Se respetan jerarquías	4	1	4	0.65	-3.19	0.65	0.10	-0.49	0.10
Se apega a NOM-090-SSA	2	2	4	-1.43	-1.43	0.80	-0.27	-0.27	0.15
Se siguen guías clínicas oficiales	4	2	4	0.69	-2.05	0.69	0.13	-0.37	0.13
Disposición institucional a cambios	3	1	4	-0.03	-2.05	0.99	-0.01	-0.41	0.20
Se siente orgulloso de su servicio	4	2	4	0.53	-2.21	0.53	0.10	-0.43	0.10
El trabajo le permite desarrollarse	4	2	4	0.61	-2.49	0.61	0.12	-0.49	0.12
Estimulación de la creatividad con proyectos	2	1	3	-0.82	-1.76	0.11	-0.16	-0.33	0.02
Pase de visita/consulta externa son aprendizaje	3	4	4	-0.40	0.71	0.71	-0.07	0.13	0.13
La guardia es oportunidad educativa	1	4	4	-1.95	0.94	0.94	-0.35	0.17	0.17
Condiciones para nuevas propuestas	1	2	4	-2.07	-1.05	1.00	-0.44	-0.22	0.21
Aplicación del conocimiento científico	3	2	4	-0.30	-1.43	0.82	-0.06	-0.30	0.17
Trabajo con profesionistas fuera del área	1	2	1	-1.42	-0.55	-1.42	-0.21	-0.08	-0.21
								Sumas	
							-0.97	-6.32	3.60
						Promedio final		Rango	
						-1.231	3.277	40% -60%	

Ejemplo (paso 7):

Cuando la unidad de análisis está entre el 40-60% significa que, por lo menos, el 40% del total de personas analizadas en la muestra se encuentra en ambientes de aprendizaje más restrictivos, y otro 40% (100-60%) se encuentra en ambientes más expansivos.

Precauciones:

- Es importante revisar, antes de proseguir del paso 1 al paso 2, que no haya personas que tengan la misma respuesta en todas las preguntas,

pues por lo general esto indica que contestó el cuestionario sin prestar atención. Cuando se tienen individuos con ese esquema de respuestas es conveniente no considerarlos para el análisis.

- En caso de que la unidad de análisis conste de pocos individuos, algunas respuestas atípicas podrían mover los resultados demasiado, permitiendo que se alcancen deducciones no necesariamente ciertas. Cuando la base no sea suficiente,

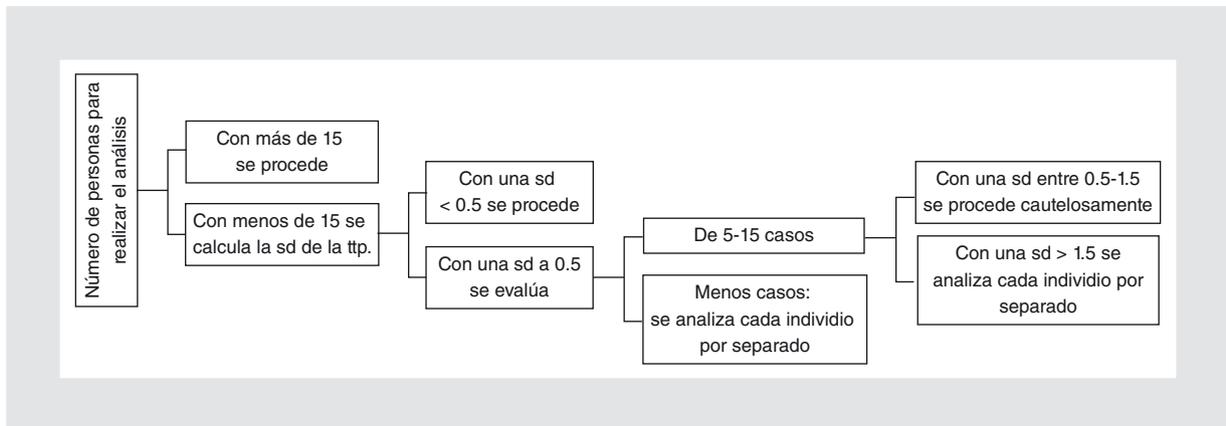


Figura 2. Número de personas para realizar el análisis.

una alternativa es realizar los siete pasos para cada residente, ubicando por separado la percepción de cada uno sobre qué tan expansivo o restrictivo es su ambiente de aprendizaje.

Para escoger los criterios en los que el análisis es válido se aplicó un método de muestreo-remuestreo¹⁵⁻¹⁷, que conste en tomar todas las unidades de análisis de la base (una por cada especialidad en cada sede), tomar cien muestras aleatorias con reemplazo de cada unidad y encontrar el número final (paso 6) de cada muestra. A continuación se calculó la desviación estándar de los cien números finales obtenidos; si esta desviación resulta muy grande, esto indica que las personas contestaron con diferencias notorias el cuestionario, por lo que promediarlas no tiene sentido. Posteriormente se hizo un comparativo entre el número de personas en la unidad de análisis, la desviación estándar del método de muestreo-remuestreo y la desviación estándar de la tabla total por persona (paso 5). Lo que se concluyó fue que:

- Quince personas es una base sólida; cuando se tienen menos de 15 personas se debe tener la precaución de calcular la desviación estándar de la ttp; si la desviación es ≤ 0.5 , con seguridad se podrá proseguir en el análisis.
- Con más de 5 y menos de 15 personas los resultados son buenos, sin embargo, si la desviación calculada está entre 0.5-1.5, se prosigue el análisis cautelosamente, analizando los resultados y verificando que no haya personas atípicas; si se descubre algún individuo muy desigual, se puede repetir el procedimiento quitándolo de la base, y lo más probable es que con esa modificación se validen los resultados. En caso de que la desviación

sea mayor de 1.5 se procede a analizar cada individuo por separado.

- Cuando se tienen menos de cinco personas y la desviación es mayor de 0.5 es preferible analizar cada individuo por separado (Fig. 2).

Las limitaciones de este estudio son que fue aplicado a residentes afiliados de una sola escuela, la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), aunque esta última agrupa a la mitad de los estudiantes que realizan entrenamiento en las especialidades médicas en el país. Otra limitación en el cuestionario fue haber eliminado la pregunta sobre si se percibe violencia o un entorno amenazante en el servicio o departamento donde realiza sus actividades; esto fue producto de los resultados atípicos en el análisis estadístico, por lo que se decidió excluirla, no obstante es una pregunta relevante.

Conclusiones

Después de realizar el análisis de la muestra piloto y del estudio se puede concluir que el instrumento es válido y confiable en su totalidad y por partes, y que puede ser utilizado con fines prospectivos para evaluar ambientes clínicos de aprendizaje. El cuestionario fue diseñado y aplicado en español a población mexicana; si el instrumento va a ser utilizado en otro país deberá ser validado tanto en su traducción como en las pruebas estadísticas necesarias para asegurar su confiabilidad.

Agradecimientos

Los autores queremos agradecer a Víctor Hugo Olmedo Canchola por comentar el manuscrito, y a quienes

como pasantes colaboraron en la investigación: Arturo Díaz Villanueva, Danae Sofía Gómez Lamont, Joselin Morelos Dimas y Jiewen Ye Huang.

Bibliografía

1. Isba R, Boor K. Creating a learning environment. In: Dornan T, Mann KI, Scherpbier A, Spencer J, eds. Medical education. Theory and practice. China: Churchill Livingstone - Elsevier. 2011. p. 99-114.
2. Frenk J, Chen L, Bhutta ZA, et al. Health professionals for a new century: transforming education to strengthen health systems in an interdependent world. The Lancet Commissions. Lancet. 2010;29:1-36 (on line).
3. Cassar K. Development of an instrument to measure the surgical operating theatre learning environment as perceived by basic surgical trainees. Med Teach. 2004;26(3):260-4.
4. Felletti GI, Clarke RM. Construct validity of a learning environment survey for medical schools. Educ Psychol Meas. 1981;41:875-82.
5. Pololi L, Price J. Validation and use of an instrument to measure the learning environment as perceived by medical students. Teach Learn Med. 2000;12(4):201-7.
6. Roff S, McAleer S, Skinner A. Development and validation of an instrument to measure the postgraduate clinical learning and teaching educational environments for hospital-based junior doctors in the UK. Med Teach. 2005;27(4):326-31.
7. Boor K, Scheele F, Van der Vleuten CPM, Scherpbier AJJ, Teunissen PW, Sijtsma K. Psychometric properties of an instrument to measure clinical learning environments. Med Educ. 2007;41:92-9.
8. Tojuda Y, Goto E, Otaki J, et al. Educational environment of university and non university hospitals in Japan. Int J Med Educ. 2010;1:10-4.
9. Van der Hem-Stokroos HH, Daelmans HEM, Van der Vleuten CPM, Haarman JHTHM, Scherpbier AJJA. A qualitative study of constructive clinical learning experiences. Med Teach. 2003;25(2):120-6.
10. Boor K, Scheele F, Van der Vleuten CPM, Teunissen PW, Der Breejen EME, Scherpbier AJJA. How undergraduate clinical learning climates differ: a multi-method case study. Med Educ. 2008;42:1029-36.
11. Dornan T, Boshuizen H, King N, Scherpbier A. Experience-based learning: a model linking the processes and outcomes of medical students' workplace learning. Med Educ. 2007;41(1):84-91.
12. Fuller A, Unwin L. Learning as apprentices in the contemporary UK workplace: creating and managing expansive and restrictive participation. J Educ Work. 2003;16(4):407-26.
13. Boor K. The clinical learning climate. Amsterdam: VU Medical Center; 2009.
14. Tryfos P. Methods for business analysis and forecasting: text and cases. Vol 4. Toronto: John Wiley & Sons; 1998. p. 592. <http://www.yorku.ca/ptryfos/f1400.pdf>.
15. Efron B, Tibshirani R. Bootstrap methods for standard errors, confidence intervals, and other measures of statistical accuracy. Statistical Science. 1986;1(1):54-77. <http://matthieucheminresearch.mcgill.ca/ECON742/paper/efron.pdf>.
16. Efron BA. The Jackknife, the Bootstrap, and other resampling plans. CBMS-NSF Regional Conference Series in Applied Mathematics; 1982; p. 96.
17. Chernick MR. Bootstrap methods: a guide for practitioners and researchers. John Wiley & Sons; 2007. p. 400.
18. Flury B. Common principal components and related multivariate models. Wiley; 1988. p. 258.
19. Mulaik SA. Foundations of factor analysis. Chapman & Hall/CRC; 2009. p. 548.
20. Jolliffe IT. Principal component analysis. Springer; 2002. p. 487.

Anexo 1. Cuestionario ACA-UNAM-MEX

(Versión validada)

Folio _____

Departamento de Investigación Educativa
 División de Estudios de Posgrado
 Facultad de Medicina, UNAM

El objetivo de esta encuesta es indagar aspectos relacionados con los ambientes clínicos de aprendizaje de los alumnos que cursan el PUEM en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina de la UNAM. El propósito es mejorar la calidad educativa en la formación de médicos especialistas por medio del acercamiento a la percepción de los estudiantes. Le agradecemos la sinceridad de sus respuestas, que serán analizadas con fines estadísticos manteniendo el anonimato y confidencialidad de la información aportada por los participantes.

Datos personales y académicos

I. Grado académico	1. R1	2. R2	3. R3	4. R4	()	
II. Institución	1. IMSS	2. ISSSTE	3. Secretaría de Salud	4. Privada	()	
III. Sede	_____				Anotar nombre de la clínica u hospital	
IV. Especialidad	_____				()	
V. Sexo	1. Masculino	_____		2. Femenino	()	
VI. Edad	_____				Anotar número de años	
VII. Estado civil	1. Soltero/a	2. Casado/a	3. Unión libre	4. Divorciado/a	5. Viudo/a	()
VIII. Escuela de procedencia	_____				Anotar institución donde realizó la licenciatura	
IX. Promedio de la licenciatura	_____				Anotar número entero con un decimal	

Continúa

Anexo 1. Cuestionario ACA-UNAM-MEX (continuación)**Instrucciones**

De acuerdo con su experiencia, en las preguntas que siguen escriba la opción que considere más cercana a su percepción personal como residente. Agradecemos que responda con sinceridad la totalidad de las preguntas planteadas en cada sección. Las opciones de respuesta son:

- a) Casi siempre.
- b) Regularmente.
- c) En algunas ocasiones.
- d) Casi nunca.

I. Relaciones interpersonales

1. ¿Considera que la comunicación entre usted y su profesor titular es efectiva en términos educativos? ()
2. ¿Su profesor muestra interés en conocerlo personalmente más allá de la relación profesional? ()
3. ¿Su profesor es para usted un ejemplo a seguir en su desempeño profesional? ()
4. Los conflictos interpersonales en el hospital ¿se resuelven satisfactoriamente? ()
5. ¿Hay congruencia entre lo que propone el profesor y lo que hace en la práctica? ()
6. En el servicio al que pertenece, ¿siente que reconocen su trabajo? ()

II. Programa educativo y su implementación

7. ¿Considera usted que el método de aprendizaje en su servicio le permite obtener capacidad cognoscitiva y técnica para resolver problemas? ()
8. ¿Hay congruencia entre el programa (PUEM) y las actividades académicas que se desarrollan durante el curso de la residencia? ()

[Opción e) No conozco el PUEM]

9. ¿Los recursos tecnológicos con los que cuenta el servicio (computadoras, programas, simuladores, conexión a internet, etc.) se adecuan a las nuevas necesidades educativas? ()
10. ¿Considera que su profesor lo evalúa según su desempeño académico? ()
11. ¿El profesor supervisa las competencias* alcanzadas en su práctica clinicoquirúrgica? ()
*Competencias: conocimientos, habilidades, actitudes, valores de la profesión médica.
12. ¿Se promueve la participación de los alumnos en eventos científicos de su especialidad (congresos, conferencias, cursos extracurriculares, etc.)? ()
13. Después de la evaluación ¿se realiza la retroalimentación sobre los aciertos y errores? ()
14. ¿El ambiente clínico en el servicio médico donde desempeña sus actividades es propicio para la educación como especialista? ()
15. ¿El programa de su especialidad propicia la participación gradual en la práctica clínica? ()

III. Cultura institucional

16. ¿Considera que la organización institucional permite y propicia su desarrollo académico? ()
17. ¿Las jerarquías institucionales son respetadas en el actuar cotidiano de la unidad médica? ()
18. ¿El hospital se apega a la recomendación de la NOM-090-SSA 1-1994 relativa a las residencias médicas? ()
[Opción e) No conozco la norma]
19. ¿En el hospital se siguen las normas y guías clínicas oficiales? ()
20. ¿Existe disposición institucional para implementar cambios que propicien el desarrollo educativo de los residentes? ()
21. ¿Se siente orgulloso de pertenecer al servicio donde realiza su curso de especialización? ()

IV. Dinámica del servicio

22. ¿El trabajo que realiza cotidianamente le permite desarrollarse académica-profesionalmente? ()
23. ¿En el servicio se estimula la creatividad e innovación mediante proyectos de investigación que culminen en publicaciones científicas? ()
24. ¿El pase de visita y/o atención en la consulta externa constituye una oportunidad para el aprendizaje? ()
25. ¿La entrega cotidiana de la guardia es una oportunidad para la enseñanza y el aprendizaje? ()
26. ¿En el servicio se dan las condiciones para que se generen y desarrollen nuevas ideas y propuestas? ()
27. ¿En el servicio se motiva la aplicación del conocimiento científico a la solución de problemas locales? ()
28. ¿En su servicio se promueve el trabajo con profesionistas fuera del área de la salud? ()

Quistes eruptivos vellosos: prevalencia y características clínicas

Claudia Jessica Espinoza Hernández y Verónica Fonte Ávalos*

Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D.F.

Resumen

Antecedentes: Los quistes eruptivos vellosos son una entidad clínica benigna derivados del infundíbulo de la unidad pilosa, caracterizada por lesiones asintomáticas color amarillento-café, papuloquísticas de predominio en tórax y extremidades. Existe información limitada sobre sus características clínicas y epidemiológicas en México. **Objetivo:** Describir la prevalencia y características demográficas y clínicas de los casos con el diagnóstico histopatológico de quistes eruptivos vellosos. **Metodología:** Se realizó un estudio transversal, en el que se incluyeron todos los casos con el diagnóstico histopatológico de quistes eruptivos vellosos obtenidos de una base de datos hospitalaria en el Hospital General Dr. Manuel Gea González. **Resultados:** Se incluyeron 17 casos, en los cuales se observaron antecedentes familiares en el 11.7% de ellos; el sitio anatómico mayormente afectado fue el tronco, cabeza y extremidades (43.7, 37.5 y 31.2%, respectivamente). Los principales diagnósticos diferenciales fueron esteatocistoma múltiple y quistes epidermoides. La prevalencia institucional entre los años 1993-2012 fue del 1.6%. **Conclusiones:** Las características de este grupo de pacientes son comunes a las descritas en la literatura. De manera adicional se estimó la prevalencia real en la población. Tienen una evolución benigna y representan un problema estético, crónico y difícil de tratar.

PALABRAS CLAVE: Quiste. Quiste eruptivo velloso. Folículo piloso.

Abstract

Background: The eruptive vellous cyst is a benign clinical entity that arises from the infundibulum of the hair unit, characterized by asymptomatic yellowish or brownish papulocystic lesions. In most cases, chest and extremities are involved. Clinical and epidemiological information in Mexico is scarce. **Objective:** To describe the prevalence and demographic and clinical findings of eruptive vellous hair cysts confirmed by histopathological study. **Material and methods:** A descriptive, cross sectional study was performed, including all cases with histological diagnosis of eruptive vellous hair cysts from Hospital General Dr. Manuel Gea González database. **Results:** Seventeen cases were included, 11.7% of them had familiar history of eruptive vellous hair cysts; the most affected anatomical areas were chest, head and extremities (43.7, 37.5 y 31.2%, respectively). Differential diagnosis with epidermoid cysts and multiple steatocistoma was performed more frequently. The prevalence of our center from 1993-2012 was 1.6%. **Conclusions:** The characteristics of our patients are similar to those described elsewhere. In addition, we estimated the real prevalence of this condition. They had a benign course and are a basically cosmetic concern, but represent a chronic and difficult to treat condition.

KEY WORDS: Cyst. Eruptive vellous cyst. Hair follicle.

Introducción

Los quistes eruptivos vellosos son una entidad rara constituida por lesiones de aspecto papular. Pueden

ser múltiples, como parte de un rasgo autosómico dominante o individuales en casos esporádicos. En los casos familiares, las lesiones aparecen en etapas tempranas de la infancia, mientras que en los esporádicos la edad de presentación oscila entre los 4-18 años. No se reporta predilección por el sexo¹⁻⁵.

Fueron descritos por primera vez por Esterly, et al., en 1977, como una erupción papular hiperpigmentada

Correspondencia:

*Verónica Fonte Ávalos

Avda. Calzada de Tlalpan, 4800

Col. Sector XVI, C.P. 14080, México, D.F.

E-mail: verofonte@yahoo.es

Fecha de recepción: 02-05-2013

Fecha de aceptación: 20-06-2013

monomorfa, asintomática, no infecciosa presente en dos pacientes pediátricos. Si bien la etiología exacta se desconoce en la actualidad, se proponen varias teorías: a) presencia de un tapón de queratina en el infundíbulo, que condiciona la desviación del pelo a la zona más profunda del folículo causando dilatación quística; b) la presencia de por lo menos dos raíces pilosas en una unidad folicular unidas por un infundíbulo común; c) separación gradual entre el folículo proximal y el distal, y d) un folículo piloso anormal propenso a sufrir cambios quísticos⁶.

Se ha reportado la asociación entre la presencia de quistes eruptivos vellosos y otras condiciones como esteatocistomas múltiples, que anteriormente eran considerados como variaciones de la misma patología, sin embargo se ha demostrado que son entidades distintas, puesto que, como Tomkoy, et al. evidenciaron, los quistes eruptivos vellosos fueron positivos para la expresión de queratina 10 (K10), mientras que el esteatocistoma múltiple expresó queratinas 10 y 17 (K10 y K17)^{7,8}. Entre otras asociaciones destacan la tricoestasis espinulosa, paquioniquia congénita^{9,10}, displasia ectodérmica anhidrótica¹¹ y alteraciones neurológicas (convulsiones, alteraciones en la conducta)¹².

Clínicamente, los quistes eruptivos vellosos se presentan como lesiones milimétricas (1-4 mm) de aspecto papular, color de la piel, amarillento o rojizo, localizadas en tórax anterior o extremidades. En menor medida se pueden observar en cara, cuello, abdomen y glúteos¹³.

El estudio histopatológico es el patrón de oro para el diagnóstico de esta entidad y muestra lesiones quísticas localizadas en la dermis reticular superficial y media, formadas por un epitelio escamoso estratificado con una capa granulosa atenuada y múltiples pelos vellosos cortados transversalmente en su interior¹⁴.

Los quistes vellosos son lesiones benignas y asintomáticas que no requieren tratamiento agresivo. El 25% de las lesiones desaparece espontáneamente, sin embargo la mayoría persiste de manera crónica sin cambios¹³. A largo plazo el tratamiento es poco alentador; entre las terapias más estudiadas se encuentran el uso de retinoides tópicos¹⁵, isotretinoína¹⁶, urea¹³, láser y dióxido de carbono¹⁷, laser 2,940 nm Er:YAG y 1,540 nm Er:Glass¹⁸, análogos de vitamina D (calcipotrieno)¹⁹, cauterización y curetaje²⁰, evacuación con aguja²¹.

Al momento, no se conoce la frecuencia exacta de esta enfermedad, por lo que el objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia y características demográficas y clínicas de esta entidad.

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población estudiada

	Total n = 17
Sexo, N.º (%)	
Masculino	9 (52.94)
Femenino	8 (47.05)
Edad, años*	28 ± 16.38
Tiempo de evolución, años*	7.11 ± 7.18
N.º de lesiones, (%) Casos únicos	7 (41.17)
Casos múltiples	10 (58.82)
Antecedentes familiares, (%)	2 (11.76)

*Variables presentadas como media ± desviación estándar

Material y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal, incluyendo a todos los casos con diagnóstico histopatológico de quistes eruptivos vellosos obtenidos de la base de datos del servicio de dermatopatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, del periodo 1993-2012, obteniéndose de manera complementaria información relevante como edad, sexo, tiempo de evolución, antecedentes heredofamiliares, sitio de afección cutánea y tratamiento empleado.

Resultados

Se incluyeron un total de 17 casos (Tabla 1), 52.94% hombres y 47.05% mujeres. La edad osciló entre los 9-54 años, con una media de 28 ± 16.38 años. El tiempo de evolución al momento del diagnóstico fue de 7.11 ± 7.18 años. Los casos múltiples (58.82%) predominaron sobre los únicos (41.7%). El 11.76% tuvo familiares con quistes eruptivos vellosos, correspondientes a los casos múltiples.

El sitio anatómico más afectado fue el tronco en un 43.75%, seguido de cabeza con un 37.5% y extremidades superiores con 31.25%, mientras que la menos frecuente fue el área genital con 12.5%. La distribución anatómica de las lesiones se muestra en la tabla 2.

Se encontró asociación con otras entidades como esteatocistoma en dos casos. Otras entidades asociadas se describen en la tabla 3.

Clínicamente, se consideraron los siguientes diagnósticos diferenciales: esteatocistoma múltiple en dos casos, quistes epidermoides dos casos, lipoma, foliculitis, quiste triquilemico, siringoma condroide, sarcoidosis, queratosis espinulosa, pitiriasis rubra pilar, enfermedad de Darier.

Tabla 2. Características clínicas de la población estudiada

Segmento corporal	Total n (%)
Cabeza	6 (37.5)
Tronco	7 (43.7)
Extremidades superiores	5 (31.2)
Extremidades inferiores	4 (25)
Genital	2 (12.5)

Todos los casos únicos ($n = 7$) fueron tratados quirúrgicamente sin recidivas. Los casos múltiples ($n = 10$) fueron tratados con queratolíticos a diferentes concentraciones.

Prevalencia de periodo: la prevalencia global calculada para el periodo comprendido entre los años 1993-2012 fue de 1.6% casos de quistes eruptivos vellosos.

Discusión

Los quistes eruptivos vellosos son una entidad rara que se caracteriza por presentar lesiones papulares de etiología desconocida. La topografía habitual es el tórax anterior o las extremidades. Son lesiones benignas y asintomáticas que no requieren tratamiento agresivo.

Los datos de prevalencia a partir del presente estudio evidencian que su frecuencia es baja, ya que se presenta únicamente en el 1.6% de la población.

Al igual que lo reportado en la literatura⁹, se presenta por igual en ambos sexos, afecta con mayor frecuencia a adultos jóvenes con una media de edad de 28 ± 16.38 , y predomina en la segunda década de vida.

El tiempo de evolución al momento del diagnóstico fue 7.11 ± 7.18 . La frecuencia de casos múltiples fue ligeramente mayor con respecto a los casos aislados (58.82 vs 41.17%, respectivamente).

Varios reportes de casos, como lo han propuesto Esterly, et al.⁶, Ohtake, et al.⁸, entre otros, describen que los sitios anatómicos de mayor afección son: cuello, tronco, abdomen superior, con un caso escrito por Hyuk con afección a labios menores⁷. Este estudio apoya dicha observación, encontrando que las lesiones predominaron en el tronco (43.7%), seguido de cabeza (37.5%) en región retroauricular y occipital, extremidades superiores (31.25%), extremidades inferiores (25%) y vulva (12.5%).

Los diagnósticos clínicos diferenciales son múltiples, pero los que con mayor frecuencia se han reportado, tanto en la literatura¹³ como en nuestro estudio, son

Tabla 3. Entidades asociadas

Entidades asociadas	Total (n)
Sebocistoma	1
Esteatocistoma	2
Hidrocistoma ecrino	1
Hamartoma sebáceo folicular quístico	1
Quiste epidermoide	1

esteatocistoma múltiple y quistes epidermoides y triquilemicos.

En cuanto al tratamiento, las lesiones únicas se extirparon quirúrgicamente sin presentar recidivas y con buen resultado cosmético, en contraste con las lesiones múltiples, en las que se utilizó queratolíticos con una respuesta parcial.

Bibliografía

- Mayron R, Grimwood R. Familial occurrence of eruptive vellus hair cysts. *Pediatr Dermatol*. 1988;5:94-6.
- Stiefel R, Bergfeld W. Eruptive vellus hair cysts-an inherited disorder. *J Am Acad Dermatol*. 1980;3:425-9.
- Piepkorn MW, Clark L, Lombardi DL. A kindred with congenital vellus hair cysts. *J Am Acad Dermatol*. 1981;5:661-5.
- Rodgers SA, Kitagawa K, Selim MA, Bellet JS. Familial eruptive vellus hair cysts. *J Cosmet Laser Ther*. 2011;13:223-6.
- Esterly N, Fretzin D, Pinkus H. Eruptive vellus hair cysts. *Arch Dermatol*. 1977;113(4):500-3.
- Tomkoyá H, Fujimoto W, Arata J. Expression of keratins (K10 and K17) in steatocystoma multiplex, eruptive villous hair cysts, and epidermoid and trichilemmal cysts. *Am J Dermatopathol*. 1996;18(6):645-9.
- Hyuk JP, Her Y, Chun BM, Woo CK, Kim SS. A case of eruptive vellus hair cysts that developed on the labium major. *Ann Dermatol*. 2009;21:294-6.
- Ohtake N, Kubota Y, Takayama O. Relationship between steatocystoma multiplex and eruptive vellus hair cysts. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:876-8.
- Moon S, Lee Y, Youn J. Eruptive vellus hair cyst and steatocystoma multiplex in a patient with pachyonychia congenital. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:275-6.
- Lee H, Chang S, Yoon T. Eruptive vellus hair cyst in a patient with pachyonychia congenital. *Dermatology*. 1998;196(4):392-4.
- Kose O, Tastan H, Deveci S, et al. Anhidrotic ectodermal dysplasia with eruptive vellus hair cyst. *J Dermatol*. 2000;27(10):655-7.
- Morgan M, Kouseff B, Silver, Shenefelt PC, Fense NA, Espinoza CG. Eruptive vellus cysts and neurologic abnormalities: two related conditions? *Pediatr Dermatol*. 1988;5(2):94-6.
- Moreno S, Buestan A, Véliz C, Madero F, Garzón E. Quistes eruptivos vellosos. *Dermatol Pediatr*. 2007;5(1):43-6.
- Barnhill R. *Dermatopathology. Vellus eruptive cyst*. McGraw Hill; New York. 2010; p. 544-48.
- Fisher D. Retinoic acid in the treatment of eruptive vellous hair cysts. *J Am Acad Dermatol*. 1980;3(4):425-9.
- Urbina-González F, Aguilar-Martínez A, Cristóbal-Gil, et al. The treatment of eruptive vellus hair cysts with isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1987;116:465-6.
- Huerter C, Wheeland R. Multiple eruptive vellous hair cysts treated with carbon dioxide laser vaporization. *J Dermatol Surg Oncol*. 1987;13:260-5.
- Hellbig D, Bodendorf M, Grunewald S. Comparative treatment of multiple vellous hair cysts with the 2,940 nm Er:YAG and 1,540 nm Er:Glass laser. *Cutis*. 2009;84(6):295-8.
- Erkek E, Kurtipek G, Duman D, Sanli C, Erdogan S. Eruptive vellous hair cysts: report of a pediatric case with partial response to calcipotriene therapy. *Ear Nose Throat J*. 2009;88(12):15-7.
- Kaya T, Tataroglu C, Tursten U, Ikizoglu G. Eruptive vellous hair cysts: an effective extraction technique for treatment and diagnosis. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(1):54-7.
- Sardy M, Kárati S. Needle evacuation of eruptive vellous hair cysts. *J Dermatol*. 1999;26(6):402-4.

Validación de la escala de somnolencia de Epworth en población mexicana

Maritza Sandoval-Rincón¹, Ruth Alcalá-Lozano², Iván Herrera-Jiménez² y Alejandro Jiménez-Genchi^{2*}

¹Instituto Jalisciense de Salud Mental; ²Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

Resumen

Introducción: La escala de somnolencia de Epworth (ESE) es ampliamente utilizada para la evaluación subjetiva de la somnolencia. Aunque existen versiones en español, su equivalencia con la versión original es cuestionable. **Objetivo:** Evaluar la validez y confiabilidad de una traducción fiel de la ESE en población mexicana. **Materiales y métodos:** La ESE se sometió a traducción al español y retrotraducción al inglés. Se aplicó en seis grupos de pacientes: narcolepsia, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), depresión mayor con riesgo de SAOS y sin riesgo de SAOS, buenos durmientes y pacientes con insomnio sin riesgo de SAOS; se estimó la consistencia interna, composición factorial y se compararon las calificaciones de los distintos grupos. **Resultados:** La ESE mostró una excelente confiabilidad (0.89), resultando estar conformada por un solo factor. Asimismo los pacientes con narcolepsia y con SAOS obtuvieron las calificaciones más altas mientras que los buenos durmientes la más baja. **Conclusión:** La traducción fiel de la ESE al español muestra propiedades psicométricas similares a la versión original, que hacen de ella un instrumento confiable para la evaluación de la somnolencia en nuestra población.

PALABRAS CLAVE: Escala de somnolencia de Epworth. Validez. Español.

Abstract

Introduction: The Epworth sleepiness scale (ESS) is a widely used instrument in the subjective assessment of sleepiness. Although there are several translations into Spanish, their equivalence to the original version is questionable. **Objective:** To assess the reliability and validity of a true translation into Spanish of the ESS in Mexican population. **Method:** The ESS was translated into Spanish with the use of standard translation methodology: forward translation, back translation and bilingual committee consensus. It was administered to six groups of subjects of the following categories: narcolepsy, obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), major depression with OSAS risk, major depression without OSAS risk, good sleepers and insomniac patients without OSAS risk. Internal consistency and factorial structure of the ESS was estimated. In addition, a comparison between groups of the ESS scores was conducted. **Results:** The ESS showed to be composed by only one factor and it also showed a high reliability coefficient (0.89). Likewise patients with narcolepsy or OSAS had the highest scores while good sleepers obtained the lowest scores. **Conclusion:** The true translation into Spanish of the ESS showed similar psychometric properties to the original version and, superior to previous Spanish adaptations. Therefore, the ESS is a reliable instrument for the assessment of sleepiness in our population.

KEY WORDS: Epworth sleepiness scale. Validity. Spanish.

Correspondencia:

*Alejandro Jiménez-Genchi
Servicios Clínicos
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz
Calz. México-Xochimilco, 101
Col. San Lorenzo Huipulco, Del. Tlalpan, C.P. 14370,
México, D.F.
E-mail: jimalex@imp.edu.mx
alegenchi@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 18-05-2013

Fecha de aceptación: 24-06-2013

Introducción

La somnolencia es una de las principales molestias por las cuales la población busca atención en unidades de trastornos del sueño. De hecho, la somnolencia excesiva diurna es un síntoma cardinal del SAOS, la narcolepsia y de otras hipersomnias¹.

Aunque la prueba de latencias múltiples del sueño² es el método ideal para evaluar la somnolencia porque permite obtener una estimación objetiva de su severidad, es un procedimiento que no se puede realizar de manera rutinaria ya que requiere de un laboratorio de sueño, personal capacitado y la estancia del paciente por al menos 8 h.

Por ello, habitualmente se recurre de primera instancia a instrumentos de informe subjetivo como son los diarios de sueño, la escala de somnolencia de Stanford³ y la ESE⁴. Esta última ha adquirido aceptación internacional y es en la actualidad un instrumento que se emplea cotidianamente para evaluar la somnolencia, tanto en la práctica clínica diaria como en el área de la investigación. Entre sus atributos más importantes se encuentran su formato breve, la capacidad de distinguir los trastornos del dormir caracterizados por somnolencia excesiva (SAOS, narcolepsia, etc.), y de medir los cambios en esta, por ejemplo como resultado de alguna intervención terapéutica⁴.

En Latinoamérica se han realizado varias adaptaciones al español de esta escala. Chica, et al.⁵ emplearon la ESE en población colombiana, encontrando una adecuada consistencia interna (α de Cronbach 0.85). En Perú, Rosales, et al.⁶ realizaron una versión de la escala modificada para adaptarla al contexto social, agregando un reactivo que considera situaciones que se presentan en dicha población. En México, Jiménez, et al.⁷ propusieron una versión corta la cual excluye el reactivo 8 («en un automóvil mientras se detuvo unos minutos en el tráfico»), argumentando que en países en vías de desarrollo la mayoría de las personas usan el transporte público. Los autores reportaron una consistencia interna de 0.72 para esta versión corta, recomendando su uso en países como el nuestro.

A pesar de que se han validado varias versiones en español de la ESE, consideramos que si bien la variabilidad en el uso del idioma hace necesario que las traducciones consideren el contexto local de la población en estudio, también es esencial que se respete la integridad de la versión original, con la finalidad de preservar la viabilidad de la comparación de los resultados entre los estudios que empleen este instrumento.

Con base en esto, el propósito de este estudio fue validar una traducción al español de la ESE adhiriéndonos al significado original de la versión en idioma inglés⁴.

Material y métodos

Descripción del instrumento

La ESE⁴ es un instrumento autoaplicable de ocho reactivos desarrollado por Johns para evaluar la propensión a quedarse dormido en ocho situaciones, en su mayoría monótonas y algunas más soporíferas que otras. El sujeto responde cada reactivo en una escala de 0-3, donde 0 significa nula probabilidad de quedarse dormido y 3 alta probabilidad. La suma de las calificaciones en cada reactivo proporciona la calificación total, con un rango de 0-24. Una puntuación total menor de 10 es considerada normal, 10-12 como indicativa de somnolencia marginal y por arriba de 12 sugestiva de somnolencia excesiva⁸. La ESE posee una consistencia interna aceptable, con coeficientes de 0.73 en sujetos control y 0.88 en pacientes con trastornos del dormir, así como una elevada confiabilidad prueba-reprueba ($\rho = 0.81$)⁹. Además, las puntuaciones en la ESE tienen la propiedad de distinguir sujetos control, sujetos con trastornos del dormir caracterizados por somnolencia (narcolepsia, SAOS) y por la ausencia de somnolencia (insomnio)⁴.

Traducción del instrumento

Para obtener la mayor equivalencia en la traducción al español, se siguieron los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud¹⁰:

- Un grupo bilingüe (dos expertos) revisó la estructura conceptual del instrumento en el idioma original (inglés) y aprobó la factibilidad de ser traducido.
- Uno de los autores (AJG) realizó la traducción al español. Ferrer, et al.¹¹ habían señalado ya la dificultad para traducir las opciones de respuesta de la ESE, por lo que emplearon la expresión «adormilarse». Esta dificultad de traducción parece obedecer a que no existe un equivalente exacto para el verbo *to doze off*. De acuerdo con un diccionario enciclopédico¹², *to doze off* significa dormir, dormir superficialmente o a ratos, o quedarse dormido superficialmente y sin intención. En nuestra experiencia hemos observado que los pacientes emplean el verbo dormir para nombrar un estado de sueño superficial, mientras que el comportamiento de «cabecear» se emplea

para denominar un impulso creciente por dormir. Por este motivo se eligió «cabecear» como la mejor aproximación a *to doze off*.

- El grupo bilingüe y un grupo monolingüe (dos expertos) revisaron la traducción. Uno de los expertos bilingües consideró dudosa la equivalencia entre «cabecear» y *to doze off*, por lo que se sometió a discusión de los cuatro expertos y mediante consenso se aceptó como apropiada.
- Un experto bilingüe independiente tradujo al inglés la versión en español. En esta versión, «cabecear» fue traducido como *to doze off*.
- El grupo bilingüe revisó la traducción al inglés y finalmente consideró que la versión en español (Anexo 1) era equivalente a la original en inglés.

Sujetos

Se aplicó la ESE en población mexicana en una muestra conformada por 281 sujetos distribuidos de la siguiente manera: a) pacientes con diagnóstico de narcolepsia ($n = 10$); b) pacientes con SAOS ($n = 39$); c) un grupo de individuos con un buen dormir ($n = 60$); d) pacientes con depresión mayor sin riesgo de SAOS ($n = 51$), e) pacientes con depresión mayor y con riesgo de SAOS ($n = 25$), y f) pacientes con insomnio sin riesgo de SAOS ($n = 96$).

Los diagnósticos de narcolepsia y SAOS se establecieron con base en las manifestaciones clínicas y el registro polisomnográfico (PSG) siguiendo los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño¹³. El PSG incluyó el registro de la actividad electroencefalográfica (8 canales incluyendo C4-A1, C3-A2), del tono muscular (mentón y ambas piernas), del flujo respiratorio nasal y oral, de los movimientos respiratorios mediante bandas de esfuerzo torácico y abdominal y saturación de oxígeno. Además, a los sujetos con narcolepsia se les realizaron pruebas de latencias múltiples del sueño. Para establecer el diagnóstico de depresión mayor se empleó una entrevista semiestructurada (Minientrevista Neuropsiquiátrica Internacional)¹⁴, la cual se basa en los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4.^a edición¹⁵ (DSM-IV). Los pacientes con insomnio debían tener una calificación ≥ 6 puntos en la escala Atenas de insomnio¹⁶. En los grupos de pacientes con depresión mayor y con insomnio, el riesgo de SAOS se determinó con el cuestionario Berlín¹⁷. Finalmente, se consideró como buenos durmientes a aquellos que respondieron afirmativamente a la pregunta ¿duerme usted bien?

Análisis

El análisis de la homogeneidad interna se realizó mediante el cálculo del α de Cronbach y de los coeficientes de correlación de Pearson entre los reactivos y la suma total de la ESE. Se comparó la edad y género de las diferentes categorías diagnósticas mediante análisis de varianza (ANOVA) de una vía y χ^2 , respectivamente, identificándose diferencias significativas. Por tanto, las calificaciones de los grupos en la ESE se compararon mediante análisis de covarianza (ANCOVA), introduciendo la categoría diagnóstica y el género como factores y la edad como covariable; se empleó el procedimiento *post hoc* de Bonferroni para comparaciones múltiples. Finalmente se realizó análisis factorial mediante el método de componentes principales.

Resultados

Las características demográficas de toda la muestra y para cada grupo se presentan en la tabla 1. En general, la muestra comprendió una proporción ligeramente mayor de mujeres, con un rango de edad entre los 13-74 años. Como puede apreciarse en la tabla 1, los grupos difirieron significativamente en la edad y distribución de género. Por ejemplo, hubo una notable mayor proporción de mujeres en los grupos de narcolepsia, depresión e insomnio, mientras que en el grupo de SAOS la proporción de hombres fue mayor; así también, los pacientes con insomnio y con SAOS eran de mayor edad (media de aproximadamente 45 años) que los del grupo con depresión mayor y con narcolepsia (aproximadamente 32 años).

Se presentaron diferencias significativas en las puntuaciones en la ESE entre los diferentes grupos (Tabla 2). El grupo de pacientes con narcolepsia y el grupo de pacientes con SAOS obtuvieron las calificaciones más altas en la ESE, mientras que el grupo de buenos durmientes obtuvo la calificación más baja. Las diferencias entre los grupos estudiados se muestran en la tabla 3. Al introducir el sexo y la edad en el modelo, la categoría diagnóstica se mantuvo como un predictor significativo de la ESE, mientras que ni la edad y el género, ni su interacción contribuyeron significativamente en la asociación (Tabla 4).

El coeficiente de confiabilidad de la ESE para toda la muestra fue de 0.89. El coeficiente más alto se presentó en el grupo de los pacientes con insomnio sin riesgo de SAOS (α de Cronbach = 0.90), seguido por el grupo de pacientes con depresión sin riesgo de SAOS (0.87), el grupo de pacientes con SAOS (0.86),

Tabla 1. Características demográficas de las diferentes categorías diagnósticas de la muestra

	Narcolepsia (n = 10)	SAOS (n = 39)	Buenos durmientes (n = 60)	Depresión sin riesgo de SAOS (n = 51)	Depresión con riesgo de SAOS (n = 25)	Insomnio sin riesgo de SAOS (n = 96)	Muestra total (n = 281)	F/x2 (gl 5)	p
Sexo (% mujeres)	80.0	23.1	53.3	88.2	80.0	64.6	62.6	47.2	< 0.001
Edad									
Media	33.7	45.5	36.2	32.9	38.0	46.3	40.4	10.4	< 0.001
DE	7.05	11.8	11.6	10.6	12.2	15.7	14.0		
Rango	27-49	22-69	23-64	18-60	23-60	13-74	13-74		

el grupo de buenos durmientes y el grupo de pacientes con depresión con riesgo de SAOS (0.85), mientras que en el grupo con narcolepsia se obtuvo el coeficiente más bajo (0.72).

Los coeficientes de correlación entre el valor de cada reactivo y la puntuación total fueron de moderados a altos (Tabla 5). Solamente en los pacientes con narcolepsia se presentaron coeficientes de correlación bajos y no significativos en los reactivos 5-8. El análisis factorial produjo un solo factor que explicó el 58.7% de la varianza; las cargas factoriales para los ocho

reactivos fueron 0.85, 0.74, 0.83, 0.76, 0.65, 0.68, 0.80 y 0.76, respectivamente.

Discusión

Los resultados anteriores muestran que la ESE es un instrumento con una confiabilidad adecuada para evaluar la propensión a dormir en población mexicana. La consistencia interna que se obtuvo en la muestra total y en los diferentes grupos es satisfactoria, y similar a los valores que se han obtenido en otros estudios. Así,

Tabla 2. Puntuaciones (por género y grupo diagnóstico) en la ESE

	Narcolepsia (n = 10)	SAOS (n = 39)	Buenos durmientes (n = 60)	Depresión sin riesgo de SAOS (n = 51)	Depresión con riesgo de SAOS (n = 25)	Insomnio sin riesgo de SAOS (n = 96)	Muestra total (n = 281)	F (gl 5)	p
Somnolencia*									
Hombre	19.5 (.7)	13.1 (6.0)	8.1 (5.9)	11.0 (5.1)	9.4 (5.4)	7.8 (5.3)	9.9 (6.1)		
Mujer	17.7 (3.9)	16.1 (5.5)	5.9 (3.3)	11.0 (5.5)	13.3 (5.6)	9.4 (6.3)	10.3 (6.2)		
Total	18.1 (3.6)	13.8 (6.0)	6.9 (4.7)	11.0 (5.4)	12.5 (5.7)	8.8 (6.0)	10.2 (6.1)	13.5	<.001
Rango	11-22	0-23	0-21	1-24	1-20	0-24	0-24		

*Las puntuaciones se presentan en medias y DE.

Tabla 3. Dirección de las diferencias entre los grupos en las puntuaciones en la ESE

Narcolepsia	>	Buenos durmientes, depresión sin riesgo de SAOS, insomnio sin riesgo de SAOS
SAOS	>	Buenos durmientes, insomnio sin riesgo de SAOS
Buenos durmientes	<	Narcolepsia, SAOS, depresión sin riesgo de SAOS, depresión con riesgo de SAOS
Depresión sin riesgo de SAOS	<	Narcolepsia
Depresión con riesgo de SAOS	>	Buenos durmientes
Insomnio sin riesgo de SAOS	<	Narcolepsia, SAOS

Tabla 4. Análisis de los efectos entre sujetos con el género y edad como covariables

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	p
Modelo corregido	2,370.497*	12	197.541	6.330	< 0.001
Intersección	3,264.895	1	3,264.895	104.617	< 0.001
Edad	1.128	1	1.128	0.036	0.849
Diagnóstico	1,788.875	5	357.775	11.464	< 0.001
Sexo	15.513	1	15.513	0.497	0.481
Diagnóstico × sexo	220.702	5	44.140	1.414	0.219
Error	8,363.738	268	31.208		
Total	39,945.000	281			
Total corregido	10,734.235	280			

*R cuadrada = 0.221 (R cuadrada ajustada = 0.186).
gl: grados de libertad.

por ejemplo, Johns⁹, en una publicación posterior a la introducción de la ESE, reportó coeficientes de confiabilidad de 0.74 y 0.88 para dos grupos de pacientes con trastornos del dormir caracterizados por somnolencia y, posteriormente, Nguyen, et al.¹⁸ obtuvieron coeficientes de 0.78 y 0.82 en pacientes evaluados por sospecha de SAOS. Nuestros resultados son también cercanos a los obtenidos con las versiones de la ESE en mandarín (0.81)¹⁹ y alemán (0.83)²⁰. Es de destacar que el elevado índice de confiabilidad que obtuvimos es semejante al que se obtuvo con una de las versiones en español de la ESE al aplicarla en 39 sujetos con SAOS¹¹ y superior al que se ha reportado con las

adaptaciones empleadas en Colombia⁵, Perú⁶ y México⁷, donde se reportaron estimaciones de 0.85, 0.78 y 0.72, respectivamente.

Las puntuaciones significativamente más elevadas en los grupos con narcolepsia y SAOS son consistentes con los resultados de otros estudios^{4,19,20} –incluyendo algunos que se han realizado con versiones en español de la ESE^{21,22}– en los que se han comparado pacientes con SAOS *versus* pacientes sin este trastorno. De manera interesante no hubo diferencias significativas entre los pacientes con narcolepsia, con SAOS y los pacientes con depresión. Estos datos no son sorprendentes, ya que Breslau, et al.²³ encontraron que

Tabla 5. Coeficientes de correlación entre cada reactivo y la suma total de la ESE

Reactivo	Narcolepsia	SAOS	Buenos durmientes	Depresión sin riesgo de SAOS	Depresión con riesgo de SAOS	Insomnio sin riesgo de SAOS	Total
	(n = 10)	(n = 39)	(n = 60)	(n = 51)	(n = 25)	(n = 96)	(n = 281)
Sentado y leyendo	0.80 [†]	0.81 [†]	0.86 [†]	0.78 [†]	0.68 [†]	0.86 [†]	0.84 [†]
Viendo TV	0.89 [†]	0.68 [†]	0.63 [†]	0.78 [†]	0.69 [†]	0.72 [†]	0.74 [†]
Sentado inactivo	0.90 [†]	0.76 [†]	0.80 [†]	0.76 [†]	0.84 [†]	0.84 [†]	0.83 [†]
Como pasajero en un auto	0.76 [†]	0.69 [†]	0.70 [†]	0.66 [†]	0.80 [†]	0.79 [†]	0.77 [†]
Acostado para descansar	0.52	0.57 [†]	0.56 [†]	0.66 [†]	0.44*	0.73 [†]	0.67 [†]
Sentado y hablando	0.15	0.59 [†]	0.79 [†]	0.66 [†]	0.58 [†]	0.65 [†]	0.66 [†]
Sentado después de comer	0.53	0.85 [†]	0.78 [†]	0.79 [†]	0.77 [†]	0.78 [†]	0.80 [†]
En un auto en el tráfico	0.24	0.73 [†]	0.60 [†]	0.68 [†]	0.77 [†]	0.80 [†]	0.76 [†]

*p < 0.05.

†p < 0.01.

en la población general la depresión mayor es uno de los principales factores que contribuye a la presencia de somnolencia excesiva. De hecho, Lundt²⁴ ha sugerido que la ESE puede ser útil para evaluar la somnolencia en pacientes con trastorno depresivo mayor, ya que hasta la mitad de estos presentan calificaciones sugestivas de somnolencia excesiva. Así mismo los resultados que obtuvimos coinciden con los reportados por DeZee, et al.²⁵, quienes hallaron que las calificaciones en la ESE no distinguieron a los pacientes con SAOS o con un trastorno psiquiátrico de aquellos en los que coexistían ambos padecimientos.

Algunos estudios han identificado que la ESE puede ser un indicador de la severidad del SAOS, en virtud de la relación positiva significativa entre la ESE y el índice de alteraciones respiratorias^{4,18,19}. Sin embargo, los coeficientes de correlación que se han reportado son en realidad bajos e inconsistentes (entre 0.22-0.55), y algunos estudios han obtenido resultados negativos^{25,26}. En este sentido, es importante enfatizar que la utilidad de la ESE reside en su capacidad para medir la somnolencia excesiva diurna (SED), más no la presencia de un trastorno del sueño en específico.

Si bien existen ya traducciones al español de la ESE que han mostrado propiedades psicométricas aceptables, todas ellas muestran limitaciones que podrían cuestionar su equivalencia con la versión original de Johns. En el desarrollo de las versiones en español disponibles se ha hecho hincapié en que es necesario considerar el contexto sociocultural de la población en que se aplicará la ESE, señalando que algunas de las actividades contempladas en la ESE original no son comportamientos frecuentes entre las poblaciones latinoamericanas. Sin embargo, las adaptaciones hechas en Colombia⁵ y México⁷ no incluyeron una traducción de las instrucciones para que el sujeto complete la escala. Esto es particularmente importante porque precisamente en este apartado se indica al individuo que aun cuando no haya realizado algunas actividades, imagine cómo podrían afectarle. Asimismo, en la adaptación para población mexicana⁷ se transformaron las opciones de respuesta a una escala de frecuencia, por lo que podría estar midiendo una faceta de la somnolencia distinta a la que se plantea en la versión original. Además, las adaptaciones mexicana⁷ y peruana⁶ proponen excluir o modificar el reactivo número 8; sin embargo, sus resultados no parecen justificarlo. Por ejemplo, al emplear una versión de siete reactivos, los autores obtienen una confiabilidad sensiblemente menor (0.85 vs 0.72) o bien no se encuentran ventajas con el uso de estas modificaciones^{6,7}.

La relevancia de la pérdida de equivalencia entre las adaptaciones en español y el original en inglés se pone de manifiesto cuando se considera la complejidad de la medición de la experiencia subjetiva de somnolencia. Al menos dos estudios han encontrado coeficientes de correlación bajos entre dos medidas subjetivas de somnolencia^{27,28}. Incluso la misma ESE muestra correlaciones bajas con mediciones subjetivas que aparentan ser muy semejantes (¿Se siente excesivamente somnoliento durante el día?)²⁸. En el caso del estudio realizado en Perú⁶, bastó la modificación de un reactivo para producir calificaciones significativamente más altas con la versión modificada, a pesar de que la correlación con la versión no modificada era muy alta (0.98).

Algunas limitaciones de este estudio deben considerarse al interpretar sus resultados. Si bien la emergencia de un solo componente en el análisis factorial respalda la validez de constructo de la ESE, la ausencia de comparación contra un «estándar de oro», como la prueba de latencias múltiples del sueño, nos impide establecer conclusiones sobre su validez externa. En los estudios que han evaluado la relación entre la ESE y la prueba de latencias múltiples del sueño (PLMS) se han obtenido coeficientes de correlación no significativos ($r = -0.17$; $p =$ no significativos [NS])²⁹ o bajos ($r = -0.37$; $p = 0.004$)³⁰, con excepción del trabajo original de Johns⁴ ($r = -0.51$; $p = 0.001$), aunque este autor estudió una muestra de pacientes con somnolencia severa. Teniendo en cuenta que esta débil relación entre una medición objetiva de la somnolencia y otra subjetiva no es exclusiva de la ESE, pues también se ha presentado con otras mediciones subjetivas³¹, algunos autores consideran que es posible que estos procedimientos midan distintos aspectos de la somnolencia. Incluso se han encontrado relaciones moderadas-bajas, entre mediciones objetivas como la PLMS y la prueba de mantenimiento de la vigilia y otras pruebas de desempeño psicomotor^{32,33}. De tal forma que parece tratarse de un fenómeno multifacético en el que las pruebas subjetivas y objetivas pueden ser complementarias, más que equivalentes o excluyentes.

En resumen, la información anterior muestra que la traducción fiel de la ESE conserva las propiedades de la versión original, es decir, es un instrumento sencillo y confiable para evaluar la somnolencia subjetiva tanto en la práctica clínica como en investigación. En estudios futuros será necesario dilucidar los correlatos objetivos y subjetivos de este instrumento así como los posibles elementos que conforman el complejo fenómeno de la somnolencia.

Agradecimientos

Expresamos nuestro agradecimiento a los integrantes del grupo bilingüe (Joanna Landeros, Angeli Landeros), monolingüe (Alejandro Nenclares), y a Mario Aranda (traducción al inglés de la versión en español) por su colaboración en el proceso de traducción y equivalencia de la ESE.

Bibliografía

- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed. Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- Arand A, Bonnet M, Hurwitz T, Mitler M, Rosa R, Sangal RB. The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep*. 2005;28:123-44.
- Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology*. 1973;10:431-6.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14:540-5.
- Chica-Urzola HL, Escobar-Córdoba F, Eslava-Schmalbach J. Validación de la escala de somnolencia de Epworth. *Rev Salud Pública*. 2007;9:558-67.
- Rosales-Mayor E, Rey de Castro J, Huayanay L, Zagaceta K. Validation and modification of the Epworth sleepiness scale in Peruvian population. *Sleep Breath*. 2012;16:59-69.
- Jiménez-Correa U, Haro R, Poblano A, Arana-Lechuga Y, Terán-Pérez G, González-Robles RO. Mexican version of the Epworth sleepiness scale. *The Open Sleep J*. 2009;2:6-10.
- Johns M. Rethinking the assessment of sleepiness. *Sleep Med Rev*. 1998;2:3-15.
- Johns MW. Sleepiness in different situations measured by the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1994;17:703-10.
- Sartorius N, Janca A. Psychiatric assessment instruments developed by the World Health Organization. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1996;31:55-69.
- Ferrer M, Vilaqut G, Monasterio C, Montserrat JM, Mayos M, Alonso J. Medida del impacto de los trastornos del sueño: las versiones españolas del cuestionario del impacto funcional del sueño y de la escala de somnolencia de Epworth. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:250-5.
- Webster's encyclopedic unabridged dictionary of the English language. New York: Gramercy Books; 1994.
- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual. Chicago: American Academy of Sleep Medicine; 2001.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, et al. The MINI International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic interview. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-3.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1997.
- Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens insomnia scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res*. 2000;48:555-60.
- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131:485-91.
- Nguyen ATD, Baltzan M, Small D, Wolkove N, Guillon S, Palayew M. Clinical reproducibility of the Epworth sleepiness scale. *J Clin Sleep Med*. 2006;2:170-4.
- Chen NH, Johns MW, Li HY, et al. Validation of Chinese version of the Epworth sleepiness scale. *Qual Life Res*. 2002;11:817-21.
- Bloch KE, Schoch OD, Zhuang JN, Russi FW. German version of the Epworth sleepiness scale. *Respiration*. 1999;66:440-7.
- Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Fuentes I. Validación de la versión española del test de somnolencia de Epworth en pacientes con síndrome de apnea del sueño. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:422-7.
- Uribe-Echevarria EM, Alvarez D, Giobellina R, Uribe Echevarria AM. Valor de la escala de somnolencia de Epworth en el diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva del sueño. *Medicina (B Aires)*. 2000;60:902-6.
- Breslau N, Roth T. Daytime sleepiness: an epidemiological study of young adults. *Am J Public Health*. 1997;87(10):1649-53.
- Lundt L. Use of Epworth sleepiness scale to evaluate the symptom of excessive sleepiness in major depressive disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005;27:146-8.
- DeZee KJ, Jackson JL, Hatzgeorgiou C, Kristo D. The Epworth sleepiness scale: relationship to sleep and mental disorders in a sleep clinic. *Sleep Med*. 2006;7:327-32.
- Chervin RD, Aldrich MS. The Epworth sleepiness scale may not reflect objective measures of sleepiness on sleep apnea. *Neurology*. 1999;52:125-31.
- Ohayon MM, Priest RG, Zully J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology*. 2002;58:1826-33.
- Baldwin CM, Kapur VK, Hoberg CJ, Rosen C, Nieto FJ; Sleep Heart Health Study Group. Associations between gender and measures of daytime somnolence in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2004;27:305-11.
- Benbadis SR, Mascha E, Perry MC, Wolgamuth BR, Smolley LA, Diner DS. Association between the Epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency test in a clinical population. *Ann Intern Med*. 1999;130:289-92.
- Chervin RD, Aldrich MS, Pickett R, Guilleminault C. Comparison of the results of the Epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency test. *J Psychosomat Res*. 1997;42:145-55.
- Pressman MR, Fry JM. Relationship of autonomic nervous system activity to daytime sleepiness and prior sleep. *Sleep*. 1989;12:239-45.
- Sangal RB, Mitler MM, Sangal JM. Subjective sleepiness ratings (Epworth sleepiness scale) do not reflect the same parameter of sleepiness as objective sleepiness (maintenance of wakefulness test) in patients with narcolepsy. *Clin Neurophysiol*. 1999;110:2131-5.
- Rohers T, Carskadon MA, Dement WC, Roth T. Daytime sleepiness and alertness. In: Kryger M, Roth T, Dement W, eds. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005. p. 39-50.

Anexo 1. ESE

Fecha:

Nombre:

Edad:

Sexo:

¿Qué tan probable es que usted «cabecee» o se quede dormido en las siguientes situaciones, a diferencia de solo sentirse cansado? Aun cuando no haya hecho algunas de estas actividades recientemente, intente imaginar cómo le afectarían.

¿Qué tan probable es que usted «cabecee» o se quede dormido?

Sentado y leyendo

- 0 Nunca cabecearía o me quedaría dormido
- 1 Ligera probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido
- 2 Moderada probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido
- 3 Alta probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido

Viendo la TV

- 0 Nunca cabecearía o me quedaría dormido
- 1 Ligera probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido
- 2 Moderada probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido
- 3 Alta probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido

Sentado inactivo en un lugar público (p. ej. una sala de espera, cine, etc.)

- 0 Nunca cabecearía o me quedaría dormido
- 1 Ligera probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido
- 2 Moderada probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido
- 3 Alta probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido

Como pasajero en un auto durante 1 h y sin descanso

- 0 Nunca cabecearía o me quedaría dormido
- 1 Ligera probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido
- 2 Moderada probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido
- 3 Alta probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido

Acostado para descansar por la tarde cuando las circunstancias se lo permiten

- 0 Nunca cabecearía o me quedaría dormido
- 1 Ligera probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido
- 2 Moderada probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido
- 3 Alta probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido

Sentado y hablando con alguien

- 0 Nunca cabecearía o me quedaría dormido
- 1 Ligera probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido
- 2 Moderada probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido
- 3 Alta probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido

Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol

- 0 Nunca cabecearía o me quedaría dormido
- 1 Ligera probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido
- 2 Moderada probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido
- 3 Alta probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido

En un auto parado por unos minutos en el tráfico

- 0 Nunca cabecearía o me quedaría dormido
- 1 Ligera probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido
- 2 Moderada probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido
- 3 Alta probabilidad de «cabecear» o quedarme dormido

Total

Índice de saturación modificado en el servicio de urgencias médicas

Carlos Polanco-González^{1*}, Jorge Alberto Castañón-González², Thomas Buhse⁴,
José Lino Samaniego-Mendoza³, Rocío Arreguín-Nava¹ y Sebastián Villanueva-Martínez¹

¹Subdirección de Epidemiología Hospitalaria y Control de Calidad de la Atención Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.; ²Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac, Huixquilucan, Estado de México, México;

³Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.; ⁴Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Mor., México

Resumen

Introducción: La sobrecarga de los servicios de urgencias médicas impacta en forma negativa la eficiencia y calidad de la atención médica. **Objetivo:** Describir el sistema matemático-computacional denominado índice de saturación modificado (ISM), que mide en tiempo real y reporta en cuatro niveles de advertencia (no saturado, saturado, saturación alta y saturación extrema) el grado de saturación de los servicios de urgencias médicas de una red hospitalaria a partir de siete variables simples que incluyen: número de camas útiles en el servicio, número de médicos y de enfermeras adscritos al servicio, número de pacientes en espera de consulta, en consulta y en observación y número de pacientes en estado crítico (definidos como aquellos que por la gravedad de su padecimiento de fondo y/o comorbilidad asociada requieren de monitoreo intensivo o de intervención terapéutica médica o quirúrgica de urgencia para salvar su vida). **Material y método:** La evaluación y conectividad del sistema ISM se efectuó con una prueba exhaustiva introduciendo al sistema 245,280 censos, equivalentes a un monitoreo horario ininterrumpido de los servicios de urgencias médicas de una red de siete hospitales durante un lapso de 4 años. **Resultados:** De 224 eventos virtuales de sobrecarga, 216 (97%) fueron advertidas por el ISM. Sus series de tiempo proporcionaron información útil relativa a la distribución de recursos humanos y materiales de los servicios de urgencias. **Conclusiones:** Esta herramienta administrativa es simple de implementar y eficiente para detectar el grado de saturación de los servicios de urgencias de una red hospitalaria.

PALABRAS CLAVE: Servicio de urgencias médicas. Sobrecarga. Índice de saturación modificado. Red de hospitales.

Abstract

Introduction: Overcrowd of emergency rooms affects efficiency and quality of medical care. **Objectives:** To describe the mathematical-computational system modified overcrowd index which measures in real time and in four levels of warnings (non crowded, crowded, overcrowded and extreme overcrowded) emergency room saturation in a network of hospitals, from only seven simple variables (number of available beds, physicians and nurses, number of patients in the waiting room, in medical consultation and admitted for further evaluation, as well as number of critically ill patients admitted). **Materials and methods:** The modified overcrowd index was exhaustively tested with 245,280 virtual transactions from seven hospitals in an uninterrupted schedule basis simulating hourly surveillance for four years. **Results:** From 224 episodes of overcrowd, 216 (97%) were correctly identified and verified by the network of hospitals warnings, its time series also provided useful information about available personnel and resource distribution within the hospital network. **Conclusions:** Modified overcrowd index is an efficient tool detecting emergency room overcrowd outbreaks in a network of hospitals.

KEY WORDS: Emergency room. Overcrowd. Modified overcrowd index. Network of hospitals.

Correspondencia:

*Carlos Polanco González
Subdirección de Epidemiología Hospitalaria
y Control de Calidad de la Atención Médica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga, 15
Col. Sección XVI, C.P. 14000, México, D.F.
E-mail: polanco@unam.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 13-03-2013

Fecha de aceptación: 21-03-2013

Introducción

Hoy, en gran parte del mundo, cuando los sistemas de salud están sumergidos en un proceso sin precedentes en cuanto a la ampliación de su cobertura médica a toda la población y reducir los costos de la atención médica, enfrentamos la paradoja de una sobresaturación de los servicios de urgencias médicas que impacta en forma global, directa y negativa la calidad de la atención que brindan¹⁻⁵, al ser estos servicios clave para el ingreso de pacientes a áreas críticas del hospital (unidades de cuidados intensivos, intermedios y quirófanos).

La sobresaturación de los servicios de urgencias médicas –definida como el momento en el cual la necesidad de atención médica excede a los recursos disponibles en los servicios de urgencias médicas, del hospital o de ambos– resulta en un retraso significativo en la evaluación y tratamiento de los pacientes con una condición aguda y conlleva el abordaje o atención de pacientes en áreas distintas a las destinadas para ello, como son los pasillos, corredores, salas de espera, etc., lo que ocasiona que algunos pacientes se retiren sin recibir la atención médica que requieren^{6,7}.

La prevalencia de estas condiciones afecta en forma negativa a todos los indicadores de calidad, pues aunque el acto médico sea óptimo desde el punto de vista técnico-médico, el incremento en los tiempos de espera, de estancia en el servicio de urgencias y el subsecuente retraso para el ingreso a quirófano y a hospitalización impactan desfavorablemente (morbilidad y mortalidad) en la evolución de los enfermos, incrementan los costos de la atención médica y bajan la satisfacción de los usuarios y prestadores de servicios. Por estas razones, el contar con un índice que mida el «grado de saturación» del servicio de urgencias médicas resulta muy útil para evaluar y eventualmente prevenir –aplicando las debidas rectificaciones en el momento preciso– la sobresaturación de este servicio.

Un antecedente a este índice se atribuye al grupo de Asplin, et al., en el año 2003, que propusieron un modelo predictivo de regresión lineal que mide la sobresaturación, a partir de la evaluación de 23 variables distribuidas en tres niveles⁸, pero, desafortunadamente, la medición de un número tan elevado de variables se traduce en un obstáculo para su implantación y su consecuente operación, sin considerar que la orientación de este modelo no ofrece al usuario la oportunidad de relacionar las variables que se están registrando.

El método matemático-computacional, denominado ISM, que proponemos es un método que con el monitoreo diario de siete variables provee a toda la red de hospitales adscritos de un sistema de alertas tempranas de sobresaturación en sus servicios de urgencias médicas y, en forma retrospectiva, ofrece una base de datos con 16 indicadores (obtenidos a partir de las 7 variables), que se presentan como «series de tiempo» y que permiten un análisis rápido de eventos pasados de «fina granularidad», que facilita la determinación de las causas y periodos que preceden a esa sobresaturación, lo que es evidencia de gran valor para resolver desde su origen las causas mismas de la sobresaturación.

El ISM es una herramienta computacional de uso gratuito y accesible desde cualquier ordenador, ya sea dentro o fuera de las instalaciones médicas. No requiere de permisos comerciales ni uso de requerimientos especiales de *software*. Su simplicidad la hace fácil de entender y provee en todo momento de un panorama detallado de las variables de sobresaturación que está midiendo en todos los servicios de urgencias médicas adscritos a la red de hospitales.

La verificación del sistema ISM fue exhaustiva y abarcó dos aspectos fundamentales: la precisión en los avisos de alerta de sobresaturación y su conectividad. La primera tuvo que ver con la eficiencia de alertar la presencia de sobresaturación, tanto en el servicio de urgencias médicas donde el usuario consulta el sistema, como en la red de hospitales adscritos; en este sentido se estableció un criterio que mide la densidad de alertas de sobresaturación sobre una región formada a partir de los códigos postales de las entidades hospitalarias adscritas. El segundo tipo de verificación fue relativa a la capacidad para mantener el sistema ISM en línea o activo, sin importar el número de usuarios que por entidad hospitalaria estuvieran consultando el sistema en forma simultánea.

Para tal efecto se construyó un escenario virtual computacional que tuvo como finalidad alimentar al sistema ISM con 245,280 censos de carácter aleatorio⁹ que actualizaban en forma continua las siete variables que usa el sistema. Este número de censos virtuales equivale a un monitoreo horario ininterrumpido de siete hospitales, durante un lapso de 4 años.

Material y método

Variables del índice de saturación modificado

El método computacional denominado ISM fue diseñado para reportar la sobresaturación del servicio

Tabla 1. Relación de variables que intervienen en la determinación del estado del servicio de urgencias médicas (Sección 2.1). Concepto: variable involucrada en la determinación del índice de sobresaturación ISM

N.º	Concepto	Definición
1	Camas útiles	Número de camas en el servicio de urgencias médicas Descripción: cama en buenas condiciones de conservación y mantenimiento que proporcione comodidad y esté provista de la ropa necesaria. La cabecera de la cama debe estar en contacto con la pared, sin ubicarse por debajo de una ventana, ni próxima a una puerta que provoque obstrucción al paso libre de personal; deben ser articuladas, con un plano regulable de altura y fácilmente manejables y desplazables, provistas de ruedas; como accesorios debe contar con colchón impermeable al agua, hipoalergénico y transpirable al vapor, almohada con funda, barandillas laterales, manivela para regular altura y articular la cama. Cada cama debe estar en un espacio libre que cuente con toma de oxígeno, aire y succión, así como ser accesible a conexiones de suministro de energía. Dimensiones: 0.80-0.90 m (ancho) x 1.80-1.90 m (largo)/0.70 m de altura sin colchón. Distancia entre cama y cama: 1.20 m
2	Pacientes en espera	Número de pacientes que se encuentran en espera de consulta
3	Pacientes en consulta	Número de pacientes que reciben consulta en ese momento
4	Pacientes en observación	Número de pacientes que se encuentran en observación, en silla de ruedas, reposet o sillón, camillas o en los pasillos después de haber recibido consulta
5	Pacientes en estado crítico	Número de pacientes que por la gravedad de su padecimiento de fondo y/o comorbilidad asociada requieren de monitoreo intensivo o de intervención terapéutica médica o quirúrgica de urgencia para salvar su vida
6	Médicos	Número de médicos en el servicio de urgencias médicas
7	Enfermeras	Número de enfermeras en el servicio de urgencias médicas

de urgencias médicas en forma inmediata después de la actualización de cualquiera de las cifras recabadas en ese servicio relativas a: camas útiles, pacientes en espera, en consulta, en observación y pacientes en estado crítico, así como de número de médicos y enfermeras adscritos en ese momento al servicio (Tabla 1).

El ISM provee de un índice que a su vez está compuesto de dos subíndices: el primero es un indicativo de la proporción de pacientes con respecto al personal médico del servicio, y el segundo tiene que ver con la proporción de pacientes admitidos con respecto al número de camas útiles. Ambos subíndices se actualizan con la modificación de cualquiera de las variables referidas.

Sistema índice de saturación modificado

El sistema computacional ISM comprende dos subíndices:

- $100 \times (\text{pacientes en espera} + \text{pacientes en consulta} + \text{pacientes en observación} + \text{pacientes en estado crítico}) / (\text{médicos} + \text{enfermeras})$.

Esta tasa de saturación evalúa desde un punto de vista de suficiencia de recursos humanos únicamente en términos del número de pacientes con respecto al número de médicos y enfermeras. En caso de que el denominador sea cero (que no haya médicos o enfermeras al momento del censo en el servicio de urgencias médicas), el cociente correspondiente será 999.

- $100 \times (\text{pacientes en observación} + \text{pacientes en estado crítico}) / (\text{camas útiles})$.

Esta tasa de saturación evalúa desde el punto de vista de suficiencia de recursos materiales únicamente en términos del número de pacientes con respecto al número de camas útiles. En caso de que el denominador sea cero (que no haya camas útiles debido a que físicamente no exista ninguna en el servicio de urgencias médicas), a este cociente se le asigna el valor máximo 999.

El ISM asocia el índice de saturación a cuatro distintos niveles de advertencia (Tabla 3); ello permite ubicar en contexto el nivel de saturación del servicio de urgencias médicas.

Tabla 2. ISM: calificación de los cuatro principales estados de saturación del servicio de urgencias médicas (Sección 2.2). Nivel de advertencia: Significado de riesgo de la saturación

N.º	ISM	Nivel de advertencia
3	$x > 200$	Saturación extrema
2	$100 < x < 200$	Saturación alta
1	100	Saturado
0	$x < 100$	No saturado

El sistema ISM construye el índice de saturación tomando al mayor de los dos cocientes descritos $ISM = \max(ISM-A, ISM-B)$. Ejemplo. Si el ISM-A registra el valor 100 y el ISM-B registra el valor 165, entonces el ISM será 165 (3: saturación alta) de acuerdo con la tabla 2, mientras que si el ISM-A registra 50 y el ISM-B registra 100, entonces el ISM será 100 (1: saturado).

De manera resumida, el sistema ISM resuelve el análisis de la información que recoge en dos modos: modo en línea y como «series de tiempo».

Sistema índice de saturación modificado (en línea)

El sistema ISM muestra en todo momento en el monitor del ordenador las cifras más recientes que

caracterizan al servicio de urgencias médicas (Tabla 3); entre las variables mostradas aparece la hora en la que se llevó a cabo la última actualización de las mismas, ello por cada unidad hospitalaria adscrita. De manera que el usuario del sistema puede observar en todo momento no únicamente sus cifras sino también las de todos los hospitales adscritos al sistema. Ello habilita al usuario para tener un panorama general del escenario de saturación de toda la red hospitalaria afiliada. El sistema ISM en adición emite una alerta en caso de que observe una tendencia creciente de sobresaturación en la red hospitalaria (Sección 2.5).

Sistema índice de saturación modificado (series de tiempo)

El sistema ISM, además de mostrar en tiempo real los cocientes ISM-A e ISM-B (Sección 2.2), mantiene un archivo histórico con 16 cocientes derivados de las siete variables ya explicadas (Tabla 4), que permitirán al usuario en un proceso posterior generar «series de tiempo» con el fin de detectar el momento y causas que originan esa sobresaturación.

- Cocientes 2-6: corresponde a la demanda máxima de pacientes con respecto a equipamiento de la unidad hospitalaria.
- Cocientes 7-10: corresponde a la demanda máxima de servicio por los cuatro diferentes tipos de

Tabla 3. Descripción de los campos que el sistema ISM muestra al usuario inmediatamente después de cada actualización (Sección 2.3). Concepto: variable usada en la determinación del índice de sobresaturación

N.º	Concepto	Definición
1	Camas útiles	Número de camas en el servicio
2	Pacientes en espera	Número de pacientes en espera en el servicio
3	Pacientes en consulta	Número de pacientes en consulta en el servicio
4	Pacientes en observación	Número de pacientes en observación en el servicio
5	Pacientes en estado crítico	Número de pacientes en estado crítico en el servicio
6	Médicos	Número de médicos en el servicio
7	Enfermeras	Número de enfermeras en el servicio
8	ISM-A	$100 \times (\text{pacientes en espera} + \text{pacientes en consulta} + \text{pacientes en observación} + \text{pacientes en estado crítico}) / (\text{médicos} + \text{enfermeras})$ (Sección 2.2)
9	ISM-B	$100 \times (\text{pacientes en observación} + \text{pacientes en estado crítico}) / \text{camas útiles}$ (Sección 2.2)
10	Tiempo	Es el momento en que el servicio de urgencias médicas lleva a cabo la actualización de sus cifras (Sección 2.2)

Tabla 4. Descripción de los campos contenidos en el archivo histórico que se adicionan después de cada actualización a las cifras (Sección 2.4). Concepto: variable involucrada en la determinación del índice de sobresaturación

N.º	Concepto	Definición
1	Camas útiles	Número de camas en el servicio
2	Pacientes en espera	Número de pacientes en espera en el servicio
3	Pacientes en consulta	Número de pacientes en consulta en el servicio
4	Pacientes en observación	Número de pacientes en observación en el servicio
5	Pacientes en estado crítico	Número de pacientes en estado crítico en el servicio
6	Médicos	Número de médicos en el servicio
7	Enfermeras	Número de enfermeras en el servicio
8	Cociente 1	(Pacientes en espera + pacientes en consulta + pacientes en observación + pacientes en estado crítico)/(médicos + enfermeras)
9	Cociente 2	(Pacientes en observación + pacientes en estado crítico)/camas útiles
10	Cociente 3	Pacientes en espera/camas útiles
11	Cociente 4	Pacientes en consulta/camas útiles
12	Cociente 5	Pacientes en observación/camas útiles
13	Cociente 6	Pacientes en estado crítico/camas útiles
14	Cociente 7	Pacientes en espera/médicos
15	Cociente 8	Pacientes en consulta/médicos
16	Cociente 9	Pacientes en observación/médicos
17	Cociente 10	Pacientes en estado crítico/médicos
18	Cociente 11	Pacientes en espera/enfermeras
19	Cociente 12	Pacientes en consulta/enfermeras
20	Cociente 13	Pacientes en observación/enfermeras
21	Cociente 14	Pacientes en estado crítico/enfermeras
22	Cociente 15	Médicos/camas útiles
23	Cociente 16	Enfermeras/camas útiles
24	Fecha	Es la fecha del momento en que el servicio de urgencias médicas lleva a cabo la actualización de sus cifras
25	ISM	Es el cálculo del ISM (Sección 2.2)
26	Tiempo	Es el momento en que el servicio de urgencias médicas lleva a cabo la actualización de sus cifras (Sección 2.2)

- pacientes, con respecto a la oportunidad de atención médica.
- Cocientes 11-14: corresponde a la demanda máxima de servicio por los cuatro diferentes tipos de pacientes, con respecto a la oportunidad de atención por enfermería.
 - Cociente 15: corresponde a la atención por parte de médicos del servicio con respecto a equipamiento de la unidad hospitalaria.

- Cociente 16: corresponde a la atención por parte de las enfermeras con respecto a equipamiento de la unidad hospitalaria.

Sistema índice de saturación modificado (avisos de advertencia)

El sistema ISM agrupa los hospitales adscritos a la red construyendo una región a partir del código postal

Tabla 5. Relación de siete hospitales relacionados por su código postal (Sección 2.5)

Hospitales	1	2	3	4	5	6	7
Código postal	10400	10401	10400	10500	10501	10502	10410
ISM	150	200	251	99	67	45	156
Advertencias	251	251	251				

(CPHospital-x) de cada hospital y compara todos los hospitales asignando en una misma región a aquellos que cumplan $| \text{CPHospital-A} - \text{CPHospital-B} | < 4$. En esta expresión $||$ significa valor absoluto y la diferencia entre ambas variables en menos de 4 induce un radio de 3 km, por lo que este algoritmo permite construir cúmulos equivalentes a un círculo con radio de 3 km. Aquellos hospitales adscritos a la red que el programa ISM no los considere en alguna región, los considerará como entidades individuales.

La advertencia de sobresaturación (ya sea alta o extrema) (Tabla 2) la emitirá el sistema ISM a todos los hospitales considerados en una misma región si el ISM del 75% de esos hospitales observa un $\text{ISM} > 100$. Ejemplo, considere una red de siete hospitales (Tabla 5), el sistema ISM los agrupará en dos regiones de acuerdo con el método descrito {1,2,3}, {4,5,6}. Observe que el código postal del hospital 7 está más distante en una magnitud de 4 km con respecto a cualesquiera de los hospitales agrupados; por ese motivo, al hospital 7 el sistema ISM lo considerará en forma individual, mientras que los hospitales agrupados en las dos regiones observan una distancia entre ellos < 4 km. Tomemos los hospitales 1 y 3 como ejemplo $|10400 - 10400| = 0 < 4$, ello no ocurre entre los hospitales 3 y 7, donde $|10400 - 10410| = 10 > 4$.

En lo que respecta a los avisos, para la región {1,2,3} con $\text{ISM} = 251$ le corresponde el aviso de advertencia «3: saturación extrema», y para la región {4,5,6} con $\text{ISM} < 100$ el aviso de advertencia será «0: no saturado». Note que para la región {4,5,6} no se presentará aviso de advertencia ya que el ISM es < 100 .

En el caso del hospital 7, el ISM alcanzado es 156, por lo que el sistema ISM solo emitirá la alerta «2: saturación alta» a él y no al resto de las regiones.

En todos los casos el sistema ISM de manera automática actualiza las regiones si algún hospital se adiciona o se retira de la red, y en ese mismo sentido relocará los avisos de advertencia.

Sistema índice de saturación modificado (preparación de datos de prueba)

Escenario virtual computacional

El sistema ISM fue verificado a partir de un programa computacional que se diseñó para generar 245,280 transacciones aleatorias que equivalen a evaluar ininterrumpidamente cada hora siete hospitales por un lapso de 4 años. Cada transacción se compone de las siete variables referidas en la tabla 1, por lo que se generaron 1,716,960 cifras aleatorias. La asignación aleatoria en la generación de estas transacciones resulta fundamental para abarcar todos los posibles escenarios, y de esta manera poder considerar que la muestra poblacional es representativa, por lo que se implementó desde el punto de vista computacional de un generador de números aleatorios que este mismo grupo⁹ ya había verificado matemáticamente.

Para observar la capacidad de conectividad, el sistema ISM fue saturado en forma aleatoria con esas transacciones a partir de esos siete hospitales y así observar su capacidad para evitar los «cuellos de botella» de tránsito al ser demandado por diversos usuarios de diversas unidades hospitalarias en forma simultánea.

La verificación del sistema ISM a partir de este censo consistió en verificar y contar, dentro de las 245,280 transacciones aleatorias producidas, aquellas que el sistema ISM debió de calificar como «alertas reales».

Procedimiento de instalación

Las diversas pruebas de instalación que se desarrollaron en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán mostraron que, tanto para quienes consulten y/o actualicen las variables que usa el sistema ISM, el significado de estas debe ser completamente entendido antes de considerar su puesta en marcha final; en ese sentido, recomendamos que,

Tabla 6. Coincidencias entre los avisos de advertencia que proporcionó el escenario virtual y el sistema ISM (Sección 2.5)

Cocientes	Descripción	Escenario virtual	ISM
ISM-A	Pacientes (espera, consulta, observación y estado crítico)/personal médico	135	131
ISM-B	Pacientes (observación y estado crítico)/camas útiles	89	85

previo al uso del sistema, los usuarios consulten las definiciones de las variables que se describen detalladamente en la tabla 1.

Resultados

La construcción del escenario virtual que recreó siete hospitales, suministrando un número considerable de transacciones al sistema ISM, permitió evaluar su conectividad y su oportunidad de alertas, mostrando un desempeño de 97% en la determinación de los cocientes ISM-A e ISM-B (Tabla 6), y en ningún momento la conectividad disminuyó cuando los siete hospitales simultáneamente lo consultaron.

Al generarse las series de tiempo para tres de los hospitales se encontró que estas confirmaban las alertas en todos los casos y que la sobresaturación del servicio de urgencias médicas creció en todos los casos en la misma proporción que la tasa de pacientes en espera.

Discusión

La etiología de la sobresaturación de los servicios de urgencias médicas es multifactorial, tiene que ver con su ubicación, su prestigio ante la sociedad, si es público, privado o de especialización, etc., pero, por lo general, desde el punto de vista administrativo, esta es atribuible fundamentalmente a cuatro factores:

- Número de hospitales insuficiente para cubrir la demanda de atención médica de alguna región.
- Infraestructura hospitalaria insuficiente como falta de camas disponibles en las diversas áreas de hospitalización, lo que condiciona que los pacientes que se deben hospitalizar permanezcan tiempos prolongados en los servicios de urgencia en camillas o sillas, con la consecuente disminución en el flujo de pacientes y retraso en su atención médica.
- Procesos de atención deficientes o incompletos (carentes de retroalimentación y actualización), como por ejemplo la falta de un sistema de *triage*,

o que cuentan con «cuellos de botella» que bloquean los flujos y/o la salida del sistema.

- Recursos humanos sin las calificaciones adecuadas, insuficientes o mal distribuidos.

Estas deficiencias se agudizan cuando se enfrenta una epidemia o desastre; otras causas se asocian a diversos factores que incluyen el número de consultas no urgentes, que puede llegar a ser de hasta un 40% de las solicitudes de atención^{8,10}, y que corresponden a pacientes que no pueden obtener cita en los servicios de consulta externa debido a tiempos prolongados de espera para las mismas^{8,10-13}, falta de disponibilidad de citas en los días que lo requieren¹⁴, o bien por el cierre o falta de servicios de urgencias médicas en los hospitales locales¹⁵. Esta sobredemanda de atención incrementa el tiempo de espera de los pacientes en ambulancias y la posibilidad de tener un mal desenlace de la urgencia médica¹⁵⁻¹⁷.

Por otro lado, la atención médica a la población que no cuenta con seguridad social o cobertura médica es cada día más frecuente, y contribuye también a la sobresaturación de los servicios de urgencias médicas. En EE.UU. el crecimiento de los servicios de urgencias médicas no es proporcional a su demanda, e incluso el número de estos ha disminuido, lo que se ha considerado por algunos autores como una crisis en los servicios de salud¹⁷. En México no hay estadísticas al respecto, sin embargo existen hospitales de tercer nivel que funcionan con un sistema de referencia-contrarreferencia con otros hospitales de su organización, no teniendo servicios de urgencia como tal, sino de los denominados «admisión continua».

En México se tiene registro de que el 68% de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias médicas de hospitales de tercer nivel han sido enviados a su domicilio por sobresaturación del servicio¹⁰. Este fenómeno ha influido en el hecho de que hasta un 15% de los pacientes que buscan atención de urgencia opten por abandonar el servicio de urgencias médicas sin haber sido evaluados por un médico^{18,19}, lo que conlleva la insatisfacción y frustración de los pacientes y del propio personal, iniciando una espiral descendente

en la moral de usuarios y prestadores del servicio médico y una calidad deficiente.

Al identificar el ISM correctamente el estado de saturación y generar las alertas correspondientes en el 97% de los casos durante las pruebas a las que se sometió sin afectar su conectividad, este trabajo demuestra que, independientemente de la naturaleza multifactorial de la sobresaturación en los servicios de urgencias médicas, el ISM aborda con éxito a través de un sistema computacional la medición de la saturación, tomando en cuenta solo variables administrativas básicas de fácil acceso a los prestadores de servicios médicos de una red de hospitales.

Conclusiones

El sistema ISM es una herramienta práctica y validada, desde el punto de vista matemático y computacional, para detectar el grado de saturación de un servicio tan complejo y sensible como lo es el de urgencias médicas.

En este sentido, el ISM es una alerta confiable, debido a que un ISM elevado correlaciona inversamente con variables de calidad inherentes al servicio, como son: satisfacción, congruencia, tiempo de espera, tiempo de hospitalización, así como otras de naturaleza externa al servicio, como exceso de demanda en relación con el prestigio de la unidad hospitalaria, insuficiente área física, falta de insumos, exceso de referencias al servicio y falta de contención de otros niveles de operación, entre otros.

Consideramos que el uso generalizado del sistema ISM por los servicios de urgencias médicas de las diferentes instituciones del sector salud contribuirá a solucionar parte de la compleja situación que prevalece en estas unidades a nivel nacional, proporcionando información útil para mitigar la sobresaturación que afecta a la calidad de la atención médica.

Disponibilidad

El sistema ISM puede usarse sin costo alguno, solicitándolo al correo electrónico: polanco@unam.mx, bajo permiso del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Agradecimientos

Los autores agradecemos al Departamento de Computo, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, por el soporte técnico y computacional brindado; a Samie Reyes, de la Subdirección de Medicina Crítica, por la preparación de la tabla 1, y a Concepción Celis Juárez por la revisión de este manuscrito.

Bibliografía

1. Trzeciak S, Rivers EP. Emergency department overcrowding in the United States: an emerging threat to patient safety and public health. *Emerg Med J*. 2003;5:402-5.
2. Bagust A, Place M, Posnett JW. Dynamics of bed use in accommodating emergency admissions: stochastic simulation model. *BMJ*. 1999;319:155-8.
3. Nawar EW, Niska RW, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2005 emergency department summary. *Adv Data*. 2007;386:1-32.
4. Barkhordarian A, Hacker B, Chiappelli F. Dissemination of evidence-based standards of care. *Bioinformatics*. 2011;7:315-9.
5. Santos-Burgoa C, Rodríguez-Cabrera L, Rivero L, et al. Implementation of Mexico's Health Promotion Operational Model. *Prev Chronic Dis*. 2009;6:A32.
6. Moskiop JC, Sklar DP, Geiderman JM, Schears RM, Bookman KJ. Emergency department crowding. Part 2: Barriers to reform and strategies to overcome them. *Ann Emerg Med*. 2009;53:612-7.
7. Moskop JC, Sklar DP, Geiderman JM, Schears RM, Bookman KJ. Emergency department crowding. Part 1: Concept, causes, and moral consequences. *Ann Emerg Med*. 2009;53:605-11.
8. Asplin BR, Magid DJ, Rhodes KV, Solberg LI, Lurie N, Camargo CA Jr. A conceptual model of emergency department crowding. *Ann Emerg Med*. 2003;42:173-80.
9. Polanco C, Samaniego JL. Detection of selective cationic amphipatic antibacterial peptides by Hidden Markov models. *Acta Biochim Pol*. 2009;56:167-76.
10. Forster AJ, Stiell I, Wells G, Lee AJ, Van Walraven C. The effect of hospital occupancy on emergency department length of stay and patient disposition. *Acad Emerg Med*. 2003;10:127-33.
11. McCabe JB. Emergency department overcrowding: a national crisis. *Acad Med*. 2001;76:672-4.
12. Rathlev NK, Chessare J, Olshaker J, et al. Time series analysis of variables associated with daily mean emergency department length of stay. *Ann Emerg Med*. 2007;49:265-71.
13. Schull MJ, Kiss A, Szalai JP. The effect of low-complexity patients on emergency department waiting times. *Ann Emerg Med*. 2007;49:257-64.
14. Newton MF, Keirns CC, Cunningham R, Hayward RA, Stanley R. Uninsured adults presenting to US emergency departments: assumptions vs. data. *JAMA*. 2008;300:1914-24.
15. Derlet RW, Richards JR. Overcrowding in the nation's emergency departments: complex causes and disturbing effects. *Ann Emerg Med*. 2000;35:63-8.
16. Derlet R, Richards J, Kravitz R. Frequent overcrowding in U.S. emergency departments. *Acad Emerg Med*. 2001;8:151-5.
17. Baker DW, Stevens CD, Brook RH. Patients who leave a public hospital emergency department without being seen by a physician. Causes and consequences. *JAMA*. 1991;266:1085-90.
18. Flisser-Steinbruch A, Rohde-Einhaus F, Del Río-Rizo JL, et al. The Dr. Manuel Gea General Hospital: past, present, and future. *Gac Med Mex*. 2004;140:163-97.
19. McConnell KJ, Richards CF, Daya M, Bernell SL, Weathers CC, Lowe RA. Effect of increased ICU capacity on emergency department length of stay and ambulance diversion. *Ann Emerg Med*. 2005;45:471-8.

Trasplante corneal en hospital de segundo nivel. Un análisis de supervivencia

Sergio E. Hernández-Da Mota*, Margarita Paniagua Jacobo, Gustavo Gómez Revuelta y Raymundo Mauricio Páez Martínez

Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Mich.

Resumen

Objetivo: Describir la supervivencia de trasplantes corneales en el Hospital General Dr. Miguel Silva. **Material y métodos:** Estudio de cohorte histórica. Se analizaron los expedientes clínicos de pacientes sometidos a trasplante corneal en el Hospital General Dr. Miguel Silva, valorándose porcentajes de falla de injerto. También, se analizó por diagnóstico previo al trasplante con curvas de Kaplan-Meier la probabilidad de no rechazo. **Resultados:** El 71.9% (intervalo de confianza [IC] 95%: 64.8-78.9) de los pacientes no presentó rechazo durante el seguimiento; 12.5% (IC 95%: 7-18) de todos los pacientes estudiados requirieron de retrasplante corneal, es decir, fueron fracasos del injerto, mientras que el 87.5% (IC 95%: 82-93), no. Los casos de leucoma postraumático tuvieron una probabilidad de no rechazo del 100%. Los pacientes con diagnóstico de queratocono, de 65% después de los 40 meses de seguimiento, los de queratopatía bulosa seudofáquica a los 100 meses de seguimiento, arriba del 80%, y en el caso de los de leucoma postherpético, a 20 meses de seguimiento del 60%. **Conclusiones:** La supervivencia mayor de los pacientes sometidos a trasplante corneal fue la correspondiente a los de leucoma postraumático, mientras que la menor correspondió a los de leucoma postherpético y otros.

PALABRAS CLAVE: Supervivencia. Trasplante corneal. Rechazo de injerto corneal.

Abstract

Objective: To determine the long-term corneal graft survival in patients of General Hospital Dr. Miguel Silva. **Materials and methods:** This was a retrospective cohort study. Records from patients who underwent corneal transplant surgery at General Hospital Dr. Miguel Silva were analyzed. The percentages of graft failure were obtained. Kaplan-Meier survival analysis was performed to evaluate the long-term cumulative probability of graft non-rejection in all patients according to diagnosis. **Results:** Overall, 71.9% (CI 95%: 64.8-78.9) of the patients did not have any graft rejections, and 12.5% (CI 95%: 7-18) required a regrant and were considered graft failures. Patients with posttraumatic leucoma had a cumulative probability of non-rejection of 100%. Subjects with keratoconus had a 65% likelihood of non-rejection after 40 months of follow-up. The likelihood of non-rejection was greater than 80% at 100 months of follow-up in pseudophakic bullous keratopathy patients and 60% at 20 months of follow-up in inactive herpetic leucoma patients. **Conclusions:** Posttraumatic leucoma patients had the greatest cumulative survival probability compared with postherpetic leucoma patients and other patient groups.

KEY WORDS: Survival. Corneal transplant. Corneal graft rejection.

Correspondencia:

*Sergio E. Hernández-Da Mota
Servicio de Oftalmología
Hospital General Dr. Miguel Silva
Isidro Huarte, esquina Samuel Ramos, s/n
Col. Centro, C.P. 58000, Morelia, Mich.
E-mail: tolodamota@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 20-03-2013

Fecha de aceptación: 21-03-2013

Introducción

La queratoplastia penetrante se ha erigido como uno de los procedimientos de trasplante de órganos más exitosos que ha logrado proporcionar a miles de pacientes la posibilidad de recuperación visual por causas corneales de ceguera¹. Este éxito se ha debido principalmente al perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas², un mejor manejo del tejido donador³, así como la identificación en forma temprana de las manifestaciones clínicas y un mejor manejo médico de los casos de rechazo. Esto ha dado como resultado tasas de éxito de hasta 95%, según lo reportado en algunas series de pacientes de riesgo bajo⁴⁻⁶.

En nuestro país se han incrementado dichos procedimientos en muchos hospitales del sector público y privado, incluyendo los hospitales del interior del país⁷. Sin embargo, no hay estudios que valoren las supervivencias de los trasplantes en forma global y/o por diagnóstico para tener información que sea comparada con lo reportado en la literatura mundial y poder, de esta manera, en caso de ser menores las supervivencias, valorar en estudios futuros la identificación de factores de riesgo que pudieran contribuir a estas.

El propósito de este estudio fue el de determinar la supervivencia y porcentaje de éxito de trasplantes corneales en un hospital de segundo nivel de provincia.

Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte histórica de todos los pacientes sometidos a cirugía de queratoplastia penetrante (trasplante corneal) en el Hospital General Dr. Miguel Silva de la ciudad de Morelia, Mich., México, en el periodo comprendido entre los años 1992-2012.

Se realizó una búsqueda para tal efecto en los archivos clínicos del hospital buscando datos de los pacientes trasplantados de las siguientes variables: edad, sexo, origen del paciente, diagnóstico previo al trasplante, tiempo transcurrido desde el trasplante hasta presentar el rechazo, retrasplante.

Se definió como rechazo del injerto la aparición de líneas endoteliales de rechazo (línea de Khodadoust) en el injerto solamente o un número importante de depósitos retroqueráticos nuevos acompañados de inyección ciliar, reacción en cámara anterior y engrosamiento estromal del injerto.

La falla del injerto se definió como una pérdida irreversible de la transparencia central del injerto, es

decir, a pesar de tratamiento farmacológico convencional de rescate (p. ej. dosis de 500 mg de metilprednisolona intravenosa, terapia esteroide tópica de impregnación y/o inmunosupresión con azatioprina).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes sometidos a queratoplastia penetrante o trasplante corneal, que hubieran completado al menos 1 año de seguimiento a partir del mismo.

Se excluyó a los pacientes en los que no se encontraron todos los datos de las variables y aquellos en los que no se encontró su expediente clínico.

El protocolo fue sometido para su consideración y aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Dr. Miguel Silva de la ciudad de Morelia, Mich., México.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico usando el programa SPSS versión 20 para Mac. Se realizó estadística de tipo descriptivo para las características demográficas. Se obtuvieron porcentajes con IC 95% para las variables: presencia de rechazo, retrasplante y tiempo de retrasplante. Se agrupó a los pacientes por diagnóstico previo al trasplante, a saber: queratocono, queratopatía bulosa pseudofáquica, leucoma postraumático, leucoma postherpético, distrofia de Fuchs, y otros (donde se incluyeron pacientes con diagnósticos de mal pronóstico como quemadura por álcali, síndrome de Stevens Johnson, etc.).

Se realizaron análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier en cada uno de ellos y en conjunto para valorar el tiempo transcurrido entre el trasplante y el rechazo en cada grupo de pacientes. Las comparaciones entre las diferentes curvas de supervivencia se realizaron empleando la prueba Wilcoxon generalizado.

Se consideró como significativo un valor de $\alpha < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron en el análisis 128 pacientes de 230 registrados como pacientes sometidos a queratoplastia penetrante durante el periodo estudiado. En cuanto a estadística descriptiva, se obtuvo un promedio de edad de los pacientes estudiados de 42.33 años (desviación estándar [DE] 22.01), 75 (58%) pacientes del sexo masculino, 53 del sexo femenino (41%).

En cuanto al origen, la mitad de los pacientes eran originarios del municipio de Morelia, Mich., México, mientras que la otra mitad no lo era.

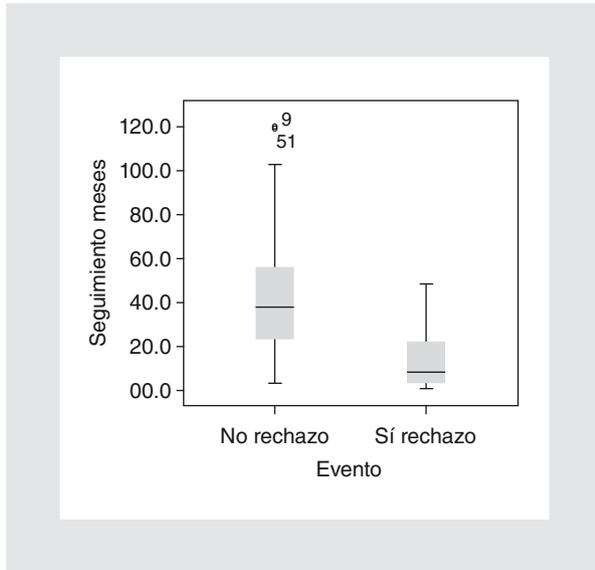


Figura 1. Gráfica de caja que muestra la distribución de pacientes con y sin rechazo en forma global durante el seguimiento postoperatorio.

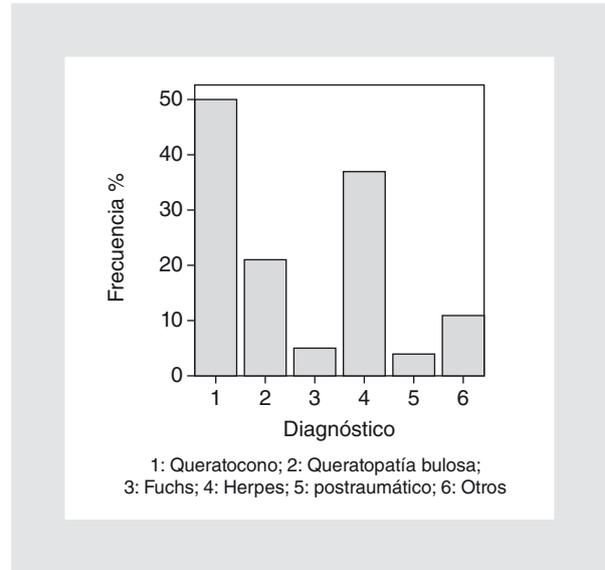


Figura 2. Histograma de las distribuciones de los diferentes diagnósticos preoperatorios.

El 28.1% (IC 95%: 21.1-35.2) de los casos presentó rechazo, mientras que el 71.9% (IC 95%: 64.8-78.9) no lo tuvo.

En el análisis de la presencia o ausencia de rechazo, en la figura 1 podemos observar la distribución de los pacientes que no presentaron rechazo con sus correspondientes distribuciones de seguimiento, así como los que sí lo hicieron.

En la figura 2, por otro lado, se aprecian las distribuciones de los pacientes o casos estudiados por diagnóstico.

En cuanto a cirugía combinada, es decir, trasplante corneal y cirugía de catarata, esta se realizó en 24 casos, es decir, en el 18.8%.

Corresponde a un 12.5% (IC 95%: 7-18) a aquellos casos que se consideraron como fracaso del injerto o trasplante y que requirieron de retrasplante en contraposición a un 87.5% (IC 95%: 82-93) de los casos que no lo requirieron y que se pueden considerar como éxitos (es decir, considerando tanto aquellos casos que no tuvieron rechazo como aquellos que sí lo tuvieron pero que se pudieron recuperar con terapia farmacológica de rescate). El tiempo al retrasplante en los casos de fracaso fue en promedio de 36.1 meses (IC 95%: 25-47.3).

En la figura 3, donde se muestran todas las curvas de supervivencia de cada uno de los pacientes estudiados y divididos por diagnóstico, destaca que se lograron mayores tasas de supervivencia de trasplantes o de periodos de tiempo libres de rechazo en los pacientes sometidos a trasplante corneal con el diagnóstico inicial de leucoma postraumático.

La supervivencia más baja (< 40% a los 100 meses de seguimiento), por el contrario, correspondió a los pacientes sometidos a trasplante corneal con diagnóstico inicial de «otros», donde se incluyeron pacientes

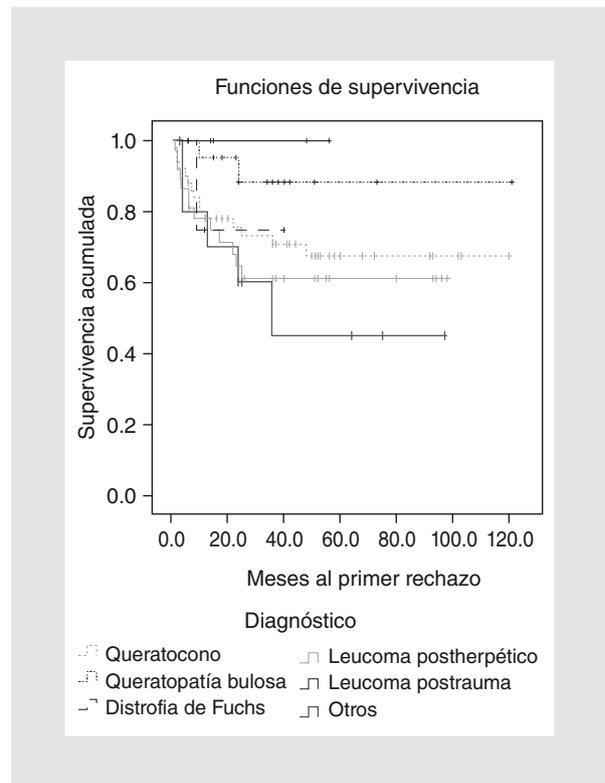


Figura 3. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier mostrando la probabilidad de no rechazo durante el seguimiento en diferentes diagnósticos.

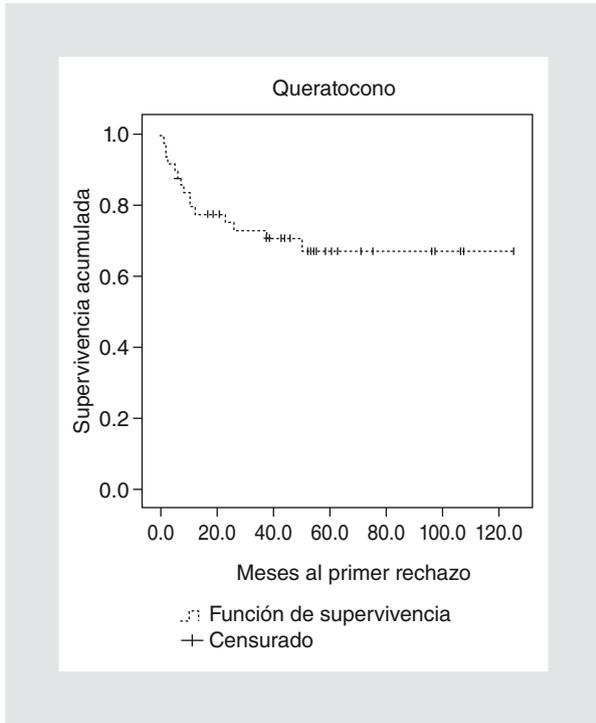


Figura 4. Curva de supervivencia de pacientes con trasplante de córnea y diagnóstico previo de queratocono.

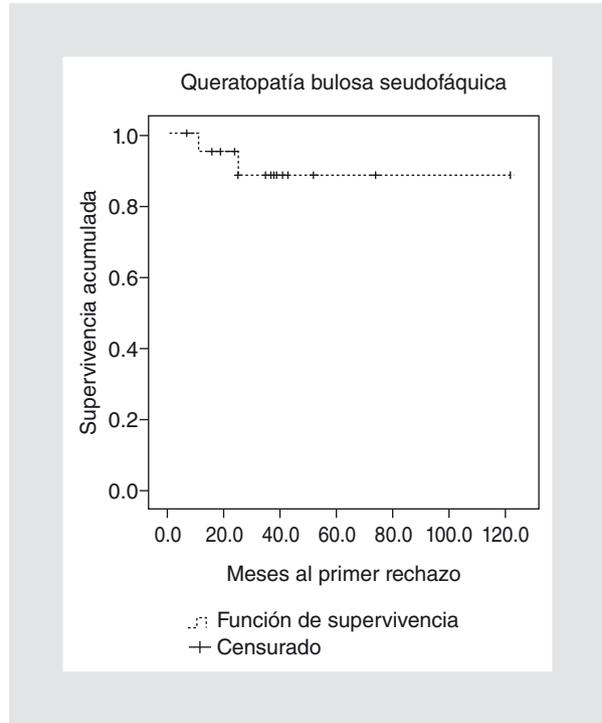


Figura 5. Curva de supervivencia de pacientes con trasplante de córnea y diagnóstico previo de queratopatía bulosa seudofáquica.

con diagnósticos de mal pronóstico como quemaduras por álcali.

En forma intermedia están todos los demás pacientes, incluyendo a los pacientes con el diagnóstico inicial de queratocono, así como los de leucoma postherpético, distrofia de Fuchs, queratopatía bulosa seudofáquica.

Algunos ejemplos por separado se muestran a continuación.

En la figura 4, que describe con curva de supervivencia de Kaplan-Meier el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el primer rechazo en los pacientes sometidos a queratoplastia penetrante con diagnóstico previo de queratocono, vemos que solo poco más del 65% de los pacientes después de los 40 meses de seguimiento no habían tenido rechazo alguno.

Los casos de queratopatía bulosa seudofáquica (Fig. 5) presentaron una baja tasa de rechazo. Inclusive a los 100 meses de seguimiento, es decir, a los 8 años aproximadamente, la mayoría de los pacientes sometidos a queratoplastia penetrante con este diagnóstico no habían presentado rechazo alguno (> 80%).

En el caso del leucoma postherpético (Fig. 6), a poco más de 20 meses de seguimiento, solo el 60% de los casos continuaron durante el resto del seguimiento sin presentar un rechazo.

Las comparaciones realizadas entre los grupos de pacientes por diagnóstico resultaron estadísticamente no significativas (Wilcoxon generalizado; $p = 0.213$).

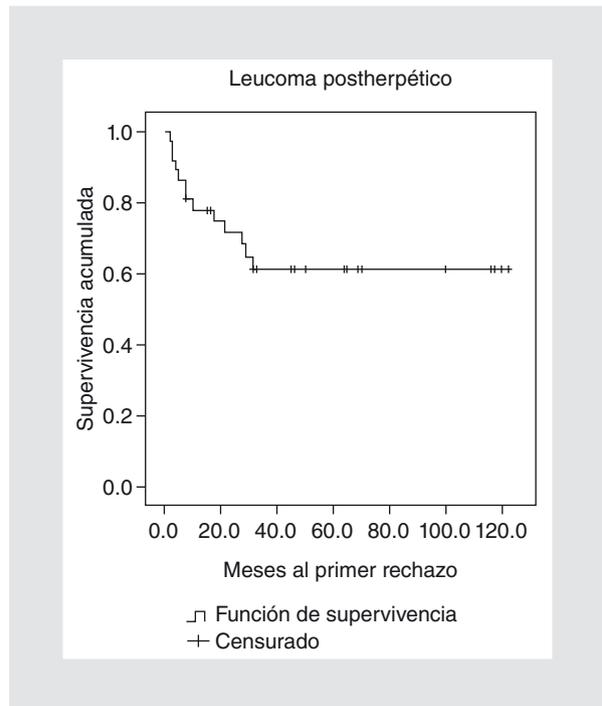


Figura 6. Curva de supervivencia de pacientes con trasplante de córnea y diagnóstico previo de leucoma postherpético.

Discusión

La cirugía de trasplante de córnea o queratoplastia penetrante es uno de los procedimientos de cirugía oftálmica más realizados desde hace muchos años en muchos países, incluido el nuestro, con una alta tasa de éxito; lo anterior principalmente debido, entre otras cosas, a una característica muy particular del tejido corneal: su avascularidad^{4,6}.

El no estar en contacto tan estrecho con el sistema inmune del huésped hace que muchos de estos trasplantes, en parte por esta característica, perduren a través de muchos años, incluso sin terapia inmunosupresora⁸.

Sin embargo, hay patologías y situaciones particulares de cada hospital que todavía hacen que exista una cantidad de fracasos en los injertos.

El conocer las supervivencias específicas de los injertos corneales en un medio hospitalario en particular ayuda a realizar un diagnóstico en cuanto a resultados se refiere, para posteriormente poder llegar a identificar posibles factores de riesgo como lo han hecho otros autores⁹ en el caso de que estas supervivencias sean menores a lo reportado en la literatura mundial¹⁰⁻¹⁸.

En forma global, nuestros resultados en cuanto a rechazo no difieren en mucho a lo reportado por algunos autores. Según una casuística de 587 pacientes sometidos a trasplante de córnea del *Duke University Eye Center* en la década de 1980⁶, la frecuencia de rechazo global reportada fue de 29%, en contraste con un 28.1% de nuestra serie.

De ese 29% de pacientes con rechazo, el 10% presentó falla del injerto en comparación a 12.5% de nuestra serie (ligeramente más alto nuestro porcentaje de falla).

En esta misma serie los pacientes con diagnóstico previo que se consideró de bajo riesgo como lo es el queratocono presentaron un porcentaje de rechazo del 18% en contraposición a lo encontrado por nosotros, que se acerca casi al doble (35%). Otras series que estudian también la supervivencia de trasplantes en este mismo grupo de pacientes se muestran superiores al encontrado por nosotros^{11,12-18}. Por ejemplo, en el estudio de Basu, et al.¹¹, la proporción de rechazos a los 5 años en pacientes con queratocono fue de 17.4%.

En el estudio realizado por Claesson en Suecia¹⁴ la supervivencia mayor corresponde de igual manera al queratocono (88%), y sitúan a los pacientes con diagnóstico previo de queratopatía bulosa como los de un

peor pronóstico, con una supervivencia de 48%. Comparado con nuestro estudio, en este último dato se aprecia una diferencia notable, ya que en nuestra serie los pacientes que pertenecían a este grupo mostraron una supervivencia inclusive a largo plazo superior al 80%, siendo uno de los grupos de mejor pronóstico.

Posibles explicaciones a lo anterior, sobre todo en el caso de los pacientes que formaron parte del grupo de queratocono, pudieran ser la presencia de un sesgo de selección donde los pacientes con rechazo, retrasplante o alguna otra complicación son los que tienen seguimiento más completo y de los que se encontró expediente clínico.

Por el contrario, se pudo dar la situación de que pacientes asintomáticos o que no tuvieron ninguna complicación durante su seguimiento abandonaran este. En muchos de estos casos los expedientes fueron depurados del archivo clínico, y por ende no fueron encontrados y tomados en cuenta para el análisis.

También existe la posibilidad de que algunos pacientes no acudieran regularmente a sus controles postoperatorios o no tuvieran un apego adecuado al tratamiento inmunosupresor, por su situación socioeconómica desfavorable y/o por la lejanía de su lugar de residencia.

Lo anterior se llega a constituir en probables factores de riesgo para un aumento en la tasa de rechazo. Esta última cuestión valdría la pena tenerla en cuenta para un estudio futuro donde se tuviera como objetivo el identificar dichos factores de riesgo en esta misma población de pacientes para rechazo de injerto.

Los pacientes considerados con diagnósticos de alto riesgo como son los pacientes con leucoma por herpes tuvieron una supervivencia del 60% a los 7 años. En el estudio de Halberstadt, et al.¹⁶, la probabilidad acumulada de supervivencia de pacientes sometidos a queratoplastia penetrante por leucoma postherpético fue de 40.85%. La diferencia entre nuestro estudio y el de Halberstadt probablemente puede deberse a un sobrediagnóstico de leucoma postherpético en nuestra serie, situación no infrecuente con este tipo de diagnóstico donde el leucoma postherpético puede llegar a confundirse con leucomas de otra etiología que pudieran llegar a tener mejor pronóstico después de una queratoplastia.

En el caso del grupo de pacientes con diagnóstico de distrofia de Fuchs, donde la probabilidad de no rechazo fue superior al 70% a los 3 años al no haber más seguimiento de estos pacientes, que también constituyeron uno de los grupos estudiados con menor

número de casos, este porcentaje también fue menor, como en el caso del queratocono, a lo reportado en la literatura.

En este sentido, en el estudio realizado por Patel, et al.¹⁷ señala una supervivencia de los injertos en los pacientes con distrofia de Fuchs superior al 80%, contrastando con nuestro resultado obtenido.

Otra limitación en este estudio es que, probablemente, la muestra es pequeña para considerar que los datos pudieran generalizarse a la población de nuestro país, sobre todo en el caso de algunos grupos como el de distrofia de Fuchs o el de los pacientes con diagnóstico de leucoma postraumático. Sería conveniente el realizar para este efecto un cálculo de la muestra adecuado.

En conclusión, existen algunas diferencias en cuanto a resultados de supervivencia de nuestro estudio en casos específicos de queratoplastia penetrante, comparativamente con lo previamente reportado, aunque en forma global los resultados tienden a ser muy parecidos.

Bibliografía

1. McNeill JI. Indications and outcomes. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Krachmer's cornea*. 2.^a ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Mosby; 2005. p. 1413-22.
2. Dolorico AM, Tayyani R, Ong HV, Gaster RN. Shortterm and longterm visual and astigmatic results of an opposing 10-0 nylon double running suture technique for penetrating keratoplasty. *J Am Coll Surg*. 2003;197:991-9.
3. Smith VA, Johnson T. Evaluation of Megacell MEM as a storage medium for corneas destined for transplantation. *Ophthalmic Res*. 2010;43:18-25.
4. Kühle M, Cursiefen C, Nguyen NX, et al. Risk factors for corneal allograft rejection: intermediate results of a prospective normal-risk keratoplasty study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240:580-4.
5. Niziol LM, Musch DC, Gillespie BW, Marcotte LM, Sugar A. Long-term outcomes in patients who received a corneal graft for keratoconus between 1980 and 1986. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:213-9.
6. Foulks GN. Diagnosis and management of corneal allograft rejection. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Krachmer's cornea*. 3.^a ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Mosby; 2012. p. 1312-26.
7. Montiel HH. Trasplante de córnea. Criterio clínico-quirúrgico. *Revista de Investigación Clínica*. 2005;57:358-67.
8. Nijm LM, Mannis MJ, Holland EJ. The evolution of contemporary keratoplasty. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. 3.^a ed. *Krachmer's cornea*. Philadelphia, PA: Elsevier-Mosby; 2012. p. 1335-48.
9. Inoue K, Amano S, Oshika T, Tsuru T. Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79:251-5.
10. Al-Mezaine H. Repeat penetrating keratoplasty: indications, graft survival, and visual outcome. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:324-7.
11. Basu S, Reddy JC, Vaddavalli PK, Vemuganti GK, Sangwan VS. Long-term outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus with resolved corneal hydrops. *Cornea*. 2012;31:615-20.
12. Joshi SA, Jagdale SS, More PD, Deshpande M. Outcome of optical penetrating keratoplasties at a tertiary care eye institute in Western India. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60:15-21.
13. Pan Q, Li X, Gu Y. Indications and outcomes of penetrating keratoplasty in a tertiary hospital in the developing world. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012;40:232-8.
14. Claesson M, Armitage WJ. Ten-year follow-up of graft survival and visual outcome after penetrating keratoplasty in Sweden. *Cornea*. 2009;28:1124-9.
15. Patel SV. Graft survival after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:397-8.
16. Halberstadt M, Machens M, Gahlenbek KA, Böhnke M, Garweg JG. The outcome of corneal grafting in patients with stromal keratitis of herpetic and non-herpetic origin. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:646-52.
17. Patel HY, Ormonde S, Brookes NH, et al. The New Zealand National Eye Bank: survival and visual outcome 1 year after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2011;30:760-4.
18. Jhanji V, Moorthy S, Constantinou M, Beltz J, Vajpayee RB. Penetrating keratoplasty for unilateral corneal disease: outcomes from a tertiary care hospital in Australia. *Eye Contact Lens*. 2010;36:6-9.

Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales

Karla Adriana Espinosa Bautista^{1*}, Pamela Garciadiego Fossas² y Eucario León Rodríguez³

¹Centro Médico ABC; ²Instituto Nacional de Cancerología; ³Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Resumen

La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome que se caracteriza por activación inmune patológica que puede presentarse de forma primaria (asociada a mutaciones genéticas) o relacionado a infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes. El cuadro clínico se caracteriza por una inflamación desproporcionada que produce fiebre, citopenias, esplenomegalia, hemofagocitosis en médula ósea, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia. La mortalidad relacionada con el síndrome es alta, por lo que se debe mantener un alto índice de sospecha e iniciar de forma temprana el tratamiento con inmunoterapia y trasplante de médula ósea en casos primarios o refractarios. En este artículo realizamos una revisión de las manifestaciones clínicas, patología, diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Linfohistiocitosis hereditaria. Perforina. VIH. Autoinmune.

Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a syndrome characterized by pathological immune activation that may occur as either a primary or familial disorder (associated with genetic mutations), or as a sporadic condition, associated to infections, malignancies or autoimmune diseases. The clinical picture is characterized by a disproportionate inflammation that causes fever, cytopenias, splenomegaly, bone marrow hemophagocytosis, hypertriglyceridemia and hypofibrinogenemia. Syndrome-related mortality is high, so it is important to maintain a high index of suspicion and start early treatment with immunotherapy and bone marrow transplantation in primary and refractory cases. In this article, we review the clinical manifestations, pathology, diagnosis and treatment of these patients.

KEY WORDS: Hemophagocytic lymphohistiocytosis. AIDS. Perforin. Autoimmune.

Introducción

La linfohistiocitosis hemofagocítica o síndrome hemofagocítico (SH) fue descrito por primera vez en 1939, como una condición caracterizada por fiebre, adenopatías, pancitopenia y proliferación histiocítica en la médula ósea¹. Se caracteriza por una activación inmune patológica, con signos y síntomas de inflamación excesiva, resultado de la disfunción de las células *natural killer* (NK) que lleva a sobreestimulación, proliferación y migración ectópica de células T. Las

principales manifestaciones clínicas que acompañan al síndrome son: fiebre, citopenias, esplenomegalia, hemofagocitosis, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia. En 1952 se identificó como un desorden inmune familiar llamado reticulosis familiar hemofagocítica^{2,3}. Posteriormente, se describió como un desorden que podía presentarse de forma hereditaria por alteraciones genéticas (primaria) o asociada a infecciones, enfermedades malignas o autoinmunes (secundaria).

La incidencia se estima en 1.2 casos/millón de individuos/año⁴, aunque probablemente es una cifra subestimada, ya que en muchas ocasiones es un diagnóstico que no se sospecha.

Correspondencia:

*Karla Adriana Espinosa Bautista
Centro Médico ABC
Sur, 136 n.º 116
Col. Las Americas, Del. Álvaro Obregón, C.P. 01120, México, D.F.
E-mail: karlaadrianae@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 05-07-2013

Fecha de aceptación: 05-07-2013

Clasificación

Como ya se señaló, tiene dos formas de presentación: la hereditaria (primaria) y la adquirida (secundaria). En ausencia de una historia familiar o de pruebas genéticas confirmatorias puede ser difícil hacer la diferenciación entre las dos formas de presentación.

Linfohistiocitosis hemofagocítica hereditaria o síndrome hemofagocítico familiar

La forma hereditaria o familiar sigue un patrón de herencia autosómico recesivo y se presenta generalmente en la infancia, aunque se han descrito casos en adolescentes y adultos. Se puede dividir en dos condiciones dependiendo de los síntomas asociados. En el primer caso, el SH es la única manifestación y se relaciona con la presencia de mutaciones en el gen de la perforina (*FHLH-2*), o en los genes *MUNC13.4* (*FHLH-3*), sintaxina 11 (*STX11* o *FHLH-4*) y sintaxina unida a la proteína 2 (*STXBP2* o *FHLH-5*). Por otro lado, la presencia de mutaciones en el transporte de lisosomas (*LYST* o Chediak-Higashi), en la proteína 27A asociada a RAS (*RAB27A* o Griscelli 2), o en la subunidad de la proteína 3 B1 (*AP3B1* o Hermansky-Pudlak 2) se asocian con el SH y albinismo parcial^{3,5,6}. Estos defectos genéticos alteran los mecanismos responsables de la apoptosis (mediados por células citotóxicas). Su incidencia es de 0.12/100,000 niños/año, y típicamente se presenta entre el primero y sexto mes de vida (70-80% durante el primer año de edad), aunque se han reportado casos tardíos⁷.

Linfohistiocitosis hemofagocítica adquirida o síndrome hemofagocítico secundario

El síndrome hemofagocítico familiar (SHF) se asocia a causas infecciosas, neoplasias (principalmente enfermedades linfoproliferativas), enfermedades autoinmunes (llamado síndrome de activación de macrófagos) y algunas enfermedades metabólicas⁸.

El virus de Epstein Barr (VEB) es la infección más frecuentemente asociada, sin embargo también puede ser desencadenado por otros virus (citomegalovirus, hepatitis A, B y C, virus herpes simple, virus de inmunodeficiencia adquirida, etc.), bacterias (*Mycobacteria tuberculosis*, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia conorii*), espiroquetas (*Borrelia burgdorferi*, *Leptospira* sp, *Treponema pallidum*), hongos

(*Aspergillus* sp, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*) y parásitos (*Babesia microti*, *Leishmania* sp, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*)^{9,10}.

El síndrome hemofagocítico secundario (SHS) se ha asociado a enfermedades malignas, principalmente con linfomas o leucemias T o NK, pero también se han reportado casos en linfomas anaplásicos, linfomas de células grandes, leucemia linfoblástica B, leucemias mieloides y menos frecuente con tumores germinales mediastinales y otros tumores sólidos¹¹⁻¹⁴. Muchos de estos pacientes, de forma simultánea, se presentan con infecciones bacterianas, virales o fúngicas que pueden desempeñar un papel desencadenante en el contexto de un sistema inmune disfuncional debido a la quimioterapia o a la producción de citosinas por las células malignas¹⁵.

Síndrome de activación de macrófagos

El síndrome de activación de macrófagos (SAM) es un tipo de SHS asociado a enfermedades autoinmunes. Es una complicación que se presenta en la artritis reumática juvenil idiopática, aunque también puede estar presente en otras enfermedades como lupus eritematoso sistémico (LES). Las principales manifestaciones incluyen fiebre, hepatoesplenomegalia, hepatitis, linfadenopatía y coagulación intravascular diseminada (CID)¹⁶. Las citopenias son un hallazgo tardío, ya que la mayoría de estos pacientes se presentan con neutrofilia y trombocitosis asociado a su enfermedad de base.

Los pacientes presentan disminución de la función de células NK, disminución en la expresión de perforina y niveles altos de CD25 y CD163¹⁷. Se han identificado diversos polimorfismos de los genes en *PRF1* y *UNC13D*.

Los pacientes con SAM en general tienen una buena respuesta al tratamiento con inmunosupresión y dosis altas de inmunoglobulina. Agentes biológicos dirigidos contra la interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 (IL-1) han demostrado beneficio en algunos pacientes¹⁸.

Fisiopatología

El SH se caracteriza por una respuesta inmune desproporcionada e inefectiva, desencadenada por un aumento en la producción de citocinas, resultado de la activación excesiva de las células T. Aún no está del todo claro la fisiopatología del síndrome, sin embargo, sabemos que, en el caso de la linfohistiocitosis familiar (LHF), la

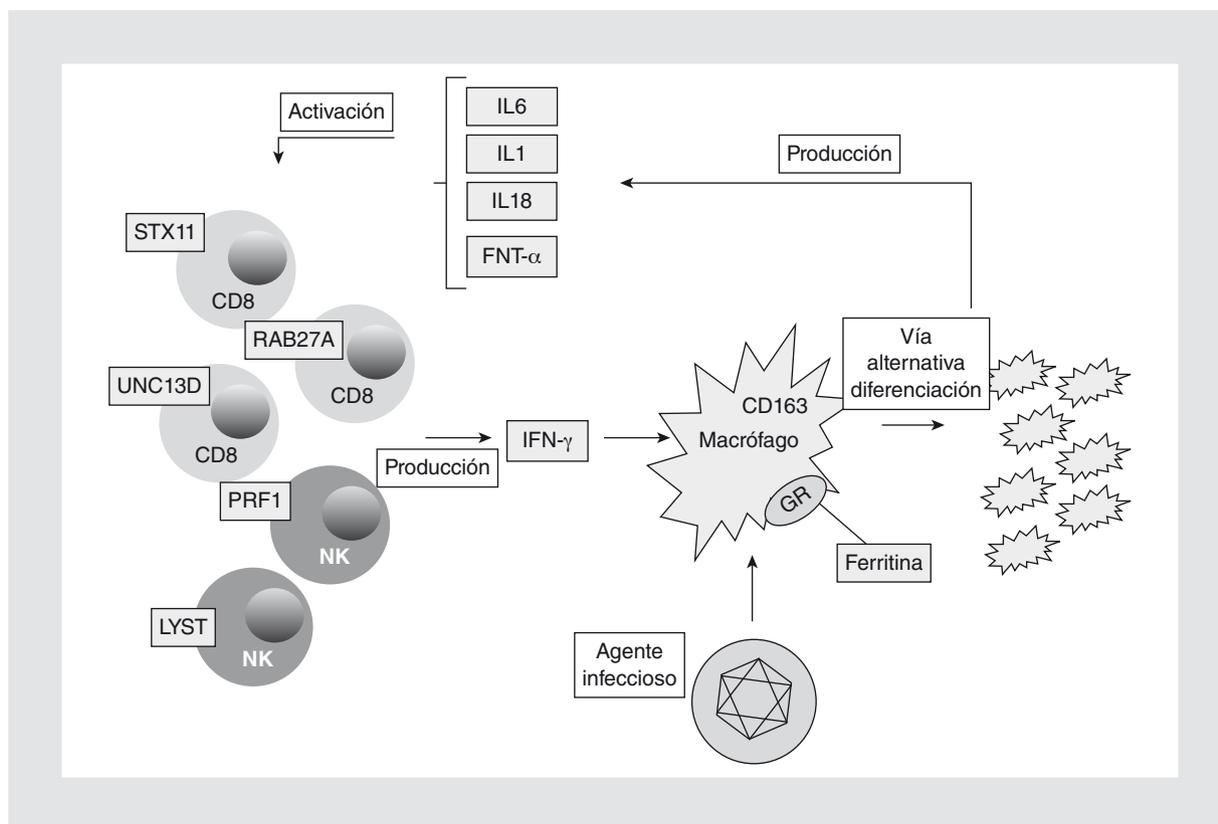


Figura 1. Fisiopatología SH: se caracteriza por una respuesta inmune desproporcionada, desencadenada por un aumento en la producción de citocinas e interleucinas, resultado de la activación excesiva de las células T. La alteración en la regulación del sistema inmune está relacionada con defectos en la actividad citotóxica mediada por perforina, de las células T CD8 y NK.

alteración en la regulación del sistema inmune está relacionada a defectos en la actividad citotóxica, mediada por perforina, de las células T CD8 y NK^{19,20} (Fig. 1): La perforina es una proteína soluble, citolítica, sintetizada en los linfocitos citotóxicos y almacenada, junto con las proteasas serinas de granzima, en los gránulos secretorios citotóxicos. Cuando las células citotóxicas se unen a sus células blanco, los gránulos citotóxicos entran en contacto con las sinapsis inmunológicas donde se lleva a cabo la desgranulación, permitiendo que la perforina permeabilice la membrana celular y que la granzima B entre en contacto con la célula blanco. Una vez internalizada, la granzima B inicia las vías apoptóticas dependientes e independientes de caspasa, destruyendo así a la célula blanco²¹.

La primera descripción del gen de la perforina, asociado a linfocitosis hemofagocítica familiar, fue hecha en 1999 por Stepp, y actualmente se conocen más de seis alteraciones genéticas asociadas al síndrome. En estos pacientes, las células NK y los linfocitos T citotóxicos (LTC) no son capaces de lisar antígenos, por la mutación de la perforina, por lo que la respuesta inflamatoria se perpetúa, con proliferación

de nuevas LTC y la producción excesiva de citocinas como interferón γ (IFN- γ). El IFN- γ estimula a los macrófagos para que produzcan interleucina 12 (IL-12) y otras citocinas como son el receptor soluble de interleucina 2 (IL-2), factor de necrosis tumoral α (FNT- α), IL-1, interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), interleucina 18 (IL-18) y factor estimulante de colonias de macrófagos, perpetuando la activación descontrolada de la respuesta inmune¹⁹⁻²¹.

La patogénesis de la LHS es menos clara, aunque se ha encontrado que estos pacientes tienen cambios heterocigotos o polimorfismos en los genes descritos en LHF, y los mecanismos pueden ser similares a los de la LHF.

Diagnóstico

El diagnóstico del SH se establece por la detección de mutaciones genéticas PRF1, UNC13D, Munc18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A o BIRC4 (presentes en los casos de SHF), o bien por la presencia de cinco de los ocho criterios diagnósticos aceptados actualmente^{22,23}, propuestos por la *Histiocyte Society* (Tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico SH

- El diagnóstico se establece si uno o dos de los criterios se cumplen:
- Diagnóstico molecular consistente con SH
 - Criterios diagnósticos para SH (5 criterios)
 - Fiebre
 - Esplenomegalia
 - Citopenias (afecten 2 o 3 líneas en sangre periférica):
 - Hemoglobina < 9 mg/dl (en niños < 4 semanas: hemoglobina < 100 g/l)
 - Plaquetas < 100,000/l
 - Neutrófilos < 1,000 l
 - Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
 - Triglicéridos en ayuno > 265 mg/dl
 - Fibrinógeno < 1.5 g/l
 - Hemofagocitosis en médula ósea, ganglios o bazo
 - No evidencia de malignidad
 - Niveles bajos o ausencia de actividad de células NK
 - Ferritina > 500 µg/l
 - CD 25 soluble > 2,400 U/ml

Comentarios:

- Si la hemofagocitosis no se encuentra al momento de presentación, se debe buscar posteriormente. Si la médula ósea no es concluyente, se debe buscar en otros órganos. Múltiples aspirados de médula ósea pueden ser de ayuda para confirmar el diagnóstico
- Los siguientes hallazgos pueden ser evidencia de soporte para el diagnóstico: a) pleocitosis en LCR (células mononucleares) y/o proteinorraquia, y b) biopsia de hígado con hepatitis crónica persistente
- Otros hallazgos clínicos o de laboratorio consistentes con el diagnóstico son: síntomas cerebromeningeos, linfadenopatía, ictericia, edema, rash, alteración en las enzimas hepáticas, hipoproteinemia, hiponatremia, VLDL alta, HDL baja

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

La fiebre y esplenomegalia están presentes en el 75% de los pacientes al momento del diagnóstico, mientras que la bicitopenia, hipertrigliceridemia y ferritina > 500 ng/ml se encuentran en la mitad de los casos. La prevalencia de hemofagocitosis va del 25-100%, aunque este fenómeno morfológico puede deberse a otras situaciones más comunes como la presencia de infecciones, enfermedades autoinmunes o transfusiones. Los niveles elevados del receptor soluble de CD25 y las alteraciones en la función de las células NK se encuentran en más del 90% de los pacientes al momento de la presentación del cuadro²⁴.

El SH se puede presentar de diversas formas: como fiebre de origen desconocido, hepatitis, falla hepática aguda, sepsis, enfermedad de Kawasaki y anomalidades neurológicas. No todos los criterios de SH se encuentran presentes inicialmente, por lo que es necesario el seguimiento de los signos clínicos y de los marcadores de inflamación por laboratorio y patología²⁴.

La fiebre de origen desconocido es un cuadro clínico frecuente del SHF, y su diagnóstico diferencial con otras causas puede ser difícil²⁵. La mayoría de los pacientes tienen evidencia variable de hepatitis al inicio. En una serie de autopsias se observó hepatitis crónica con infiltración linfocítica periportal en el 81% de los casos.

Los pacientes con SHS tienen una variedad de manifestaciones dérmicas que se presentan entre un 6-65% (*rash* maculopapular, eritema, panniculitis, eritema morfiliforme, etc.)²⁶. Los pacientes pueden desarrollar disfunción pulmonar, que confiere un pobre pronóstico y sugiere un control inadecuado del síndrome y/o de la infección.

Un tercio de los pacientes se presentan con síntomas neurológicos (convulsiones, meningismo, parálisis nervios craneales, ataxia, disminución del estado de conciencia, etc.), y en el 50% de los pacientes el líquido cefalorraquídeo (LCR) es anormal, por lo que se debe realizar una punción lumbar (PL) de forma rutinaria. La neuropatía periférica difusa, secundaria a destrucción de la mielina por macrófagos, puede presentarse en el 69-70% de los casos²⁷.

Pronóstico y tratamiento

El SHF tiene una alta mortalidad, con una supervivencia aproximada de 2 meses sin tratamiento, por lo que es prioritario iniciar manejo en cuanto se establezca el diagnóstico²³. En el año 2004, la *Histiocyte Society* modificó el tratamiento, incluyendo el manejo con ciclosporina desde el inicio de la inducción y añadió hidrocortisona al metotrexato intratecal (Fig. 2).

Uno de los aspectos principales en el tratamiento del SH es realizar el diagnóstico lo más tempranamente posible, por lo que es primordial mantener un alto grado de sospecha. También es importante encontrar los factores desencadenantes (infecciosos) para instituir el tratamiento antibiótico o antiviral específico.

El pronóstico ha mejorado con los años, con la introducción del primer protocolo internacional, desarrollado por la *Histiocyte Society* (HS) en 1994 (HLH-94), reportando una supervivencia global del 55% con un seguimiento de 3.1 años. El protocolo HLH-94 utiliza dexametasona, etopósido y metotrexato intratecal por 8 semanas. Al final del tratamiento, dependiendo de la respuesta obtenida, los pacientes continúan el mismo manejo (si alcanzan respuesta completa) o son llevados a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (respuesta parcial)²³.

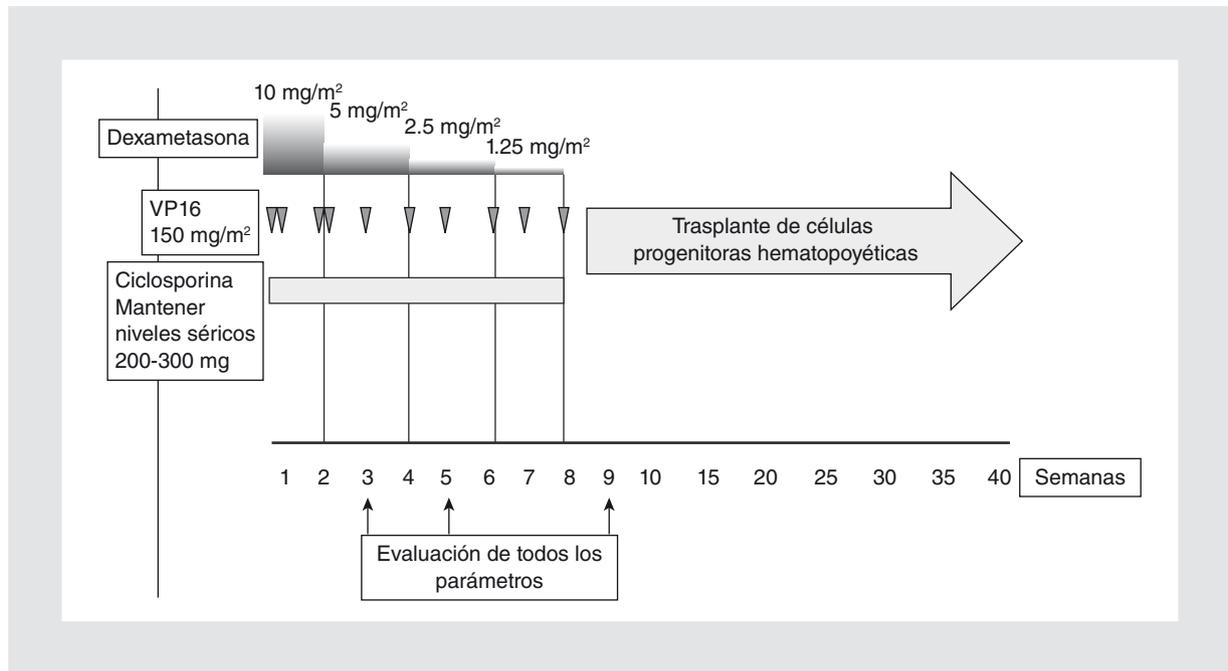


Figura 2. Tratamiento para el SH.

El rituximab puede ser útil para el control de infecciones por el VEB. La inmunoglobulina intravenosa puede utilizarse como terapia adyuvante para otras infecciones virales.

En términos generales, si el paciente se encuentra estable, se puede intentar únicamente el manejo específico de la infección de la enfermedad subyacente, con o sin corticosteroides, y mantener un seguimiento estrecho. Sin embargo, en la mayoría de los casos los pacientes se encuentran en malas condiciones generales, por lo que un manejo agresivo con el protocolo HLH-04 debe iniciarse en espera de los resultados diagnósticos. Con excepción del SAM, el manejo del SH primario y secundario debe ser el mismo²⁴.

Tratamiento de inducción

El manejo inicial de acuerdo con el HLH-04 incluye un curso de etopósido, dexametasona y ciclosporina con o sin quimioterapia intratecal. Es importante iniciar el tratamiento de forma temprana, incluso si las infecciones o citopenias no han sido resueltas. En los pacientes que responden de forma adecuada, con la resolución de los síntomas y normalización de los parámetros de laboratorio, se debe suspender el protocolo. En el caso de reactivación de la enfermedad, el etopósido y dexametasona pueden reiniciarse e incrementarse de forma paulatina.

Si los pacientes no presentan al menos una respuesta parcial (mejoría de los parámetros de laboratorio en un 25%) al cabo de 2-3 semanas, debe iniciarse una terapia de rescate.

Terapia de rescate

Aproximadamente, el 50% de los pacientes en el protocolo HLH-94 lograron una respuesta completa, 30% una respuesta parcial y 20% murieron. La mayoría de las muertes ocurrieron en las primeras semanas de tratamiento²³. El grupo de Ouachée, et al. reportó una supervivencia global de 58.5% con una mediana de seguimiento de 5.8 años en pacientes con SHF tratados con globulina antitímocito (GAT) de conejo y trasplante alogénico²⁸. La GAT sin trasplante puede considerarse para pacientes que no respondieron al protocolo HLH-04.

Existen reportes de casos para el tratamiento del SH con infliximab, alemtuzumab, anakinra, vincristina y otros agentes²⁹⁻³². Dado el papel que las células T tienen en la fisiopatogenia de la enfermedad, el alemtuzumab ha sido estudiado como terapia de rescate. En un estudio realizado por Marsh, et al., 22 pacientes refractarios al protocolo HLH-04 fueron tratados con alemtuzumab 1 mg/kg dividido en 4 días. El 64% de los pacientes alcanzaron al menos una respuesta parcial y 77% pudieron recibir trasplante alogénico³³.

Trasplante alogénico

La búsqueda de un donador compatible debe iniciarse al momento del diagnóstico del síndrome, ya que el tiempo para llevar a cabo el trasplante es uno de los factores pronósticos para morbilidad y mortalidad. El trasplante alogénico se recomienda en los pacientes con LHF y enfermedad recurrente o progresiva o en aquellos que se presenten con involucro al sistema nervioso central (SNC)²³.

El trasplante alogénico se asocia a supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 50-65%, independientemente si se utiliza un donador relacionado o uno no relacionado. La mayoría de las muertes relacionadas con el trasplante ocurren dentro de los 100 días posteriores al procedimiento, asociadas a complicaciones del mismo³⁴.

En los últimos años se han estudiado tratamientos con esquemas de acondicionamiento reducido (RIC). La mayoría de estos tratamientos utilizaron alemtuzumab, demostrando una mayor supervivencia postrasplante que con los esquemas mieloablativos³⁴⁻³⁶. Un estudio retrospectivo comparó el trasplante mieloablativo *versus* RIC. La supervivencia global a 3 años para el primer grupo fue de 43 vs 92%, lo que plantea que el trasplante de intensidad reducida es mejor³⁷.

VIH y síndrome hemofagocítico familiar

Desde 1992 se ha reportado la asociación de VIH con el SHS. El síndrome puede ser en el contexto de VIH solo, en asociación con otras infecciones oportunistas o como presentación del síndrome de reconstitución inmune. La disfunción de las células NK y de las células T citotóxicas que existe en la infección por VIH podría explicar, en parte, la predisposición de estos pacientes a desarrollar la enfermedad. A pesar de que se considera una enfermedad poco frecuente, en la infección por VIH en un estudio realizado en autopsias de 56 pacientes, se reportó la presencia de hemofagocitos en 20% de ellos³⁸.

Las series reportadas de asociación de infección de VIH y SH generalmente incluyen un número reducido de pacientes. Las series reportan una alta mortalidad que va del 31-100%³⁹⁻⁴¹.

El estudio retrospectivo con mayor número de pacientes mostró que las cuentas de CD34 al momento del diagnóstico generalmente eran menores a 100 cel/mm³, con una media de 108 cel/mm³³⁹. De las 53 muestras disponibles, 10 de ellas tenían VEB positivo.

El manejo de los pacientes con VIH y SH no está claramente definido. En las series publicadas solo el 60% recibió tratamiento específico para el SH. La mayoría de los estudios son retrospectivos y con un número limitado de casos para poder comparar el mejor tratamiento. Como en todos los casos de SHS, es importante el manejo de la enfermedad de base, por lo que se considera que se debe iniciar manejo con tratamiento antirretroviral de alta actividad (TARAA), así como el tratamiento específico de las infecciones concomitantes^{40,41}. Se recomienda que, una vez establecido el diagnóstico de SH en VIH, si el paciente experimenta un deterioro clínico, debe iniciarse el protocolo específico de inducción (dexa, etopósido y/o ciclosporina), independientemente de la causa asociada. En el caso de que el paciente se encuentre estable o mejorando con el tratamiento de la infección de base o de la enfermedad autoinmune o neoplásica, se puede evitar el uso de la combinación de etopósido y dexametasona.

Bibliografía

1. Scott R, Robb-Smith A. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet*. 1939;2:194-8.
2. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child*. 1952;27:519-25.
3. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science*. 1999;286:1957-9.
4. Henter JI, Elinder G, Soder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80:428-35.
5. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell*. 2003;115:461-73.
6. Zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet*. 2005;14:827-34.
7. Allen M, De Fusco C, Legrand F, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be? *Haematologica*. 2001;86:499-503.
8. Janka GE, Imashuku S, Elinder G, et al. Infection and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998;12:435-44.
9. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *European J Pediatrics*. 1983;140:221-30.
10. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis*. 2000;6:601-8.
11. Falini B, Pileri S, De Sola I, et al. Peripheral T cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Blood*. 1990;75(2):434-4.
12. Brodtkin DE, Hobohm DW, Nigam R. Nasal-type NK/T-cell lymphoma presenting as hemophagocytic syndrome in an 11-year-old Mexican boy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(12):938-40.
13. Petterson TE, Bosco AA, Cohn RJ. Aggressive natural killer cell leukemia presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(3):654-7.
14. Myers TJ, Kessimian N, Schwartz S. Mediastinal germ cell tumor associated with the hemophagocytic syndrome. *Ann Intern Med*. 1988;109(6):504-5.
15. Lackner H, Urban C, Sovinz P, Benesch M, Moser A, Schwinger W. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as severe adverse event of anti-neoplastic treatment in children. *Haematologica*. 2008;93(2):291-4.
16. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child*. 2001;85(5):421-6.
17. Bleesing J, Prada A, Siegel DM, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(3):965-71.
18. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(5):655-64.

19. Osugi Y, Hara J, Tagawa S, et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1997;89:4100-3.
20. Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmunity Reviews*. 2004;3:69-75.
21. Tang YM, Xu XJ. Advances in hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, early diagnosis/differential diagnosis, and treatment. *The Scientist World J*. 2011;11:697-708.
22. Henter JL, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncology*. 1991;18:29-33.
23. Henter JL, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood Cancer*. 2007;48:124-31.
24. Jordan M, Allen C, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118:4041-52.
25. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis*. 2003;36(3):306-12.
26. Morrell DS, Pepping MA, Scott JP, Esterly NB, Drolet BA. Cutaneous manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dermatol*. 2002;138(9):1208-12.
27. Thompson PA, Allen CE, Horton T, Jones JY, Vinks AA, McClain KL. Severe neurologic side effects in patients being treated for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(5): 621-5.
28. Ouachee-Charadin M, Elie C, De Saint BG, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics*. 2006;117(4):e743-50.
29. Henzan T, Nagafuji K, Tsukamoto H, et al. Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*. 2006;81(1):59-61.
30. Olin RL, Nichols KE, Naghashpour M, et al. Successful use of the anti-CD25 antibody daclizumab in an adult patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*. 2008;83(9):747-9.
31. Strout MP, Seropian S, Berliner N. Alemtuzumab as a bridge to allogeneic SCT in atypical hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(7):415-20.
32. Tomaske M, Amon O, Bosk A, Handgretinger R, Schneider EM, Niethammer D. Alpha-CD25 antibody treatment in a child with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(2):141-2.
33. Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(1):101-9.
34. Horne A, Janka G, Maarten ER, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2005;129(5):622-30.
35. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16 Suppl:82-9.
36. Cooper N, Rao K, Gilmour K, et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2006;107(3):1233-6.
37. Marsh RA, Vaughn G, Kim MO, et al. Reduced intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116(26):5824-31.
38. Niedt GW, Schinella RA. Acquired immunodeficiency syndrome. Clinicopathologic study of 56 autopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 1985;109: 727-34.
39. Fardet L, Lambotte O, Martínez V, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in 58 HIV-1-infected patients: clinical features, underlying diseases and prognosis. *AIDS*. 2010;24:1299-306.
40. Gotoh M, Matsuda J, Gohchi K, Sanaka T, Kawasugi K. Successful recovery from human immunodeficiency virus (HIV)-associated haemophagocytic syndrome treated with highly active anti-retroviral therapy in a patient with HIV infection. *Br J Haematol*. 2001;112:1090.
41. Roupheal N, Talati N, Vaughan C, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:814-22.

Hormesis: lo que no mata, fortalece

Norma Edith López-Díazguerrero¹, Viridiana Yasmín González Puertos¹, René José Hernández-Bautista^{1‡}, Adriana Alarcón-Aguilar^{1‡}, Armando Luna-López² y Mina Königsberg Fainstein^{1*}

¹Departamento de Ciencias de la Salud, DCBS, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, México, D.F.; ²Instituto Nacional de Geriátrica, SSA, México, D.F.

Resumen

A lo largo de la evolución, los organismos vivos han tenido que adaptarse a condiciones y agentes adversos para lograr sobrevivir, por lo que han desarrollado diversos y complejos mecanismos para lidiar con ellos.

Actualmente, se han identificado una serie de procesos conservados durante los cuales una dosis baja o subletal de un agente o estímulo estresante es capaz de activar una respuesta adaptativa que incrementa la resistencia de una célula u organismo frente a un estrés más severo. A esta respuesta se le conoce como hormesis. Existen una gran cantidad de agentes horméticos entre los que se encuentran la radiación, el calor, los metales pesados, los antibióticos, el etanol, los agentes prooxidantes, el ejercicio y la restricción alimentaria. La respuesta hormética involucra la expresión de una gran cantidad de genes que codifican para proteínas citoprotectoras como las chaperonas del tipo de las que responden a estrés térmico, las enzimas antioxidantes, los factores de crecimiento, las metalotioneínas, entre otros.

En esta revisión se explorará la respuesta hormética particularmente frente al estrés oxidante, en especial durante el envejecimiento y la senescencia celular, así como en algunos padecimientos como la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas.

PALABRAS CLAVE: Hormesis. Preacondicionamiento. Adaptación. Estrés oxidante. Envejecimiento. Senescencia. Diabetes.

Abstract

Living organisms have always had to cope with harsh environmental conditions and in order to survive, they have developed complex mechanisms to deal with them. These responses have been assembled in a concept called hormesis, which has been identified as an evolutionarily conserved process in which a low dose of a stressful stimulus activates an adaptive response that increases the resistance of the cell or organism to higher stress level. The main hormetic agents identified so far are irradiation, heat, heavy metals, antibiotics, ethanol, pro-oxidants, exercise and food restriction. The hormetic response involves the expression of genes that encode cytoprotective proteins such as chaperones like heat-shock proteins, antioxidant enzymes and growth factors. In this review we will discuss the hormetic response mainly during an oxidative challenge, and its relationship with senescence and aging, and some related diseases such as diabetes and neurodegeneration.

KEY WORDS: Hormesis. Pre-conditioning. Adaptation. Oxidative stress. Aging. Senescence. Diabetes.

Introducción

A lo largo de la evolución, los organismos vivos han tenido que adaptarse a condiciones y agentes adversos para lograr sobrevivir, por lo que han desarrollado diversos y complejos mecanismos para lidiar con ellos.

Por muchos años, varias ramas dentro de las ciencias biológicas y de la salud han identificado una serie de procesos conservados, durante los cuales una dosis baja o subletal de un agente o estímulo estresante es capaz de activar una respuesta adaptativa que incrementa la resistencia de una célula u organismo frente a un estrés mucho más severo y muchas veces letal. En realidad, este no es un concepto nuevo; ya F. Nietzsche decía: «Lo que no mata, fortalece». Sin embargo, puesto que a veces existe poca comunicación

Correspondencia:

*Mina Königsberg
Departamento de Ciencias de la Salud
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa
A.P. 55-535, C.P. 09340, México D.F.
E-mail: mkf@xanum.uam.mx

‡Posgrado en Biología Experimental, UAMI

Fecha de recepción: 25-05-2013

Fecha de aceptación: 20-06-2013

entre las diversas ramas de la ciencia, en particular entre la ciencia básica y la clínica e incluso dentro de las diversas subespecialidades dentro de ellas, se han usado una gran cantidad de nombres para describir este tipo de respuestas, como por ejemplo: adaptación, preconditionamiento, etc.

Recientemente, 50 científicos reconocidos en diversos campos publicaron una serie de lineamientos y recomendaciones para unificar el concepto y la terminología para el tipo de respuestas que ocurren en células y organismos al tratar de mantener la homeostasis y adaptarse a un agente tóxico o dañino, y a esta respuesta le llamaron «hormesis»¹.

La hormesis puede definirse como «el proceso por el cual la exposición a una dosis baja de un agente químico o bien un factor ambiental, que es dañino a dosis altas, induce una respuesta adaptativa y/o un efecto benéfico en la célula o el organismo»¹⁻⁵.

Los agentes horméticos más importantes que se han identificado a la fecha son la radiación, el calor, los metales pesados, los antibióticos, el etanol, los agentes prooxidantes, el ejercicio y la restricción alimentaria^{6,7}. La respuesta hormética involucra la expresión de una gran cantidad de genes que codifican para proteínas citoprotectoras como las chaperonas del tipo de las que responden a estrés térmico (*heat shock proteins* [HSP]), las enzimas antioxidantes, los factores de crecimiento, las metalotioneínas, etc.⁸⁻¹⁰. No obstante, todavía no se conocen con exactitud todos los mecanismos y vías de transducción de señales por los cuales la respuesta hormética se lleva a cabo; así, la evidencia experimental sugiere que no existe un mecanismo único sino varias vías que son capaces de desencadenar la hormesis^{10,11}.

La hormesis originalmente se describió como un fenómeno de dosis-respuesta caracterizado por una estimulación a dosis baja y una inhibición a dosis alta. Es decir, es una relación dosis-tiempo-respuesta en la cual hay una dosis inicial dependiente de una respuesta tóxica, seguida por una respuesta compensadora/rebote¹². Así mismo, la dosis hormética a la cual responde una célula u organismo podrá variar dependiendo del individuo y sus características¹³.

Las dimensiones éticas y filosóficas de la hormesis son mucho más amplias, y sobrepasan los alcances de este artículo, por lo que para una revisión más amplia sugerimos consultar los artículos de Mattson³, Hoffmann⁴ y Calabrese¹⁰. Sin embargo, mencionaremos algunas características importantes que se discuten en esos artículos. Como se mencionó arriba, la hormesis se ha considerado básicamente como la relación dosis-respuesta en la cual los efectos a bajas dosis son

opuestos a los efectos a altas dosis. Como consecuencia de ello, las curvas horméticas son bifásicas y no monotónicas, y se representan como curvas en forma de «J» o bien como una «U» invertida (Figs. 1 A y B). La curva en forma de «J» (Fig. 1 A) representa una respuesta disfuncional, como por ejemplo la carcinogénesis, mientras que la curva en forma de «U» invertida (Fig. 1 B) representa una función biológica normal como el crecimiento de un organismo o la proliferación celular. En ambas curvas la línea horizontal muestra el nivel en el que ocurriría el evento de manera espontánea. La zona hormética (la zona rayada) muestra una frecuencia menor que lo que ocurriría de manera espontánea sin exposición al agente hormético. Este efecto se representa mejor en la figura 1 C. Queda claro, de las tres representaciones, que el concepto de hormesis tiene límites, y que el rendimiento o desempeño biológico solo se puede mejorar de manera modesta. Es decir, el aumento o la protección será a lo mucho del 150-200%, pero en la mayoría de los casos se encontrará en el rango de 30-60% de aumento¹⁰.

En esta revisión se explorará la respuesta hormética particularmente frente al estrés oxidante, en especial durante el envejecimiento y la senescencia celular, así como en algunos padecimientos como la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas.

Hormesis y estrés oxidante

De manera escueta y simple, el estrés oxidante puede definirse como un desbalance entre las moléculas oxidantes, principalmente las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno (ERO y ERN) y las moléculas antioxidantes, que favorece a las primeras, generando así un ambiente celular en el cual se propiciará el daño oxidante a las biomoléculas (lípidos, proteínas y ADN)¹⁴⁻¹⁶. Cabe mencionar que el estado redox celular (balance entre el estado oxidado y reducido) es un evento dinámico, que puede cambiar dependiendo de las necesidades fisiológicas de la célula, sin llegar a alcanzar un estado de estrés oxidante.

Desde su aparición a la fecha, los organismos aeróbicos han tenido que convivir y lidiar con una gran cantidad de ERO/ERN. La constante exposición de los organismos a los cambios ambientales, a la contaminación, a las drogas y los xenobióticos puede generar un incremento en las ERO/ERN^{17,18}, lo que representa una posibilidad de modificar el balance en el estado redox celular, conduciendo al estado de estrés oxidante. No obstante, no solo las interacciones ambientales pueden generar ERO/ERN, también el metabolismo celular normal,

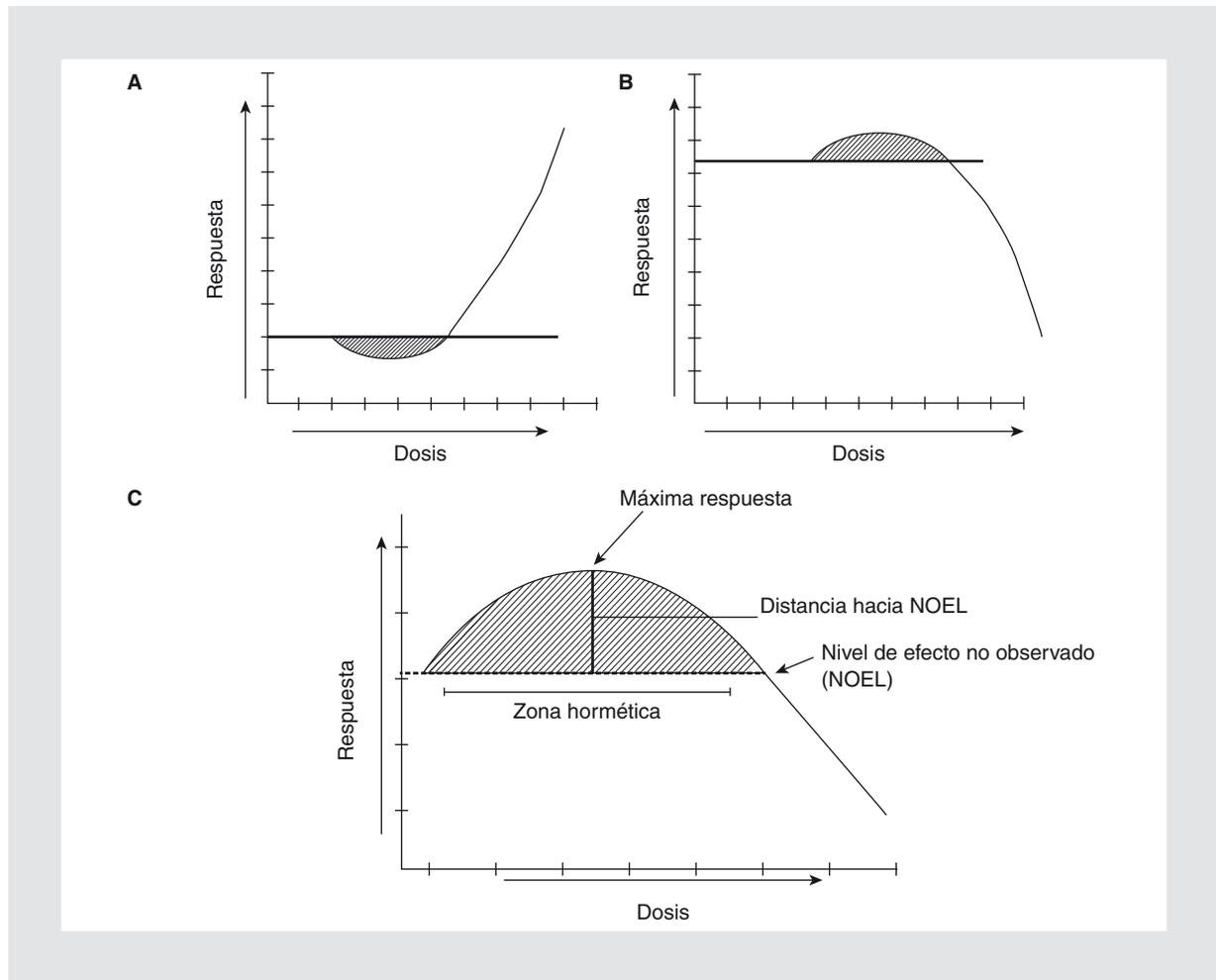


Figura 1. Curva hormética bifásica dosis-respuesta. **A:** curva en forma de «J» describiendo un fenómeno asociado a una disfunción biológica o daño tóxico. **B:** curva en forma de «U» invertida representando una función biológica normal como por ejemplo el crecimiento. **C:** detalle de la zona hormética en la curva «U» invertida.

como la respiración^{19,20}, el estilo de vida, la dieta y la edad son factores que pueden inducir dicho estado¹⁷.

Afortunadamente, los organismos han logrado desarrollar diversos mecanismos antioxidantes para contrarrestar este ambiente desfavorable. El sistema antioxidante cuenta con compuestos enzimáticos (p. ej. la catalasa, las superóxido dismutasas y las peroxidasas) y no enzimáticos (p. ej. las vitaminas E, C y A y el glutatión reducido), que eliminarán o neutralizarán el exceso de ERO/ERN, evitando así el daño que puedan ocasionar²⁰.

Sin embargo, la respuesta celular de los organismos dependerá de la intensidad del desbalance redox. Un ejemplo muy interesante de dosis-respuesta es el que se observa cuando se incrementan los niveles de peróxido de hidrógeno (H₂O₂), una ERO que se presenta de manera ubicua en los organismos aeróbicos. A concentraciones nanomolares (10⁻⁹), el H₂O₂ funciona como un señalizador o segundo mensajero estimulando

el crecimiento y la proliferación celular, mientras que a concentraciones micromolares (10⁻⁶) promueve la detención transitoria del ciclo celular e induce procesos adaptativos protectores mediante la modificación en la expresión de diferentes genes; sin embargo, a concentraciones milimolares (10⁻³) o mayores, el H₂O₂ claramente induce un estado de estrés oxidante que la célula no puede contrarrestar, por lo que se genera la muerte celular, ya sea por procesos apoptóticos o necróticos²¹⁻²³.

Por ello, las diversas respuestas celulares ante la inducción de un estado de estrés oxidante de diferentes magnitudes hacen que este proceso pueda ser considerado como un fenómeno de hormesis. La respuesta hormética es transitoria, dinámica y puede ser mediada por la activación o inactivación de enzimas, por la modificación de una gran cantidad de genes o bien por ambos procesos^{22,24,25}. Se ha observado que, cuando las células de mamíferos, incluyendo las de

humanos, se exponen a dosis bajas de agentes oxidantes, modifican los niveles de expresión de los genes participantes en la respuesta hormética en un intervalo de tiempo aproximadamente de 9 h. Así, la expresión de genes constitutivos, de crecimiento y de proliferación, disminuye, mientras que la expresión de genes protectores aumenta, permitiendo que las células «adaptadas» o «acondicionadas de manera hormética» sean significativamente más resistentes a un estrés oxidante posterior, incluso unas 15 y 30 h después del estímulo inductor²⁶. Así, la respuesta hormética podría semejar a una respuesta inmune de vacunación; no obstante, a diferencia de esta última, la respuesta hormética no guarda memoria a largo plazo (más allá de las 30 h), y para volver a tener el efecto hormético, las células u organismos deben volver a exponerse al agente inductor.

Se ha propuesto que la respuesta adaptativa antioxidante sea regulada por un complejo sistema de amortiguadores redox, entre los que se encuentran moléculas pequeñas como el glutatión reducido (GSH) y los residuos del aminoácido cisteína presentes en una gran diversidad de proteínas. La cantidad de ellos que se encuentren oxidados le proporcionará información a la célula sobre el estado redox en el que se encuentra. Por ello, la célula emplea el cociente GSH y oxidado (GSSG) y el cociente de cisteína/cistina para evaluar si ha entrado en el estado de estrés oxidante y activar las defensas antioxidantes. Otro sistema amortiguador redox importante es el cociente tiorredoxina oxidada/reducida.

La mayoría de los mecanismos que regulan la homeostasis redox están basados en las concentraciones de tioles celulares (grupos SH), por lo que se ha demostrado su participación en diferentes procesos celulares como la regulación de la expresión de genes involucrados en la protección celular, la progresión del ciclo celular y la apoptosis²⁷. La participación de dichos sistemas amortiguadores redox no solo depende de la magnitud del cambio en el estado redox, sino también de la fase del ciclo o momento metabólico en el que se encuentra la célula. Esta respuesta a la modificación del estado redox de las células se ha observado en diferentes procesos como lo son el envejecimiento, durante el ciclo celular, o en respuesta a ambientes oxidantes²⁷.

Efecto hormético durante la senescencia y el envejecimiento y la longevidad

El envejecimiento es un fenómeno biológico complejo e inevitable, que se relaciona con el decaimiento o la pérdida de las capacidades fisiológicas, bioquímicas y estructurales de un organismo²⁸. La tasa de

envejecimiento y la aparición de las enfermedades relacionadas con la edad son moduladas por la respuesta al estrés oxidante, ya que existe un aumento en la generación de ERO/ERN, principalmente por alteraciones en las funciones bioenergéticas, y una disminución en las vías de reparación y los sistemas antioxidantes^{29,30}. Los daños generados por este desbalance durante el envejecimiento pueden conducir a desórdenes neurodegenerativos, neoplasias, enfermedades autoinmunes y enfermedades con alteración mitocondrial como la diabetes y el Alzheimer, entre otras³¹⁻³³.

La teoría del envejecimiento por acumulación de daño oxidante en las biomoléculas fue propuesta hace más de 50 años por Harman^{34,35}, y asume que las ERO generadas en el metabolismo normal, como por ejemplo la respiración mitocondrial, conducen al deterioro de las funciones celulares y finalmente a la muerte³⁶. A pesar del daño que ocasionan tales efectos, y en contraposición a lo sugerido por Harman, existe evidencia experimental que demuestra que las ERO pueden participar en vías de señalización involucradas en el mejoramiento de la salud y la inducción de la longevidad en algunas especies³⁷⁻³⁹.

Esta discrepancia podría explicarse con la teoría de la hormesis. La exposición continua de dosis bajas de estrés oxidante, agentes citostáticos, choque térmico, restricción calórica e hipoxia, entre otros, puede generar una respuesta hormética o de adaptación, haciendo que el organismo responda de mejor manera a eventos posteriores de mayor estrés⁴⁰. Estos agentes estresantes horméticos, en general, hacen que el organismo lidie con sus efectos y se activen mecanismos de señalización y reparación, permitiéndole retrasar el envejecimiento y enfermedades asociadas, así como un posible aumento en la longevidad¹².

A nivel teórico, la hormesis puede verse como un proceso de protección y reparación altamente conservado en la naturaleza vía selección natural, y pudiera ser parte de los mecanismos que le permiten a la célula evitar la senescencia celular y la muerte, con impacto positivo en la patofisiología asociada al envejecimiento.

Por todo lo anterior, la hormesis ha emergido como una manipulación importante para retrasar el envejecimiento, pero, a pesar de que se han estudiado múltiples combinaciones de estresantes horméticos en diferentes modelos animales, el mecanismo de hormesis durante el envejecimiento no se ha explicado completamente. Por ejemplo, en estudios sobre el efecto hormético en el envejecimiento, se encontró que las moscas *D. melanogaster* sometidas a estrés térmico tuvieron mejor respuesta ante dosis mayores de estrés en la vida

adulta. De manera interesante y asociado a esta protección, se encontró un aumento en la producción de la proteína de respuesta al estrés térmico HSP70⁴¹. Por otro lado, en cultivos de fibroblastos de piel de humano, se demostró un efecto antienvjecimiento al utilizar dosis bajas de H₂O₂, etanol y radiación ultravioleta para el segmento B (UVB) de manera repetitiva, observándose un efecto hormético antienvjecimiento sobre el crecimiento celular. Estos efectos se asociaron no solo al incremento en la proteína HSP70, sino también a la eliminación de proteínas oxidadas, debido a la activación del proteosoma, además de la inducción de varias enzimas antioxidantes⁴²⁻⁴⁴.

Un evento celular relacionado con el proceso del envejecimiento es la «senescencia celular o replicativa». Este es un fenómeno que se refiere a la detención irreversible de la proliferación celular, que ocurre cuando las células experimentan un estrés potencialmente oncogénico o bien cuando han llegado al límite máximo de su capacidad replicativa^{45,46}. Las células senescentes adoptan una morfología aplanada y son positivas a la tinción histoquímica para la senescencia asociada a la actividad de la enzima β-galactosidasa (SA-β-gal)⁴⁷. Así mismo, presentan cambios en la organización de la cromatina y en la expresión génica^{48,49}. Una característica recién descrita, y sin duda la más llamativa de las células senescentes, es el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), que se refiere a la capacidad que tienen las células senescentes para secretar diversas citocinas proinflamatorias, quimiocinas, factores de crecimiento y proteasas. Estos factores promueven la inflamación crónica y contribuyen de manera considerable al establecimiento de prácticamente todas las enfermedades relacionadas con la edad, tanto degenerativa como hiperplasias^{50,51}. Por ello, el retrasar la senescencia es un blanco terapéutico importante para retardar el deterioro y los padecimientos asociados al envejecimiento.

Se ha mencionado antes que parte de los efectos horméticos están mediados por los componentes de respuesta de choque térmico, sin embargo, se sabe que esta respuesta disminuye durante la senescencia^{52,53}, por lo que el tratar de activar las respuestas horméticas durante la senescencia ha constituido un reto importante. En experimentos realizados con queratinocitos de epidermis humana normal (NHEK), se observó un deterioro progresivo en su diferenciación durante la senescencia celular *in vitro*, y que este efecto podía ser mejorado al dar un tratamiento hormético con estrés térmico ligero y con inductores como cinetina y curcumina⁵⁴; esta mejoría también se encontraba asociada a un incremento en la actividad del proteosoma

después de la exposición a la hormesis⁵⁵. Otro ejemplo de la respuesta hormética se observó en cultivos de linfocitos T y en fibroblastos de humanos, los cuales fueron sometidos a terapia de choque de campo electromagnético de forma repetida (REMFS) a dosis bajas; ello retrasó el ingreso en la etapa de senescencia celular e incrementó el número total de duplicaciones, además de que redujo la mortalidad celular al aplicar un estrés letal posterior^{56,57}.

Aunque no existen estudios contundentes que demuestren que la hormesis promueva una disminución del desorden molecular que caracteriza al envejecimiento o a la senescencia, sí es claro que estas respuestas generan resistencia al estrés en el organismo, permitiéndole responder, adaptarse y sobrevivir con aumento de la longevidad y retraso en el detrimento de las funciones que ocurre normalmente en el envejecimiento.

Tratamientos horméticos y longevidad

Con todo lo que se ha mencionado hasta ahora resulta evidente la importancia de conocer y comprender los mecanismos que conllevan el envejecimiento y los determinantes de la longevidad, para así lograr reducir los efectos de las enfermedades asociadas y favorecer el envejecimiento saludable. Algunos estudios apuntan que, tanto el estado intracelular de nutrientes y de energía, la funcionalidad de la mitocondria y la concentración de ERO generada en este organelo, pueden ser parte de una red de longevidad que regula el tiempo de vida de las especies mediante la coordinación de la información por vías de señalización. La acción integrada de redes altamente conservadas pueden controlar algunas respuestas celulares al estrés, como las vías de señalización insulina/factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1), la cinasa de treonina/serina blanco de la rapamicina (*target of rapamycin* [TOR]), sirutinas y la cinasa de AMP (AMPK)⁵⁸. Su coordinación mantiene la homeostasis celular del organismo, encarando las perturbaciones externas, por ejemplo los cambios en la disponibilidad de nutrientes, de temperatura y del nivel de oxígeno, así como las perturbaciones internas como el mal plegamiento de proteínas y el daño en el ADN. Estudios realizados en modelos animales sugieren que los cambios en la señalización pudieran aumentar la respuesta al estrés oxidante en estos sistemas, con efecto en el aumento de la esperanza de vida y la reducción de patologías asociadas con la edad⁵⁹. De las ideas más notables de la investigación del envejecimiento en las últimas dos décadas sobresale la que sugiere que el declive relacionado con la edad

no está determinado, sino que se puede modificar mediante el aumento de la resistencia al estrés, a través de las vías de señalización conservadas y de los sistemas de mantenimiento, llevando a un mejor estado de salud y un aumento en el tiempo de vida.

Dentro de las intervenciones aceptadas para disminuir o retrasar el envejecimiento destacan la restricción calórica (RC) o restricción dietética (RD) (dependiendo de la severidad de la restricción), las intervenciones farmacológicas y el ejercicio, como tratamientos horméticos, que al parecer comparten un denominador común metabólico, es decir, el incremento del metabolismo de la mitocondria y la formación moderada de ERO que inducen respuestas adaptativas, que culminan en el incremento de resistencia al estrés, defensa antioxidante y aumento en la longevidad⁴³.

La RC es el mecanismo más ampliamente estudiado que ha logrado aumentar la longevidad en diferentes modelos como ratas, ratones, peces, gusanos (*C. elegans*), moscas (*D. melanogaster*) y levaduras⁶⁰⁻⁶³. Estos modelos han sido sometidos a un estrés alimenticio, ya sea RD o bien RC, sin presentar desnutrición, y muestran retrasos en los cambios fisiológicos relacionados con la edad. Así mismo, se ha reportado que con el estrés alimenticio se ha logrado prevenir o disminuir la severidad del cáncer, derrames cerebrales, enfermedad coronaria, enfermedad autoinmune, alergias, enfermedad de Parkinson y de Alzheimer. Estos efectos se han visto reproducidos en otros modelos similares, como el ayuno en días alternos y ayuno a corto plazo, estrés dietético leve, el cual incluye la restricción de la cantidad o de la frecuencia de admisión, etc.^{13,43,64,65}. Sin embargo, se ha cuestionado mucho su efectividad en primates⁶⁶, ya que estudios con monos confirmaron algunos de los efectos benéficos en cuanto a la salud, pero no lograron aumentar la longevidad⁶⁷.

Hormesis en trastornos metabólicos

Otro problema actual de salud se relaciona con una sobrealimentación, que se ha traducido en la reinante epidemia mundial de la obesidad y sus complicaciones. Por ello, se ha sugerido que un enfoque hormético podría explorarse como intervención terapéutica en varias enfermedades tales como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)⁶⁸⁻⁷⁰.

La diabetes tipo 2 se caracteriza por la inflamación sistémica y la alteración de la regulación de los niveles de glucosa en sangre. Curiosamente, el deterioro del control de la glucemia se produce a pesar de la secreción de la insulina de manera temprana en el curso de esta enfermedad. La disfunción de varios

órganos (incluyendo los islotes pancreáticos, hígado, músculo esquelético, tejido adiposo, intestino, hipotálamo y el sistema inmune) ha sido implicada en la patogénesis de la DM2⁷¹⁻⁷³. Sin embargo, se sabe que no todas las personas con predisposición a la diabetes o con factores de riesgo en el estilo de vida manifiestan la enfermedad^{71,74}. Por lo tanto, se ha sugerido la existencia de mecanismos de defensa particulares que permitan mantener la influencia perjudicial de dichos factores de riesgo en el límite impidiendo el desarrollo de la DM2. Puesto que durante la hormesis la exposición a un factor de estrés leve confiere resistencia en etapas posteriores, se ha sugerido que este concepto proporciona una explicación para la resistencia al estrés metabólico⁷⁰. Como se mencionó anteriormente, la obesidad es un factor de riesgo para desarrollar DM2⁷⁵⁻⁷⁷, apareciendo en sujetos que desarrollan disfunción y muerte de las células β -pancreáticas en respuesta a la tensión metabólica e inflamatoria. Sin embargo, cerca de la mitad de las personas obesas no desarrollan diabetes, debido a la eficiente adaptación a largo plazo a la resistencia a la insulina mediante el aumento de la masa de las células β y la secreción de insulina^{78,79}. En estos individuos resistentes, las células β pueden desarrollar una respuesta al estrés adaptativo para evitar su pérdida, al menos de forma transitoria. El receptor activado por los proliferadores de peroxisoma (PPAR) es un factor de transcripción que controla la homeostasis de lípidos y glucosa⁸⁰. Estudios realizados en ratones deficientes de PPAR- α en un modelo de obesidad (ob/ob) desarrollan disfunción de las células β caracterizada por la reducción en el área de los islotes de Langerhans y en la respuesta a la glucosa⁸¹. Por otro lado, se ha encontrado que los islotes humanos tratados con agonistas de PPAR- α se encuentran protegidos contra el daño inducido por ácidos grasos en la secreción de insulina inducida por glucosa y apoptosis; esto indica que PPAR- α podría ser un candidato adaptativo en las células β bajo condiciones patológicas, tales como la disfunción inducida por lípidos⁸⁰, sugiriendo que la célula β posee un mecanismo hormético en respuesta a estrés inflamatorio y metabólico, lo cual podría ser una nueva ruta de estudio en la prevención de este padecimiento.

Hormesis y enfermedades neurodegenerativas

La etiología de las enfermedades neurodegenerativas, entre las que destacan la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la esclerosis

lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Huntington (EH), es muy compleja y generalmente su aparición ha sido determinada por diferentes procesos multifactoriales, tanto genéticos como relacionados con eventos ambientales⁸²⁻⁸⁴. Un factor común de estas enfermedades es el hecho de que presentan una disfunción en el metabolismo energético mitocondrial, lo que da como resultado un incremento en las ERO y con ello el daño a lípidos, proteínas y ADN⁸⁵. La elevada susceptibilidad del cerebro al daño oxidante se debe a que este órgano requiere una alta demanda energética y el 90% de ella la obtiene de la cadena respiratoria mitocondrial⁸⁶. Además, se ha reportado que el cerebro tiene una relativa deficiencia en enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la glutatión reductasa y la catalasa, así como altos niveles de metales como el cobre y el hierro, los cuales son catalizadores de las reacciones de Fenton y Haber Weiss para producir el radical hidroxilo cuando reaccionan con el H₂O₂ y el radical superóxido, respectivamente⁸⁷. Las mitocondrias del cerebro son particularmente más sensibles al estrés oxidante y presentan un recambio lento en comparación con otros órganos, lo que genera una gran cantidad de mitocondrias disfuncionales que incrementan el estrés oxidante en el cerebro^{85,88}. Así mismo, en los últimos años se ha reportado que la acumulación de proteínas anormales en las enfermedades neurodegenerativas se asocia a una disminución en la actividad del proteosoma y fallas en el proceso de autofagia y proteínas HSP, por lo que un incremento en proteínas mal plegadas y que tienden a agregarse genera ERO/ERN^{89,90}.

Existe una gran cantidad de estrategias farmacológicas para contrarrestar el daño oxidante presente en las enfermedades neurodegenerativas empleando tratamientos con vitaminas antioxidantes como las vitaminas C y E⁹¹; sin embargo, la dosis que debe ser administrada todavía es un tema controversial⁹². Por ello, en los últimos años un tema que ha tomado gran importancia es el de la hormesis, donde el tratamiento con un compuesto a dosis bajas induce una respuesta biológica favorable, mientras que una dosis elevada produce una respuesta tóxica. Los compuestos más estudiados en la respuesta hormética son los fitoquímicos, además de una gran cantidad de moléculas capaces de inducir una respuesta celular adaptativa o precondicionante para contrarrestar el estrés oxidante, entre los que destacan licopenos, curcumina, resveratrol tert-butil hidroquinona (TBHQ), dialil trisulfuro, sulfurofano, etc.⁹⁰⁻⁹², ya que estos se encuentran

en bajas concentraciones en diferentes productos de consumo humano, y por ello son candidatos muy interesantes^{96,97}. Diversos trabajos han demostrado que estos compuestos inducen la respuesta celular antioxidante mediante la activación de la vía Keap1/Nrf2/ARE, en particular aumentando la expresión de proteínas como la glutatión sulfhidril transferasa (GST), lactaldehído reductasa (NADPH), quinona-oxidoreductasa (NQO1), hemoxigenasa 1 (OH-1) y la γ -glutamil cisteína sintetasa (γ -GCS)⁹⁸. El uso de estos fitoquímicos en diferentes modelos resulta ser bastante alentador para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, la TBHQ ha sido utilizada para contrarrestar los daños inducidos en modelos de excitotoxicidad, isquemia, reperfusión, y en un cocultivo de neuronas y astrocitos tratados con TBHQ de la zona nigroestriatal son protegidos del daño neurotóxico inducido con la 6-hidroxidopamina⁹⁹⁻¹⁰¹. Otro ejemplo del uso de fitoquímicos en la respuesta hormética es el uso de la curcumina, la cual se ha reportado por inducir la expresión de la GST, NQO1 y OH-1 para contrarrestar el daño inducido por altas concentraciones de glucosa; además, se ha reportado que el tratamiento con curcumina disminuye la formación de la placa amiloide en ratones envejecidos de la cepa Tg2576, un modelo de la enfermedad de Alzheimer¹⁰². Por otra parte, se ha demostrado que el ácido ferúlico protege al sistema de membranas sinaptosomales del daño inducido con los radicales hidroxilo y peroxilo mediante el incremento en la expresión de la γ -GCS, NQO1 y OH-1; además, se ha observado que el tratamiento con el ácido ferúlico disminuye la activación de la microglía en ratones expuestos al A β ¹⁰³.

Hay evidencias de que la inducción de las respuestas horméticas en los tratamientos contra las enfermedades neurodegenerativas involucran cambios en el estado redox celular; esta modificación, a su vez, comprende vías de señalización celular que regulan procesos de proliferación, supervivencia y reparación. Las vías de señalización más importantes a ser estudiadas son aquellas que contienen elementos susceptibles de ser activados por la modificación del estado redox celular. Las más importantes a ser estudiadas son PI3K/Akt/NF- κ B/Bcl-2 en el proceso de supervivencia celular^{24,104} (Fig. 2); HSF1/HSP en la regulación de proteínas mal plegadas; KEAP1/Nrf2/ARE (NQO1, GST, OH-1, γ -GCS) en la respuesta antioxidante; JNK/p38/PKC y/o PI3K en la activación de Nrf2. Finalmente, es claro que las enfermedades neurodegenerativas están estrechamente relacionadas con el proceso de proteotoxicidad, por lo que el

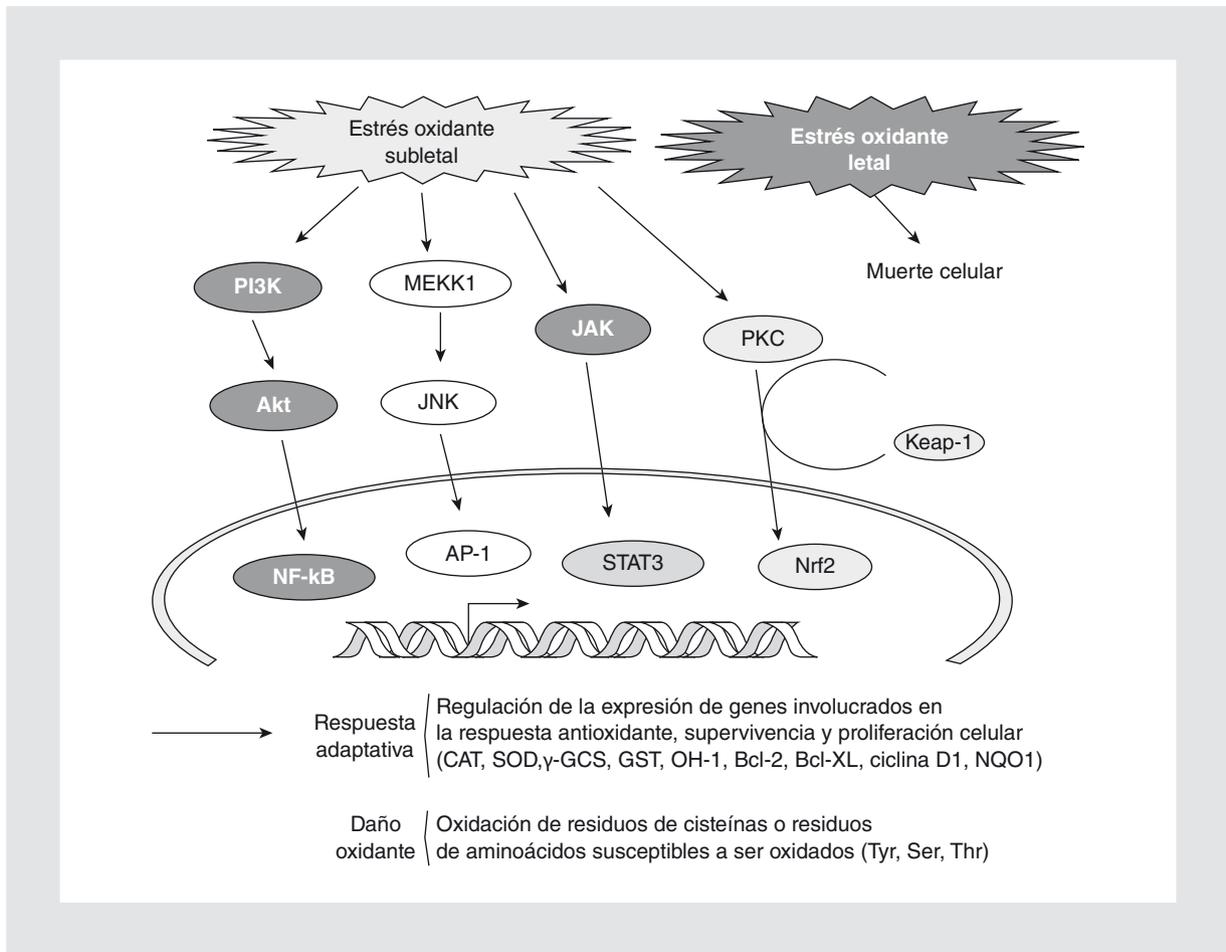


Figura 2. Activación de la respuesta hormética de supervivencia. En la figura se observa como el estrés oxidante subletal activa algunas cinasas señalizadoras, que a su vez activan a factores de transcripción de proteínas de supervivencia celular, en comparación con el estrés oxidante severo que induce daño y muerte celular.

tema más importante a ser investigado es la participación que tiene la proteostasis en la respuesta hormética antioxidante, y los mecanismos más interesantes son aquellos en los que se investiguen las proteínas que participan en la degradación de proteínas mal plegadas (UPR), en la respuesta de proteínas de choque térmico (HSR), la actividad del proteosoma y la autofagia¹².

Controversias éticas sobre la hormesis y consideraciones finales

Uno de los debates más interesantes sobre la hormesis no se refiere al aspecto científico, farmacológico o sus vías de señalización, sino a las implicaciones sociales que esta idea pudiera traer consigo.

Si bien bajas dosis de ciertos estresantes horméticos pudieran generar una respuesta positiva en el organismo que le permita adaptarse y responder mejor,

aún no se puede concluir que los tratamientos horméticos pueden llegar a ser benéficos a corto o largo plazo. Por ello, se ha hablado de crear una política regulatoria sobre los efectos a las exposiciones a «bajas dosis». La razón de lo anterior se sustenta en el hecho de que el concepto hormético sugiere que bajas dosis de un tóxico pueden llegar a ser benéficas, pero el definir que es «benéfico», considerando las consecuencias a corto y largo plazo, puede ser complejo. El concluir que existe un efecto «benéfico» a partir de un solo punto final de estudio o variable biológica en un determinado tiempo puede ser un error⁴. Así mismo, puede prestarse a malas interpretaciones, ya que todas las dosis, incluso las bajas, podrían tener efectos adversos en ciertos tipos de personas con mayor susceptibilidad. Es decir, cuando se habla de poblaciones, la mayor parte de ellas responden de la manera típica y esperada, pero siempre existe una subpoblación que tiene mayor sensibilidad

y, por lo tanto, se encuentra en riesgo de ser dañada, por lo que surge la pregunta de si es posible mantenerse lo suficientemente por debajo de la zona de actividad biológica como para evitar los efectos dañinos y al mismo tiempo permitir o fomentar la exposición a dosis que pudieran ser benéficas. Si se contesta afirmativamente a la pregunta anterior, sería posible el continuar estudiando los efectos horméticos en poblaciones humanas^{4,105}.

Finalmente, podemos concluir que es importante seguir realizando estudios de laboratorio y bajo condiciones controladas para lograr que se modulen los nutrientes intracelulares, el estado metabólico y el estado redox, así como la generación de ERO y la respuestas antioxidantes y de reparación, que logren la homeostasis de los organismos, y así poder reducir la susceptibilidad a enfermedades y lograr una vida y un envejecimiento más saludable.

Agradecimientos

Este trabajo es apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) CB-2012-178349, por la «Red Temática de Investigación en Salud y Desarrollo Social» del CONACYT y el INGER DI-P1001/2012. René J. Hernández-Bautista y Adriana Alarcón-Aguilar son apoyados por el CONACYT para estudios de doctorado.

Bibliografía

- Calabrese EJ, Bachmann KA, Bailer AJ, et al. Biological stress response terminology. *Toxicol Appl Pharm.* 2007;222:122-8.
- Calabrese EJ. Converging concepts: adaptive response, preconditioning, and the Yerkes-Dodson Law are manifestations of hormesis. *Ageing Res Rev.* 2008;7:8-20.
- Mattson MP. Hormesis defined. *Ageing Res Rev.* 2008;7:1-7.
- Hoffmann GR. A perspective on the scientific, philosophical, and policy dimensions of hormesis. *Dose-Response.* 2009;7:1-51.
- Rattan SI, Fernandes RA, Demirovic D, Dymek B, Lima CF. Heat stress and hormetin-induced hormesis in human cells: effects on aging, wound healing, angiogenesis, and differentiation. *Dose-Response.* 2009;7:90-103.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. Toxicology rethinks its central belief. *Nature.* 2003;421:691-2.
- Rattan SI. Increased molecular damage and heterogeneity as the basis of aging. *Biol Chem.* 2008;389:267-72.
- Mathers J, Fraser JA, McMahon M, Saunders RD, Hayes JD, McLellan LI. Antioxidant and cytoprotective responses to redox stress. *Biochem Soc Symp.* 2004;71:157-76.
- Sen-Yung H, Chih-Yun H, Jung-Ru H, et al. Identifying apoptosis-evasion proteins/pathways in human hepatoma cells via induction of cellular hormesis by UV irradiation. *J Proteome Res.* 2009;8:3977-86.
- Calabrese V, Cornelius C, Cuzzocrea S, Iavicoli I, Rizzarelli E, Calabrese EJ. Hormesis, cellular stress response and vitagenes as critical determinants in aging and longevity. *Mol Aspects Med.* 2011;32:279-304.
- Zhang Q, Pi J, Woods CG, Jarabek AM, Clewell HJ, Andersen ME. Hormesis and adaptive cellular control systems. *Dose Response.* 2008;6:196-208.
- Calabrese V, Cornelius C, Dinkova-Kostova AT, et al. Cellular stress responses, hormetic phytochemicals and vitagenes in aging and longevity. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1822:753-83.
- Kouda K, Iki M. Beneficial effects of mild stress (hormetic effects): dietary restriction and health. *J Physiol Anthropol.* 2010;29:127-32.
- Sies H. Oxidative stress from basic research to clinical application. *Am J Med.* 1991;91(Suppl):31-8.
- Poderoso JJ, Boveris A, Cadenas E. Mitochondrial oxidative stress: a self-propagating process with implications for signaling cascades. *Biofactors.* 2000;11:43-5.
- Boveris A, Repetto MG, Boveris AD, Valdez LB. Determinación del estrés oxidativo en seres humanos en situaciones clínicas. En: Königsberg M, ed. *Radicales libres y estrés oxidativo. Aplicaciones médicas. El manual moderno.* 1.ª ed. México: 2008. p. 319-28.
- Halliwell B, Gutteridge MC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J.* 1984;219:1-14.
- Königsberg M, ed. *Radicales libres y estrés oxidativo. Aplicaciones médicas. El manual moderno.* México: 2008. p. 636.
- Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol.* 2003;2:335-44.
- Kowaltowski AJ, Souza-Pinto NC, Castilho RF, Vercesi AE. Mitochondria and reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med.* 2009;47:333-43.
- Burdon RH. Superoxide and hydrogen peroxide in relation to mammalian cell proliferation. *Free Radic Biol Med.* 1995;18:775-94.
- Wiese AG, Pacifici RE, Davies KJ. Transient adaptation of oxidative stress in mammalian cells. *Arch Biochem Biophys.* 1995;318:231-40.
- Pickering AM, Linder RA, Zhang H, Forman HJ, Davies KJ. Nrf2-dependent induction of proteasome and Pa28 alpha-beta regulator are required for adaptation to oxidative stress. *J Biol Chem.* 2012;287:10021-31.
- Luna-López A, Triana-Martínez F, López-Díazguerrero NE, et al. Bcl-2 sustains hormetic response by inducing Nrf-2 nuclear translocation in L929 mouse fibroblasts. *Free Radic Biol Med.* 2010;49:1192-204.
- Grune T, Catalgol B, Licht A, et al. HSP70 mediates dissociation and reassociation of the 26S proteasome during adaptation to oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2011;51:1355-64.
- Pickering AM, Vojtovich L, Tower J, Davies KJ. Oxidative stress adaptation with acute, chronic, and repeated stress. *Free Radic Biol Med.* 2013;55:109-18.
- Banerjee R. Redox outside the box: linking extracellular redox remodeling with intracellular redox metabolism. *J Biol Chem.* 2012;287:4397-402.
- Kirkwood TB. Comparative life spans of species: why do species have the life spans they do? *Am J Clin Nutr.* 1992;55(Suppl):1191-25.
- Bohr V, Anson R, Mazur S, Dianov G. Oxidative DNA damage processing & changes with aging. *Toxicol Lett.* 1998;102:47-52.
- Martin M, Austad SN, Johanson TE. Generic analysis of ageing: role of oxidative damage and environmental stresses. *Nature Genetics.* 1996;113:25-34.
- Jornayvaz FR, Shulman GI. Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays Biochem.* 2010;47:69-84.
- Quiroz-Báez R, Flores-Domínguez D, Arias C. Synaptic aging is associated with mitochondrial dysfunction, reduced antioxidant contents and increased vulnerability to amyloid-β toxicity. *Curr Alzheimer Res.* 2013;10:324-31.
- Goodpaster BH. Mitochondrial deficiency is associated with insulin resistance. *Diabetes.* 2013;62:1032-5.
- Harman D. About origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954-2009. *Biogerontology.* 2009;10:783.
- Harman D. Ageing: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956;11:298-300.
- Hwang AB, Jeong DE, Lee SJ. Mitochondria and organismal longevity. *Curr Genomics.* 2012;13:519-32.
- Madamanchi NR, Runge MS. Redox signaling in cardiovascular health and disease. *Free Radic Biol Med.* 2013. In press. doi: pii: S0891-5849(13)00141-X.
- Wall SB, Oh JY, Diers AR, Landar A. Oxidative modification of proteins: an emerging mechanism of cell signaling. *Front Physiol.* 2012;3:369.
- Niki E. Do antioxidants impair signaling by reactive oxygen species and lipid oxidation products? *FEBS Lett.* 2012;586:3767-70.
- Blagoskonny MV. Hormesis does not make sense except in the light of TOR-driven aging. *Ageing.* 2011;3:1052-62.
- Kristensen TN, Sorensen JG, Loeschcke V. Mild heat stress at a young age in *Drosophila melanogaster* leads to increased Hsp70 synthesis after stress exposure later in life. *J Gen.* 2003;82:89-94.
- Rattan SI, Ali RE. Hormetic prevention of molecular damage during cellular aging of human skin fibroblasts and keratinocytes. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1:424-30.
- Ristow M, Zarse, K. How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: the concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis). *Exp Gerontol.* 2010;45:410-8.
- Rattan SI, Deva T. Testing the hormetic nature of homeopathic interventions through stress response pathways. *Hum Exp Toxicol.* 2010;29:551-4.
- Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging. *Cell.* 2005;120:513-22.
- Campisi J. Aging cellular senescence and cancer. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:685-705.
- Dimri GP, Basile G, Acosta M, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in ageing skin *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:9362-7.

48. Muller M. Cellular senescence: molecular mechanisms, *in vivo* significance, and redox considerations. *Antiox Redox Signal*. 2009;11:60-98.
49. Sikora E, Arendt T, Bennett M, Narita M. Impact of cellular senescence signature on ageing research. *Age Res Rev*. 2011;10:146-52.
50. Davalos AR, Coppe JP, Campisi J, Desprez PY. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression. *Can Met Rev*. 2010;29:273-83.
51. Fumagalli M, D'Adda di Fagagna F. SASPense and DDRama in cancer and ageing. *Nature Cell Biol*. 2009;11:921-3.
52. Udelman R, Blake MJ, Stagg CA, Holbrook NJ. Endocrine control of stress-induced heat shock protein 70 expression *in vivo*. *Surgery*. 1994;115:611-6.
53. Fonager J, Beedholm R, Clark BF, Rattan SI. Mild stress induced stimulation of heat-shock protein synthesis and improved functional ability of human fibroblasts undergoing aging *in vitro*. *Exp Gerontol*. 2002;37:1223-8.
54. Rattan S. Aging intervention, prevention, and therapy through hormesis. *J Gerontol Biol Sci*. 2004;59:705-9.
55. Berge U, Kristensen P, Rattan SI. Hormetic modulation of differentiation of normal human epidermal keratinocytes undergoing replicative senescence *in vitro*. *Exp Gerontology*. 2008;43:658-62.
56. Pérez FP, Ximing Z, Morisaki J, Jurivich D. Electromagnetic field therapy delays cellular senescence and death by enhancement of the heat shock response. *Exp Gerontol*. 2008;43:307-16.
57. Calabrese EJ, Calabrese V. Reduction of arthritic symptoms by low dose radiation therapy (LD-RT) is associated with an anti-inflammatory phenotype. *Int J Radiat Biol*. 2013;89:278-86.
58. Kenyon CJ. The genetics of ageing. *Nature*. 2010;464:504-12.
59. Haigis M, Yankner BA. The aging stress response. *Mol Cell*. 2010;40:333-44.
60. McCay CM, Crowel MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of the life span and upon the ultimate body size. *J Nutr*. 1935;10:63-79.
61. Barrows CH, Kokkonen GC. Dietary restriction and life extension, biological mechanisms. In: Moment GB, ed. *Nutritional approaches to aging research*. Boca Raton, FL: CRC Press Inc; 1982. p. 219-43.
62. Weindruch R, Walford RL. *The retardation of aging and disease by dietary restriction*. Springfield, IL: Charles C Thomas Publisher; 1988.
63. Heilbronn LK, Ravussin E. Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans. *Am J Clin Nutr*. 2003;73:361-9.
64. Rivera-Zavala JB, Báez-Ruiz A, Díaz-Muñoz M. Changes in the 24h rhythmicity of liver PPARs and peroxisomal markers when feeding is restricted to two daytime hours. *PPAR Res*. 2011;26:1584.
65. Merksamer PI, Liu Y, He W, Hirschev MD, Chen D, Verdin E. The sirtuins, oxidative stress and aging: an emerging link. *Aging*. 2013; 5:144-50.
66. Maxmen A. Calorie restriction falters in the long run. *Nature*. 2012; 488:569.
67. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature*. 2012;489:318-21.
68. Calabrese V, Cornelius C, Leso V, et al. Oxidative stress, glutathione status, sirtuin and cellular stress response in type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822:729-36.
69. Loh K, Deng H, Fukushima A, et al. Reactive oxygen species enhance insulin sensitivity. *Cell Metab*. 2009;10:260-72.
70. Kolb H, Eizirik DL. Resistance to type 2 diabetes mellitus: a matter of hormesis? *Nature Rev Endoc*. 2011;8:183-92.
71. Olmos PR, Niklitschek S, Olmos RI, et al. A new physiopathological classification of diabetic neuropathy. *Revista Medica de Chile*. 2012;140:1593-605.
72. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research*. 2010;107:1058-70.
73. Krings A, Rahman S, Huang S, Lu Y, Czernik PJ, Lecka-Czernik B. Bone marrow fat has brown adipose tissue characteristics, which are attenuated with aging and diabetes. *Bone*. 2012;50:546-52.
74. Kolb H. Resistance to diabetes-promoting lifestyle factors – What is the mechanism? *Diab Res Clin Pract*. 2012;97:172-4.
75. Andreazzi AE, Scoparin DX, Mesquita FP, et al. Swimming exercise at weaning improves glycemic control and inhibits the onset of monosodium L-glutamate-obesity in mice. *J Endocrinol*. 2009;201:351-9.
76. Nickelson KJ, Stromsdorfer KL, Pickering RT, et al. A comparison of inflammatory and oxidative stress markers in adipose tissue from weight-matched obese male and female mice. *Exp Diab Res*. 2012;1-3.
77. Zelezná B, Maixnerová J, Matysková R, Haugvicová R, Blokesová D, Maletinská L. Anorexigenic effect of cholecystokinin is lost but that of CART (Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript) peptide is preserved in monosodium glutamate obese mice. *Physiol Res*. 2009;58:717-23.
78. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20:1744-66.
79. Svacina S, Owen K. Obesity, type 2 diabetes and their quantitative relation. *Vnitřní Lékarství*. 2002;48:500-6.
80. Li N, Stojanovski S, Maechler P. Mitochondrial hormesis in pancreatic β cells: does uncoupling protein 2 play a role? *Oxi Med Cell Long*. 2012;1-9.
81. Lalloyer F, Vandewalle B, Percevault F, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor improves pancreatic adaptation to insulin resistance in obese mice and reduces lipotoxicity in human islets. *Diabetes*. 2006;55:1605-13.
82. Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science*. 1993;262:689-95.
83. Dawson R, Beal M, Bondy SC, DiMonte DA, Isom GE. Excitotoxins, aging, and environmental neurotoxins: implications for understanding human neurodegenerative diseases. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1995;134:1-17.
84. Santamaría A. Daño oxidativo y enfermedades neurodegenerativas. En: Königsberg M, ed. *Radicales libres y estrés oxidativo*. Aplicaciones médicas. El manual moderno. 1.ª ed. México: 2008. p. 359-75.
85. Lam PY, Ko KM. Schisandrin B as a hormetic agent for preventing age-related neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Long*. 2012; 250825:1-9.
86. Beal MF, Hyman BT, Koroshetz W. Do defects in mitochondrial energy metabolism underlie the pathology of neurodegenerative diseases? *Trends Neurosci*. 1993;16:125-31.
87. Simonian NA, Coyle JT. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 1996;36:83-106.
88. Adibhatla RM, Hatcher JF. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell Biochem*. 2008;49:241-68.
89. Gidalevitz T, Kikis EA, Morimoto RI. A cellular perspective on conformational disease: the role of genetic background and proteostasis networks. *Curr Opin Struc Biol*. 2010;20:23-32.
90. Dillin A, Cohen E. Ageing and protein aggregation-mediated disorders: from invertebrates to mammals. *Phil Trans R Soc B*. 2011;366:94-8.
91. Mathers J, Fraser JA, McMahon M, Saunders RD, Hayes JD, McLellan LI. Antioxidant and cytoprotective responses to redox stress. *Biochem Soc Symp*. 2004;71:157-76.
92. DiSilvestro RA, Joseph E, Zhao S, Bomser J. Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people. *Nutr J*. 2012;11:79.
93. Thimmulappa RK, Mai KH, Srisuma S, Kensler TW, Yamamoto M, Biswal S. Identification of Nrf2-regulated genes induced by the chemopreventive agent sulforaphane by oligonucleotide microarray. *Cancer Res*. 2002;62:5196-203.
94. Gharavi N, Haggarty S, El-Kadi AO. Chemoprotective and carcinogenic effects of tert-butylhydroquinone and its metabolites. *Curr Drug Metab*. 2007;8:1-7.
95. Villalobos OB, Chen YJ, Chen CP, Yeh JM, Wu TY. Curcuminoids and resveratrol as anti-Alzheimer agents. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012;51:515-25.
96. Radak Z, Zhao Z, Goto S, Koltai E. Age-associated neurodegeneration and oxidative damage to lipids, proteins and DNA. *Mol Aspects Med*. 2011;32:305-15.
97. Calabrese V, Cornelius C, Stella AM, Calabrese EJ. Cellular stress responses, mitostress and carnitine insufficiencies as critical determinants in aging and neurodegenerative disorders: role of hormesis and vitamins. *Neurochem Res*. 2010;35:1880-915.
98. Erlank H, Elmann A, Kohen R, Kanner J. Polyphenols activate Nrf2 in astrocytes via H₂O₂, semiquinones, and quinones. *Free Radic Biol Med*. 2011;51:2319-27.
99. Kraft AD, Johnson DA, Johnson JA. Nuclear factor E2-related factor 2-dependent antioxidant response element activation by tert-butylhydroquinone and sulforaphane occurring preferentially in astrocytes conditions neurons against oxidative insult. *J Neuroscience*. 2004;24: 1101-12.
100. Jakes RJ, Townsend JA, Kraft AD, Johnson JA. Nrf2-mediated protection against 6-hydroxydopamine. *Brain Res*. 2007;1144:192-201.
101. Imhoff BR, Hansen JM. Tert-butylhydroquinone induces mitochondrial oxidative stress causing Nrf2 activation. *Cell Biol Toxicol*. 2010;26:541-51.
102. Pérez-Cruz C, Nolte MW, Van Gaalen MM, et al. Reduced spine density in specific regions of CA1 pyramidal neurons in two transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2011;31:3926-34.
103. Mohammad Abdul H, Butterfield DA. Protection against amyloid beta-peptide (1-42)-induced loss of phospholipid asymmetry in synaptosomal membranes by tricyclodecan-9-xanthogenate (D609) and ferulic acid ethyl ester: implications for Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1741:140-8.
104. Luna-López A, González-Puertos VY, Romero-Ontiveros J, et al. A non-canonical NF- κ B pathway through the p50 subunit regulates Bcl-2 overexpression during an oxidative conditioning hormesis response. *Free Radic Biol Med*. 2013. In press. doi: pii: S0891-5849(13)00191-3.
105. Calabrese EJ, Stanek EJ, Nascarella MA, Hoffman GR. Hormesis predicts low-dose responses better than threshold models. *Int J Toxicol*. 2008;27:369-78.

Ataxia telangiectasia. Diagnóstico y seguimiento en una serie de cuatro casos

César Eduardo Monterrubio Ledezma^{1,6}, Alfredo Corona Rivera^{1,2,6}, Jorge Román Corona Rivera^{3,6}, Lourdes Jocelyn Rodríguez Casillas¹, Juan Hernández Rocha⁴, Patricio Barros Nuñez^{5,6} y Lucina Bobadilla Morales^{1,2,6*}

¹Laboratorio de Citogenética, Genotoxicidad y Biomonitorio, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; ²Unidad de Citogenética, Servicio de Hematología Oncología Pediátrica; ³Servicio de Genética; ⁴Neuropediatría de la División de Pediatría, Hospital Civil Nuevo Juan I, Menchaca, OPD; ⁵División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS; ⁶Doctorado en Genética Humana, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jal.

Resumen

La ataxia telangiectasia (AT) es un síndrome de inestabilidad cromosómica, con herencia autosómica recesiva, causada por más de 500 mutaciones en el gen ATM, involucrado en la respuesta celular ante el daño al ADN. Su diagnóstico llega a ser difícil debido a la evolución de la enfermedad, su pobre conocimiento y limitado acceso a pruebas diagnósticas. La prueba de daño cromosómico inducido con radiación ionizante (RI) sigue siendo un método sensible para un diagnóstico temprano; este último es indispensable para un mejor manejo y asesoramiento genético. El presente trabajo muestra el diagnóstico y seguimiento de una serie de cuatro casos con AT.

PALABRAS CLAVES: Ataxia telangiectasia. Inestabilidad cromosómica. Daño cromosómico inducido por RI.

Abstract

Ataxia telangiectasia (AT) is a chromosomal instability syndrome with autosomal recessive inheritance, it is caused by more than 500 mutations of the ATM gene, which is involved in the cellular response to DNA damage. The diagnosis becomes difficult due to the evolution of the disease, their poor knowledge, and limited access to diagnostic tests. Chromosomal damage induced by ionizing radiation (IR) assay is still a sensitive method for early diagnosis, and it is essential for better management and genetic counseling. This paper shows diagnosis and follow-up in four cases with AT.

KEY WORDS: Ataxia telangiectasia. Chromosomal instability. RI-induced chromosomal damage.

Introducción

Ataxia telangiectasia es una enfermedad autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen *ATM* (*ataxia*

telangiectasia mutated, 11q22.3) (OMIM #208900), más de 500 mutaciones han sido descritas¹ y se caracteriza por inestabilidad cromosómica, hipersensibilidad a RI^{1,2}, inmunodeficiencia celular y humoral³, y susceptibilidad a cáncer (40% de los casos, de tipo linfocitocárcinomas y/o epitelial)^{4,5}. Clínicamente presenta neurodegeneración con marcha atáxica progresiva y otros desórdenes de movimiento; disartria, retardo mental, apraxia ocular, telangiectasias, inmunodeficiencia e infecciones frecuentes^{4,6}; elevación de α -fetoproteína, hipersensibilidad cutánea a la luz, hipoplasia/ausencia de timo e infecciones recurrentes³. Actualmente no existe cura para esta enfermedad, por tanto el objetivo es realizar un diagnóstico temprano y mantener una

Correspondencia:

*Lucina Bobadilla-Morales
Laboratorio de Citogenética, Genotoxicidad y Biomonitorio
y Clínica de Asesoramiento Genético
Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera
Departamento de Biología Molecular y Genómica
División de Disciplinas Básicas
Centro Universitario Ciencias de la Salud
Universidad de Guadalajara
Sierra Mojada, 950, S.L., Edif. P, segundo nivel
C.P. 44340, Guadalajara, Jal.
E-mail: lucinabo@cucs.udg.mx

Fecha de recepción: 01-07-2013
Fecha de aceptación: 11-07-2013

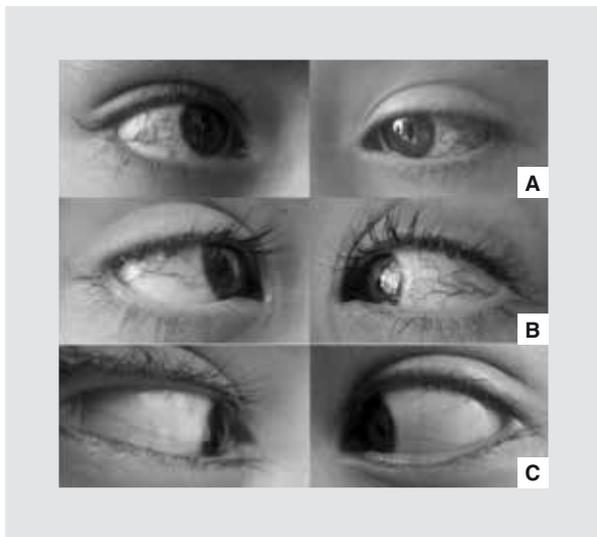


Figura 1. Telangiectasias oculares de pacientes con AT. **A:** caso 1. **B:** caso 2. **C:** caso 3. El caso 4 no presentó telangiectasias oculares.

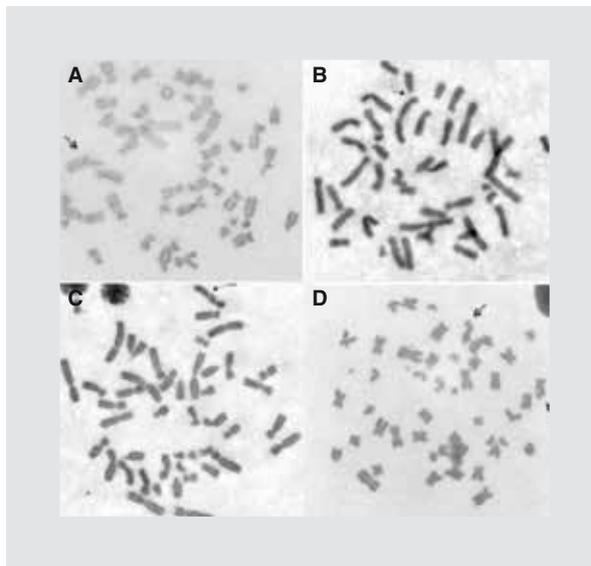


Figura 2. Metafases con daño cromosómico representativo inducido por RI. Las flechas indican: **(A)** deleción terminal, **(B)** gap cromosómico, **(C)** gap cromatídico y **(D)** rompimiento cromatídico.

mejor calidad de vida con un adecuado asesoramiento a la familia y manejo integral de las infecciones y neoplasias^{7,8}. El presente reporte muestra el diagnóstico y evolución de cuatro casos.

Presentación de casos

Caso 1

Femenino, actualmente de 15 años de edad, originaria y residente de Tonalá, Jalisco. Padres no consanguíneos, madre hipertensa. Hermano similarmente afectado (caso 2). Gesta uno, al segundo mes del embarazo con amenaza de aborto por consumo de alcohol, control prenatal regular con ecosonogramas normales, ganancia ponderal aproximada 10 kg. Nacimiento de producto a término vía cesárea por no evolución del trabajo de parto, peso al nacer 3,100 g (Percentil [Pc] 50), talla 50 cm (Pc 75). Primeros 3 años de vida con buen desarrollo psicomotor. Inicia a los 3 años de edad con alteración progresiva en la marcha hasta imposibilidad para deambular a los 7 años de edad aun con uso de prótesis en ambos pies. Las telangiectasias oculares se presentaron desde los 4 años. Ha tenido una evolución tórpida, escuela primaria interrumpida al primer año por infecciones frecuentes de vías respiratorias bacterianas y micóticas, déficit en el aprendizaje del 40%; diagnosticada con síndrome pancerebeloso, apraxia oculomotora, retraso psicomotor y del habla; bronquiectasias, infección de vías urinarias frecuentes y desnutrición crónica. Somatometría (12 años 4 meses): peso 20 kg (−3.8 desviación

estándar [DE]), talla 1.23 m (−4.28 DE), perímetro cefálico (PC) 49.5 cm (−3.28 DE), tórax 55.5 cm, esternón 12 cm, abdomen 49 cm, mano 13.5 cm, pie 17 cm, distancia intercantal interna (DII) 32 mm, fisura palpebral derecha (FPD) 30 mm, fisura palpebral izquierda (FPI) 30 mm, pabellón auricular (PA) 55 mm, boca 43 mm, *filtrum* 11 mm. Exploración física: *habitus* ectomórfico, caquexia, normocéfalo, hipertrichosis frontociliar, hirsutismo, telangiectasia ocular bilateral (Fig. 1), *pectus excavatum*, campos pulmonares con estertores crepitantes bilaterales y abundantes expectoraciones; sin alteración cardíaca, no megalias abdominales, dedos en palillo de tambor cianóticos, piel seca y opaca; manchas café con leche < 0.2 mm en tórax, espalda y extremidades; *nevi* en cara, manos y planta de pies. Exámenes de laboratorio e imagen: biometría hemática (BH) con leucocitos $10.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ (neutrófilos 76.9%, linfocitos 15.6%), hemoglobina (HGB) 9.3 g/dl, hematocrito (HCT) 26.9%, volumen corpuscular medio (MCV) 84.6 fl, hemoglobina corpuscular media (MCH) 29.2 pg, plaquetas $488 \times 10^3/\mu\text{l}$. Frotis de sangre periférica (FSP) con anemia micro/hipo con tendencia a la trombocitosis. Inmunoglobulina G (IgG) 1,320 mg/dl, inmunoglobulina A (IgA) 248 mg/dl, inmunoglobulina M (IgM) 209 mg/dl, inmunoglobulina E (IgE) < 16.4 UI/ml. Antiestreptolisinas < 52.8 UI/ml, velocidad de sedimentación globular (VSG) 40 mm/h, glucosa 73 mg/dl, creatinina 0.3 mg/dl, pruebas de función hepática, electrolitos séricos y examen general de orina normales. Tomografía computarizada (TC) de

cráneo con pérdida de volumen cortical de predominio en lóbulos cerebelosos. Imágenes resonancia magnética (IRM) cráneo con atrofia cerebelosa generalizada. Electroencefalograma (EEG) normal. Cariotipo 46,XX, en el cual no se observó daño cromosómico espontáneo. El daño cromosómico inducido con 1 Gy de RI fue de 42.5% de metafases con daño, el cual fue interpretado como positivo para inestabilidad cromosómica (incremento estadísticamente significativo con respecto a controles) (Fig. 2).

Caso 2

Masculino, edad actual 9 años 11 meses, gesta dos, el cual presentó amenaza de aborto a pesar de un buen control prenatal y ecos normales, ganancia ponderal aproximada 10 kg. Embarazo a término, nace vía cesárea indicada por cesárea previa, peso al nacer 2,800 g (Pc 25), talla 49 cm (Pc 50). Presentó retardo en el lenguaje, pero el resto del desarrollo psicomotor fue acorde a la edad. Cuadro entérico y deshidratación al año de edad. Marcha atáxica y aparición de telangiectasias oculares (Fig. 1) desde los 4 años 6 meses de edad. Escolaridad interrumpida al segundo año de primaria por infecciones frecuentes de vías respiratorias, dificultad respiratoria y desnutrición. Somatometría (7 años 4 meses): talla 1.17 m (Pc 10), PC 51 cm (Pc 25), tórax 57.5 cm, esternón 11 cm, abdomen 59 cm, mano 13 cm, pie 16.5 cm, DII 34 mm, FPD 26 mm, FPI 26 mm, PA 52 mm, boca 44 mm, *filtrum* 13 mm. Exploración física: *habitus* ectomórfico, normocéfalo, telangiectasia ocular bilateral (Fig. 1), *cubitus valgus*, campos pulmonares con estertores bilaterales, sin alteración cardíaca, no megalias abdominales, dedos en palillo de tambor cianóticos, piel seca y opaca, hipertriosis generalizada. Exámenes de laboratorio e imagen: BH leucocitos $9.1 \times 10^3/\mu\text{l}$ (neutrófilos 73.7%, linfocitos 20.3%), HGB 7.4 g/dl, HCT 21.4%, MCV 75.1 fl, MCH 26 pg, plaquetas $97 \times 10^3/\mu\text{l}$. FSP con anemia microcítica/hipocrómica y trombocitopenia. Cariotipo 46,XY en el cual no se observó daño cromosómico espontáneo. El daño cromosómico inducido con 1 Gy de RI fue de 48% de metafases con daño, el cual fue interpretado como positivo para inestabilidad cromosómica (incremento estadísticamente significativo con respecto a controles).

Caso 3

Femenino, 11 años 9 meses, originaria y residente de Juanacatlan, Jalisco. Padres sanos, no consanguíneos,

no similarmente afectados, primera gesta, embarazo sin complicaciones. Nace a las 36 semanas de gestación (SDG) vía cesárea, peso al nacer 2,670 g (pc 5), talla 48 cm (pc 25). Presentó síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido. Desarrolló artritis aséptica de rodilla derecha a los 15 días de vida; infecciones de vías respiratorias altas, bajas, de vías urinarias y gastroenteritis desde lactante; desde los 4 meses de edad con crisis convulsivas febriles y tonicoclónicas generalizadas de difícil control que requirieron craneotomía, aunado a retraso psicomotor. Somatometría (9 años 5 meses): talla 1.30 m (-0.4 DE), PC 51.5 cm (-0.4 DE), tórax 55 cm, esternón 12 cm, abdomen 49 cm, mano 14.5 cm, pie 19 cm, DII 31 mm, FPD 29 mm, FPI 29 mm, PA 53 mm, boca 45 mm, *filtrum* 5 mm. Exploración física: *habitus* ectomórfico, normocéfalo, facies delgada, cabello de baja implantación en nuca, hipertriosis frontal, epicanto superior, telangiectasias en párpados y conjuntivas bilateral (Fig. 1), puente nasal ancho, paladar ojival, tórax estrecho, *cubitus valgus*, línea simiana variante derecha, clinodactilia de quintos orjeos, hipotrofia muscular generalizada, hipertonia, marcha atáxica y dermatitis atópica. Exámenes de laboratorio e imagen: BH leucocitos $6.59 \times 10^3/\mu\text{l}$ (neutrófilos 61.3%, linfocitos 33%), HGB 13.7 g/dl, HCT 41.6%, MCV 90.7 fl, MCH 29.8 pg, plaquetas $201 \times 10^3/\mu\text{l}$. IgG 1,169 mg/dl, IgA 158 mg/dl, IgM 158 mg/dl, IgE < 14.25 U/ml. Recuento de CD4 bajo y CD8 normal; α -fetoproteína 1.01 ng/ml, hormona estimulante de la tiroides (TSH) 1.52 U/ml, glucosa 70 mg/dl, creatinina 0.4 mg/dl, pruebas de función hepática normales. TC cráneo con atrofia cortical, atrofia cerebelosa, EEG con paroxismos de ondas lentas y polipunta, IRM con atrofia en cerebelo y tallo, eco abdominal normal. Cariotipo 46,XX,9qh+ en el cual no se observó daño cromosómico espontáneo. El daño cromosómico inducido con 1 Gy de RI fue de 38% de metafases con daño, el cual fue interpretado como positivo para inestabilidad cromosómica (incremento estadísticamente significativo con respecto a controles).

Caso 4

Femenino, 12 años 11 meses, originaria y residente de Jalostotitlan, Jalisco. Padres sanos consanguíneos, sin familiares similarmente afectados. Gesta tres con adecuado control prenatal, embarazo sin complicaciones. Nace vía parto a los 8 meses de gestación, peso al nacer 2,650 g, talla 51 cm. Presentó retraso en la marcha y control de esfínteres. A los 10 meses de edad presentó encefalitis posterior a picadura de alacrán,

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de AT¹⁴ positivos en nuestros pacientes

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
– Características neurológicas:				
• Marcha atáxica en los primeros 2-3 años	X	–	X	X
• Signos oculomotores y disartria en edad escolar	X	X	X	X
• Desórdenes del movimiento, empeoramiento de la ataxia, hipomimia facial, dificultad para alimentarse, neuropatía periférica	X	X	X	X
– Al menos uno de los siguientes:				
• Telangiectasia ocular	X	X	X	–
• Elevación sérica de α -fetoproteína, después del año de edad	NV	NV	N	NV
• Rompimientos cromosómicos espontáneos o inducidos con RI	X	X	X	X

N: normal; NV: no valorada.

desde entonces ha presentado fiebre, crisis convulsivas e infecciones frecuentes de vías respiratorias. Diagnosticada con retraso psicomotor y del lenguaje, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, discinesia de cuello, trastorno extrapiramidal. Somatometría a los 9 años 2 meses: peso 21.2 kg (–2.11 DE), talla 1.20 m (–1.8 DE), PC 46.5 cm (–4.3 DE), tórax 57.4 cm, abdomen 53 cm, mano 13.5 cm, pie 18.6 cm, DII 26 mm, FPD 26 mm, FPI 26 mm, PA 52 mm, boca 44 mm, *filtrum* 13 mm. Exploración física: telangiectasia en región malar y pabellones auriculares, oftalmológicamente sana, disartria, marcha atáxica y temblor corporal. Exámenes de laboratorio e imagen: BH leucocitos $9.13 \times 10^3/\mu\text{l}$ (neutrófilos 43.61%, linfocitos 35.93%), HGB 14.48 g/dl, HCT 44.09%, MCV 84.88 fl, MCH 27.88 pg, plaquetas $234.8 \times 10^3/\mu\text{l}$. IgG 1,065 mg/dl, IgA 125 mg/dl, IgM 179 mg/dl, IgE 365 U/ml, glucosa 98.3 mg/dl, creatinina 0.54 mg/dl, pruebas de función hepática normales. Recuento de CD4 y CD8 normales. EEG con actividad difusa de moderada a severa y desorganización, disritmia con predominio de ondas δ . IRM normal. Cariotipo 46,XX,16qh- en el cual no se observó daño cromosómico espontáneo. El daño cromosómico inducido con 1 Gy de RI fue de 62% de metafases con daño, el cual fue interpretado como positivo para inestabilidad cromosómica (incremento estadísticamente significativo con respecto a controles).

Discusión

Ataxia telangiectasia es caracterizada por inestabilidad cromosómica y una particular hipersensibilidad a RI², deficiencias en el control de ciclo celular, nivel alto de especies reactivas de oxígeno (ERO)¹, alteraciones

en señales de transducción mitótica y recombinación meiótica. Causada por 400³ a más de 500⁹ mutaciones bialélicas del gen *ATM* (11q22.3) (OMIM #208900), cuya proteína pertenece a la familia de las fosfatidilinositol-3 cinasas^{2,9}. Nosotros presentamos cuatro pacientes minuciosamente valorados tanto clínica como citogenéticamente. Los criterios diagnósticos en nuestros pacientes se muestran en la tabla 1.

Con respecto a la edad de diagnóstico (edad de exploración física), obtuvimos una media de edad de 10 años 1 mes. Dos reportes previos obtuvieron una edad promedio de 6 años 6 meses, en una serie de 48 casos estadounidenses⁸ y 7 años 4 meses en 104 pacientes iraníes⁹. Al comparar esos resultados observamos un retraso aproximado de 3 años en la edad de diagnóstico, quizás debido al pobre conocimiento de la enfermedad, su baja incidencia, el no contar con un registro de reporte de casos en el país, y a la dificultad para acceder a métodos o herramientas específicas para el diagnóstico como lo es la prueba de inestabilidad cromosómica mediante la inducción de daño con RI. Este método es suficiente para el diagnóstico citogenético aunado al abordaje clínico, y es más accesible que el estudio molecular; este último resulta ser más costoso. Existen otras pruebas de laboratorio confirmatorias como la ausencia de proteína ATM en *immunoblots*, ausencia de actividad ATM cinasa, síntesis de ADN radorresistente y supervivencia disminuida de colonias celulares después de la inducción con radiación ionizante RI¹, o pruebas de tamizaje que sugieren el diagnóstico como la linfopenia de células T en recién nacidos, sin embargo ningún método es completamente específico o sensible¹⁰, por lo que la correlación clínica sigue siendo esencial, además de ser pruebas de limitado acceso.

Tabla 2. Tipos de daño en cromosomas inducidos con 1 Gy de RI en células de sangre periférica de cuatro pacientes con AT

Casos	RTC	RCM	GCM	GCT	DCT	DES	DIC	ANA	FRAG	Pul-veri-zado	Otros	Promedio de daño por metafase	Metafases con daño	Metafases analizadas	Daño (%)
1	8	1	0	2	2	0	0	3	7	3	1	1.5	17	40	42.5
2	15	1	0	1	0	0	1	0	2	1	0	1.7	12	25	48
3	31	0	2	7	1	2	0	0	0	0	0	1.1	38	100	38
4	26	0	11	16	0	0	0	8	0	0	1	2	31	50	62
Total	80	2	13	26	3	2	1	11	9	4	2			Media	47.8

RTC: rompimiento cromatídico; RCM: rompimiento cromosómico; GCM: *gap* cromatídico; GCT: *gap* cromosómico; DCT: delección cromatídica; DES: desespiralización; DIC: dicéntrico; ANA: anafase; FRAG: fragmentos; otros: incluye endorreducción, doble diminutos, anillos, asociación de acrocéntricos, trirradiales o tetrarradiales¹².

El diagnóstico citogenético de AT se puede realizar por inducción de daño cromosómico con RI medido en las células del paciente^{9,11}. En nuestros casos observamos un promedio de daño de 47.8% (Tabla 2), similar a lo previamente reportado, de donde estos pacientes tienen 40-50 veces más daño que la población general³. Cabe mencionar que las células de estos pacientes tienen índices mitóticos bajos, ya que sus linfocitos responden pobremente a la fitohemaglutinina³; muestra de ello es que en los casos 1 y 2 obtuvimos una cantidad menor de células en metafase para el análisis cromosómico, incluso después de un segundo cultivo celular. El resultado obtenido nos permitió confirmar el diagnóstico citogenéticamente, por lo que esta prueba sigue siendo una herramienta importante para confirmar el diagnóstico.

En cuanto a evolución clínica, en todos los casos ha sido tórpida, con infecciones frecuentes y desnutrición: el caso 1 presentó una tendencia a trombocitosis con constatado en biometrías hemáticas seriadas y frotis de sangre periférica; además de presentar deterioro neurológico y retraso del desarrollo psicomotor y del crecimiento con atrofia cerebelosa, sus niveles de inmunoglobulinas fueron normales; su hermano (caso 2), desde muy temprana edad presentó retardo del lenguaje, cuadros diarreicos y una aparición conjunta de telangiectasias y ataxia, además de anemia microcítica/hipocrómica y trombocitopenia. Ambos hermanos con neuropatía y neumatía crónicas. El caso 3 desde lactante presentó crisis convulsivas de difícil control, con retardo mental y atrofia cerebelosa, su α -fetoproteína, inmunoglobulinas, conteo de CD8 fueron normales, pero con conteo de CD4 bajos. El caso 4 fue el único con antecedente de consanguinidad; su principal mor-

bilidad ha sido la marcha atáxica, crisis convulsivas, retardo psicomotor y mental, y microcefalia, sin tener atrofia cerebelosa o telangiectasias oculares. Otros hallazgos fueron anemia e IgE elevada. Algunas recomendaciones de manejo clínico se han propuesto como la terapia con inmunoglobulinas desde temprana edad con el fin de disminuir la incidencia de infecciones o el controversial uso de dexametasona⁵. A la fecha no se han establecido marcadores de progresión de la enfermedad para un mejor seguimiento; los propuestos siguen siendo la α -fetoproteína, conteo CD4/CD8, células CD45RA-*naive* y la actividad cinasa ATM, y más recientemente la respuesta inflamatoria, relacionada incluso con el desarrollo tumoral⁵.

Es importante mencionar que, actualmente, no existe una cura para pacientes con AT, por lo que un diagnóstico temprano sigue siendo una piedra angular para un mejor manejo y asesoramiento genético¹⁰, ya que la expectativa de vida se sigue estimando entre los 19-25 años, donde la mayoría mueren antes de los 39 años, principalmente por neumonías infecciosas o broncoaspiración seguido de neoplasias^{2,4}. Nosotros proponemos que a pacientes con sospecha clínica de AT se les debe realizar una prueba complementaria de diagnóstico como lo es la inducción de daño cromosómico inducido con RI por ser más accesible y menos costosa, además de un seguimiento estrecho con exámenes generales que incluyan biometría hemática, niveles de inmunoglobulinas, marcadores CD4, CD8 y α -fetoproteína.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado parcialmente por el programa POA de recursos extraordinarios de la Universidad

de Guadalajara y apoyo de becas para alumnos de posgrado por parte del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). Agradecemos al Instituto Jalisciense de Cancerología por su apoyo para la radiación de los cultivos celulares de nuestros casos.

Bibliografía

1. Lavin MF, Gueven N, Bottle S, Gatti RA. Current and potential therapeutic strategies for the treatment of ataxia-telangiectasia. *Br Med Bull.* 2007; 81-82:129-47.
2. Reliene R, Schiestl RH. Experimental antioxidant therapy in ataxia telangiectasia. *Clin Med Oncol.* 2008;2:431-6.
3. Navarrete-Meneses MP, Pérez-Vera P. Síndromes de inestabilidad cromosómica asociados con inmunodeficiencia: aspectos citogenéticos de importancia en el diagnóstico. *Pediatrics.* 2012;21(1):13-22.
4. Delfino M, Bruzzone R, Rey A, Delfino A, Pirez MC. Ataxia-telangiectasia (síndrome de Louis-Bar). *Arch Pediatr Urug.* 2006;77(2):154-8.
5. Zielen S, Schubert R. Workshop report: European workshop on ataxia-telangiectasia, Frankfurt, 2011. *J Neurogenet.* 2011;25(3):78-81.
6. Gatti-Richard A. Ataxia-telangiectasia [Louis-Bar syndrome]. *Gene Reviews.* 2010;15-2.
7. Martínez-Grau I, Vargas-Díaz J. Inmunodeficiencia con ataxia telangiectasia. Reporte de un caso. *Inmunología.* 2009;28(1):12-18.
8. Cabana MD, Crawford TO, Winkelstein JA, Christensen JR, Lederman HM. Consequences of a delayed diagnosis of ataxia-telangiectasia. *Pediatrics.* 1998;102:98-100.
9. Moin M, Aghamohammadi A, Kouhi A, et al. Ataxia-telangiectasia in Iran: clinical and laboratory features of 104 patients. *Pediatr Neurol.* 2007;37(1):21-8.
10. Mallott J, Kwan A, Church J, et al. Newborn screening for SCID identifies patients with ataxia telangiectasia. *J Clin Immunol.* 2013;33(3):540-9.
11. Howell RT. Chromosomal instability syndromes. In: Rooney ED, ed. *Human cytogenetics: malignancy and acquired abnormalities. A practical approach.* 3rd ed. New York: Oxford University Press Inc; 2001. p. 227-54.
12. Corona-Rivera A, Bobadilla-Morales L, Ceja-Andrade I, Corona-Rivera JR. Las radiaciones ionizantes, efectos en el material genético y en la salud. Universidad de Guadalajara. Colección producción académica de los miembros del Sistema Nacional de Investigadores PRO-SIN/4.

La primera clínica para la prevención del cáncer de la mujer: la clínica Strang de Nueva York

Patricia Alonso de Ruiz^{1*} y José Antonio Ruiz Moreno²

¹Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Mor.; ²Departamento de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico ABC, México, D.F.

Resumen

La primera clínica ambulatoria para la prevención del cáncer de la mujer fue la clínica Strang, de Nueva York, fundada en 1932 por L'Esperance. La exploración clínica cuidadosa y completa, adicionada de algunos estudios de laboratorio y gabinete, eran los instrumentos del diagnóstico. Posteriormente, a partir de 1945, se agregó la toma sistemática de la citología cervical, la prueba de Papanicolaou, con lo que se demostró que esta neoplasia tan frecuente como causa de muerte de mujeres era susceptible de detectarse y tratarse en sus etapas preinvasoras cortando su historia natural hacia la invasión. La clínica Strang sentó las bases de la aplicación de la medicina preventiva para el descubrimiento y el diagnóstico de casos iniciales de cáncer y así manejar la enfermedad cuando todavía está localizada y se obtienen mejores resultados terapéuticos. Además, se probó que la prevención y el diagnóstico temprano del cáncer son efectivos, por lo que esta forma de abordaje debe ser adoptada por todos los sistemas de salud.

PALABRAS CLAVE: Detección. Detección del cáncer. Citología. Cáncer cervicouterino. Clínica Strang.

Abstract

The first ambulatory clinic for the prevention of women's cancers was the Strang clinic of New York City, founded by L'Esperance in 1932. Careful and complete clinical examination and some additional tests were the basis for the initial diagnosis of early cancers. In 1945, the Papanicolaou test was added as a new examination tool. Some years later, the Strang clinic proved that detection and treatment of cervical cancers in their preinvasive phase were an important factor for the control of this frequent and mortal neoplasia. The Strang clinic demonstrated that the preventive medicine principles can be applied on the discovery and diagnosis of initial cancer cases and that the treatment applied in such cases offers the best results. Additionally, according with these results, the early diagnosis and treatment of cancers should be the work's philosophy applied in all the health systems.

KEY WORDS: Detection. Cancer detection. Cytology. Cervical cancer. Strang clinic.

Introducción

La primera clínica de atención médica ambulatoria creada con la intención de prevenir el cáncer fue fundada por L'Esperance en 1932, en la ciudad de Nueva York. Esta clínica fue después, a partir de 1945,

pionera en la aplicación de la citología cervicovaginal para la detección del cáncer del cuello uterino, enfermedad que en aquellos años, como a la fecha, era causa importante de muerte en las mujeres, generando, además, mucho sufrimiento personal y familiar y altos gastos.

L'Esperance¹⁻⁴

L'Esperance nació en Yorktown, New York, en 1878 y fue la menor de las tres hijas del médico A. Strang, quien ejercía en esa ciudad, y de K. Depew, hermana

Correspondencia:

*Patricia Alonso de Ruiz
Centro de Investigación en Salud Poblacional
Instituto Nacional de Salud Pública
Universidad, 1299
Col. Buena Vista, C.P. 62115 Cuernavaca, Mor.
E-mail: ruizalonso01@aol.com

Fecha de recepción: 29-04-2013

Fecha de aceptación: 24-06-2013

de C.M. Depew (1834-1928), famoso abogado de Nueva York⁵. Animada por su padre, L'Esperance estudió Medicina en el Colegio Médico para Mujeres de la Enfermería de Nueva York para mujeres y niños indigentes (*Women's Medical College of the New York Infirmary for indigent women and children*). L'Esperance se casó, siendo aún estudiante, con D.A. L'Esperance, abogado neoyorquino, pero continuó su carrera y se graduó en 1899, a los 21 años. Debido a que en esos días estaba enferma de difteria, hasta el año siguiente no recibió su título profesional en el que aparece como L'Esperance. De inmediato, empezó a trabajar como médica interna en el Hospital de Niños (*Babies Hospital*) de Nueva York; después se dedicó a la consulta privada en un grupo pediátrico, en Detroit, MI, y, finalmente, en 1902, regresó a Nueva York, donde estableció su consultorio como especialista en Pediatría.

Impactada por la gran cantidad de enfermedades que no tenían una forma racional de curación, L'Esperance decidió dedicarse a la investigación médica, y en 1908 fue aceptada en la *New York tuberculosis commission*, la que presidía W.H. Park (1863-1939)⁶. Trabajando en este grupo creció su interés por la investigación clínica, sobre todo en el área de la Patología, integrándose, en 1910, como asistente de investigación, al Departamento de Patología del *Cornell University Medical College*, el que encabezaba el eminente Ewing (1866-1943). Este departamento se encontraba físicamente en el *General Memorial Hospital for the treatment of cancer and allied diseases*, coloquialmente conocido como el Hospital *Memorial*. Pronto, en 1912, L'Esperance fue promovida a instructora y, en 1914, obtuvo la beca *Mary Putman Jacobi* para realizar una estancia en el Instituto de Patología de la Universidad de Múnich, la cual solo duró 6 meses por el inicio de la I Guerra Mundial. En esos meses estudió con interés especial el hepatoma maligno, publicando los hallazgos a su regreso, en 1915, en el *Journal of Medical Research*⁷, cuando ya estaba reincorporada al grupo de Ewing.

En 1916 apareció, en el *Journal of Immunology*, un trabajo suyo acerca de las causas de error en la reacción de Wasserman, la cual apenas recientemente se aplicaba para la búsqueda de los enfermos de sífilis⁸. En este artículo, L'Esperance aparece como primera autora, y su coautor es A.F. Cocca, quien fungía como editor de esa revista. Así, L'Esperance fue la primera mujer en aparecer como primera autora en esta revista.

En 1920, L'Esperance fue nombrada profesora asistente de Patología, la primera mujer en obtener este grado académico en la Escuela de Medicina de la

Cornell University. Sin dejar el Departamento de Patología del Hospital *Memorial*, se desempeñaba también como jefe de los laboratorios en la Enfermería de Nueva York (*New York Infirmary*).

En 1930 murió, entre grandes sufrimientos causados por un cáncer cervicouterino muy avanzado, la señora K. Depew Strang, lo que impactó profundamente a sus tres hijas. K. Depew Strang era una mujer acaudalada, ya que había recibido una parte de la fortuna de su hermano Chauncey, muerto 2 años antes, capital que entonces pasó a ellas. En 1932, murió C. Depew Jr, quien había heredado la mayor parte de la inmensa fortuna de su padre (calculada en unos 6 millones de dólares), misma que se repartió, ya que él era soltero, entre su familia cercana: sus tres primas Strang. De esta forma y en poco tiempo, L'Esperance y sus hermanas se convirtieron en personas muy ricas. A propuesta de L'Esperance, las hermanas decidieron fundar y financiar una clínica para la prevención del cáncer de la mujer, que empezó a trabajar en 1932 con el nombre de Clínica Kate Depew Strang para el cáncer y enfermedades similares (*Kate Depew Strang clinic for cancer and allied diseases*). La clínica *Strang*, como se le conoció, quedó afiliada a la Enfermería de Nueva York, la dirigía L'Esperance y la administraba su hermana M.D. Strang (1876?-1952).

En 1931, L'Esperance publicó un trabajo sobre la enfermedad de Hodgkin⁹, el que originó amplias discusiones, ya que señalaba la posibilidad de que esta enfermedad tuviera una etiología infecciosa, idea que continuó manejándose toda la década. Al año siguiente, L'Esperance recibió el nombramiento de profesora de Patología de la Escuela de Medicina de la *Cornell University*, continuando con su actividad asistencial como patóloga en el departamento que dirigía Ewing.

La clínica *Strang*

La clínica *Strang* se inauguró oficialmente 1 año después, el 11 de abril de 1933¹⁰. En este acto L'Esperance señaló: «... la misión de esta clínica es brindar el uso de técnicas modernas para el diagnóstico y tratamiento del cáncer en las mujeres...», y Ewing, copatrocinador económico y moral del proyecto, dijo: «... es un paso pionero... dedicado al más grande problema de la medicina y, probablemente, la más grande amenaza de la vida humana: el cáncer...». La filosofía de trabajo de esta clínica, ideada y vigilada por L'Esperance, era clara: «... detección temprana [del cáncer] con la aplicación de las técnicas más modernas de exploración física... y probar si la prevención y

el diagnóstico temprano son efectivos... y si lo son, este abordaje deberá ser parte de todo servicio médico de salud...».

La parte fundamental del trabajo de la clínica era la exploración completa de las mujeres, que no era una práctica médica común, la realización de exámenes generales de laboratorio (biometría hemática, examen general de orina) y la toma de una radiografía del tórax. La idea de L'Esperance era lograr que estas exploraciones se hicieran en mujeres sanas asintomáticas, ya que así descubrirían lesiones precancerosas o estadios muy tempranos de cualquier cáncer, lo que enfatizaba L'Esperance: «...será una gran oportunidad para manejar la enfermedad cuando todavía esté localizada y se puedan obtener muy buenos resultados terapéuticos...». En sus primeros meses de trabajo, la clínica *Strang* no trataba a las pacientes, sino que las refería a algún hospital (la mayoría iba al Hospital *Memorial*) o con su médico personal. Para la fecha de su inauguración, la clínica ya había instalado un gabinete de radioterapia con un aparato de rayos X de 250,000 volts¹⁰, ya que la referencia de las pacientes que requerían este tipo de tratamiento, que eran la mayoría, no funcionaba adecuadamente.

A la celebración del primer aniversario de la clínica, ceremonia que se efectuó el 26 de abril de 1934 en el salón del Consejo de la Enfermería de Nueva York, acudió la esposa del presidente de EE.UU., E. Roosevelt (1884-1962), quien resaltó la labor que la clínica desarrollaba en favor de la salud de las mujeres y agradeció a las hermanas *Strang* su «altruista generosidad»¹¹.

En 1937, la clínica cambió su nombre por el de *Strang cancer prevention clinic*¹² y, por sugerencia de las autoridades sanitarias de la ciudad, amplió sus actividades para atender también a varones. Esta situación duró hasta 1944 cuando, a propuesta de L'Esperance, se abrió un local nuevo exclusivo para hombres.

Los buenos resultados de las actividades de la clínica *Strang*, principalmente en la prevención del cáncer de las mujeres (cervix, mama), dio lugar a que se abrieran establecimientos semejantes en otras ciudades, como en Filadelfia, en 1938 (directora: C. Macfarlane), y en Chicago, en 1943 (directora: A. Webster)¹³. Para 1947, a los 15 años de fundada la clínica *Strang* de Nueva York, en EE.UU. había 181 establecimientos semejantes, aunque recibían nombres diferentes como: clínicas de prevención del cáncer, de detección del cáncer o para el mantenimiento de la salud, y, también, centros de examinación en salud¹³. Todos funcionaban conforme al modelo de la clínica iniciadora.

El éxito de la clínica *Strang* hizo que, en 1947, el Hospital *Memorial* abriera su propia clínica, la que alojó en un edificio, construido *ex profeso*, dentro de su campus, y que, reconociendo la experiencia de L'Esperance, la nombrara su directora. Así, ambas clínicas eran dirigidas por L'Esperance y administradas por M.D. *Strang*, solo que ahora el financiamiento de la clínica original lo tomó la Enfermería de Nueva York. Las hermanas *Strang* abrieron, entonces, con sus propios fondos, una nueva clínica en un barrio populoso cercano, y L'Esperance y M.D. *Strang* fueron directora y administradora, respectivamente.

En estos 15 años (1932-1947) la clínica *Strang* había desarrollado una magnífica labor, sobre todo preventiva, la que estaba dirigida, especialmente, a personas pobres sin acceso a otros servicios de salud, pero también realizaba importantes actividades de investigación¹⁴ y de difusión del conocimiento¹⁵.

El laboratorio de citología de la clínica *Strang*

Como parte de su actividad directiva, L'Esperance se mantenía atenta a las novedades que aparecían en el área de prevención o detección del cáncer, además de que seguía integrada al servicio de patología de Ewing, en el Hospital *Memorial*. En 1943, cuando apareció el *Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear* de Papanicolaou (1883-1962) y Traut (1894-1963)¹⁶, en el que señalaban que era posible encontrar casos de cáncer cervicouterino incipiente a través del estudio de las células que descamaban del cérvix y se acumulaban en la secreción de la parte superior de la vagina, L'Esperance captó su importancia y decidió integrar esta prueba al estudio rutinario de todas las mujeres¹⁷, solo que para implementar su aplicación se necesitaba crear un laboratorio de citología. Así, llegó a la clínica *Strang*, recomendada por el mismo Papanicolaou, la citotecnóloga Durfee (1913-1993), una persona entrenada y capaz, quien, con libertad absoluta, diseñó, montó y echó a andar ese laboratorio.

La citotecnóloga Durfee¹⁸⁻²⁰

Durfee nació en 1913, estudió para técnica de laboratorio y trabajó cortos periodos en diferentes laboratorios de investigación, entre ellos el de Papanicolaou en la *Cornell University*, donde aprendió citología en el trabajo cotidiano y se convirtió en experta. En 1945, L'Esperance invitó a Durfee para que instalara el laboratorio de citología en la clínica *Strang* y ella aceptó.

El espacio destinado al laboratorio era pequeño, pero Durfee logró acomodar todo el equipo y empezó a trabajar de inmediato, siendo ella la única citotecnóloga y con una secretaria que, a ratos, la ayudaba con parte del trabajo administrativo. La cantidad de estudios citológicos fue muy alta desde el inicio, porque se instituyó como un estudio rutinario para todas las mujeres que consultaban. Como apoyo, Papanicolaou asistía dos o tres veces por semana para revisar, junto con Durfee, los casos de diagnóstico difícil.

A partir de mediados de 1947, cuando se abrieron en forma sucesiva la clínica del Hospital *Memorial* y la otra clínica de las hermanas Strang, el trabajo del laboratorio de citología aumentó considerablemente, ya que todos los estudios citológicos que tomaban iban también al laboratorio de Durfee. Por esto hubo necesidad de ampliarlo y adecuarlo varias veces, pues pronto se veía rebasado, dada la demanda creciente de estudios.

Para 1948, en la clínica *Strang* funcionaba ya un verdadero centro de detección del cáncer cervicouterino mediante citología cervicovaginal, el que estaba abierto a todas las mujeres, principalmente, las sanas asintomáticas, quienes, además, eran educadas para que se convirtieran en promotoras de la prueba en sus comunidades. Esta política resultó un éxito: la cantidad de mujeres que acudían a realizarse solamente la prueba de Papanicolaou aumentó, lo mismo que los casos detectados que eran enviados para su diagnóstico y tratamiento al Hospital *Memorial*, ya que el aparato de radioterapia que alguna vez tuvo la clínica hacía tiempo que se había desmontado. Además, tomando el programa de la clínica *Strang* como ejemplo, la Enfermería de Nueva York y el *Sloan-Kettering Institute* implementaron también la citología cervicovaginal como estudio rutinario en todas las mujeres que atendían, y era en el laboratorio que manejaba Durfee donde se realizaba el procesado de las muestras, su lectura y su reporte.

En ese año de 1948 era tal la carga de trabajo que se decidió nombrar un director del laboratorio de citología, y ese nombramiento recayó en Skapier (después modificó su apellido a Scapier), patólogo francés que huyó de su país en los meses previos a la II Guerra Mundial, se incorporó al servicio de patología de Ewing y aprendió citología en el laboratorio de Papanicolaou con Durfee. Scapier fue importante para el laboratorio de la clínica *Strang*, ya que descargó de mucho trabajo a Durfee. Al año siguiente publicó dos trabajos donde confirmaba la utilidad de la citología en la detección del cáncer cervicouterino^{21,22}. En un

artículo posterior²³, Scapier, junto con Day y Durfee, presentaron una espléndida correlación citohistológica de casos de carcinoma *in situ*, trabajo en el que también insistían en la posibilidad de diagnosticar, de acuerdo con sus imágenes citológicas muy diferentes, el cáncer invasor o su posible precursor, el carcinoma *in situ*.

En este tiempo, uno de los ginecólogos de la clínica, Jordan, tenía dudas razonables sobre la naturaleza precursora del carcinoma *in situ*²⁴, por lo que inició un estudio prospectivo de vigilancia de casos que tenían este diagnóstico basado, únicamente, en las imágenes citológicas que observaba Durfee al microscopio. Cuando la imagen cambiaba a carcinoma invasor se tomaban biopsias para comprobarlo, las que eran enviadas al Departamento de Patología del Hospital *Memorial*, donde las revisaba su jefe, F.W. Stewart, quien sustituyó a Ewing. El trabajo tuvo varias detenciones a lo largo de su elaboración, algunas por el exceso de trabajo del laboratorio de patología, razón por la que F.W. Stewart le sugirió a L'Esperance que incorporara a la clínica un patólogo joven, quien recién había terminado su residencia en el *Kings County Hospital*, y que era Koss.

Leopold G. Koss²⁵

Koss nació en Danzig, en 1920, y se educó en Varsovia. La aparición del nazismo hizo que estudiara Medicina en varias universidades (Varsovia, Viena, Berna) con interrupciones por la necesidad de huir de un sitio al otro y porque en cierto periodo tuvo que incorporarse al ejército francés y combatir durante la II Guerra Mundial. Al terminar esta y graduarse, emigró a EE.UU., donde hizo un corto periodo de internado e ingresó a la residencia de patología. Llegó a la clínica *Strang* en 1952, con el nombramiento de jefe del área de Citología de investigación, puesto creado para no ofender a Scapier, quien hacía esfuerzos por asistir al laboratorio y cumplir sus funciones, aunque fuera irregularmente, ya que luchaba contra un melanoma metastásico que en poco tiempo lo llevó a la muerte. Para aumentar sus responsabilidades, Koss llegó también con el nombramiento de director de la recién creada Escuela para citotecnólogos, la que dependía académicamente de la *Cornell University* y del Hospital *Memorial*, pero estaba instalada en el edificio de la clínica, donde había excelente material para la enseñanza. Solo que había un problema, Koss no sabía citología, la que tuvo que aprender rápidamente y sobre la marcha, bajo la tutela de la generosa Durfee y la guía del propio Papanicolaou, quien seguía visitando el laboratorio de la

clínica. Al morir Scapier, poco después, Koss pasó a ser el director del laboratorio.

Koss y Durfee hicieron muy buena mancuerna: Koss aprendía citología, realizaba las tareas administrativas del laboratorio y dedicaba buen tiempo a la docencia; Durfee hacía todo lo demás para que el laboratorio-escuela funcionara correctamente. Los problemas con patología del Hospital *Memorial* hicieron que Koss pensara en la conveniencia de instalar un laboratorio propio en la clínica, para no depender de otros, lo que nunca se concretó.

Revisando laminillas, Koss y Durfee se encontraban, con alguna frecuencia, células escamosas superficiales que tenían un gran halo perinuclear, el que les llamaba la atención. Investigando, resultó que este hallazgo ya lo había descrito Ayre²⁶, de Montreal, quien no le dio importancia, si bien señaló que eran células que, a veces, precedían al desarrollo del cáncer, por lo que las llamó *precancer cells*. De inmediato, Koss y Durfee emprendieron el estudio de estas células, las llamaron *koilocitos* (del griego *koilos* [cavidad o halo]) y encontraron que las pacientes de quienes provenían tales frotis tenían pequeñas lesiones cervicales verrucosas, similares a los condilomas acuminados mucocutáneos. Estos hallazgos fueron presentados en la *New York Academy of Sciences* en 1955, y publicados en 1956²⁷.

A finales de 1955, como consecuencia de haber recibido la ciudadanía norteamericana, Koss tuvo que alistarse en el ejército y fue enviado a Corea, país con el que EE.UU. sostenía una guerra, siendo nombrado jefe del laboratorio de un hospital de evacuación, donde permaneció hasta finales de 1957.

De regreso al laboratorio de la clínica *Strang*, Koss retomó con toda energía su trabajo y empezó a concretar la idea de escribir un libro de citología, de los que había pocos. La idea era que el libro tuviera un enfoque eminentemente patológico, porque él estaba convencido de que los médicos citólogos (que no habían estudiado patología) comprendían muy limitadamente la patología quirúrgica, y que, entre los patólogos quirúrgicos, muy pocos estaban familiarizados con los alcances de la citología. Así se gestó, en el laboratorio de citología de la clínica *Strang*, un libro que fue trascendente, ya que fundó la citopatología y la integró como una rama de la patología. El libro, con el título de *Diagnostic cytology and its histopathologic bases*²⁸, apareció en 1961, y se convirtió de inmediato en un éxito académico y editorial²⁹. En la elaboración del libro colaboró arduamente Durfee, quien transcribía, corregía, editaba y comentaba el manuscrito, además de que fue la encargada de preparar las numerosísimas

fotografías que lo ilustraron. Fotografiar especímenes citológicos e histológicos en aquellos años no era tarea fácil. Sobre un microscopio monocular, de lámpara externa y tubo vertical, Durfee montaba un par de fuelles de cámaras fotográficas desechadas, embonados herméticamente entre sí, y arriba de ellos colocaba en continuidad una cámara fotográfica, soportada en un pedestal metálico. La cámara había sido modificada, bajo su dirección, para que la imagen a fotografiar se proyectara sobre un cristal translúcido y no tuviera que observarla a través del pequeño ocular. Durfee escogía el campo para fotografiar observando a través del ocular del microscopio, después embonaba el fuelle inferior en el tubo y entonces debía subirse al tercer o cuarto escalón de una vieja escalera de tijera para observar la imagen que se proyectaba en el cristal y hacer que apareciera en foco ajustando el fuelle superior; entonces disparaba el obturador. Si la imagen en la pantalla no era la adecuada, bajaba y volvía a empezar el proceso. Hay que señalar que todo el equipo fotográfico era propiedad de Durfee. Además, ella era la que revelaba la película e imprimía las fotografías sobre papel, que después Koss revisaba. Además, los rollos fotográficos vacíos los volvía a llenar con película virgen que almacenaba, en grandes carretes, en su cuarto oscuro. En la primera página del libro, Koss le agradece a Durfee su valiosa ayuda, además de que ella aparece como su coautora.

A consecuencia del éxito de este libro y de la necesidad de establecer la correlación citohistopatológica, el Hospital *Memorial* estableció su propio laboratorio de citología en el que Koss empezó a colaborar y lo llevó, finalmente, a dejar la clínica *Strang*, cuando el programa de detección de cáncer cervicouterino, mediante la utilización de la citología, estaba perfectamente establecido y era un éxito. Ante estas evidencias, la aplicación del estudio citológico se convirtió, poco a poco en todo el país, en un estudio recomendado para todas las mujeres en quienes se pudiera visualizar el cérvix, pues ahora, siguiendo las recomendaciones de Ayre, la toma se hacía directamente del cérvix con la espátula de madera que él mismo había diseñado³⁰.

Finalmente, aquel trabajo iniciado por Jordan se publicó, apareciendo Koss como primer autor; fue un artículo que tuvo un impacto importante para precisar cuál era la importancia clínica y epidemiológica del carcinoma *in situ* del cérvix³¹.

Durfee continuó trabajando en el laboratorio de la clínica hasta mediados de la década de 1960, cuando aceptó ocupar el cargo de supervisora académica de

la escuela de citotecnólogos, que ya había emigrado al Hospital *Memorial*. Aquí, Durfee desarrolló una labor de enseñanza ampliamente reconocida que no se limitó a la preparación de citotecnólogos, sino que abarcó también a los médicos residentes de Patología, cuya rotación por el laboratorio de citología era obligatoria, y quienes fueron después los grandes impulsores e innovadores de la citopatología. En 1970, la *American Society of Cytology* le otorgó a Durfee el premio anual de citotecnóloga del año.

Durfee se retiró en 1975 y se fue a vivir a una granja familiar en el estado de Maine, donde cultivaban papas. Se dedicó a la vida del campo, a viajar y a fotografiar, lo que había sido siempre su gran pasión. Entre los viajes que realizó hubo varios a los monasterios ortodoxos del Medio Oriente y algún artículo sobre este tema, que publicó la conocida revista *National Geographic*, fue ilustrado con sus bellísimas fotografías. Durfee murió el 14 de abril de 1993.

Koss permaneció en el Hospital *Memorial* hasta 1970, año en que se hizo cargo del Departamento de Patología del *Jefferson Medical College*. En 1973 pasó al *Montefiore Medical Center* y fue nombrado profesor del *Albert Einstein College of Medicine* en Nueva York. En 1990 se retiró de estos cargos y recibió el nombramiento de emérito, pero en la realidad nunca dejó de asistir y participar en las labores académicas. Koss, el padre de la citopatología, murió en septiembre de 2012³².

El cáncer de mama

El otro cáncer del que morían las mujeres en esa época era el de mama. Un logro más de la clínica *Strang* fue convencer a la clase médica de que la autoexploración mensual (que debía enseñarse a cada mujer a hacérsela), junto con la exploración anual cuidadosa de las mamas realizada por un experto, ayudaba a abatir la mortalidad de este cáncer estudiando las tumoraciones palpadas³³. En la clínica *Strang* era común que se encontraran, por palpación, neoplasias que apenas rebasaban 1 cm de diámetro, cuyo pronóstico era muy bueno.

Otros logros de L'Esperance¹⁻⁴

En 1948, L'Esperance publicó un importante artículo sobre el trabajo y los logros de la clínica *Strang*³⁴; en 1949, habló ante los miembros de la Academia de Medicina de Nueva York sobre su antiguo jefe, *James Ewing, el hombre y el médico*, en una sesión para recordarlo³⁵, y ante ese mismo auditorio, en 1950, impartió

la conferencia *L. Duncan Bulkey*, la que versó sobre el diagnóstico temprano del cáncer en la mujer³⁶.

En 1950, L'Esperance dejó la dirección de las clínicas porque fue nombrada profesora de tiempo completo de Medicina Preventiva en el Colegio Médico de la *Cornell University*, cargo en el que permaneció hasta su muerte. Al frente de las clínicas quedó Day³⁷, quien había colaborado con ella desde los inicios del proyecto. Day continuó y amplió las actividades clínicas así como las labores de difusión³⁸ y educación³⁹, y las clínicas siguieron como ejemplo de trabajo para los numerosos establecimientos similares existentes.

L'Esperance fue dirigente de un grupo de voluntarias llamado *Women's Field Army*, creado por la *American Society for the Control of Cancer*, la que luego cambió su nombre a *American Cancer Society*. Esta organización desarrolló en EE.UU., entre 1930-1940, la mayor y mejor campaña de educación contra el cáncer de la mujer, la que indudablemente salvó muchas vidas⁴⁰.

La labor de L'Esperance fue reconocida en numerosas ocasiones: en 1942 recibió la medalla *Clement Cleveland* (fue la primera mujer en recibirla) otorgada por el *New York Cancer Committee*; en 1946, recibió el *Friendship Award* de la *American Women's Association*; en 1951, recibió el premio *Albert Lasker (Albert Lasker Award for Clinical Medical Research)*⁴¹, que entonces era otorgado por la *American Public Health Association*, premio que le fue conferido en reconocimiento a su *eternal inscription written by her inspired application of preventive medicine to cancer control*⁴. Este premio lo compartió con C. Macfarlane, la fundadora de la clínica de Chicago, tan entusiasta como L'Esperance, y con dos neurólogos, W.G. Lennox y F.A. Gibbs, que trabajaban sobre electroencefalografía de la epilepsia⁴¹.

L'Esperance fue editora del *Medical Women's Journal*, de 1936-1941, y fue fundadora y primera editora (1946-1948) del *Journal of the American Medical Women's Association*.

En su honor, el *Weill Cornell Medical College* tiene instituido el «Premio en Salud Pública Elise Strang L'Esperance», el que se otorga anualmente a la alumna que mejor refleja los atributos y valores de quien da su nombre al premio⁴².

L'Esperance enviudó a los pocos años de casada sin tener hijos. A partir de entonces se acompañó de su hermana M.D. Strang, su gran colaboradora, quien permaneció soltera, y dejó la administración de las clínicas cuando ella dejó de dirigir las. Para entonces (1950) ambas habían adquirido una finca en Pelham

Manor, New York⁴³, la que administraba M.D. Strang, y donde tenían un criadero de caballos, la famosa *Red Blind Stable*, formada por ejemplares muy finos de carrera y salto y de ponis. En la finca se organizaban competencias ecuestres a las que acudían ejemplares de cuadras invitadas y que constituían grandes acontecimientos deportivos y sociales. Numerosas veces, los caballos de la finca de las hermanas *Strang* se presentaron en el *National Horse Show*, en el *Madison Square Garden*, y obtuvieron premios.

M.D. Strang murió en Pelham Manor, en 1952, y L'Esperance continuó dividiendo su tiempo entre la cátedra en *Cornell University* y la finca, hasta su muerte, el 21 enero de 1959.

Conclusión

La clínica *Strang* de Nueva York fue el primer establecimiento sanitario en el mundo que implantó un programa de diagnóstico temprano del cáncer en general, y, también, el primero que ejecutó un programa de detección del cáncer cervicouterino mediante la aplicación de la citología de Papanicolaou. Fue ahí donde se probó que el diagnóstico temprano del cáncer mejora su pronóstico y que, por tanto, esta debe ser la meta en todos los servicios de salud. Su programa contra el cáncer cervicouterino mediante la aplicación poblacional (aunque limitada) del Papanicolaou, fue un intento novedoso, fincado sobre bases científicas muy sólidas, para controlar una enfermedad previsible no infectocontagiosa. La generosidad de las hermanas *Strang* y el inteligente papel rector de la menor de ellas, E. L'Esperance, son acciones que deben ser recordadas y admiradas. Tal vez, el mejor homenaje a esta médica pionera de la prevención del cáncer es que la clínica *Strang* de Nueva York continúa funcionando y mantiene los mismos objetivos que cuando fue fundada.

Bibliografía

1. Anónimo. Elise Strang L'Esperance: Pioneer cancer prevention and recipient of Lasker Award. AAI Newsletter 2012; January-February: 21-23. http://www.aaai.org/about/History/Articles/AAI_History_003.pdf. Consultada el 14 de enero de 2013.
2. Anónimo. Dr. Elise Depew Strang L'Esperance. http://www.nlm.nih.gov/changingthefaceofmedicine/physicians/biography_199.html. Consultada el 14 de enero de 2013.
3. Anónimo. L'Esperance, Elise. <http://encyclopedia2.thefreedictionary.com/L'Esperance,+Elise>. Consultada el 14 de enero de 2013.
4. Day E. Elise Strang L'Esperance – January 21, 1959. http://ecommons.library.cornell.edu/bitstream/1813/18808/1/L'Esperance_Elise_Strang_1959.pdf. Consultada el 14 de enero de 2013.
5. Chauncey M. Depew fue un hombre muy importante ya que era el abogado del magnate industrial, naviero y ferrocarrillero Cornelius Vanderbilt (1794-1877) y de su familia, quienes lo nombraron presidente (1885-1899) del *New York Central Railroad System*, de su propiedad,

e impulsaron su carrera política en la que llegó a ser senador por el estado de Nueva York (1899-1911). Depew era uno de los hombres más ricos de EE.UU. en esa época. http://en.wikipedia.org/wiki/Chauncey_Depew. Consultada el 19 de enero de 2013.

6. La Comisión de la Tuberculosis era una dependencia de la *New York Board of Health*. William H. Park fue invitado a presidirla por ser un renombrado especialista en Bacteriología. http://en.wikipedia.org/wiki/William_Hallock_Park. Consultada el 26 de enero de 2013. De la época en que L'Esperance trabajó en esta comisión queda un artículo (que es un verdadero tratado pues ocupa 163 páginas de la revista que lo publicó) en el que ella aparece como coautora (Park WH, Krumwiede C Jr, Anthony BVH, et al. The relative importance of the bovine and human types of tubercle bacilli in the different forms of human tuberculosis. *J Med Res*. 1910;23:205-368). En la página inicial del trabajo se anota que L'Esperance dejó el proyecto y fue sustituida por otra persona. La razón de su salida, puede inferirse, fue su incorporación al grupo de investigación de Ewing, lo que ocurrió en 1910.
7. L'Esperance ES. Atypical hemorrhagic malignant hepatoma. A histological study. *J Med Res*. 1915;32:225-50. El trabajo tiene una extensión de 25 páginas, pero la bibliografía y las microfotografías están impresas solo en el anverso. En la página frontal se señalan como adscripciones de L'Esperance tanto el Instituto de Patología de la Universidad de Múnich, donde realizó el trabajo, como el Departamento de Patología de la *Cornell University*, al que pertenecía. Se señalan también los directores de ambos servicios, Borst y Ewing, respectivamente. El trabajo tiene 163 referencias bibliográficas presentadas en orden alfabético, las que abarcan trabajos escritos en inglés, francés, alemán e italiano. Hay referencia a dos trabajos de Borst y a dos de Ewing. Se ilustra con nueve microfotografías en blanco y negro, cada una con su respectivo pie de figura.
8. L'Esperance ES, Coca AE. Further experiences with the isolated lipoids as "antigen" in the Wasserman test. *J Imm*. 1916;1:129-58. Como era habitual en ese tiempo, el artículo es larguísimo, ocupa 29 páginas del segundo número de la revista.
9. L'Esperance ES. Studies in Hodgkin's disease. *Ann Surg*. 1931;93:162-8.
10. El periódico *The New York Times* informó sobre la ceremonia de inauguración de la Clínica en su edición del 12 de abril de 1933, enfatizando que había sido creada por mujeres ("... *New cancer clinic opened by women...*"). <http://select.nytimes.com/gst/abstract.html?res=F40710FE3F5F1A7A93C0A8178FD85F478385F9>. Consultada el 14 de enero de 2013.
11. *The New York Times*, en su edición del 27 de abril de 1934, reseñó el acto, enfatizando la presencia y el discurso de E. Roosevelt. <http://select.nytimes.com/gst/abstract.html?res=FA081EFD395D167A93C5AB178FD85F408385F9>. Consultada el 14 de enero de 2013.
12. <http://nyjobsources.com/nydowntownhospital.html>. Consultada el 14 de enero de 2013.
13. Pendergrass EP. Cancer detection clinics. *Radiology*. 1948;50:541-2.
14. Como ejemplo de la apertura de la clínica *Strang* para realizar estudios de investigación, puede señalarse el emprendido por el vienés Kanfer (~1902-?), recién emigrado a EE.UU. después de haber pasado, junto con su esposa, una temporada como prisioneros de guerra en el campo de concentración nazi en Dachau. Kanfer, quien de niño había tenido problemas por su fea letra, se dedicó a la grafología, y a fines de junio de 1945, recién llegado al país, ya se anunciaba en un periódico de Nueva York como grafólogo profesional (<http://freepages.genealogy.rootsweb.ancestry.com/~alcalz/taufbau/1945/1945pdf/j11a26s19.pdf>). En la clínica *Strang*, Kanfer realizó un estudio para demostrar las posibilidades de detectar cáncer o tumores benignos a través de la interpretación grafológica (la llamada prueba de Kanfer): analizando 708 muestras de escritura de mujeres no seleccionadas, Kanfer encontró los siguientes datos: a) para identificar que una mujer tenía cualquier cáncer o lo iba a tener en los próximos 2-4 años: sensibilidad 91.2, especificidad 62.0, valor predictivo positivo 71.8, y b) para cualquier tipo de tumor benigno o posibilidad de desarrollarlo en los siguientes 2-4 años: sensibilidad 93.7, especificidad 23.2 y valor predictivo positivo 40.0. (Estos resultados están expuestos como aciertos y errores en los trabajos del grafólogo catalán J. Tutusaus Lóver, seguidor de Kanfer [http://grafologiauniversitaria.com/test_kanfer.htm] y [http://www.sencillezorden.com/products/no-disponible/consultada el 15 de enero de 2013](http://www.sencillezorden.com/products/no-disponible/consultada%20el%2015%20de%20enero%20de%202013)] y los cálculos para obtener sensibilidad, etc. fueron hechos por los autores mediante tablas 2 x 2 preparadas con los datos que da J. Tutusaus.) Esta investigación de Kanfer estuvo supervisada por Day (1913-2008), un sanitarista ampliamente reconocido, jefe de Medicina Preventiva de las clínicas. La prueba de Kanfer tenía una explicación que daba su mismo creador: la escritura va cambiando conforme la persona tiene más edad, pero también porque las enfermedades producen alteraciones neuromusculares que afectan a la grafía, revelándose por cambios en el ancho, los perfiles y la estabilidad de cada letra aislada y en conjunto, así como en la forma en que se distribuyen las granulaciones de la tinta (cuando se escribía con plumilla y tinta líquida), en la interrupción del movimiento en áreas transicionales, etc. Los extraordinarios resultados de Kanfer para detectar o predecir un

- cáncer o un tumor benigno hicieron que fuera contratado como personal de planta de la clínica *Strang* y que su prueba se incluyera como parte del examen general de los pacientes. Era tal el impacto de la prueba de Kanfer en ese tiempo, que fue incorporada al examen médico obligatorio que realizaban algunas importantes compañías de seguros como la *Metropolitan Life Insurance Company* y la *Equitable Life Assurance Society*, antes de asegurar a una persona. Inclusive, Kanfer recibió apoyo económico y material de la *American Cancer Society* para sus estudios de detección de cáncer en otros hospitales (<http://graphology-informationcenter.com/2189kanfer.php>; <http://disease.holplus.com/Conditions/Cancers/Early-Cancer-Detection-through-Handwriting-Analysis.html>). Kanfer dejó algunos artículos publicados sobre este tema: Kanfer A. Observations on disturbances in neuromuscular coordination in patients with malignant diseases. *Bull Hospital Joint Diseases*. 1958;19:1-19.
15. Como evidencia de la proyección de la clínica *Strang* desde sus inicios, puede señalarse que, en julio de 1934, a poco más de 2 años de funcionar, McIntosh, radioterapeuta, presentó en el 4.º Congreso Internacional de Radiología, celebrado en Zurich y St. Moritz, Suiza, un trabajo sobre los cambios pulmonares y pleurales consecutivos al tratamiento con radiaciones del cáncer mamario, basando sus observaciones en ocho casos tratados en la clínica. Este trabajo se publicó en noviembre de ese año (McIntosh HC. Changes in the lungs and pleura following roentgen treatment of cancer of the breast by prolonged fractional method. *Radiology*. 1934;23:558-66).
 16. Papanicolaou G, Traut HF. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. New York: The Commonwealth Fund; 1943.
 17. Debe destacarse que L'Esperance, siendo patóloga, sí comprendió el alcance de la prueba de Papanicolaou, mientras sus colegas de especialidad se mostraron indiferentes, tanto a la comunicación inicial (Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in cancer of the uterus. *Am J Obstet Gynec*. 1941;42:193-205) como al atlas. El artículo de 1941, por el contrario, tuvo un alto impacto entre los ginecólogos clínicos, quienes con la presentación del atlas quedaron convencidos del valor de la prueba, solo que no existían laboratorios de citología a donde enviar sus muestras, así que ellos mismos aprendieron rápidamente la técnica y la ciencia de la citología cervicovaginal para detectar el cáncer cervicouterino y realizar evaluaciones hormonales, utilísimas en la consulta diaria y para las que no se contaba con técnicas de laboratorio accesibles. Estos laboratorios personales los montaron en sus propios consultorios.
 18. Koss LG. *In Memoriam*. Grace Durfee (1913-1993). *The ASC Bulletin*. 1993;XXX:83-4.
 19. Mrs. Grace R. Durfee. *ASCT News*. 1993;XIV:134-5.
 20. Mrs. Grace R. Durfee. *Strang cancer detection clinic*. <http://www.zoom-info.com/#/search/profile/person?personId=32986875&targetId=profile>. Consultada el 31 de enero de 2013.
 21. Skapier J. Diagnosis of preinvasive carcinoma of the cervix. *Surg Gynecol Obstet*. 1949;89:405-10.
 22. Skapier J. Evaluation of the cytologic test in the early diagnosis of cancer; a 2 year survey of the routine use of the smear technique. *Am J Obstet Gynec*. 1949;58:366-75.
 23. Scapier J, Day E, Durfee GR. Intraepithelial carcinoma of the cervix. A cytohistological and clinical study. *Cancer*. 1952;5:315-23.
 24. No habían aparecido todavía el trabajo de Petersen (Petersen O. Precancerous changes of the cervical epithelium in relation to manifest cervical carcinoma. Clinical and histological aspects. Copenhagen: Danish Science Press, Ltd; 1955 [citado por Graham JR, Sotto LSJ, Paloucek FP. Carcinoma of the cervix. Philadelphia: WB Saunders Co; 1962. p. 100]) ni el de Carter (Carter B. Clinical problems in stage 0 (intraepithelial) cancer of the cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 1956;71:634-52), que fueron definitivos para que se aceptara que el carcinoma *in situ* del cérvix precedía al cáncer invasor.
 25. Silverberg SG. An interview of Leopold G. Koss, M.D. *Int J Gynecol Pathol*. 2006;25:269-80.
 26. Ayre JE. The vaginal smear. "Precancer" cells studied using a modified technique. *Am J Obstet Gynecol*. 1949;58:1205-19.
 27. Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann NY Acad Sci*. 1956;63:1245-61.
 28. Koss LG, Durfee G. Diagnostic cytology and its histopathologic bases. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1961.
 29. Actualmente, el libro ha alcanzado su quinta edición. Koss LG, Melamed MR. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
 30. Ayre E. Cervical cytology in diagnosis of early cancer. *JAMA*. 1948;136:513-7.
 31. Koss LG, Stewart F, Foote FW, Jordan MJ, Day E. Some histological aspects of behavior of epidermoid carcinoma *in situ* of the uterine cervix. A long-term prospective study. *Cancer*. 1963;16:1160-211.
 32. Coleman DV. Professor Leopold G. Koss (born 1920 died 11 september 2012): in memoriam. *Cytopathology*. 2013;24:5-6.
 33. O'Donnell WE, Venet L, Day E. Progress in cancer detection. I. Rationale, methods and selection of patients. *CA: Ca J Clin*. 1958;8:186-206.
 34. L'Esperance ES. The Strang cancer prevention clinics. *Am Med Woman's Ass J*. 1948;3:131-46.
 35. L'Esperance ES, James Ewing. The man and the physician. *Bull NY Acad Med*. 1950;26:126-37.
 36. L'Esperance ES. The early diagnosis of cancer in women. The L. Duncan Bulkley Lecture. *Bull NY Acad Med*. 1950;26:703-20.
 37. Day nació en Hanover, NH, en 1913, se graduó como médico en la Escuela de Medicina de la Universidad Harvard, en 1938, realizó residencia en cirugía, y de 1942-1945 sirvió como cirujano en la Fuerza Aérea de su país, envuelto en esos años en la II Guerra Mundial. De esta experiencia regresó con la idea de que era necesario cambiar la actitud de los médicos y dirigirla hacia la prevención de las enfermedades, y por ello estudió Medicina Preventiva. Ocupó después los cargos de director de ese departamento en las dos Clínicas *Strang* (1945-1950) y en la del *Sloan-Kettering Institute* (1954-1964). Cuando L'Esperance aceptó la cátedra de Medicina Preventiva de la *Cornell University*, Day quedó como director de las Clínicas *Strang* y de la del Hospital *Memorial*, donde permaneció hasta 1963. Después profesor de Medicina en la *Northwestern University* en Chicago. Fue miembro distinguido de la *American Society of Cytology*, donde ocupó la presidencia en el periodo 1957-1958, y recibió el premio Papanicolaou que esta asociación otorga, en 1978. Murió en 2008. <http://www.60thcytopathology.org/index.php/asc-recognition-awards>. Consultada el 15 de marzo de 2013.
 38. Como ejemplo de las acciones de difusión puede señalarse la publicación del recetario para una dieta sana enfocada a la prevención del cáncer (*The Strang Clinic Prevention Center cookbook*). <http://radiographyschool.org/100-best-cooking-tips-for-cancer-prevention/>. Consultada el 4 de febrero de 2013.
 39. Como ejemplo de acciones de educación, pueden señalarse las siguientes publicaciones: Sutnick AJ, Miller DG, Samson B, et al. Population cancer screening. *Cancer* 1976;38:1372-6, o esta, más reciente: Rosenthal G, Kash K, Diemer R. The Stang National high risk registry. A program for delivery of cancer risk information and resources for research. *Ann NY Acad Sci*. 1995;768:317-26. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.1995.tb12150.x/abstract>. Consultada el 17 de febrero de 2013.
 40. http://en.wikipedia.org/wiki/Breast_cancer_awareness#CITEREFOlson2002. Consultada el 2 de abril de 2013.
 41. http://en.wikipedia.org/wiki/Lasker-DeBakey_Clinical_Medical_Research_Award Consultada el 19 de febrero de 2013.
 42. http://yorktown-somers.patch.com/blog_posts/elise-strang-lersperance-an-extraordinary-woman-from-yorktown. Consultada el 27 de febrero de 2013.
 43. Penham Manor está en el condado de Warchester, NY, más o menos a 1 h del centro de la ciudad de Nueva York.

Tipologías de arquitectura nosocomial a ambos lados del Atlántico, siglo XVI. El modelo de Enrique Egas en España y el de Vasco de Quiroga en Nueva España

Alain Raimundo Rodríguez-Orozco^{1*} y Martha Eugenia Rodríguez Pérez²

¹Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Mich., México; Universidad de Morelia, Morelia, Mich., México; ²Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina, Facultad de Medicina, UNAM, México, D.F.

Resumen

Se discuten dos visiones de la arquitectura nosocomial ubicadas temporalmente en momentos muy cercanos, 1505-1535, pero insertas en dos panoramas distintos, una en la España renacentista, la del arquitecto toledano E. Egas, y otra en la Nueva España, la de V. de Quiroga, quien debió optar por una tipología arquitectónica congruente con el ideal franciscano de humildad y con el objetivo de la evangelización, lo cual justifica el haber relegado las ornamentaciones a un segundo plano, idea más congruente con los hospitales medievales de España que con los monumentos palaciegos de E. Egas. El proyecto de «hospitales pueblo» de V. de Quiroga permitió que los familiares convivieran con el enfermo, principio aceptado por la familia prehispánica que en ese tiempo adoptaba una tipología predominante de familia extensa. Este proyecto de hospital, el «hospital pueblo», tanto en su tipología como en su concepción sanitaria, regresaba a fórmulas ya superadas provenientes del Medioevo español al concebir de nueva cuenta al nosocomio como espacio multifuncional en que se combinaba la atención sanitaria, la casa cuna y el refugio de pobres adosado a una iglesia y orientado por religiosos.

PALABRAS CLAVE: Hospitales siglo XVI. Arquitectura hospitalaria. Nueva España. España.

Abstract

Two visions of the nosocomial architecture are discussed, located in a close time period, 1505-1535, but inserted in two different scenarios. One is in the Renaissance Spain, proposed by the architect E. Egas (born in Toledo, Spain), and the other one in the New Spain, proposed by V. de Quiroga, who chose an architectural style coherent with the Franciscan ideals of humbleness and evangelization, which set aside the ornamentation typical of Spanish medieval hospitals rather than palatial monuments built by E. Egas. The "hospital-village" project by V. de Quiroga allowed the patients and their families to live together, which was accepted by pre-Hispanic families that in the time were extensive. The hospital-village, both in its typology and in its health conception, returns to designs already in disuse of the Spanish Middle Age by picking up the idea of a hospital as a multifunctional space in which sanitary attention, nurseries, and shelters for poor people were combined within the church.

KEY WORDS: XVI century hospitals. Hospital architecture. New Spain. Spain.

Correspondencia:

*Alain Raimundo Rodríguez-Orozco
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Morelia, Mich.
Rafael Carrillo, esquina Salvador González Herrejón, s/n
Bosque Cuauhtémoc, Col. Centro, C.P. 58000, PO Box 136,
Morelia, Mich.
E-mail: rodriguez.orozco.ar.2011@gmail.com

Fecha de recepción: 20-03-2013

Fecha de aceptación: 24-06-2013

Introducción

Entre fines del Medioevo y el Renacimiento se realiza una búsqueda perpetua de una tipología arquitectónica funcional en Europa que facilitara el aislamiento del enfermo y el combate a la mendicidad. Con la llegada de los españoles a América y bajo la influencia de las órdenes monásticas encargadas de la evangelización se inician en estas tierras proyectos que perseguían construir «hospitales de Dios» en los que el proyecto hospitalario era integrado a la iglesia y a funciones de refugio e incluso casa cuna.

En este trabajo se discuten dos visiones de la arquitectura nosocomial ubicadas temporalmente en momentos muy cercanos, 1505-1535, pero insertas en dos panoramas distintos, una en la España renacentista y otra en la Nueva España. La primera, en respuesta a una política estatal novedosa de asistencia a enfermos y marginados congruente con las nuevas ideas de necesaria limpieza de la sociedad renacentista y de lucha contra la indigencia, y propiciada en un momento en que los hospitales españoles se separaban de las instituciones religiosas para ser patrocinados por el Estado en vez de por las órdenes monásticas, a diferencia de la Nueva España, en que el Estado asume en forma mucho más tardía sus obligaciones en materia de salud. Este modelo de hospital español tuvo en el arquitecto toledano E. Egas a uno de sus más grandes exponentes. Por otra parte, la segunda propuesta que aquí analizamos se desarrolló en la Nueva España en un mundo donde era posible pensar en la realización de las utopías de T. Moro, donde la fusión de elementos del arte religioso español precedente, concretado a sus más elementales principios, se amalgamaron con el juicio indígena del espacio abierto, cuestión favorecida por la evangelización, que finalmente propició la creación de pueblos de indios con iglesia integrada como elemento central y unificador del espacio comunitario.

En este ensayo se pretende emitir algunos criterios acerca de por qué V. de Quiroga (1470?-1565) desarrolla con éxito en la Nueva España un proyecto de hospital, el hospital pueblo, que, tanto en su tipología como en su concepción sanitaria, regresaba a fórmulas ya superadas provenientes del Medioevo español, al concebir de nueva cuenta al nosocomio como espacio multifuncional en que se combinaba la atención sanitaria, la casa cuna y el refugio de pobres contiguo a una iglesia y orientado por religiosos.

Antecedentes de la arquitectura nosocomial española del siglo XVI

Ordenadas por los Reyes Católicos y con una rica arquitectura religiosa como base, no es sorprendente encontrar similitudes importantes entre la arquitectura de los hospitales españoles del siglo XVI y las grandes iglesias del Medioevo.

A continuación se citan algunas de las características de la arquitectura religiosa española del siglo XVI referidas por Lacarra Ducay¹, las cuales sirvieron como base para el diseño de los hospitales españoles de esa época. El control del espacio arquitectónico (anchuras, longitudes y altura) se encomienda a las proporciones como relación armónica entre las razones. Proporciones de dos tipos: una surgida de razones conmensurables (armonías musicales: $2/1$; $3/2$; $4/3$), y otras, proporciones geométricas inconmensurables que surgen de las razones del cuadrado ($\sqrt{2}$; $\sqrt{3}$; $\sqrt{5}$). Este control del espacio por cuestiones matemáticas estaba en relación con la repetición simbólica de números y las matemáticas de Boecio, pero también con la interpretación de M. Vitruvio, que estuvo presente en la Edad Media hasta el siglo XVIII en la arquitectura religiosa española. Construir a semejanza de Dios, basado en armonías musicales o en consonancia con medidas derivadas del cuerpo humano siguiendo los modelos de Vitruvio, son elementos importantes para explicar que las grandes iglesias españolas del siglo XVI se adaptan a un rectángulo doble o rectángulo con razones $3/2$ (sesquiáltera), y que a partir de allí se plantea el tramo y se escoja el orden, partiendo de la idea de un prototipo en el que se hipotetiza sobre el espacio a ocupar.

E. Egas y los hospitales españoles del inicio del siglo XVI

E. Egas (1455-1534) fue un destacado arquitecto y escultor toledano, maestro del barroco flamígero, el gótico y el plateresco, al que los Reyes Católicos le encomendaron la construcción de los Hospitales Reales de Santiago de Compostela, de Granada y el de la Santa Cruz de Toledo. En estos nosocomios desarrolló el concepto de hospital independiente, no adosado a institución religiosa, y contó con la genialidad de A. de Covarrubias para la ornamenta gótica en muchas de sus construcciones. Los Hospitales de Santa Cruz de Toledo y el Real de Granada se construyeron con planta en cruz griega y altar central, que permitían la formación de cuatro patios para aportar

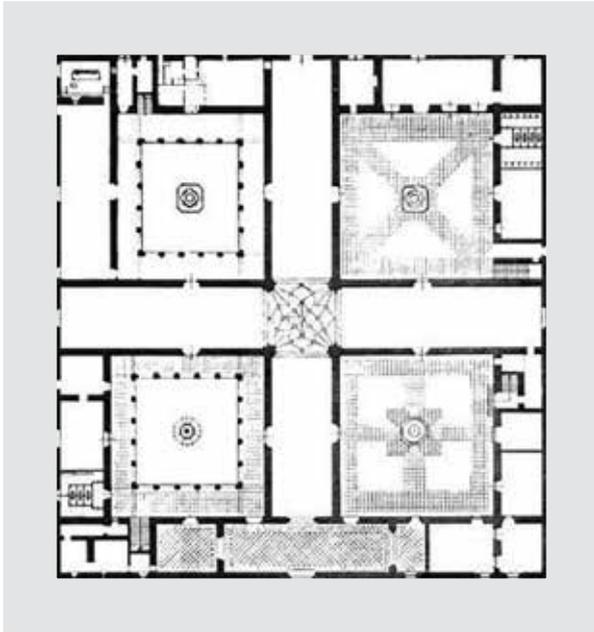


Figura 1. El Hospital Real de Granada tiene planta de cruz griega inserta en un cuadrado que delimita cuatro patios. E. Egas (1511-1526).

luz y ventilación a las estructuras que daban cobijo a los enfermos. Cabe mencionar que el Hospital Real de Granada, que inicialmente brindó asistencia a pobres y peregrinos, llegó a especializarse en males contraídos por contacto sexual, particularmente la sífilis, que fue considerada la enfermedad más importante del Renacimiento² (Figs. 1-3).

Esta tipología arquitectónica tuvo antecedentes en el modelo renacentista italiano del *Ospedale Maggiore*

de Milán, encargado por el duque de Sforza a Filarete (1456-1465), que parte de una planta cuadrada con dos crujeas transversales en cruz griega y que sustenta la existencia de cuatro patios similares, modelo que también inspiró la reconstrucción del *Ospedale Santo Spirito* de Sassia, Roma (1474-1482), orientada por el papa Sixto IV³. El Hospital Real de Santiago tenía una planta en T a cuyos lados se levantaban dos claustros que permitían el aislamiento de los enfermos según condiciones particulares, como por ejemplo su género y enfermedad (Figs. 4-6).

Aspectos biográficos de V. de Quiroga y su obra hospitalaria

V. de Quiroga nació en Madrigal de las Altas Torres, Ávila, España, en 1470, y murió en la Nueva España, en Uruapan, Michoacán, el año 1565. Provenía de una ilustre familia gallega; estudió humanidades y leyes en la Universidad de Valladolid y en 1528 fue nombrado miembro de la Real Cancillería vallisoletana. Fue oidor de la segunda Audiencia de México, presidida por S. Ramírez de Fuenleal (1530-35), y en 1538 consagrado obispo de Michoacán por Fray J. de Zumárraga en acuerdo a las bulas de Pablo III. Uno de los méritos de V. de Quiroga consistió en urbanizar varias poblaciones en Michoacán y dotarlas de industrias; sin embargo, su mayor aportación fue fundar dos hospitales muy peculiares, los «hospitales pueblo» en México y en Michoacán, de estructura muy distinta a la que venimos relatando.

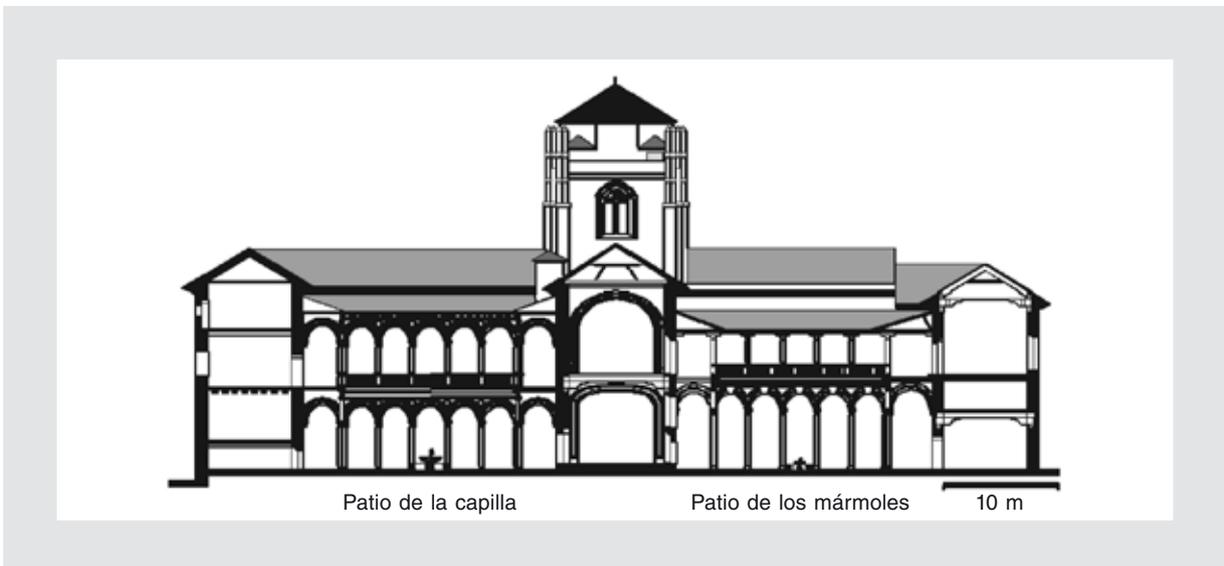


Figura 2. Alzado gótico y cimborrio del Hospital Real de Granada. E. Egas (1511-1526).



Figura 3. Hospital Real de Granada (1511-1526). Diseño de E. Egas. El diseño en cruz griega de dos pisos que delimitaba cuatro patios permitió no solo mejorar la iluminación y ventilación, sino aislar sujetos que padecían enfermedades contagiosas, de forma que constituyó una solución arquitectónica a un problema sanitario. Fachada con ornamentaciones platerescas.

V. de Quiroga llegó a la Nueva España en el momento idóneo, cuando se le necesitaba, después del ambiente devastador que había ocasionado la conquista, donde había daños, hambre, miseria y enfermedades. Tras ser de alguna manera influido por la *Utopía* (1516) de T. Moro, que narra el ideal de ciudad, donde sus habitantes conviven en plena armonía y justicia, los

sentimientos humanitarios y caritativos de V. de Quiroga se inclinaron hacia el indígena, pero no para darle una limosna sino para organizar una vida en común, para unir esfuerzos materiales y espirituales; se emprendieron actividades laborales pero también se cumplió con la tarea evangelizadora. Como señala Muriel, «los miembros del hospital debían conocer la fe en la que se asentaba su institución y no olvidarla nunca»⁴.

Así, autorizado por la Corona española y la Audiencia de México, V. de Quiroga fundó hacia el poniente de la capital virreinal el pueblo de México, una comunidad donde se atendería a los peregrinos, se acogería a los huérfanos, indios desvalidos y, por supuesto, a los enfermos, de ahí que el oidor S. Ramírez de Fuenleal decidiera denominar a ese pueblo como «hospital», siguiendo la tradición medieval y respetando la autoridad del Rey, quien ordenó «Que los virreyes, audiencias y gobernadores pongan cuidado en los hospitales»⁵. Por su parte, V. de Quiroga resolvió llamarlo Santa Fe para denotar que su fundamento era la fe cristiana. Según apunta León, pocos años después de su fundación, en 1532, el hospital pueblo de Santa Fe de México contaba con unos 30,000 indios distribuidos en una serie de habitaciones⁶ (Fig. 7).

La enfermería propiamente dicha se distribuía de la siguiente manera: había un patio cuadrado en cuyos lados contrapuestos se ubicaban las salas de pacientes contagiosos y la de no contagiosos, en tanto que en los espacios intermedios se albergaban las oficinas administrativas y, en el lado opuesto, las



Figura 4. Hospital de Santa Cruz de Toledo. E. Egas (1504 y 1514). Favorecida su construcción por el cardenal P. González de Mendoza. Escalera al segundo piso con ornamentación plateresca hecha por A. de Covarrubias, contrasta con los artesonados mudéjares y renacentistas.

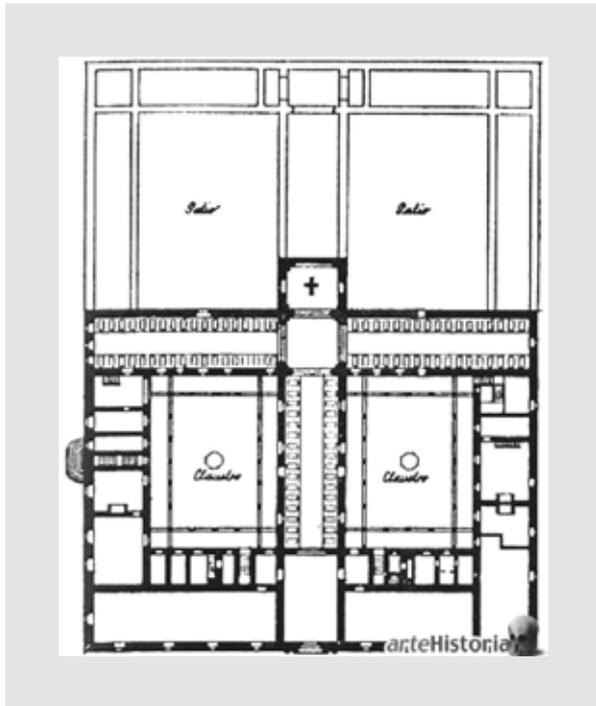


Figura 5. Modelo de planta en T del Hospital Real de Santiago de Compostela, que delimita dos claustros para el reclutamiento de enfermos, que se ha pensado pudieron separarse por género. Patios y corredores facilitan tanto la ventilación como la iluminación. E. Egas, 1501. Martí de Blas y Guillén Colas, fachada 1511. (Las imágenes presentadas sobre arquitectura nosocomial española y urbanismo pueden ser consultadas en <http://otraorillahistoria.foroactivo.net/t2283-arquitectura-y-urbanismo-en-el-reinado-de-los-reyes-catolicos>.)

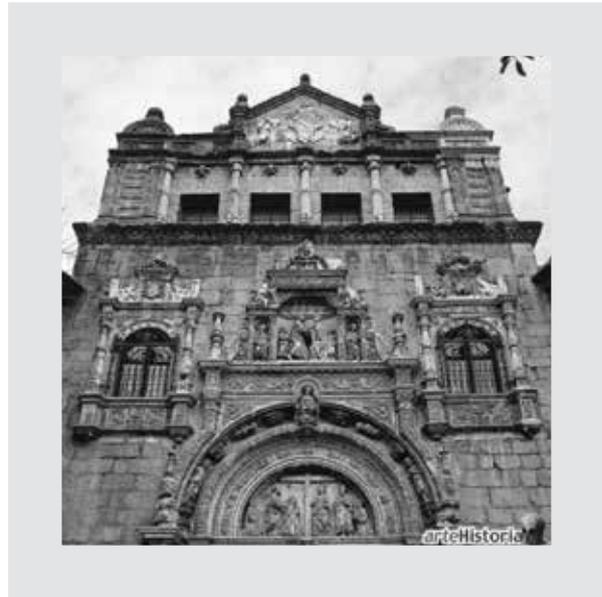


Figura 6. Fachada con elementos del barroco flamígero y el plateresco del Hospital de la Santa Cruz de Toledo. E. Egas, 1504-1515. (Disponible en <http://www.artehistoria.jcyl.es/artesp/monumentos/638.htm>.)

habitaciones del mayordomo y demás personal de servicio. En consecuencia, la obra que emprendió V. de Quiroga pareció haber sido ideal, como los postulados que ulteriormente señalarían los médicos franceses del siglo XVIII, que el único lugar posible de remedio de la enfermedad es el medio natural de la vida



Figura 7. Hospital pueblo de Santa Fe, México. Precursor del hospital pueblo de Santa Fe de la Laguna, Michoacán.



Figura 8. Patio del hospital pueblo de Santa Fe de La Laguna, en Michoacán. La huatapera (lugar de diálogo), nombre de origen purépecha, fue la estructura principal de los hospitales pueblo concebidos por V. de Quiroga bajo la influencia de la Utopía de T. Moro. Al centro, la capilla consagrada a la Virgen del Rosario.

social, la familia; esas casas comunales de enfermos que funcionaban como sustitutos de la familia⁷.

Una vez echada a andar la institución asistencial de Santa Fe de México, V. de Quiroga marchó a Michoacán para establecer en 1534 el hospital pueblo de Santa Fe de la Laguna, con los mismos fines que el anterior, y haciendo ver a los indios tarascos las ventajas que traería el vivir en pueblos o comunidades y ser cristianos. Después de fundar los hospitales pueblo de Santa Fe, se comprende bien por qué nuestro personaje tuvo el calificativo de «Tata Vasco» (Figs. 8 y 9).

Mientras en la España peninsular del siglo XVI las tipologías arquitectónicas hospitalarias se adaptaban a las necesidades sanitarias emergentes, quedando atrás el esquema del «hospital de Dios» para dar paso al criterio del naciente «hospital de la ciencia», y en la conciencia social era improbable admitir que criterios como los propuestos por T. Moro en su *Utopía* tuviesen una concreción, en la Nueva España la percepción de necesidad de la existencia del «hospital de Dios» aún perduraba, y se adaptaba como ningún otro esquema precedente a las necesidades de evangelización y de congregación de los indios para transmitir en forma sencilla los valores de la cristiandad. La transmisión de estos conocimientos requería un esfuerzo para rebasar las barreras de la lengua entre españoles y nativos, de tal suerte que las artes representaron una herramienta de comunicación entre españoles y nativos; en particular, el teatro y la pintura mural facilitaron la comprensión del discurso católico, ofrecido, en primera instancia, al interior de las iglesias,



Figura 9. Cruz atrial con imágenes católicas y prehispánicas que perteneció al antiguo hospital pueblo de Santa Fe de la Laguna, y colocada actualmente en posición central en medio del camino procesional que conduce al pórtico de la actual iglesia de San Antonio de Bari, en Santa Fe de la Laguna, Michoacán.

que en estos hospitales pueblo fueron de carácter privado, contrastando con las iglesias públicas de los demás hospitales novohispanos.

¿Qué arquitectura pudieron tener como referente visual los evangelizadores provenientes de España cuando llegaron a las tierras de América? Edificaciones románicas, góticas, mudéjares, renacentistas y barrocas eran los modelos de entonces. La interacción de estos elementos con los patrones constructivos y urbanísticos de los nativos ocurrió con tal fuerza que no es posible identificar reproducciones exactas de los estilos europeos aun en las primeras construcciones novohispanas de las que tenemos memoria etnohistórica o fotográfica, y las contribuciones a la arquitectura religiosa en estas tierras fueron casi inmediatas. Los rasgos más conocidos fueron los grandes atrios con sus cruces (con frecuentes señas de sincretismo religioso), y que tuvieron su precedente en las plazas y espacios abiertos en los que los nativos de América se relacionaban antes de la llegada de los conquistadores españoles.

En la construcción del hospital pueblo de Santa Fe de la Laguna es posible distinguir elementos amalgamados

de las tradiciones española y prehispánica típicas de los conjuntos conventuales de los siglos XVI y XVII (atrio rodeado por muros, cruz atrial con imágenes católicas y prehispánicas, en este caso al centro del camino o corredor procesional y alineada con la puerta de la fachada de la capilla, una capilla abierta [dedicada hoy a la Inmaculada]), también hubo una huerta y habitaciones para las familias de indios y un cementerio. En la huatapera o sitio central del hospital pueblo, se separaban los enfermos contagiosos de los no contagiosos y, al igual que en los nosocomios españoles de la época, también existían espacios para los servicios, como la cocina y despenseros. Se ha pensado que la sencilla capilla que hoy permanece en medio del patio estuvo abierta por sus lados para que la misa pudiera ser escuchada por los enfermos⁸.

Hoy en día no es posible encontrar en este conjunto sacristía y sitios de formación sacerdotal presentes en construcciones conventuales de la época, y no debieron pertenecer a este debido a que los hospitales pueblo no se destinaron a formar clérigos. El hecho de que el conjunto se hubiera edificado básicamente en una planta obedeció a las ordenanzas de construcción españolas para la Nueva España de no edificar torres.

Considerando la formación cultural de V. de Quiroga y la edad a la que llegó a América, a los 60 años, es casi imposible imaginar que no haya conocido la arquitectura nosocomial española del Medioevo y del Renacimiento. Las grandes obras de E. Egas eran entonces el referente más significativo del arte nosocomial español, de manera que el desconocimiento de estos modelos no debe ser una explicación para la elección de la tipología arquitectónica que propone para la construcción de sus hospitales pueblo y más tarde de los hospitales de la Inmaculada.

Es comprensible que los esfuerzos de los evangelizadores se centraran en la enseñanza de la doctrina católica a comunidades que no tenían referencias de esta, que se priorizara el concepto de uso del espacio (para el adoctrinamiento) sobre la forma y la tipología, la cual se redujera a la sencilla concreción de un espacio de Dios para todos.

Aun cuando no es posible constatar estilos uniformes asociados a corrientes artísticas clásicas en la construcción de las primeras iglesias y capillas de Nueva España, es factible identificar un predominio de elementos góticos en las primeras construcciones franciscanas, y elementos de un barroco peculiar en el que, en congruencia con lo expuesto por González Galván, referido por Lacarra Ducay¹, se observa la

ausencia de plantas movidas de manera intencional y consciente, lo cual responde a un gusto por el orden espacial, de raíz prehispánica; en la arquitectura conventual del siglo XVI en Nueva España, era frecuente la simplicidad de los exteriores de las construcciones, patente en la monotonía de las fachadas y muros (planitud arquitectónica), que se correspondía con la idea de anteponer el concepto de la función del espacio al del impacto sensorial de la imagen.

Conclusiones

El amalgamamiento de los criterios arquitectónicos del espacio prehispánico y aquellos provenientes de la arquitectura religiosa y hospitalaria española de los siglos XV y XVI tuvieron terreno fértil en el actual México. V. de Quiroga, hombre culto, debió de optar por una tipología arquitectónica congruente con el ideal franciscano de humildad y con el objetivo de la evangelización; relegar las ornamentaciones y el goce visual a un segundo plano era más congruente con los hospitales medievales de España que con los monumentos palaciegos de E. Egas. Los materiales de la región (lodo, madera y piedra) conocidos por los nativos, y que habían empleado para construir sus «asentamientos dispersos», eran los mismos que en los hospitales pueblo donde, se usarían para reorganizar los poblados y concentrar la fuerza productiva. Desde el punto de vista sanitario, las construcciones ventiladas de una planta que permitían la separación de los enfermos, ya fuera por género o por condiciones médicas (contagiosos de no contagiosos), eran una solución coherente ya puesta en marcha en España, y representaron una solución para agrupar a extensos grupos de individuos antes de los golpes demográficos ocasionados por las grandes epidemias de los siglos XVI y XVII. El proyecto de hospitales pueblo de V. de Quiroga permitió que los parientes convivieran con el enfermo, lo cual era congruente con el sentido de unidad de la familia prehispánica, que en ese tiempo adoptaba una tipología predominante de familia extensa (convivían varias generaciones en el mismo espacio). Finalmente, este proyecto comunitario de unidad familiar y administrativa comunal tuvo su antecedente más cercano en el calpulli de la sociedad azteca, estructura conocida tanto por V. de Quiroga, quien se desempeñó como oidor de la Segunda Real Audiencia de Nueva España en tierras que pertenecieron a los aztecas, como por los tarascos, quienes mantenían intercambio comercial con asentamientos aztecas desde periodos prehispánicos.

Agradecimientos

Al profesor José Alejandro Liciano Lucas, responsable del Museo-Biblioteca «Hospital Pueblo de Santa Fe de la Laguna», Michoacán, México, quien nos orientó durante la visita al sitio, y a la licenciada en Comunicación Mirtha Aceves Arce, por las fotos tomadas en este sitio.

Bibliografía

1. Lacarra Ducay MC. Arquitectura religiosa del siglo XVI en España y Ultramar. Institución «Fernando el Católico» (CSIC). Zaragoza: Excma. Diputación de Zaragoza; 2004.
2. Guerra F. Historia de la medicina. 3.^a ed. Madrid: Norma-Capitel; 2007. p. 6.
3. Castro Molina FJ, Castro González MP, Megias Lizancos F, Martín Casañas FV, Causapie Castro A. Arquitectura hospitalaria y cuidados durante los siglos XV al XIX. *Cultura de los cuidados*. 2012 (edición digital) 16, 32. Disponible en <http://dx.doi.org/10.7184/cuid.2012.32.05>.
4. Muriel J. Hospitales de la Nueva España. Fundaciones del siglo XVI. Vol I. México: UNAM-Cruz Roja Mexicana; 1990. p. 59-62.
5. Recopilación de Leyes de los Reynos de las Indias (1681). Ed. facsimilar. Vol I, Libro I, Título IV, Ley III. México: Escuela Libre de Derecho, Porrúa; 1987.
6. León N. El Ilmo. Sr. Dn. Vasco de Quiroga, Primer Obispo de Michoacán. Grandeza de su persona y de su obra. México: Tip. de los Sucesores de F. Díaz de León; 1903. p. 20.
7. Foucault M. El nacimiento de la clínica, una arqueología de la mirada médica. 22.a reimp. México: Siglo XXI Editores; 2009. p. 65.
8. Gutiérrez Equihua A. Los hospitales de la sierra tarasca en el siglo XVII. Su importancia urbano-arquitectónica. Michoacán, México: Secretaría de Cultura de Michoacán. Centro de Documentación e Investigación en las Artes. Serie Patrimonio Edificado de Michoacán; 2010. p. 27.

Responsabilidad institucional e investigación médica

Éctor Jaime Ramírez-Barba^{1*}, Arturo Vázquez-Guerrero², Elia Lara-Lona¹ y Marco Antonio Ayala-García³

¹Secretaría de Salud de Guanajuato, Universidad de Guanajuato; ²Instituto Mexicano del Seguro Social; ³Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, Secretaría de Salud, León, Gto.

Resumen

El 14 de diciembre de 2011 se publicó en el Diario Oficial de la Federación (DOF) una adición al Artículo 100 de la Ley General de Salud (LGS). La Fracción VII adicionada establece lo siguiente: «Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda», estableciendo de manera puntual la responsabilidad institucional cuando se autorice realizar investigaciones en ella, situación relevante en los derechos fundamentales. Se presenta el espíritu del legislador ordinario desde la iniciativa de ley hasta su promulgación.

PALABRAS CLAVE: Investigación/Médica. Responsabilidad/Institucional. Legislación. Ley General de Salud/México. Derecho a la Protección de la Salud.

Abstract

On December 14, 2011 an addition to Article 100 of the General Health Law was published in the Federation Official Journal. The added section VII states that: "It is the responsibility of the Health Care Institution to provide medical care to the subject that is injured, if this is directly related to the investigation, without prejudice to the legally appropriate compensation," thus establishing the institution's liability in an precise way when it authorizes research. This is a relevant situation of Fundamental Rights. We will present the spirit of the ordinary legislator from the Law initiative to its enactment.

KEY WORDS: Medical research. Institutional liability. Legislation. General health law Mexico. Right to health protection.

Introducción

En México, el 3 de febrero de 1983 fue elevado a rango constitucional el derecho a la protección de la salud, definiendo la LGS en su segundo artículo las finalidades de esta garantía individual: lograr el bienestar físico y mental del hombre, para contribuir al ejercicio pleno de sus capacidades; la prolongación y mejoramiento de la calidad de la vida humana; la protección y el acrecentamiento de los valores que coadyuven a la creación, conservación y disfrute de condiciones de salud que contribuyan al desarrollo social; la extensión de actitudes solidarias y responsables de la población en la preservación, conservación,

mejoramiento y restauración de la salud; el disfrute de servicios de salud y asistencia social que satisfagan eficaz y oportunamente las necesidades de la población; el conocimiento para el adecuado aprovechamiento y utilización de los servicios de salud, y por último, en su Fracción VII, el desarrollo de la enseñanza y la investigación científica y tecnológica para la salud^{1,2}.

Desde su publicación el 7 de febrero de 1984, el título quinto de la LGS, que establece, en un capítulo único con ocho artículos, la normativa de la investigación para la salud, ha sido modificado en varias ocasiones: en 1987, para cambiar en su articulado el término «Secretaría de Salubridad y Asistencia» por el de «Secretaría de Salud»³; en 1997, para delimitar la autorización de investigación en seres humanos solo

Correspondencia:

*Éctor Jaime Ramírez-Barba
Circuito Jardín de San Juan de Dios, 180
Col. Jardines del Campestre, C.P. 37128, León, Gto.
E-mail: ramirezbarba@gmail.com

*Trabajo que forma parte de la tesis doctoral en Administración Pública de la Universidad Anáhuac del primer autor, intitulada Evaluación de la Ley General de Salud y del Derecho a la Protección de la Salud.

Fecha de recepción en versión modificada: 15-02-2013

Fecha de aceptación: 13-03-2013

Tabla 1. Iniciativa presentada para asegurar los derechos de los participantes de investigación en seres humanos y favorecer la investigación para la salud⁸

- Primero. Se reforma el Artículo 100 de la LGS, recorriendo la Fracción VII a una IX.
- Artículo 100. La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:
 - I-VI. ...
 - VII. Toda persona que participe en estudios de investigación, ya sea en instituciones públicas o privadas, deberá tener garantizado el derecho a recibir atención médica hasta que terminen los efectos de la investigación realizada.
 - Los pacientes que se encuentren en instituciones de seguridad social se sujetarán a la normativa correspondiente.
 - VIII. Los requisitos para conservar el derecho a la atención médica en caso de pertenecer a un protocolo de investigación son los siguientes:
 - Que el estudio de investigación tenga un protocolo registrado de conformidad con la normativa correspondiente.
 - Que el paciente haya otorgado consentimiento informado para participar en el protocolo de investigación desde el inicio de su participación.
 - Que el protocolo de investigación prevea recursos para atención médica en caso de pérdida de derechohabiencia, seguro médico u otra forma de financiamiento.
 - Que el paciente no haya perdido su calidad de asegurado por mala fe, perjuicio o fraude cometido en contra de las instituciones de salud, públicas o privadas.
 - Las demás que las leyes señalen.
 - IX. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.
- Segundo. Se adiciona el Artículo 104 bis a la LGS.
- Artículo 104 bis. Con el objeto de favorecer científica y financieramente la investigación en salud, la Secretaría de Salud expedirá disposiciones de carácter general para fomentar la colaboración de las instituciones públicas de salud, las instituciones de seguridad social, los hospitales privados, las instituciones académicas, la industria farmacéutica y terceros interesados.

cuando no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica, o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos⁴; en 2008, para determinar que la realización de estudios genómicos poblacionales deberán formar parte de un proyecto de investigación⁵; y por último, el 14 de diciembre de 2011, para establecer, dentro de las bases para el desarrollo de la investigación en seres humanos, Artículo 100, Fracción VII, que dice lo siguiente: «Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda», y que entró en vigor al día siguiente de su publicación en el DOF⁶.

El Reglamento de la LGS en materia de investigación fue publicado el martes 6 de enero de 1987 en el DOF, y no ha sido sujeto de modificaciones por el Ejecutivo Federal⁷.

A continuación, presentamos la descripción y el análisis de la trayectoria legislativa, desde la presentación en la Comisión Permanente del Congreso de la Unión de la Iniciativa con Proyecto de Reforma, el 8 de agosto de 2007, hecha por E.J. Ramírez-Barba y otros diputados de la LX Legislatura hasta su aprobación en la LXI Legislatura y publicación por el Presidente de la República en el DOF.

Iniciativa

El 8 de agosto de 2007, E.J. Ramírez-Barba y cinco diputados del Partido Acción Nacional presentamos ante la Comisión Permanente del H. Congreso de la Unión la iniciativa «Proyecto de Decreto», por la que se pretendía reformar el Artículo 100 y adicionar el Artículo 104 a la LGS. La H. Comisión turnó dicha iniciativa a las Comisiones Unidas de Salud y de Ciencia y Tecnología de la H. Cámara de Diputados para su estudio y dictamen⁸.

La intención de los legisladores al presentar la iniciativa fue declarada «para asegurar los derechos de los participantes de investigación en seres humanos y favorecer la investigación en salud». Los textos para reformar y modificar se muestran en la tabla 1.

Exposición de motivos

Se hizo un recuento del marco jurídico para la investigación en seres humanos desde los tratados internacionales firmados por México, la Constitución Política, la LGS, la Ley de Ciencia y Tecnología, y el Reglamento de la LGS en materia de Investigación para la Salud, donde el Ejecutivo manifiesta que la investigación en seres humanos de nuevos recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos y de rehabilitación debe sujetarse

a un control, para obtener mayor eficacia y evitar los riesgos a la salud de las personas.

Los legisladores mostramos las áreas de oportunidad no cubiertas por el marco jurídico vigente en ese momento, como fueron la ausencia de disposición alguna de colaboración, participación y responsabilidad de investigadores, industria, terceros autorizados en la investigación con seres humanos; esperando de las partes apego a protocolos y buenas prácticas clínicas; apego y cumplimiento por parte de los pacientes, colaboración; solidaridad, subsidiariedad, así como responsabilidad social empresarial.

Debido a que en México gran parte de la investigación médica se realiza en instituciones de seguridad social a la par de la atención médica y la formación de recursos humanos, los seres humanos participantes son derechohabientes de las mismas, por tanto, la seguridad social y los recursos que con ella se proveen dependen de que mantenga su calidad de asegurado. Si un derechohabiente participa en una investigación y pierde su calidad de asegurado, ocurren dos efectos no deseables: el primero es que dejará de recibir la intervención científica y los efectos benéficos potenciales que, al realizarla, podría haber recibido; el segundo, que no será posible verificar si la intervención ha resultado efectiva, inocua o perjudicial para su salud, y en su caso los efectos adversos o indeseables quedarán sin atenderse, afectando el derecho a la protección de la salud de una persona quien de buena fe ha dado su consentimiento para que se realice una investigación en la búsqueda del conocimiento generalizable para la humanidad. Para hacer esto explícito, se detalló el ejemplo de un paciente que acepta participar en una investigación de tuberculosis pulmonar, donde se prueban medicamentos prácticamente inaccesibles, como los de segunda línea. Al perder sus derechos y abandonar el estudio, se generarían diversos desenlaces negativos, como el riesgo potencial de generar tuberculosis drogoresistente, con perjuicio tanto para el participante como para aquellos que están en contacto con este y la población en general; los efectos adversos del tratamiento no podrían ser detectados y manejados apropiadamente, y el participante perdería la oportunidad de acceder a fármacos efectivos para combatir su enfermedad. Es en este sentido que se puso en relevancia de la iniciativa la primacía del bienestar del participante en la investigación sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

Concluimos la exposición señalando que la legislación en ciencia y tecnología e investigación en salud

es mejorable a través de las experiencias vividas por el investigador en su trabajo de campo, en un marco reflexivo de las diferentes disciplinas, como la epistemología, metodología, bioética y el derecho, respetando el derecho a la protección de la salud, prevaleciendo los intereses de las partes y la corresponsabilidad en el tiempo de las partes, pues los efectos adversos pueden no ser inmediatos.

Con estos argumentos se propusieron tres puntos: primero, la adición de la Fracción VII al Artículo 100 de la LGS, donde el participante tuviera garantizada la atención médica hasta terminar los efectos de la investigación realizada, aún en el caso de perder su derecho como asegurado; segundo, en la Fracción VIII los requisitos necesarios para hacer valedero el cumplimiento de la Fracción VII; y tercero, la adición del Artículo 104 bis, para favorecer científica y financieramente la investigación en salud, obligando al Ejecutivo Federal a fomentar la colaboración entre los actores interesados en realizarla. Todos estos puntos a entrar en vigor al día siguiente al de su publicación.

Dictamen en la Cámara de Origen

Las Comisiones Unidas de Salud y de Ciencia y Tecnología de la Cámara de Diputados aprobaron, el 24 de abril de 2008, el dictamen que se sometería al pleno de dicha soberanía, mismo que fue aprobado de primera lectura el 15 de agosto de 2008, y discutido y aprobado en la sesión del 23 de agosto de 2008 con 305 votos a favor de los ocho grupos parlamentarios y ninguno en contra (Tabla 2). Estos resultados se enviaron como minuta tanto al Senado de la República como a la Cámara Revisora⁹⁻¹¹.

Las comisiones dictaminadoras, en sus consideraciones, recordaron el razonamiento teleológico que originó la LGS vigente. «En el campo de la investigación para la salud..., la iniciativa busca promover nuevos métodos y mayores conocimientos para hacer más efectiva la prestación de servicios para la salud». La evolución de la acepción del término «salud» como el de «investigación en salud» han variado por la evolución de una serie de instrumentos internacionales y estándares a favor de la protección de los seres humanos.

También encontraron, derivado del análisis del articulado vigente en el título de la LGS «Investigación para la Salud», que se omitía la contingencia de la pérdida del acceso a la atención médica durante el curso de la investigación y sus efectos, como por ejemplo al perder su derechohabencia en instituciones

Tabla 2. Minuta con Proyecto de Decreto aprobada en la Cámara de Diputados y remitida a la Cámara Revisora que adiciona la Fracción VII al Artículo 100 de la LGS¹¹

Artículo único. Se adiciona una Fracción VII, recorriéndose la actual para pasar a ser VIII, al Artículo 100 de la LGS, para quedar como sigue:

- Artículo 100. ...
- I-V. ...
- VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación.
- VII. Toda persona que sea sujeta a estudios de investigación, dentro del Sistema Nacional de Salud, tendrá garantizado el derecho a recibir atención médica hasta que terminen los efectos de la investigación realizada. Para ello, el responsable de la investigación deberá prever recursos para el caso de pérdida de derechohabencia, seguro médico u otra forma de financiamiento, de acuerdo a las disposiciones aplicables.
- VIII. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

Transitorios

- Primero. El presente decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el DOF.
- Segundo. La Secretaría de Salud modificará o expedirá las disposiciones que fomenten la organización, financiamiento y la colaboración de instituciones públicas de salud, de seguridad social, hospitales privados, instituciones académicas, industria farmacéutica y terceros interesados, en materia de investigación para salud.

de la seguridad social, incumpléndose el objeto del derecho a la protección de la salud.

Además, consideraron que en el Reglamento de la Ley deben describirse los requisitos, características, medidas de seguridad, ejecución y seguimiento que deben cumplir todos los involucrados en las investigaciones señalados en la Fracción VIII y sus incisos del Artículo 100 de la iniciativa, por lo que propusieron la redacción de la Fracción VII del Artículo 100 en los términos de la tabla 2.

Consideraron, además, que el derecho a tutelar debe estar a nivel de la Ley, y no del Reglamento, a fin de garantizarlo en el orden jurídico adecuado.

De la adición del Artículo 104 bis en la iniciativa, señalaron que carece de congruencia con la progresión del texto que se pretende reformar, pues pertenecía en su caso al título sexto de la LGS, denominado «Información para la Salud», y no tiene una relación directa con el objetivo de la iniciativa, por lo que solo se consideró prudente imponer la obligación a la Secretaría de Salud de emitir las normas a las que se deben constreñir las instituciones públicas de salud, de seguridad social, hospitales privados, instituciones académicas, industria farmacéutica y terceros interesados para el fomento, organización y colaboración en materia de investigación para la salud, insertando tal imposición en el artículo transitorio puesto a la consideración del pleno.

El diputado Antonio Vega Corona, a nombre de la Comisión Dictaminadora, al presentar al pleno su dictamen resaltó que la iniciativa en cuestión buscaba, ante todo, garantizar que los pacientes que participen

en una investigación como sujetos de estudio se encuentren «explícitamente protegidos».

Dictamen en la Cámara Revisora

El Pleno del Senado de la República aprobó el martes 22 de marzo de 2011 el dictamen que presentaron las Comisiones Unidas de Salud y de Estudios Legislativos del Senado de la República, con 95 votos a favor y ninguno en contra, en los términos que muestra la tabla 3, remitiéndolo en calidad de minuta a la Cámara de Diputados para estudio y dictaminación^{12,13}.

Las Comisiones Dictaminadoras coincidieron en enfatizar que el asunto materia de la minuta poseía una gran relevancia, ya que se refería a un tópico con un gran impacto social y trascendental para la salud en México; además de la importancia que revestía asegurar los derechos de las personas sometidas a algún tratamiento, en virtud de su participación en determinados protocolos de investigación en seres humanos.

En otra consideración señalaron que el derecho del sujeto en investigación está regulado en la norma reglamentaria para recibir atención médica hasta que terminen los efectos de la investigación, es decir, por daños causados directamente por la investigación o relacionados con la misma; además, establecía que es responsabilidad de la institución de atención a la salud la disponibilidad del tratamiento a que legalmente tendría derecho.

En este sentido, consideraron que bastaría elevar a rango de Ley el Artículo 19 del Reglamento para que fuera responsabilidad de la institución de atención a

Tabla 3. Minuta con Proyecto de Decreto aprobada en el Senado de la República y devuelta a la Cámara de Diputados por el que se adiciona una Fracción VII, recorriéndose la actual para ser la VIII, al Artículo 100 de la LGS¹³

Artículo 100. ...

I-V. ...

VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación.

VII. Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

VIII. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

Transitorios

– Único. El presente Decreto entrará en vigor el día siguiente de su publicación en el DOF.

la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviera relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

La legisladora consideró que la segunda parte de la Fracción VII propuesta, que dice: «...Para ello, el responsable de la investigación deberá prever recursos para el caso de pérdida de derechohabencia, seguro médico y otra forma de financiamiento, de acuerdo a las disposiciones aplicables», debía ser, en su caso, incorporada al Reglamento, instrumento normativo tendiente a desarrollar los requisitos, características, medidas de seguridad, ejecución y seguimiento que deben cumplir todos los involucrados en las investigaciones; aunado a que consideraron que el responsable de la investigación no tiene dentro de sus funciones el prever recursos como el financiamiento o seguros médicos para el caso de la pérdida de derechohabencia de la persona sujeta a estudios de investigación.

También consideraron que el segundo transitorio debía ser, en su caso, incorporado al reglamento respectivo.

Dictamen en la Cámara de Origen

La minuta con Proyecto de Decreto fue dictaminada por las Comisiones Unidas de Salud y de Ciencia y Tecnología el 7 de septiembre de 2011, publicitada en la *Gaceta Parlamentaria* el jueves 29 del mismo mes y aprobada sin modificaciones el jueves 10 de noviembre del mismo año, con 346 votos a favor y ninguno en contra, enviándola al Ejecutivo y publicada en el DOF el 14 de diciembre de 2011^{6,14,15}.

A su regreso del Senado, los diputados consideraron como elemento clave la necesidad de establecer

en la LGS la importancia de asegurar los derechos de las personas que se someten a alguna intervención en virtud de su participación en investigaciones en seres humanos, incorporando, por ende, el Artículo 19 del Reglamento de la LGS en materia de investigación para la salud a la Fracción VII del Artículo 100, con la finalidad de dar a la investigación un tratamiento humano en el que prevalezcan los derechos de los pacientes y la participación corresponsable de las partes.

Comentarios finales

Del proyecto de iniciativa presentado el 8 de agosto de 2007 (Tabla 1) a la publicación en el DOF el 14 de diciembre de 2011 (Tabla 3) transcurrieron 1,589 días de tránsito legislativo para la creación de esta modificación a la LGS.

Velar el derecho a la protección de la salud de las personas sujetas a una investigación es importante, y lo incorporado a la Ley ya es un avance. Habría que esperar cuánto tiempo transcurre ahora para que el Reglamento sea reformado. Me temo que podría pasar mucho tiempo, a juzgar porque el hoy vigente no se ha modificado en ninguna ocasión. Tendríamos que velar e impulsar su modificación para que la Ley sea aplicada en su esfera administrativa para protección de los participantes.

Por último, creo que el logro alcanzado fue insuficiente desde la perspectiva que un sujeto participante en una investigación asignada a una institución dada puede dejar de continuar en la investigación por perder su afiliación a dicha institución, con los efectos indeseables ya señalados por el autor en la iniciativa. Por fortuna, hoy en México, cualquier persona que pierda su afiliación a instituciones de la seguridad social puede ser protegida con un paquete explícito y

garantizado de servicios de salud por el Sistema de Protección Social en Salud conocido como Seguro Popular, aunque esto no garantiza que sea el mismo tratamiento.

Bibliografía

1. Decreto por el que se adiciona con un párrafo penúltimo el artículo 4.º de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. Diario Oficial de la Federación (Única sección). 1983;CCCLXXVI(24):2-3. Epub jueves 3 de febrero.
2. Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación (Segunda sección). 1984;CCCLXXII(27):24-80. Epub martes 7 de febrero.
3. Decreto por el que se reforma y adiciona la Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación. 1987;CDIV(17):7-13. Epub miércoles 27 de mayo.
4. Decreto por el que se reforma la Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación. 1997;DXXIV(4):24-33. Epub 7 de mayo de 1997.
5. Decreto por el que se reforma la fracción V del artículo 100 y el artículo 461, y se adicionan los artículos 317 Bis y 317 Bis 1, todos de la Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación (Primera Sección). 2008;DCLVIII(10):87-8. Epub lunes 14 de julio.
6. Decreto por el que se adiciona una fracción VII, recorriéndose la actual para ser VIII, al artículo 100 de la Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación (Primera Sección). 2011;DCXCIX(10):69. Epub miércoles 14 de diciembre.
7. Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud. Diario Oficial de la Federación (Sección Única). 1987;CCCC(3):98-113. Epub martes 6 de enero.
8. Ramírez-Barba EJ, Arenas-Guzmán M, Malagón-Ríos M, Arizmendi-Urbe E, Muñoz-Serrano A, Vieyra-Olivares AR. Iniciativa que reforma el artículo 100 y adiciona el 104 Bis de la Ley General de Salud. Diario de los Debates, H Cámara de Senadores, LX Legislatura. 2007;1(18):1-7. Epub miércoles 8 de agosto.
9. Comisiones Unidas de Salud y de Ciencia y Tecnología. Dictamen de Primera Lectura con proyecto de Decreto que adiciona el artículo 100 de la Ley General de Salud. Gaceta Parlamentaria, H Cámara de Diputados, LX Legislatura. 2008;XI(2613-III):43-8. Epub miércoles 15 de octubre.
10. Comisiones Unidas de Salud y de Ciencia y Tecnología. Dictamen de Primera Lectura con proyecto de Decreto que adiciona el artículo 100 de la Ley General de Salud. Diario de los Debates, H Cámara de Diputados, LX Legislatura. 2008;III(15):36. Epub miércoles 15 de octubre.
11. Comisiones Unidas de Salud y de Ciencia y Tecnología. Dictamen de Segunda Lectura con proyecto de Decreto que adiciona el artículo 100 de la Ley General de Salud. Diario de los Debates, H Cámara de Diputados, LX Legislatura. 2008;III(20):198-205. Epub jueves 23 de octubre.
12. Comisiones Unidas de Salud y de Estudios Legislativos. Dictamen de Primera Lectura del proyecto de Decreto por el que adiciona una fracción VII, recorriéndose la actual para ser la VIII, al artículo 100 de la Ley General de Salud. Diario de los debates, H Cámara de Senadores, LXI Legislatura. 2011;II(13):6. Epub martes 15 de marzo.
13. Comisiones Unidas de Salud y de Estudios Legislativos. Dictamen de Segunda Lectura del proyecto de Decreto por el que adiciona una fracción VII, recorriéndose la actual para ser la VIII, al artículo 100 de la Ley General de Salud. Diario de los debates, H Cámara de Senadores, LXI Legislatura. 2011;II(15):4. Epub martes 22 de marzo.
14. Comisiones Unidas de Salud y de Ciencia y Tecnología. Dictamen de Primera Lectura de la Minuta con proyecto de Decreto por el que adiciona una fracción VII, recorriéndose la actual para ser la VIII, al artículo 100 de la Ley General de Salud. Gaceta Parlamentaria, H Cámara de Diputados, LXI Legislatura. 2011;XIV(3358-II):26-30. Epub jueves 29 de septiembre.
15. Comisiones Unidas de Salud y de Ciencia y Tecnología. Dictamen de Segunda Lectura de la Minuta con proyecto de Decreto por el que adiciona una fracción VII, recorriéndose la actual para ser la VIII, al artículo 100 de la Ley General de Salud. Diario de los debates, H Cámara de Diputados, LXI Legislatura. 2011;III(25):102-8. Epub jueves 10 de noviembre.

Eugenesia: moralidad o pragmatismo

Carina Gómez Fröde^{1*}

Facultad de Derecho de la UNAM

Resumen

El tema de la eugenesia es tan antiguo como la humanidad, pero es a partir de la Segunda Guerra Mundial que se le relaciona de manera casi automática con las políticas y prácticas llevadas a cabo por el régimen del nacionalsocialismo. Esto a pesar de que, en parte, las ideas o los principios de estas prácticas deleznable se inspiraron en la legislación estadounidense vigente desde el siglo XIX, y que en algunos casos no habían sido modificadas sino hasta la década de 1970. En la actualidad, algunos gobiernos estatales continúan pagando indemnizaciones a víctimas afectadas.

PALABRAS CLAVE: Eugenesia. Políticas públicas. Raza. Discriminación.

Abstract

The subject of eugenics is as old as humanity itself, but since World War II it has been related almost automatically with the policies and practices implemented by the National Socialist regime. This happened despite the fact that these despicable practices were inspired by legislation in place in the United States since the 19th century and which, in some cases, were modified until the 1970's. Today, some state governments are still paying compensation to victims of these policies.

KEY WORDS: Eugenics. Public policy. Race. Discrimination.

Introducción

Si la ciencia no ha podido determinar definitivamente que las tendencias criminales son transmisibles por la herencia, o que necesariamente todos los defectos biológicos son transmisibles de padres a hijos, ¿por qué dentro de nuestras sociedades se continúa practicando la eugenesia?

¿Tendría razón el famoso juez de la Suprema Corte de Justicia de EE.UU. y respetado profesor de la Universidad de Harvard, en EE.UU., O.W. Holmes Jr? Como representante del realismo jurídico, resolvió infinidad de procesos jurisdiccionales. Uno de los más importantes, resuelto en 1927, sentó un precedente en relación con las prácticas eugenésicas y se volvió famoso cuando determinó en dicha sentencia lo siguiente: «Tres generaciones de imbéciles son suficientes».

Con base en una ley aprobada en el estado de Virginia, el superintendente de la colonia de epilépticos y débiles mentales ordenó que se practicara la salpingoclasia a la joven C. Buck, quien contaba con 18 años de edad. Su madre y ella misma eran discapacitadas mentales. C. Buck anteriormente había procreado un hijo, también con deficiencia mental².

La defensa de C. Buck argumentó que dicha orden era violatoria de la 14.^a enmienda de la Constitución de EE.UU., que sostiene el principio del debido proceso legal. Un funcionario administrativo tomó tal decisión sin consultar a la familia o a la autoridad judicial competente³. En 1927, el juez O.W. Holmes Jr apoyaría la ley de Virginia, la cual consideraba legal la esterilización en estos casos, y estuvo a favor de la práctica de vasectomías y salpingoclasias a hombres y mujeres, respectivamente, que sufriesen trastornos mentales, ya que con ello se contribuiría a mejorar la salud y el bienestar en la sociedad. Este argumento a favor de la eugenesia sería posteriormente aprovechado en el otro lado del mundo por los

Correspondencia:

*Carina Gómez Fröde

Malintzin, 91, casa 1

Col. del Carmen, Del. Coyoacán, C.P. 04100, México, D.F.

E-mail: freude.carina@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 13/02/2013

Fecha de aceptación: 13/02/2013

dirigentes del nacionalsocialismo en la Alemania de A. Hitler.

Definiciones y significados de la eugenesia

El origen de la palabra eugenesia lo encontramos en Grecia. *Eu* (bueno o buena) y *genesis* (generación, origen, nacimiento); es decir, el bien nacido o la buena reproducción⁴. Se considera al inglés Galton el padre de la eugenesia, quien estuvo fuertemente influido por el darwinismo social.

En 1869 manifestaba lo siguiente⁵: «... muchas sociedades humanas buscaban proteger a los desfavorecidos y a los débiles, entonces dichas sociedades estaban reñidas con la selección natural responsable de la extinción de los más débiles. Solo cambiando estas políticas, podría la sociedad ser salvada de una “reversión hacia la mediocridad”».

En Grecia, los espartanos abandonaban a sus bebés a las afueras de la ciudad durante un tiempo y solamente los mejor dotados eran considerados como los «fuertes», los que tenían derecho a la vida. También, Platón, en su *República*, planteaba que la reproducción de los seres humanos debía controlarse por el gobierno⁶.

La idea de la eugenesia, en un principio, surge para mejorar los genes que heredarán las futuras generaciones. Los medios antiguamente propuestos para alcanzar estos objetivos se centraban en una selección artificial. Por ello, algunas corrientes de pensamiento sostienen que una de las características comunes de todos aquellos que apoyan la eugenesia es que ellos se consideran superiores al resto de sus congéneres y, por tanto, forman parte de una élite, sea racial, económica, divina, cultural, o de otra índole. ¿Esta supuesta superioridad le otorga a alguien el derecho a decidir quién puede reproducirse o en última instancia quién debe vivir?

Por otro lado, existe una eugenesia moderna que comprende el diagnóstico prenatal y la exploración fetal, la orientación genética, el control de natalidad, la fecundación *in vitro*, así como la ingeniería genética, temas que rebasan lo que se pretende exponer en este ensayo, pero vale la pena hacer mención de ello. Prevalecen en nuestras sociedades dos enfoques diversos de la eugenesia. La eugenesia positiva, la cual fomenta una mayor reproducción de los designados «más aptos»⁷, y la eugenesia negativa, que se opone a la reproducción de los llamados «menos aptos» y que ha sido empleada como una política

gubernamental para el control de la natalidad en diversos momentos históricos de la humanidad.

La práctica de la eugenesia en EE.UU.

Para el año 1945, unos 45,000 enfermos mentales habían sido esterilizados forzosamente. En los años siguientes, la *Eugenics Record Office* reunió una enorme colección de árboles genealógicos y llegó a conclusiones como estas: «... quienes eran no aptos procedían de entornos económica y socialmente pobres»⁸.

Algunos gobernadores de EE.UU., entre ellos G. Davis, en California (1999-2003), y M. Warner, en Virginia (2002-2006)⁹, recientemente han pedido perdón y han solicitado una reivindicación a las personas cuyos derechos fueron vulnerados, al haberlas esterilizado en nombre de la salud biológica de la nación. El documental británico *La historia de Lynchburg. La esterilización eugenésica en América*¹⁰ ha denunciado la práctica de la eugenesia desde 1927 hasta el año 1972 en el estado de Virginia, verificados en la colonia Lynchburg para epilépticos y débiles mentales. Se esterilizaron cerca de 8,000 niños y jóvenes al amparo de leyes eugenésicas.

Vencedores o vencidos, los juicios de Núrnberg

La Alemania nazi de A. Hitler fue famosa por los programas eugenésicos que intentaban mantener una raza alemana «pura», incluso otorgando a sus ciudadanos blancos y arios certificados de sangre. Durante la década de 1930, el régimen nazi esterilizó forzosamente a cientos de miles de personas a los que consideraba mental y físicamente «no aptos» (se estima que fueron aproximadamente 400,000 personas entre 1934-1937). También implantaron varias políticas eugenésicas positivas, otorgando premios a las mujeres arias que procreaban un gran número de hijos y promovían un servicio por el que mujeres solteras «racialmente puras» eran alentadas a tener hijos con oficiales de las SS (*Lebensborn*).

Al final de la Segunda Guerra Mundial, cuatro jueces nazis responsables de las políticas de esterilización y limpieza étnica fueron juzgados en Núrnberg. La película *Vencedores o vencidos, El juicio de Núrnberg*, de S. Kramer¹¹, es una reconstrucción histórica muy significativa que ilustra de manera brillante el tema de la eugenesia. El abogado defensor, H. Rolf, construye un

audaz alegato en favor de los jueces nazis, basándose en las ideas del juez estadounidense O.W. Homes Jr, quien defendía algunas prácticas eugenésicas en EE.UU.: «¿Sabía usted que la esterilización sexual no fue inventada por el nacionalsocialismo? Este es un escrito de un tribunal superior donde se apoyan estas leyes en el estado de Virginia, EE.UU., y fue escrito por O.W. Holmes, ministro de la Corte Suprema. ¿Usted se considera libre de cualquier responsabilidad? Usted prestó juramento al tomar posesión de su cargo de juez al líder del imperio alemán, A. Hitler, y juró serle leal y respetar las leyes o que dios se lo demande¹²».

Las prácticas de la eugenesia en México

En México también encontramos antecedentes a favor de la eugenesia, por diversas causas. Incluso se formó la Sociedad Mexicana de Eugenesia para el Mejoramiento de la Raza, fundada en 1931 por A. Saavedra. Estas manifestaciones en pro de la práctica de la eugenesia coinciden con lo que sucedía en otras latitudes. A los grupos eugenistas les preocupaba el tema de la consolidación racial y la concepción de la adaptabilidad de la nación mexicana. Los miembros de esta sociedad concebían la nacionalidad en términos de la raza y realizaban clasificaciones de acuerdo con el color de piel: indios, europeos y mestizos. Incluso propusieron la creación de una «raza mestiza mejorada». Proponían la eliminación de las comunidades chinas del país y la eliminación de todos los indígenas¹³.

Al finalizar la guerra, muchos de estos personajes se convirtieron en individuos políticamente incorrectos y su presencia disminuyó, sin embargo, desgraciadamente, distintos tipos de racismo persisten veladamente en nuestra sociedad.

Uno de los derechos fundamentales de las personas es la libertad sexual y reproductiva. Así ha sido reconocido tanto a nivel internacional como nacional. La Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, en su artículo 4, dispone: «Toda persona tiene derecho a decidir de manera libre, responsable e informada sobre el número y el espaciamiento de sus hijos».

El Comité contra la Discriminación Racial de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) ha señalado que en México se llevan a cabo cirugías de esterilización forzada. Dicho comité está integrado por 18 expertos independientes que vigilan el cumplimiento de la convención internacional en la materia. La

ONU ha instado al gobierno de México a tomar medidas para erradicar los prejuicios raciales que conducen a la discriminación, un fenómeno social denigrante que debe combatirse. Como ejemplos de lo anterior, se pueden citar casos ocurridos en los estados de Guerrero o Hidalgo. En el primero de ellos, 14 tlapanecos originarios de la comunidad El Camalote, municipio de Ayutla de los Libres, en la Costa Chica de Guerrero, fueron esterilizados con engaños en 2001, por una brigada de la Secretaría de Salud estatal. En el segundo caso, la Comisión de Derechos Humanos del estado de Hidalgo anunció que investigaría las denuncias sobre esterilizaciones forzadas a mujeres indígenas de la Huasteca y la Sierra Oriental¹⁴.

Se puede observar, en algunos casos, que las prácticas de la eugenesia no se limitan a la preocupación por evitar el nacimiento de personas con limitaciones en sus facultades mentales, sino también constituyen políticas de control de la población, y desgraciadamente los grupos menos favorecidos resultan, como siempre, los más afectados.

La Ley General de Salud dispone, en el tercer párrafo del artículo 67: «Quienes practiquen esterilización sin la voluntad del paciente o ejerzan presión para que este la admita, serán sancionados conforme a las disposiciones de esta Ley, independientemente de la responsabilidad penal en que incurran». Por otra parte, se tipifica, en el artículo 149 bis del Código Penal Federal, el delito de genocidio, y se sanciona el hecho de imponer la esterilización masiva para impedir la reproducción de un grupo nacional o de carácter étnico, racial o religioso.

El día 23 de diciembre de 2011, la diputada L. del C. Gallegos Camarena sometió a consideración del pleno de la Cámara de Diputados una iniciativa que adiciona un artículo 466 bis a la Ley General de Salud, y en la cual se castiga con prisión a quienes practiquen la esterilización forzada injustificadamente por algún servidor público federal (médicos, auxiliares, enfermeras, etc.) en ejercicio de sus funciones al prestar sus servicios en el Sector Salud Federal o Paraestatal, Seguro Popular, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), para quedar como sigue: «Artículo 466 bis. Al profesional, técnico o auxiliar de las disciplinas para la salud y, en general, a toda persona relacionada con la práctica médica que sin consentimiento expreso de una persona o, aun con su consentimiento si esta fuere menor o incapaz y sin razón médica o quirúrgica debidamente

comprobada que lo justifique, realice en ella procedimientos con el fin de impedir su reproducción, se le aplicará prisión de 5-8 años¹⁵».

Reflexiones finales

La resolución *Buck v. Bell* emitida por el eminente jurista O.W. Holmes Jr sirvió como precedente y sustento legal para la ejecución de miles de casos de prácticas eugenésicas, tanto en EE.UU. como después en Alemania durante el régimen nazi.

Si bien hoy no está a discusión que la práctica de la esterilización forzosa con fines eugenésicos constituye una grave violación a los derechos fundamentales de las víctimas, es, por otro lado, cierto que las sociedades modernas requieren prevenir la proliferación de ciudadanos disminuidos en sus facultades mentales. Lo anterior implica un problema social para el Estado, pero también una tragedia familiar para quienes tienen que resolver los problemas derivados relativos a formar y a alimentar a una persona con limitaciones mentales.

La reflexión y, en su caso, las acciones correspondientes debieran encaminarse a una posición intermedia, en la cual, respetando los derechos fundamentales de las personas, existiera la posibilidad de limitar la proliferación de nuevos casos por embarazos no deseados o accidentales. Como se ha dicho en este ensayo, existen dos tipos de eugenesia: la positiva y la negativa. La positiva consiste en promover la procreación de sujetos sanos dotados de las mejores cualidades físicas. De ninguna manera esto implica una preferencia por un tipo de raza, color o características biológicas externas, sino se trata de que los seres humanos enfrenten de mejor forma su existencia y sirvan a la sociedad a la que pertenecen, en lugar de que estos constituyan una carga para sus familias, como una sana aspiración de todas las sociedades en común. Por otra parte, la eugenesia negativa se entiende como aquella práctica tendiente a impedir la procreación de sujetos con trastornos y deficiencias graves que les impidan gozar de una vida independiente.

En México, como en casi cualquier parte del mundo, es posible encontrar casos de esterilizaciones forzadas; especialmente tratándose de grupos vulnerables, comunidades indígenas, poblaciones con escasos recursos y bajos niveles educativos. Se continúa con la práctica de salpingoclasias a mujeres, sin otorgarles información de ninguna especie y, muchas veces, utilizando métodos poco claros o confusos para obtener su consentimiento.

Este ensayo se ha enfocado en el análisis de la problemática derivada del derecho humano fundamental del que gozan todas las personas; es decir, el derecho a procrear libremente, consignado en la Declaración Universal de Derechos Humanos y en nuestra propia Constitución, entre otros ordenamientos y su relación con el derecho, en particular la situación legal que guardan los inimputables frente a este derecho, en principio inalienable. Esto es así, en distinción a otras situaciones bien conocidas en el mundo, como es el caso de China, en el cual existen limitaciones con respecto al número de hijos permitidos por familia, y las variantes que pudieran llegarse a dar en razón del género, temas que no se abordan en este análisis. Otros casos que no se mencionan en el presente trabajo, y de los cuales hemos escuchado hablar frecuentemente, son los casos de la eugenesia como sanción a conductas criminales, en particular a sujetos activos en delitos en contra de la libertad sexual y que han desatado una amplia discusión dentro de los diversos sectores de sociedad.

Finalmente, la solución al problema planteado parece encontrar una salida aplicando las medidas preventivas de control natal en personas con diagnósticos bien definidos y científicamente determinados, potencialmente sujetas a transmitir deficiencias mentales en particular (sin menoscabo de incluir otro tipo de enfermedades graves) con una mayor difusión e información, como el aborto eugenésico, ampliamente aceptado por la sociedad, ya que en esos casos las evidencias de los análisis de laboratorio autorizan la interrupción del embarazo hasta un plazo determinado de gestación, el cual puede variar entre una legislación y otra.

Lo ideal que se persigue es que las sociedades puedan resolver el conflicto que se plantea entre los principios éticos y las esterilizaciones forzadas realizadas sin consentimiento de las víctimas. Todo lo anterior nos lleva a considerar la conveniencia de tomar acciones preventivas no agresivas, sobre todo, para que se respeten los derechos humanos fundamentales de todas las personas.

Bibliografía

1. C. Gómez Fröde es doctora en Derecho, directora del Seminario de Derecho Procesal de la Facultad de Derecho de la UNAM. Abogada postulante en derecho procesal familiar.
2. Durante siglos, parte de la sociedad occidental, al referirse a personas con discapacidad mental, se les ofendía con peyorativos como tarados, enajenados, imbéciles, idiotas, débiles mentales, retrasados, etc. Hoy en día, la Organización Mundial de la Salud prefiere calificar estos padecimientos como trastornos mentales o patologías psicológicas. Cfr. www.who.int.

3. Archives.gov/espanol.contitucion.html.
4. <http://Es.sribd.com>.
5. Galton F. *Talento y personalidad hereditarios (Hereditary Talent and Character)* y *El genio hereditario*. «... Me propongo mostrar en este libro que las habilidades naturales del hombre se derivan de la herencia, bajo exactamente las mismas limitaciones en que lo son las características físicas de todo el mundo orgánico. Consecuentemente, como es fácil, a pesar de estas limitaciones, lograr mediante la cuidadosa selección una raza permanente de perros o caballos dotada de especiales facultades para correr o hacer cualquier otra cosa, de la misma forma sería bastante factible producir una raza de hombres altamente dotada mediante matrimonios sensatos durante varias generaciones consecutivas.»
6. <http://www.xtec.es>.
7. «El reciente anuncio de un proyecto de ley en China para "evitar nacimientos de inferior calidad" ha provocado severas críticas en Occidente. La nueva legislación propone impedir que enfermos infecciosos y disminuidos mentales o físicos puedan casarse, si no se curan. Las mujeres embarazadas cuyo feto no sea normal serían obligadas a abortar y, si es preciso, esterilizadas. El motivo alegado es que China no puede permitirse la carga enorme que supone cada año el nacimiento de 300,000-460,000 niños con alguna discapacidad.» Cfr. Aréchega I. Acepresa. www.acepresa.com.
8. www.eugenicsarchive.org/eugenics. Eugenistas como H.H. Davenport, Henry H. Goddard y el conservacionista M. Grant impulsaban diversas soluciones políticas para los problemas de los «no aptos». (H.H. Davenport abogaba por la restricción de la inmigración y la esterilización como métodos principales, Goddard recomendaba la segregación en su libro *La familia Kallikak*, y Grant era partidario de todo lo anterior, incluso la idea del exterminio.) Aunque su metodología y métodos de investigación se consideran actualmente muy defectuosos, en la época se consideró una investigación científica legítima.
9. Cfr. www.somosbacteriasyvirus.com.
10. Pérez Díaz J. La historia de Lynchburg. Grupo de Investigación de Dinámicas demográficas, *The Lynchburg Story*, producido por B. Eadie, Worldview Pictures, en asociación con Discovery Networks y Channel Four, 1993. Apuntes de demografía. worldpress.com.
11. <http://www.filmaffinity.com>.
12. Fragmento de la película *Vencedores o vencidos, Los juicios de Nürnberg*. S. Kramer, 1961.
13. <http://www.ultimoreducto.com/revista/Ot2011/Eugenesia-en-mexico.html>.
14. <http://impreso.milenio.com/node/8042707>.
15. <http://seressinrostro.wordpress.com/2008/01/18/ndigenas-mexico-esterilizados-esperan-justicia-y-sufren-rechazo/>.