

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 148 - N.º 3

Mayo - Junio 2012

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

GACETA

En este número:

**GCDFP-15 y cáncer metastásico
de mama**

**Infarto cerebral
y fibrilación auricular**

**El Servicio Social en medicina
a 75 años de su inicio**

**Los derechos y la dignidad
del ser humano en biología
y medicina**



PUBLICACIONES PERMANYER
www.permanyer.com



Gaceta Médica de México

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

Volumen 148 - N.º 3

| Mayo - Junio 2012

| 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 Médica Foundation, Holanda; Artemisa, Cenids-SSA, México; Periódica, CICH-UNAM, México; Bibliomexsalud, CICH-IMSS-UNAM, México; Journal Citation Reports (JCR), EUA

EDITOR / EDITOR IN CHIEF

Alfredo Ulloa-Aguirre

COEDITOR / ASSOCIATE EDITOR

Fernando Larrea G.

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
José Halabe Cherem
Pablo A. Kuri Morales

Juan Pedro Laclette
Alejandro Mohar Betancourt
José Narro Robles

Alberto Lifshitz
Manuel H. Ruiz de Chávez
Julio Sotelo

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

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

EDITORES DE SECCIÓN / SECTION EDITORS

Salud y Derecho

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

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 2011-2012 / BOARD OF DIRECTORS 2011-2012

PRESIDENTE / PRESIDENT

David Kershenobich Stalnikowitz

VICEPRESIDENTE / VICE-PRESIDENT

Enrique Ruelas Barajas

SECRETARIO GENERAL / GENERAL SECRETARY

Enrique Graue Wiechers

TESORERO / TREASURER

Javier Mancilla Ramírez

SECRETARIO ADJUNTO / ASSISTANT SECRETARY

Francisco P. Navarro Reynoso

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. Alfredo Ulloa-Aguirre, 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.

© 2012 GACETA MÉDICA DE MÉXICO

© 2012 de la presente edición P. Permanyer

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

Gaceta Médica de México is the official journal of the Academia Nacional de Medicina de México, A.C. (National Academy of Medicine of Mexico). The scientific material published in Gaceta is protected by copyright. Gaceta Médica de México does not hold itself responsibility for any statements made by its contributors. Mail should be sent to the Editor, Dr. Alfredo Ulloa-Aguirre, 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.

© 2012 GACETA MÉDICA DE MÉXICO

© 2012 current edition P. Permanyer

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



PUBLICACIONES PERMANYER

www.permanyer.com

Mallorca, 310 - 08037 Barcelona, España

Tel.: +34 93 207 59 20

Fax: +34 93 457 66 42

Contacto en México: mexico@permanyer.com



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 llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.



Impreso en papel totalmente libre de cloro



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



Ref. 904AX123



Gaceta Médica de México

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

Volumen 148 - N.º 3

| Mayo - Junio 2012

| ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Contenido

Artículos Originales

- Comparación inmunohistoquímica entre la GDFP-15 y los receptores para estrógenos y progesterona en el diagnóstico de carcinoma metastásico de la mama** 213
Jaime Villarroel Salinas, Carlos Ortiz Hidalgo y Danny Soria Céspedes
- Influencia de variables predisponentes, facilitadoras y de necesidades sobre la utilización de servicios de salud bucal en adolescentes mexicanos en un medio semirural** 218
América Patricia Pontigo-Loyola, Carlo Eduardo Medina-Solís, María de Lourdes Márquez-Corona, Ana Alicia Vallejos-Sánchez, Mirna Minaya-Sánchez, Mauricio Escoffié-Ramírez y Gerardo Maupomé
- Encuesta sobre la capacidad de respuesta de los hospitales de alta especialidad ante un desastre médico: después de la influenza pandémica en México** 227
Juan Carlos Serna-Ojeda, Jorge Alberto Castañón-González, Alejandro E. Macías, Armando Mansilla-Olivares, Guillermo Domínguez-Cherit y Carlos Polanco-González
- La dieta alta en colesterol altera el proceso reparador del factor de crecimiento de hepatocitos** 236
María Concepción Gutiérrez Ruiz, Mayra Domínguez Pérez, Sandra Rodríguez González, Natalia Nuño Lámbarrí, Cynthia Licona Retama y Luis Enrique Gómez-Quiroz
- Estimación del tiempo de exposición solar para quemadura en población mexicana** 243
Juan Pablo Castanedo Cázares, Bertha Torres Álvarez, Salvador Sobrevilla Ondarza, Adriana Ehnis Pérez y Antonio Gordillo Moscoso

Artículos de Revisión

- Actualidades en prevención secundaria de infarto cerebral por fibrilación auricular** 248
Fernando Barinagarrementeria Aldatz
- Nuevos anticoagulantes: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán** 257
Ángel Gabriel Vargas Ruiz, Alba Nydia Ramírez López y Mónica Elizabeth Medina Viramontes
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los niños** 265
Norberto Sotelo-Cruz

Simposio

- El Servicio Social en Medicina a 75 años de su instalación** 276
Enrique Graue Wiechers
- Condiciones sociales en que los pasantes de la Facultad de Medicina (FM) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) realizan el Servicio Social en áreas rurales** 277
Alicia Hamui-Sutton
- El entorno histórico en el que se dio el Servicio Social** 281
Celia Ramírez López
- El marco jurídico del Servicio Social** 284
Juan José Mazón Ramírez
- Beneficios que ha traído a la nación: población atendida** 292
Enrique Ruelas Barajas
- Perspectivas en el futuro cercano** 294
Enrique Graue Wiechers

Caso Clínico

- Recurrencia tardía del tumor de células de la granulosa: presentación de un caso** 302
Andrea Teresa Ortega Rojo, María Delia Pérez Montiel Gómez, Migdania Martínez Madrigal, Juan Alberto Serrano Olvera y David Cantú de León

Artículo Especial

- Dificultades del proceso de negociación de la Convención para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (y un llamado a su adhesión)** 307
Jessica de Alba Ulloa

Historia y Filosofía de la Medicina

- Charcot y su Legado a la Medicina** 321
José Francisco Camacho Aguilera

Noticias

- 65.ª Asamblea Mundial de la Salud, Reunión de Alto Nivel: Liderazgos y Alianzas contra las Enfermedades No Transmisibles y Foro Mundial contra las Drogas** 327
Salomón Chertorivski Woldenberg



Gaceta Médica de México

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

Volume 148 - No. 3

| May - June 2012

| ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Content

Original Articles

- Immunohistochemical comparison between GCDPF-15 and estrogen and progesterone receptors in the diagnosis of metastatic carcinoma of the breast** 213
Jaime Villarreal Salinas, Carlos Ortiz Hidalgo y Danny Soria Céspedes
- Influence of predisposing, enabling, and health care need variables on the use of dental health services among Mexican adolescents from a semi-rural location** 218
América Patricia Pontigo-Loyola, Carlo Eduardo Medina-Solís, María de Lourdes Márquez-Corona, Ana Alicia Vallejos-Sánchez, Mirna Minaya-Sánchez, Mauricio Escoffé-Ramírez y Gerardo Maupomé
- Survey about responsiveness of third-level hospitals to a medical disaster: after the pandemic influenza in Mexico** 227
Juan Carlos Serna-Ojeda, Jorge Alberto Castañón-González, Alejandro E. Macías, Armando Mansilla-Olivares, Guillermo Domínguez-Cherit y Carlos Polanco-González
- High cholesterol diet modifies the repairing effect of the hepatocyte growth factor** 236
María Concepción Gutiérrez Ruiz, Mayra Domínguez Pérez, Sandra Rodríguez González, Natalia Nuño Lámbarri, Cynthia Licona Retama y Luis Enrique Gómez-Quiroz
- Solar exposure time for sunburn in Mexican population** 243
Juan Pablo Castanedo Cázares, Bertha Torres Álvarez, Salvador Sobrevilla Ondarza, Adriana Ehnis Pérez y Antonio Gordillo Moscoso

Review Articles

- An update on the secondary prevention of cerebral infarction due to atrial fibrillation** 248
Fernando Barinagarrementeria Aldatz
- New anticoagulants: dabigatran, rivaroxaban and apixaban** 257
Ángel Gabriel Vargas Ruiz, Alba Nydia Ramírez López y Mónica Elizabeth Medina Viramontes
- Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children** 265
Norberto Sotelo-Cruz

Symposium

- The Social Service in Medicine after 75 years of its establishment** 276
Enrique Graue Wiechers
- Social conditions in which medical students from the Faculty of Medicine of the National University of Mexico (UNAM) perform their Social Service in rural areas** 277
Alicia Hamui-Sutton
- The historical environment from which Social Service emerged** 281
Celia Ramírez López
- Law framework of the Social Service** 284
Juan José Mazón Ramírez
- Benefits for the nation: population health care** 292
Enrique Ruelas Barajas
- Perspectives for the near future** 294
Enrique Graue Wiechers

Clinical Case

- Late recurrence of the granulosa cell tumor: a case report** 302
Andrea Teresa Ortega Rojo, María Delia Pérez Montiel Gómez, Migdania Martínez Madrigal, Juan Alberto Serrano Olvera y David Cantú de León

Special Article

- Difficulties of the negotiation process of the Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the application of biology and medicine (and a call for its adhesion)** 307
Jessica de Alba Ulloa

History and Philosophy of Medicine

- Charcot and his legacy to medicine** 321
José Francisco Camacho Aguilera

News

- The 65th World Health Organization Assembly and the High-Level Meeting: Leaderships and Alliances against Noncommunicable Diseases and World Forum against Drugs** 327
Salomón Chertorivski Woldenberg

Comparación inmunohistoquímica entre la GCDFP-15 y los receptores para estrógenos y progesterona en el diagnóstico de carcinoma metastásico de la mama

Jaime Villarroel Salinas¹, Carlos Ortiz Hidalgo^{1,2} y Danny Soria Céspedes^{1,3*}

¹Departamento de Patología, Centro Médico ABC, México, D.F.; ^{1,3}Departamento de Patología, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.; ²Departamento de Biología Celular y Tisular, Universidad Panamericana, México, D.F.

Resumen

Antecedentes: en el estudio de tumores de sitio primario no conocido en mujeres, una consideración frecuente es carcinoma mamario, porque puede presentarse como metástasis. **Objetivo:** describir y comparar el patrón inmunohistoquímico de los receptores hormonales (receptor de estrógenos [RE] y receptor de progesterona [RP]) y GCDFP-15 en carcinoma mamario metastásico en ganglio linfático según el grado histológico. **Métodos:** estudio retrospectivo donde se analizan 30 casos de carcinoma mamario con metástasis ganglionar, divididos en tres grupos: grado I (bien diferenciado), grado II (moderadamente diferenciado) y grado III (poco diferenciado). Se utilizaron tres anticuerpos (RE, RP y GCDFP-15) en el ganglio linfático y se comparó su expresión según el grado histológico. **Resultados:** en ganglios linfáticos con metástasis de carcinoma mamario grado I los receptores hormonales fueron positivos en el 100% y GCDFP-15 en el 80%. En grado II, el RE y el RP fueron positivos en el 90 y 40%, respectivamente, y GCDFP-15 en el 80%. En grado III, el RE y RP fueron positivos en el 30 y 50%, respectivamente, y GCDFP-15 en el 60%. **Conclusiones:** la expresión inmunohistoquímica de receptores hormonales y GCDFP-15 en carcinoma mamario metastásico está relacionada con el grado histológico en la mama.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de mama. Receptor de estrógenos. RP. GCDFP-15. Metástasis.

Abstract

Background: in the workup of tumors of unknown primary origin in women, a frequent consideration is breast carcinoma, because it is common and may initially present as metastasis. **Objective:** describe and compare the immunohistochemical profile of hormonal receptors (estrogen receptor and progesterone receptor) and GCDFP-15 in lymph node metastatic breast carcinoma according the histological grade. **Methods:** retrospective study analyzing 30 patients with identified primary breast cancer and lymph node metastasis. The cases were divided in three groups: grade I (well differentiated), grade II (moderately differentiated) and grade III (poorly differentiated). We used three antibodies (estrogen receptor, progesterone receptor and GCDFP-15) in the lymph node and compare the expression according the histological grade. **Results:** in metastatic lymph node from grade I breast carcinomas the hormone receptors were 100% positive and GCDFP-15 was 80% positive. In grade II, estrogen receptor and progesterone receptor were positive in 90 and 40% respectively, and GCDFP-15 was positive in 80%. In grade III, estrogen receptor and progesterone receptor were positive in 30 and 50% respectively, and GCDFP-15 in 60%. **Conclusions:** the immunohistochemical expression of hormonal receptors and GCDFP-15 in metastatic breast carcinoma is related to histological grade in the breast.

KEY WORDS: Breast carcinoma. Estrogen receptor. Progesterone receptor. GCDFP-15. Metastasis.

Correspondencia:

*Danny Soria Céspedes

Sur, 136 #116

Col. Las Américas, Del. Álvaro Obregón, C.P. 01120, México, D.F.

E-mail: drsoriac@abchospital.com

dannysoria@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 02-06-2012

Fecha de aceptación: 03-06-2012

Introducción

Actualmente, en mujeres mayores de 25 años en México, el carcinoma de mama es la primera causa de muerte por enfermedad neoplásica maligna¹⁻⁴. La tasa específica de mortalidad para 2009 en mujeres de 40-49 años fue de 14.9/100,000; entre las edades de 50-59 años fue de 29.1/100,000; entre los 60-69 años fue de 37.0/100,000, y en mujeres de 70 años o más fue de 53.1/100,000¹⁻⁴.

Uno de los grandes problemas es que solo el 5-10% de los casos de carcinoma de mama se detectan en fases iniciales de la enfermedad, es decir, con tumor limitado a la glándula mamaria³.

Por este motivo, el estudio anatomopatológico de la glándula mamaria no se limita al sitio primario, sino que es importante considerar que un grupo de mujeres debuta con enfermedad metastásica, que cuando no existe el antecedente o sospecha clínica de lesión maligna en glándula mamaria se considera como «carcinoma metastásico de sitio primario no conocido»⁵⁻⁷.

El estudio de este grupo de tumores es un desafío clínico e histopatológico, ya que son neoplasias agresivas, poco diferenciadas y la identificación del sitio primario es fundamental para el tratamiento. En este aspecto, la inmunohistoquímica es útil para precisar la estirpe histológica y puede sugerir el probable sitio primario⁷⁻¹⁰.

Tanto los receptores hormonales (RE y RP) como la GCDFP-15 son moléculas que, por su elevada sensibilidad y especificidad en cáncer de mama, son utilizadas para su diagnóstico. Por este motivo, el presente estudio analiza la expresión inmunohistoquímica de estos anticuerpos en casos de carcinoma de mama metastásico en ganglios linfáticos de acuerdo con el grado histológico en el sitio primario.

Material y métodos

Es un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico de 30 casos de carcinoma ductal invasor de mama con metástasis en ganglios linfáticos axilares que se obtuvieron de los archivos del Departamento de Patología Quirúrgica del Centro Médico ABC.

Fueron excluidos todos los casos con diagnóstico de carcinoma lobulillar invasor, carcinoma ductal/lobulillar *in situ*, carcinoma invasor sin disección axilar ganglionar y aquellos carcinomas sin metástasis ganglionar.

Los 30 casos fueron divididos en tres grupos de acuerdo con el grado histológico, evaluado por el sistema de Bloom-Richardson modificado (Nottingham).

Grupo A: diez casos de carcinoma ductal invasor bien diferenciado (grado I).

Grupo B: diez casos de carcinoma ductal invasor moderadamente diferenciado (grado II).

Grupo C: diez casos de carcinoma ductal invasor poco diferenciado (grado III).

De cada uno de los casos se seleccionó un bloque de parafina representativo de un ganglio linfático con metástasis. De estos se efectuaron cortes a 4 μ para estudio de inmunohistoquímica, y mediante el método estándar de avidina - biotina - peroxidasa se realizó la inmunomarcación. Se utilizaron los siguientes anticuerpos: GCDFP-15 (Cell Marque, clona 23 A3, 1:40), RE (DAKO, clona 1D5, 1:40) y receptores de progesterona (Bio SB Inc, clona SP2, 1:50), con controles positivos que correspondieron a carcinoma mamario positivo a receptores hormonales, y en el caso de la GCDFP-15 el control positivo fue glándula mamaria con metaplasia apocrina. Los controles negativos utilizados correspondieron a tejidos negativos a los receptores hormonales y a la GCDFP-15.

La proteína GCDFP-15 fue considerada positiva cuando mostró inmunotinción granular citoplasmática, valorada de acuerdo con la intensidad (escala 0, +, ++ y ++++) y porcentaje de células positivas (escala: 0-25, 26-50, 51-75 y 76-100%).

Los receptores hormonales (RE y RP) fueron considerados como positivos cuando las células neoplásicas presentaron positividad nuclear y se evaluó la intensidad y el porcentaje de acuerdo con el sistema rápido de Allred, que evalúa la intensidad y el porcentaje de células neoplásicas positivas, e incluso algunos oncólogos, de acuerdo con el resultado obtenido, los catalogan como tumores ricos o pobres en estrógenos/progesterona^{4,23}.

Se obtuvieron los resultados de acuerdo con porcentajes y frecuencias que fueron analizados de acuerdo con el grado histológico y la positividad de los anticuerpos estudiados.

Resultados

Se estudiaron 30 casos con diagnóstico histopatológico de carcinoma ductal invasor de mama con metástasis en ganglios linfáticos axilares. La edad media de presentación fue de 58.22 años (35-82 años).

Se realizó la evaluación de la positividad de la expresión de los receptores hormonales (RE y RP) y de la GCDFP-15 de acuerdo con el porcentaje y la intensidad (Fig. 1).

Según el grado histológico, las metástasis ganglionares de los carcinomas grado I (bien diferenciados)

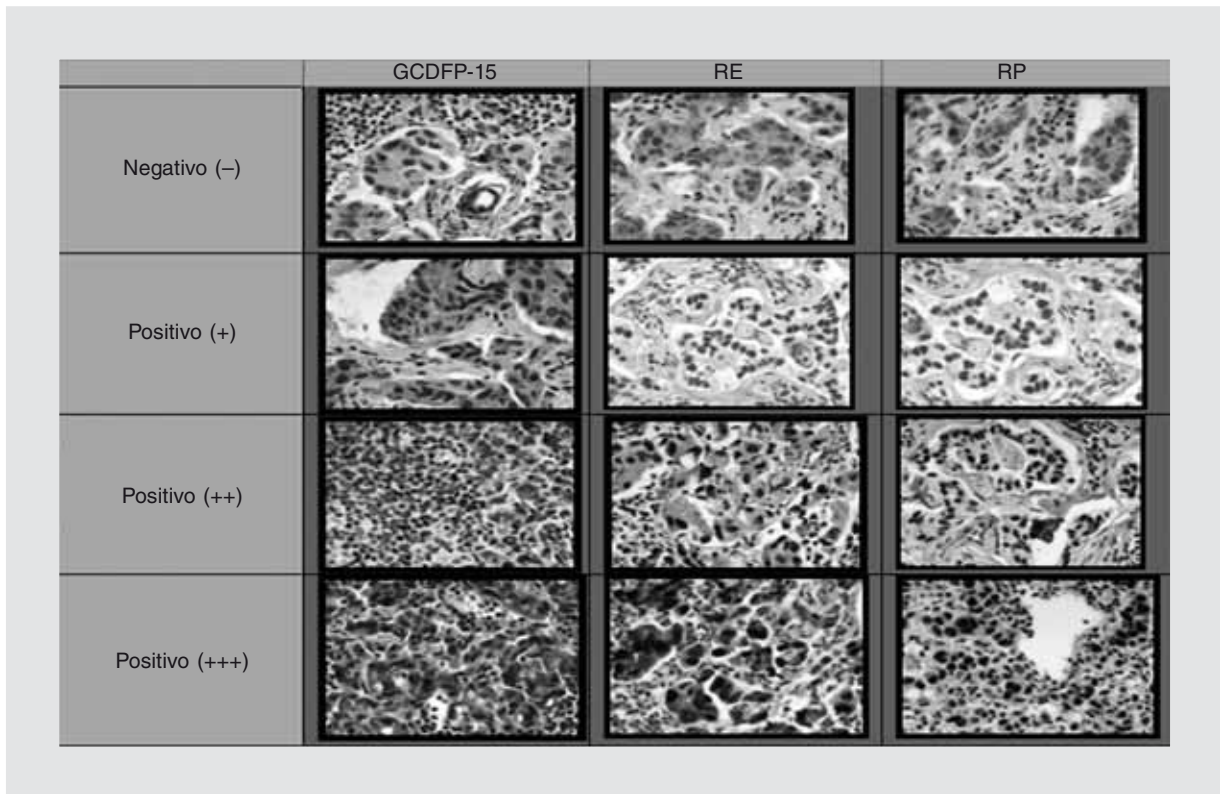


Figura 1. Positividad de marcadores de inmunohistoquímica (receptores de estrógenos, receptores de progesterona y GCDFP-15) en carcinoma mamario metastásico de acuerdo con la intensidad de expresión.

presentaron positividad a los receptores de estrógenos en el 100%. Los receptores de progesterona fueron positivos igualmente en el 100, el 80% con una intensidad y porcentaje alto. La GCDFP-15 fue positiva en el 80%, el 50% con positividad intensa (+++) y el 30% débil (+). En el 50% de los casos fueron más del 75% de las células neoplásicas positivas a este marcador.

Las metástasis ganglionares de los carcinomas grado II (moderadamente diferenciado) fueron positivas a los receptores de estrógenos en el 90%, todos con una positividad intensa. El 40% fueron positivos a los receptores de progesterona con una positividad intensa y el restante 60% negativos. La GCDFP-15 fue positiva en el 80%, con una positividad intensa (+++) en el 10%, y en el 20% fueron negativos.

Las metástasis ganglionares de los carcinomas grado III (poco diferenciado) fueron positivas a los receptores de estrógenos en el 30%, con una positividad intensa, y el restante 70% fueron negativos. Los receptores de progesterona fueron positivos en el 50% de los casos, 20% con positividad intensa, y el restante 50% negativos. La GCDFP-15 fue positiva en el 60%, con intensidad débil (+) en el 40%, moderada (++) en el 10%, intensa (+++) en el 10%, y el restante 40% resultó negativo (Fig. 2).

Desde un punto de vista general, los resultados muestran una disminución de la expresión de los marcadores estudiados a medida que el tumor tiene mayor grado histológico en el sitio primario (Fig. 3).

Discusión

El carcinoma de mama es actualmente la primera causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres en México^{1,3,4}.

Muchos casos son detectados clínicamente o por estudios de imagen, sin embargo hay ocasiones en que la lesión se manifiesta como metástasis ganglionar frecuentemente axilar. Este grupo representa el 0.3-1% de los carcinomas de mama, sin embargo, en toda mujer con tumor de sitio primario no conocido, una de las primeras posibilidades del origen es la glándula mamaria¹¹. Incluso posterior al tratamiento con mastectomía o cirugía conservadora, el 10-35% de las mujeres presenta recurrencia local o metástasis^{7,12}. Por este motivo, se han desarrollado distintos marcadores de inmunohistoquímica útiles para la determinación del probable origen mamario de las células neoplásicas; los más estudiados son los receptores hormonales (RE, RP,

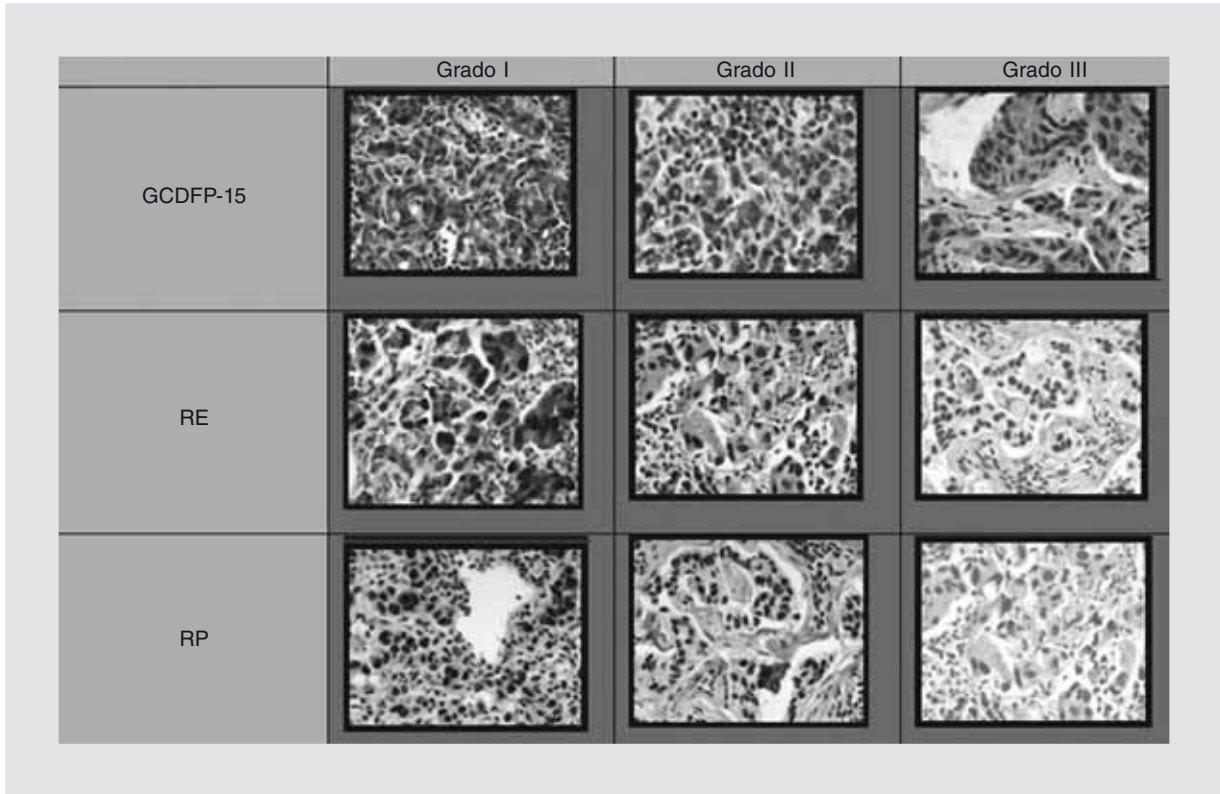


Figura 2. Expresión inmunohistoquímica en carcinoma mamario metastásico según el grado histológico en el sitio primario. Se observa disminución de la intensidad de la inmunotinción a medida que el grado histológico es mayor.

receptores de andrógenos), la mamoglobina y la proteína GCDFP-15^{5-7,10,13-17}.

Los receptores hormonales (receptores de estrógenos y RP) tienen una tasa de expresión entre el 60-75% en el carcinoma de mama, sin embargo también son

positivos en órganos dependientes de hormonas como en el endometrio y ovario, y raramente en otras neoplasias como de pulmón y tiroides^{9,10}.

La GCDFP-15 es una glucoproteína de 15 kD presente en varios fluidos orgánicos (saliva, leche, líquido

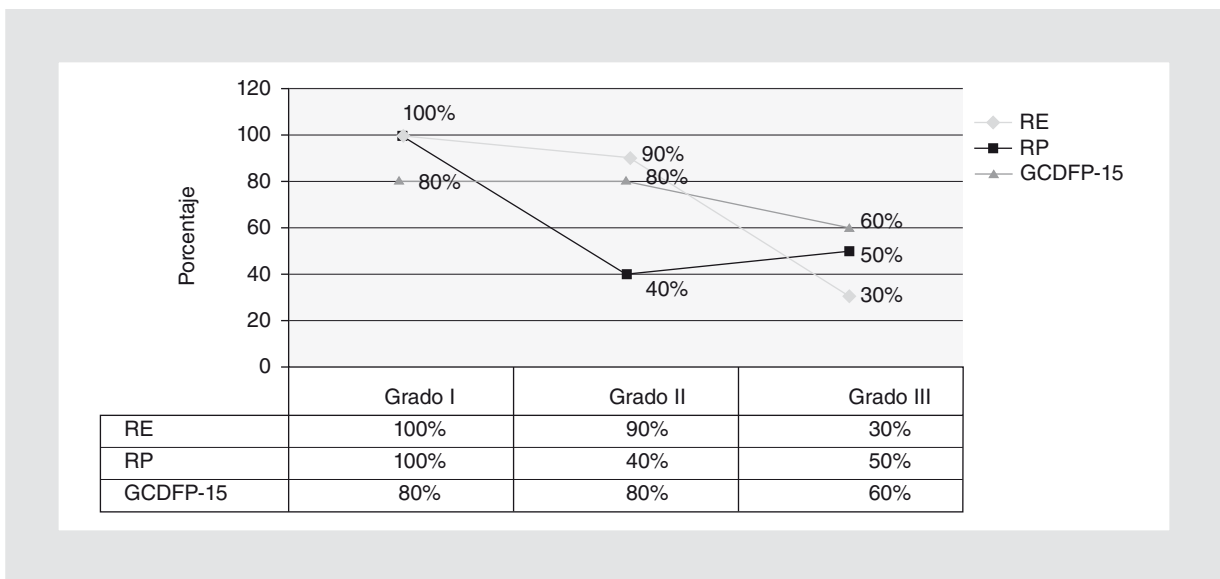


Figura 3. Comportamiento de los marcadores de inmunohistoquímica en carcinoma mamario metastásico de acuerdo con el grado histológico.

seminal), es considerada como un marcador de diferenciación apocrina, y fue descrita originalmente por Pearlman, et al.¹⁸. Es un marcador con alta especificidad, incluso de más del 90%, y sensibilidad moderada, entre el 60-70% en el carcinoma de mama^{7,9,10,13,18-21}.

Es bien sabido que las células neoplásicas, cuando tienen menor grado de diferenciación, pierden la expresión de distintas moléculas y adquieren otras, sin embargo no encontramos estudios que evalúen la influencia del grado histológico en el sitio primario en relación con la expresión inmunohistoquímica de los marcadores estudiados en el sitio de metástasis. Un estudio realizado por Mazoujian, et al.²² en 563 carcinomas de mama primarios demostró que la positividad a la GCDFP-15 era independiente del grado nuclear, el índice mitótico, el tamaño del tumor y los receptores de estrógenos. En la muestra que estudiamos vimos que hay mayor expresión de este anticuerpo en los carcinomas bien diferenciados y la inmunotinción disminuye en los carcinomas poco diferenciados.

Se observó que el grado histológico sí tiene influencia en relación con la intensidad y porcentaje de expresión de los anticuerpos estudiados; es así que, en los carcinomas ductales bien diferenciados, los receptores hormonales fueron positivos en el 100% y la GCDFP-15 mostró positividad del 80%, con intensidad elevada, sin embargo la forma de expresión no fue difusa ni homogénea.

En los carcinomas moderadamente diferenciados los receptores hormonales tuvieron menor positividad, los receptores de estrógenos conservaron la intensidad y el porcentaje, pero los receptores de progesterona mostraron disminución de la positividad. La GCDFP-15 mantuvo el porcentaje de positividad en comparación con el grupo del carcinoma bien diferenciado, sin embargo la intensidad y la extensión fue menor.

En los carcinomas poco diferenciados hubo un descenso en la positividad a los receptores de estrógenos, y los receptores de progesterona mantuvieron un rango similar al del grupo de carcinoma moderadamente diferenciado, sin embargo con menor intensidad. La GCDFP-15 disminuyó tanto su positividad, intensidad y porcentaje.

Si se comparan los tres grupos de estudio, se logra evidenciar la variabilidad de la expresión inmunohistoquímica de acuerdo con el grado de diferenciación celular, ya que a mayor grado histológico, tuvieron menor expresión de todos los anticuerpos estudiados.

En conclusión, en el presente estudio se demuestra de forma objetiva la variación de la expresión inmunohistoquímica de los receptores hormonales y de la

proteína GCDFP-15 en las células neoplásicas malignas metastásicas de acuerdo con el grado histológico en el sitio primario, con disminución de la positividad, intensidad y porcentaje de la inmunotinción en los casos poco diferenciados.

Bibliografía

1. www.inegi.gob.mx.
2. Piña Oviedo S, Ortiz Hidalgo C. Biomarcadores como factores pronósticos y predictivos en carcinoma de glándula mamaria. Criterios de interpretación por inmunohistoquímica. *Patología Revista Latinoamericana*. 2006;44:45-59.
3. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Pública de México*. 2009;51(Suppl):335-44.
4. Cárdenas Sánchez J, Erazo Valle A, Maafs Molina E, Poitevin Chacón A. Consenso nacional sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Colima, México: Elsevier; 2011.
5. Rollins-Raval M, Chivukula M, Tseng GC, Jukic D, Dabbs DJ. An immunohistochemical panel to differentiate metastatic breast carcinoma to skin from primary sweat gland carcinoma with a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:975-83.
6. López-Bonet E, Pérez-Martínez MC, Martín-Castillo B, et al. Diagnostic utility of mammaglobin and GCDFP-15 in the identification of primary neuroendocrine carcinomas of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126:241-5.
7. Chia AY, Thike AA, Cheok PY, Tan PH. Utility of mammaglobin and gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15) in confirming a breast origin for recurrent tumors. *The Breast*. 2010;19:355-9.
8. Selim A, El-Ayat G, Wells C. Immunohistochemical localization of gross cystic disease fluid protein-15, -24 and -44 in ductal carcinoma in situ of the breast: relationship to the degree of differentiation. *Histopathology*. 2001;39:198-292.
9. Yeh T, Mies C. Application of immunohistochemistry to breast lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:349-58.
10. Bahrami A, Truong L, Ro J. Undifferentiated tumor true identity by immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:326-48.
11. Lee CK, Schwartz JR, Iglesias GR, Vélez FR, Gómez SL. Cáncer de mama oculto: dos casos clínicos analizados según el concepto actual. *Rev Med Chil*. 2006;134:1166-70.
12. Yang M, Nonaka D. A study of immunohistochemical differential expression in pulmonary and mammary carcinomas. *Modern Pathology*. 2010;23:654-61.
13. Yan Z, Gidley J, Horton D, Roberson J, Eltoum IE, Chhieng DC. Diagnostic utility of mammaglobin and GCDFP-15 in the identification of metastatic breast carcinoma in fluid specimens. *Diagn Cytopathol*. 2009;37:475-8.
14. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ. Mammaglobin vs. GCDFP-15: an immunohistologic validation survey for sensitivity and specificity. *Am J Clin Pathol*. 2007;127:103-13.
15. Koike K, Kitahara K, Higaki M, Urata M, Yamazaki F, Noshiro H. Clinicopathological features of gastric metastasis from breast cancer in three cases. *Breast Cancer*. 2011 [Epub ahead of print]
16. Lewis GH, Subhawong AP, Nassar H, et al. Relationship between molecular subtype of invasive breast carcinoma and expression of gross cystic disease fluid protein 15 and mammaglobin. *Am J Clin Pathol*. 2011;135:587-91.
17. Fritzsche FR, Thomas A, Winzer KJ, et al. Co-expression and prognostic value of gross cystic disease fluid protein 15 and mammaglobin in primary breast cancer. *Histol Histopathol*. 2007;22:1221-30.
18. Pearlman WH, Giueriguian JD, Sawyer ME. A specific progesterone-binding component of human breast cyst fluid. *J Biol Chem*. 1973;248:5736-41.
19. Honma N, Takubo K, Akiyama F, et al. Expression of GCDFP-15 and AR in larger or node-positive apocrine carcinomas of the breast. *Histopathology*. 2005;47:195-201.
20. Satoh F, Umemura S, Osamura RY. Immunohistochemical analysis of GCDFP-15 and GCDFP-24 in mammary and non-mammary tissue. *Breast Cancer*. 2000;7:49-55.
21. Wick MR, Lillemoe TJ, Copland GT, Swanson PE, Manivel JC, Kiang DT. Gross cystic disease fluid protein-15 as a marker for breast cancer: immunohistochemical analysis of 690 human neoplasms and comparison with alpha-lactalbumin. *Hum Pathol*. 1989;20:281-7.
22. Mazoujian G, Bodian C, Haagensen DE, Haagensen CD. Expression of GCDFP-15 in breast carcinomas. Relationship to pathological and clinical factors. *Cancer*. 1989;63:2156-61.
23. Gown AM. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Mod Pathol*. 2008;21(Suppl):8-15.

Influencia de variables predisponentes, facilitadoras y de necesidades sobre la utilización de servicios de salud bucal en adolescentes mexicanos en un medio semirural

América Patricia Pontigo-Loyola¹, Carlo Eduardo Medina-Solís^{1*}, María de Lourdes Márquez-Corona¹, Ana Alicia Vallejos-Sánchez², Mirna Minaya-Sánchez², Mauricio Escoffié-Ramírez³ y Gerardo Maupomé^{4,5}

¹Área Académica de Odontología, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca, Hgo.;

²Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Campeche, Campeche, Camp.; ³Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yuc.; ⁴Indiana University/Purdue University at Indianapolis School of Dentistry, Indianapolis, Indiana, EE.UU.;

⁵The Regenstrief Institute, Inc., Indianapolis, Indiana, EE.UU.

Resumen

Objetivo: el propósito de este estudio fue identificar las variables predisponentes, facilitadoras y de necesidades de salud que influyen sobre las visitas al dentista que realizan adolescentes mexicanos. **Material y métodos:** se trata de un estudio de diseño transversal analítico en el que se incluyeron 1,538 adolescentes mexicanos de 12 y 15 años de edad. La variable dependiente fue la utilización de servicios de salud bucal (USSB) en el año previo al estudio. Los datos fueron recogidos a través de un cuestionario e incluyeron variables sociodemográficas, socioeconómicas y conductuales. El estudio también incluyó un examen clínico bucal. El análisis incluyó estadística no paramétrica y se generó un modelo de regresión logística. **Resultados:** de los 1,538 adolescentes, 688 tenían 12 años de edad y 850, 15 años. Las niñas representaron el 49.9%. La prevalencia de la USSB fue de 15%. En el modelo final se asociaron a la USSB ($p < 0.05$) haber cambiado de residencia donde se nació (razón de momios [RM] = 1.24), comprar agua purificada para consumo en lugar de usar agua intradomiciliaria (RM = 1.52), mejor escolaridad de la madre (RM = 1.39) y del padre (RM = 1.87), así como el número de dientes sanos (RM = 0.96) y tener al menos un diente con caries (RM = 1.10). **Conclusiones:** el porcentaje de sujetos con USSB en el último año fue bajo comparado con otros estudios. Nuestra cuantificación de las variables indicadoras muestra que algunas se encuentran asociadas a la USSB (predominantemente las de posición socioeconómica [PSE]), lo que indica la existencia de desigualdades en salud bucal y la necesidad de establecer estrategias para reducir las brechas observadas.

PALABRAS CLAVE: Salud bucal. Adolescentes. Servicios de salud. Utilización de servicios. México.

Abstract

Objective: The purpose of this study was to quantify the influence of some of the predisposing, enabling, and healthcare need variables on dental health services utilization (DHSU) among Mexican adolescents. **Material and methods:** This is a cross-sectional analytical study including 1,538 Mexican teenagers 12 and 15 years of age. The dependent variable was DHSU in the previous 12 months. Data were collected through a questionnaire and included demographic, socioeconomic, and behavioral factors. The study included an oral examination. The analysis included nonparametric statistics and a logistic regression model. **Results:** Of the 1,538 adolescents, 688 were 12 years old and 850 were 15 years old. Girls accounted for 49.9%. The prevalence of DHSU was 15%. In the final model we found that having moved at least once from the community in which the child was born was associated with DHSU (OR: 1.24; 95% CI: 1.10-1.40; $p > 0.05$), just as it was observed for purchasing purified water for home consumption instead of relying on piped water supplies (OR: 1.52; 95% CI: 1.03-2.25), higher educational attainment of the mother (OR: 1.39; 95% CI: 1.02-1.91) and of the father

Correspondencia:

*Carlo Eduardo Medina Solís
Privada de Altillo, s/n, entre Av. Central y Pedro Moreno
Col. San José, C.P. 24040, Campeche, Camp.
E-mail: cemedinas@yahoo.com

Fecha de recepción en versión modificada: 06-12-2011

Fecha de aceptación: 09-12-2011

(OR: 1.87; 95% CI: 1.09-3.19). Having more sound teeth (OR: 0.96; 95% CI: 0.94-0.98), and having at least one tooth with caries (OR: 1.10; 95% CI: 1.01-1.18) were also associated with DHSU ($p > 0.05$). **Conclusion:** The percentage of subjects with DHSU in the prior 12 months was low compared with other studies. Our identification of the variables associated with DHSU (often surrogates of socioeconomic position) indicated the existence of oral health inequalities and the need to develop strategies to reduce the gaps identified.

KEY WORDS: Oral health. Adolescents. Health services. Services utilization. Mexico.

Introducción

La caries dental es el principal problema de salud pública bucal en México y en el mundo¹⁻⁶. Se presenta con mayor frecuencia entre las personas de PSE baja, las cuales, además, tienen menor probabilidad de recibir atención dental y son más propensas a tener necesidades dentales no cubiertas, en comparación con sus contrapartes de mejor PSE⁷⁻¹⁰.

La meta de cualquier sistema de atención médica o dental es proveer el tipo de servicios que la población necesita. Pese a ello, en diferentes países se restringe el financiamiento o el acceso de los pacientes a los servicios dentales, ya sea excluyendo la mayoría de los tratamientos de la cobertura pública u obligándolos al pago directo de este tipo de servicio¹¹. Debido a que la carga de las enfermedades bucales en términos de mortalidad es casi nula, la salud odontológica en México es una de las dimensiones menos desarrolladas, estudiadas y conocidas dentro del sistema de salud, lo que contribuye a incrementar las desigualdades en salud bucal de la población^{12,13}.

La utilización de servicios de salud resulta de la interacción de determinantes biológicos con factores socioculturales familiares y comunitarios, así como de características del propio sistema de salud¹⁴. Existen diversos modelos teóricos que demuestran cómo distintos factores afectan al uso y acceso a los servicios de salud bucal, siendo el más utilizado el propuesto por Andersen¹⁵. Su ventaja metodológica y didáctica es que divide las variables en tres grandes grupos: las variables predisponentes, que son características que condicionan una mayor probabilidad de utilizar los servicios; las variables facilitadoras o capacitantes, que pueden impedir o facilitar el uso de los servicios; y las variables de necesidad, entendidas como un cambio en el estado de salud^{14,15}.

Es ampliamente aceptado que las visitas al dentista son importantes para prevenir la aparición y progresión de la caries dental. En este sentido, la *American Academy of Pediatrics* y la *American Academy of Pediatric*

Dentists actualmente recomiendan que la edad de inicio para las revisiones de salud bucal sea al primer año de vida, con exámenes periódicos subsecuentes al menos dos veces al año^{16,17}. Teóricamente, con esta periodicidad se optimizan los beneficios, que incluyen el suministro de las evaluaciones de riesgo de caries, consejos preventivos, instrucciones de higiene bucal, consejos dietéticos y educación en salud. Estas visitas también permiten a los dentistas proveer a los niños de alto riesgo de caries de una adecuada atención odontológica preventiva secundaria: colocación de selladores de fosetas y fisuras y aplicaciones tópicas de flúor. En el ámbito latinoamericano, principalmente en Brasil y México, es donde se han realizado la mayoría de los estudios que evalúan la USSB (casi exclusivamente en escolares). Existen pocos resultados publicados sobre estudios en adolescentes. En los últimos años se ha estimado que las prevalencias de la USSB para niños y adolescentes en México oscilan entre el 31 y el 65%^{8,13,18,19}, mientras que la cobertura para este servicio de salud es de apenas el 48%¹¹.

De acuerdo con algunos estudios realizados en niños y adolescentes, quienes utilizan más servicios de salud bucal son las mujeres^{8,18,20}, los de mayor edad^{13,18-20}, aquellos cuyo tamaño de familia es menor¹³, los que nacen en los primeros lugares de la secuencia de hijos¹⁸, los que indicaron cepillarse los dientes con más frecuencia^{8,13,19,21} o quienes de entrada tenían cepillo dental²², los que declararon tener acceso a alguna fuente de servicios de salud^{19,22,23} y/o vivían en comunidades en las que existían servicios dentales²¹, quienes asistían a la escuela¹⁰ y quienes consumían menos refrescos embotellados²¹, así como aquellos niños cuyos padres tenían ciertas actitudes consideradas como positivas hacia la salud general y bucal^{8,19,24}, usaban más los servicios de salud bucal²⁵ y/o vivían en comunidades dotadas de características más positivas²². Otras variables que han sido relacionadas con mayor USSB en relación con la PSE han sido basadas en la mayor escolaridad de los padres^{8,13,26,27}, una ocupación más importante de los padres²¹, ser propietario de la casa donde se vive¹⁰, tener mayor ingreso mensual del hogar²¹ o un

mejor nivel socioeconómico (estimado a través de un conjunto de variables)^{26,24}, e incluso la mejor nutrición²². No sorprendentemente, la USSB está asociada positivamente a indicadores de necesidades de salud bucal (ya sean medidas por examinadores o reportadas por los sujetos), tales como caries^{8,13,18,19,27}, defectos estructurales del esmalte^{13,18,19}, la autopercepción de la salud bucal o de problemas de salud bucal^{10,21,26,27} y hasta algunas barreras atribuidas a los servicios del sistema de salud como los costos, la distancia y la organización de los mismos²⁵.

Debido a circunstancias específicas del adolescente (en parte por no pertenecer a las edades más jóvenes de los niños, usualmente uno de los grupos incluidos en la vigilancia epidemiológica), la Organización Mundial de la Salud²⁸ recomendó evaluar periódicamente la salud de los escolares documentando factores de riesgo conductuales y factores de protección en varios grupos etarios. Esta medida ha sido instaurada en varios países mediante cuestionarios autoadministrados. Para complementar la información disponible acerca de México, el propósito de este estudio fue cuantificar el papel de ciertas variables predisponentes, facilitadoras/capacitantes y de necesidades de salud que influyen sobre la USSB en adolescentes mexicanos de 12 y 15 años de edad en un medio semirural.

Material y métodos

La realización de este estudio cumplió con las especificaciones de protección de los participantes en estudios y se adhirió a las reglamentaciones éticas en vigor en la Universidad Nacional Autónoma de México y en la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Tula de Allende es uno de los 84 municipios del Estado de Hidalgo, en México. Este municipio cuenta con seis localidades principales: Tula (cabecera municipal), El Llano, San Marcos, Santa Ana Ahuehupan, San Miguel Vindhó y Bomintzha. Pertenecen a la región geográfica conocida como el Valle del Mezquital. En la actualidad cuenta con industrias como una refinería petroquímica de Petróleos Mexicanos (PEMEX), una planta termoeléctrica de la Comisión Federal de Electricidad y diversas industrias cementeras, cerillera y comerciales. Este perfil se ha desarrollado simultáneamente con una degradación ecológica, hasta el punto de que ha sido considerada una de las regiones más contaminadas del mundo –en parte por la descarga de aguas residuales de la zona metropolitana de la Ciudad de México en su río principal²⁹.

Diseño, población y muestra del estudio

Este estudio transversal incluyó inicialmente a 1,768 escolares de 12 y 15 años de edad inscritos en alguna de las 32 escuelas primarias y secundarias registradas en las comunidades de Tula Centro, San Marcos y El Llano. La metodología ha sido publicada previamente en los análisis que corresponden a caries, fluorosis y pérdida de dientes³⁰⁻³³. De las escuelas primarias se seleccionaron a los alumnos que tuvieran 12 años y de las secundarias, a los de 12 y 15 años. Siete escuelas no autorizaron el permiso para realizar la inspección bucal de los escolares, quedando excluidos 139 escolares (7.9%). Así, fueron llamados a recibir un examen bucal 1,629 escolares inscritos en las 25 escuelas que finalmente participaron en este estudio. Se excluyeron 91 escolares: 43 por utilizar aparatología ortodóncica fija, dos por presentar coronas totales anteriores, 40 por haberse dado de baja en la escuela y seis por negarse a ser revisados. La tasa de no respuesta para el examen bucal clínico fue del 5.6%. Un sujeto no presentó información sobre la USSB. De esta forma, la muestra final quedó constituida por 1,537 adolescentes.

Recolección de datos y conformación de variables

La variable dependiente para este análisis fue la USSB, definida operacionalmente como tener alguna visita al dentista por cualquier motivo en los 12 meses previos al estudio. Mediante dos cuestionarios (dirigidos uno a los adolescentes y otro a las madres/tutores de los sujetos de estudio) se recolectaron una serie de variables sociodemográficas, socioeconómicas y sobre conductas de salud bucal, tales como sexo, edad del sujeto, residencia actual, residencia de nacimiento, edad de la madre, escolaridad y ocupación de los padres, acceso a seguro de salud público o privado, acceso a agua potable para beber o preparar alimentos (si la compraban o se obtenía de la red pública). También se obtuvo información sobre si la escuela contaba con algún programa de salud bucal (usualmente administración de colutorios de fluoruro o, más comúnmente, instrucción sobre higiene bucodental).

Con la ocupación de ambos padres se construyó una variable de PSE. Estas variables fueron combinadas empleando la metodología *polychoric* del Análisis de Componentes Principales³⁴, en el que se explicó con el primer componente el 59.8%. Con este componente se generaron terciles de la población; el tercil

más alto implicaba mejor PSE. Los datos *missing* para esta variable fueron imputados de acuerdo a la metodología de análisis de valores perdidos conocida como «imputación por regresión»³⁵.

Otro indicador de PSE que incluimos fue si en el hogar donde vivía el adolescente se compraba agua purificada para beber y preparar alimentos. Este indicador lo elegimos porque en varias partes del país, incluido el Valle del Mezquital (donde se ubican las comunidades estudiadas), la calidad del agua es deficiente. Debido a que este valle se abastece de un acuífero donde existen filtraciones de agua residual sin tratamiento (drenaje de la Ciudad de México), existe un alto riesgo cuando se consume agua: ya que en algunos estudios se ha demostrado que varios parámetros no cumplen con la NOM-127 SSA1-1994^{36,37}, se tiene la necesidad de comprar agua purificada para beber y preparar alimentos. Sin embargo, no todos los hogares pueden pagar por el agua y tienen que consumir el agua de la red pública; de esta forma, se decidió utilizar esta variable como un indicador *proxy* de PSE.

En el examen clínico se incluyó la detección de fluorosis dental utilizando el índice de Dean, así como la detección del número de dientes sin experiencia de caries dental y el número de dientes con caries. Estas variables se utilizaron como un indicador *proxy* de las necesidades de salud bucal, entendiéndose que a mayor número de dientes sanos, menores necesidades de salud bucal. Los exámenes bucales fueron realizados por dos examinadores capacitados y estandarizados en los criterios epidemiológicos utilizados ($\kappa > 0.85$). Se realizó una prueba piloto con la finalidad de estandarizar los criterios, así como para verificar la duración de los procedimientos llevados a cabo en la examinación de los escolares. El examen bucodental se realizó utilizando luz de día, sonda y espejo bucal del número cinco. Los escolares fueron examinados dentro de las instalaciones de cada institución educativa, evitando en lo posible interferir con sus actividades educativas.

Análisis estadístico

El análisis univariado consistió en la determinación de frecuencias simples absolutas y la distribución de las mismas, de acuerdo con la escala de medición de las variables. La variable USSB se dicotomizó como (0) ninguna visita en los 12 meses previos y (1) al menos una visita al dentista en los 12 meses previos. Para el análisis bivariado y para modelar la variable dependiente (USSB) se empleó el modelo de regresión logística binaria. En el modelo final se incluyeron las variables

que tuvieron en el análisis bivariado una significancia estadística $p < 0.25$. Se realizó la prueba de factor de inflación de la varianza (VIF) con el fin de analizar y, en su caso, evitar la multicolinealidad entre las variables independientes. Para evaluar el ajuste global del modelo se empleó el estadístico de bondad de ajuste de Hosmer³⁸ y Lemeshow. Tanto en el análisis bivariado como en el multivariado los intervalos de confianza fueron calculados con errores estándar robustos; esto por el hecho de que los datos observados fueron de adolescentes de comunidades (*cluster*), por lo que las observaciones dentro del *cluster* están correlacionadas (han estado expuestos al mismo ambiente, comida, bebidas, riesgos, etc.), mientras que las observaciones entre los *cluster* pueden no estar correlacionadas. Todos los análisis se realizaron en STATA 9.0^{®40}.

Resultados

Este estudio contó con la participación de 1,538 adolescentes, de los cuales 688 tenían 12 años y 850, 15. Las niñas representaron el 49.9% y los niños, el 50.1%. El promedio de dientes sanos fue de 25.31 ± 3.42 . El mayor porcentaje (71.2%) de adolescentes siempre había vivido en la misma comunidad donde nacieron. Aproximadamente el 50% de los padres y de las madres tenía estudios mayores a primaria completa. En cuanto a tener seguros de salud públicos o privados, el 34.2% no tenía acceso a ningún tipo de seguridad social pública o privada. Dos terceras partes de los hogares (65.3%) compraba agua purificada para su consumo personal. La prevalencia de la USSB fue del 15.0%. En la tabla 1 se muestran otros resultados descriptivos.

La tabla 2 muestra los resultados de la prevalencia de la USSB para cada categoría de las variables incluidas en el estudio: se presentan los cálculos de las RM con sus intervalos de confianza con regresión logística. En el análisis bivariado identificamos ocho variables con valor de $p < 0.30$ y fueron tomadas en cuenta para la construcción del modelo final. Por cada diente sano la posibilidad de la USSB disminuía por un factor de 0.95 (0.92-0.99). Los que presentaron fluorosis moderada y grave utilizaron menos servicios de salud bucal (RM = 0.67; $p = 0.061$). Los adolescentes con seguridad social privada utilizaron un 39% ($p = 0.050$) más de servicios dentales que los adolescentes sin seguridad social. En las familias donde se compraba el agua purificada para beber y preparar alimentos la prevalencia de la USSB fue mayor que en los otros hogares ($p < 0.001$). La mayor escolaridad del padre

Tabla 1. Descripción de las características de los adolescentes del estudio

Variables	Media \pm de	Mín.-máx.
Dientes sanos	25.31 \pm 3.42	9-28
Edad de la madre	38.3 \pm 6.16	20-72
	Frecuencia	Porcentaje
Edad		
12 años	688	44.7
15 años	850	55.3
Sexo		
Masculino	770	50.1
Femenino	768	49.9
Localidad actual de residencia		
Tula	791	51.4
El Llano	175	11.4
San Marcos	572	37.2
Localidad de nacimiento		
Tula	821	53.4
El Llano	75	4.9
San Marcos	128	8.3
Otras localidades	514	33.4
Vivió siempre en la misma localidad		
Sí	1,095	71.2
No	443	28.8
Programa de salud bucal escolar		
Sí	54	3.5
No	1,484	96.5
Fluorosis dental		
Sano, muy leve, leve	1,085	70.6
Moderada, grave	453	29.4
Dientes con caries		
Ninguno	896	58.3
Uno o más	642	41.7
Tiene seguro de salud		
Sin seguro	526	34.2
Seguro público	796	51.8
Seguro privado	216	14.0
Compra agua purificada para tomar		
No	533	34.7
Sí	1,005	65.3
Escolaridad de la madre		
Hasta primaria o menos	780	50.7
Secundaria o más	758	49.3
Escolaridad del padre		
Hasta primaria o menos	764	49.6
Secundaria o más	774	50.3
PSE (ocupación)		
1. ^{er} tercil (más alto)	538	35.0
2. ^o tercil	521	33.9
3. ^{er} tercil (más bajo)	479	31.1

($p < 0.01$) y de la madre ($p < 0.001$) aumentó el doble la posibilidad de la USSB. En comparación con la localidad de El Llano, el haber nacido en alguna otra comunidad aumentó la posibilidad de la USSB ($p < 0.001$). Los niños que cambiaron de comunidad donde nacieron tuvieron mayor porcentaje de USSB ($p < 0.05$).

Análisis multivariado

Se generó un modelo multivariado de regresión logística binaria que presentó un ajuste adecuado (Hosmer & Lemeshow Goodness of fit test: $X^2 = 7.81$; $p = 0.4522$) (Tabla 3).

Tabla 2. Análisis bivariado de regresión logística entre «haber tenido al menos una visita al dentista en los últimos 12 meses» y las variables independientes

Variables	% USSB	RM (IC 95%)	Valor de p
Factores predisponentes			
Edad de la madre	15.0	0.99 (0.94-1.05)	0.840
Edad			
12 años	16.4	1*	
15 años	13.9	0.94 (0.78-1.11)	0.456
Sexo			
Masculino	14.2	1*	
Femenino	15.9	1.14 (0.80-1.64)	0.468
Localidad de nacimiento			
Tula	13.7	1.82 (1.18-2.81)	0.007
El Llano	8.0	1*	
San Marcos	12.5	1.64 (1.37-1.97)	0.000
Otras localidades	18.9	2.68 (2.35-3.04)	0.000
Vivió siempre en la misma localidad			
Sí	13.9	1*	
No	17.8	1.35 (1.06-1.71)	0.015
Programa de salud bucal escolar			
Sí	14.8	1*	
No	15.0	1.02 (0.86-1.21)	0.839
Factores facilitadores			
Tiene seguro de salud			
Sin seguro	13.7	1*	
Seguro público	15.1	1.12 (0.67-1.87)	0.661
Seguro privado	18.1	1.39 (1.00-1.93)	0.050
Compra agua purificada para tomar			
No	10.1	1*	
Sí	17.6	1.89 (1.33-2.72)	0.000
Escolaridad de la madre			
Hasta primaria o menos	10.8	1*	
Secundaria o más	19.4	2.00 (1.62-2.47)	0.000
Escolaridad del padre			
Hasta primaria o menos	9.8	1*	
Secundaria o más	20.2	2.32 (1.40-3.85)	0.001
PSE (ocupación)			
1.º tercil (más alto)	12.6	1*	
2.º tercil	14.2	1.14 (0.87-1.50)	0.331
3.º tercil (más bajo)	18.6	1.58 (0.62-4.06)	0.341
Indicadores de necesidades de salud			
Dientes sanos	15.0	0.95 (0.92-0.99)	0.009
Fluorosis dental			
Sano, muy leve, leve	16.4	1*	
Moderada, grave	11.7	0.67 (0.45-1.02)	0.061
Dientes con caries			
Ninguno	14.2	1*	
Uno o más de uno	16.2	1.17 (1.08-1.27)	0.000

*Las estimaciones fueron calculadas con errores estándar robustos por *cluster* de la localidad actual donde se vive.

Factores predisponentes

Los adolescentes que no vivían en su comunidad de nacimiento tuvieron un 24% (intervalo de confianza [IC] 95%: 10-40%) más de posibilidades de utilizar servicios de salud bucal que los que vivieron siempre en su comunidad.

Factores facilitadores

Dentro de las variables que consideramos indicadores de PSE, observamos que los niños de hogares donde compraban agua purificada para beber o preparar alimentos tuvieron mayores momios de USSB (RM = 1.52; IC 95%: 1.03-2.25) que los niños de

Tabla 3. Análisis bivariado de regresión logística para las visitas al dentista y las variables independientes

	RM (IC 95%)	Valor de p
Factores predisponentes		
Vivió siempre en la misma localidad		
Sí	1*	
No	1.24 (1.10-1.40)	0.001
Factores facilitadores		
Compra agua purificada para tomar		
No	1*	
Sí	1.52 (1.03-2.25)	0.035
Escolaridad de la madre		
Hasta primaria o menos	1*	
Secundaria o más	1.39 (1.02-1.91)	0.038
Escolaridad del padre		
Hasta primaria o menos	1*	
Secundaria o más	1.87 (1.09-3.19)	0.022
Indicadores de necesidades de salud		
Dientes sanos	0.96 (0.94-0.98)	0.001
Dientes con caries		
Ninguno	1*	
Uno o más de uno	1.10 (1.01-1.18)	0.021

*Las estimaciones fueron calculadas con errores estándar robustos por cluster de localidad actual donde se vive. Modelo ajustado por las variables contenidas en la tabla además de edad y sexo.

Prueba de bondad de ajuste de Hosmer & Lemeshow: $\chi^2 = 7.81$; $p = 0.4522$

hogares donde utilizaban agua entubada para su uso en alimentos o para beber. La escolaridad de la madre aumentó en un 39% (IC 95: 2-91%) los momios de USSB cuando tenía más de la educación primaria. El tener un padre con más que educación primaria aumentó la posibilidad de USSB 1.87 veces (IC 95%: 1.09-3.19).

Indicadores de necesidades de salud

En relación con las necesidades de salud, observamos que por cada diente sano presente en boca la posibilidad de acudir al dentista disminuía un 7.5% ($1/0.96 = 7.5$; $p = 0.001$). Tener al menos un diente con caries incrementó la posibilidad de utilizar servicios dentales un 10% (RM = 1.10; IC 95%: 1.01-1.18).

Discusión

El objetivo de este estudio fue cuantificar la importancia de ciertas variables que pueden influir sobre la USSB en adolescentes mexicanos. Encontramos que haber cambiado de residencia donde se nació, comprar agua purificada para beber o preparar alimentos, la mejor escolaridad de la madre y del padre, así como tener al menos un diente con caries, favorecieron la USSB, mientras que el mayor número de dientes sanos disminuyó la USSB. El porcentaje de USSB (15.0%) fue

más bajo que el reportado en cualquier otro estudio sobre el tema desarrollado en México^{8,9,13,18,19} o en otras partes del mundo^{10,20-27}. Una posible explicación sobre este bajo uso es que los otros estudios se han realizado en comunidades mucho más grandes y, consecuentemente, la oferta y acceso a servicios de salud podrían ser mucho mayores en general.

La parte más importante de nuestros hallazgos es triba, sin embargo, en el papel combinado que aparentemente juegan varios factores en un uso más marcado o más precario de los servicios de salud bucal. En un estudio realizado en España²¹, una de las variables que encontraron asociada con la USSB fue la procedencia de los padres; los autores observaron que cuando los padres eran de países diferentes a España, los niños y adolescentes utilizaban menos los servicios de salud que sus contrapartes españoles. En nuestro estudio no tuvimos inmigrantes de otros países, pero fue evidente que había una considerable migración intranacional. Las personas que cambiaron de comunidad tuvieron una mayor probabilidad de utilizar servicios de salud bucal. Varias podrían ser las causas de esta situación; nuestra interpretación contempla que esta mayor USSB en función de la movilidad podría deberse a que son una población especial que posee los medios necesarios para realizar este cambio –y esto se refleja en una PSE más desahogada–, a que

encuentran un mejor trabajo y se trasladan a comunidades más grandes que, de por sí, cuentan con mejor acceso y oferta de servicios de salud bucal o a que se mudan a lugares cuyas redes sociales o soporte social son mejores o han sido establecidos con anterioridad^{10,39,40}, y esto posiblemente les permite mejorar su uso de servicios clínicos –en función de mejor USSB, mayor oferta, mejor acceso o alguna combinación de estos factores–. Estas explicaciones traen a colación el fenómeno de salud social conocido como la mayor probabilidad de que quienes migran se encuentran en mejor estado de salud que los que no emigran.

En la actualidad, es ampliamente aceptado que existen desigualdades socioeconómicas en salud bucal. Además, se observa un gradiente socioeconómico en un amplio rango de resultados clínicos y de salud bucal autorreportada, esto es, que a mejor PSE, los sujetos presentan mejores resultados en salud, independientemente de la naturaleza, alcance y grado de eficiencia del sistema de salud. Tanto un creciente cuerpo de investigación empírica como el modelo teórico de los determinantes sociales de salud bucal sugieren que el gradiente socioeconómico en salud bucal está relacionado con factores sociales, ambientales y políticos, y que estos actúan a través de vías materiales, conductuales y psicosociales^{41,42}. Es interesante resaltar que el impacto que tienen las variables de PSE de la familia opera sobre los patrones de USSB en los niños aun después de varios años, como demostraron Crocombe, et al.⁴³: individuos que tuvieron un nivel socioeconómico bajo durante su niñez fue menos probable que adoptaran una trayectoria de visitas dentales rutinarias en la adultez. Sus resultados y otros reportes coinciden parcialmente con nuestros hallazgos, en donde los adolescentes de mejor PSE tuvieron mayores porcentajes de USSB (utilizando como indicador de PSE la escolaridad máxima de ambos padres). Como una recomendación metodológica para futuras investigaciones, en lugares donde otros indicadores de PSE no sean tan discriminantes, la variable «los hogares compran agua purificada para beber o preparar alimentos» puede servir como una guía de qué hogares utilizan más servicios de salud bucal.

No sorprendentemente, los estudios demuestran que a mayores necesidades de salud, la posibilidad de USSB aumenta, ya sean necesidades determinadas por examinadores o autorreportadas por los sujetos. Nosotros, al igual que otros investigadores, midiendo, a través de diferentes aproximaciones, las necesidades de salud bucal, demostramos esta asociación^{8,10,13,18,19,21,26,27}. En este estudio

utilizamos dos indicadores de necesidades de salud bucal: la prevalencia de dientes con caries (excluyendo los dientes obturados y los perdidos) y el número de dientes sanos. Nuestra estrategia se fundamentó en que esta combinación, cuando se utiliza como variable de respuesta⁴⁴, es más sensible que la suma de dientes cariados, perdidos y obturados en la identificación de factores de riesgo sociales y de comportamiento para la salud oral⁴¹. Pensamos que al omitir de nuestro análisis la pérdida de dientes y los dientes obturados, evitamos obscurecer la asociación entre la USSB y las necesidades de salud bucal ya satisfechas (esto es, tratamiento ya provisto). De esta forma, la caries presente y diagnósticamente aparente y los dientes sanos serían variables que verdaderamente representan necesidades actuales de salud bucal.

Como la mayoría de los estudios, el presente reporte tiene limitaciones que es necesario tomar en cuenta para interpretar correctamente los resultados. Así, este estudio de base escolar no incluyó a todos los adolescentes de la zona, ya que algunos están fuera del sistema educativo. Por esta razón el estudio no puede ser representativo de la zona, ni mucho menos de todos los escolares de México. Tampoco contempló a escolares de escuelas privadas (aun cuando no había este tipo de escuelas en las comunidades estudiadas), y este factor ha sido reportado como una variable que en la Ciudad de México estaba asociada a distintos perfiles epidemiológicos de caries en niños⁴⁵. Por su diseño transversal, no podemos establecer relaciones de causa-efecto en este estudio, pero sí asociaciones entre las diferentes variables.

Con base en los resultados del estudio, podemos concluir que el porcentaje de sujetos con USSB en los últimos 12 meses fue bajo comparado con otros estudios en México. Identificamos que ciertas variables indicadoras de PSE se encuentran relacionadas con la USSB, indicando la existencia de desigualdades en este indicador de salud bucal incluso en comunidades que se encuentran circunscritas a una banda relativamente estrecha de PSE y a un ambiente geográfico común. Es necesario establecer estrategias para mejorar el acceso a este tipo de servicios de salud para reducir las brechas observadas entre los diferentes grupos de PSE. Una de ellas podría ser incorporar al seguro popular más intervenciones, tanto preventivas como curativas. En cuanto a la seguridad social, se pueden establecer convenios con asociaciones dentales para subvencionar tratamientos pulpares y promover que los órganos dentales permanezcan en boca mayor tiempo.

Bibliografía

- Molina-Frechero N, Castañeda-Castaneira E, Marques-Dos-Santos MJ, Soria-Hernández A, Bologna-Molina R. Dental caries and risk factors in adolescents of Ecatepec in the State of Mexico. *Rev Invest Clin.* 2009;61:300-5.
- Irigoyen-Camacho ME, Sánchez-Pérez L, García-Pérez A, Zepeda-Zepeda MA. Relationship between severe early childhood caries, mother's oral health and mutans streptococci in a low-income group: changes from 1996 to 2007. *J Clin Pediatr Dent.* 2009;33:241-6.
- Juárez-López ML, Villa-Ramos A. Prevalencia de caries en preescolares con sobrepeso y obesidad. *Rev Invest Clin.* 2010;62:115-20.
- Martínez-Pérez KM, Monjarás-Ávila AJ, Patiño-Marín N, et al. Estudio epidemiológico sobre caries dental y necesidades de tratamiento en escolares de 6 a 12 años de edad de San Luis Potosí, México. *Rev Invest Clin.* 2010;62:206-13.
- Pérez-Domínguez J, González-García A, Niebla-Fuentes MR, Ascencio-Montiel IJ. Encuesta de prevalencia de caries dental en niños y adolescentes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2010;48:25-9.
- Sánchez-Pérez L, Irigoyen ME, Zepeda M. Dental caries, tooth eruption timing and obesity: a longitudinal study in a group of Mexican school-children. *Acta Odontol Scand.* 2010;68:57.
- Medina-Solis CE, Maupomé G, Pelcastre-Villafuerte B, Ávila-Burgos L, Vallejos-Sánchez AA, Casanova-Rosado AJ. Desigualdades socioeconómicas en salud bucal: caries dental en niños de 6 a 12 años de edad. *Rev Invest Clin.* 2006;58:296-304.
- Medina-Solis CE, Villalobos-Rodelo JJ, Márquez-Corona ML, Vallejos-Sánchez AA, López Portillo-Núñez C, Casanova-Rosado AJ. Desigualdades socioeconómicas en la utilización de servicios de salud bucal: estudio en escolares mexicanos de 6 a 12 años de edad. *Cad Saude Publica.* 2009;25:2621-31.
- Villalobos-Rodelo JJ, Medina-Solis CE, Maupomé G, et al. Dental needs and socio-economic status associated with utilization of dental services in the presence of dental pain: a case control study in children. *J Orofac Pain.* 2010;24:279-86.
- Baldani MH, Mendes YB, Lawder JA, De Lara AP, Rodrigues MM, Antunes JL. Inequalities in dental services utilization among Brazilian low-income children: the role of individual determinants. *J Public Health Dent.* 2011;71:46-53.
- Medina-Solis CE, Casanova-Rosado AJ, Casanova-Rosado JF, Vallejos-Sánchez AA, Maupomé G, Ávila-Burgos L. Factores socioeconómicos y dentales asociados a la utilización de servicios dentales en escolares de Campeche, México. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2004;61:324-33.
- Pérez-Núñez R, Medina-Solis CE, Maupomé G, Vargas-Palacios A. Factors associated with dental health care coverage in Mexico: Findings from the National Performance Evaluation Survey 2002-2003. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2006;34:387-97.
- Pérez-Núñez R, Vargas-Palacios A, Ochoa-Moreno I, Medina-Solis CE. Household expenditure in dental health care: national estimations in Mexico for 2000, 2002 and 2004. *J Public Health Dent.* 2007;67:234-42.
- Baldani MH, Brito WH, Lawder JA, Mendes YB, Da Silva Fde F, Antunes JL. [Individual determinants of dental care utilization among low-income adult and elderly individuals]. *Rev Bras Epidemiol.* 2010;13:150-62.
- Andersen RM. Revisiting the Behavioral Model and access to medical care: does it matter? *J Health Soc Behav.* 1995;36:1-10.
- American Academy of Pediatrics. Oral Health Risk Assessment Timing and Establishment of the Dental Home. AAP Policy Statement. *Pediatrics.* 2003;111:1113-6.
- American Academy of Pediatric Dentistry, Council on Clinical Affairs. Policy on the dental home. 2010. [Internet] Disponible en: www.aapd.org/media/Policias_Guidelines/P_DentalHome.pdf. Consultado el 12 de julio de 2011.
- Medina-Solis CE, Maupomé G, Ávila-Burgos L, Casanova-Rosado JF, Vallejos-Sánchez AA, Segovia-Villanueva A. Utilización de servicios odontológicos de salud por niños menores de 5 años con seguridad social. *Rev Mex Pediatr.* 2004;71:222-8.
- Medina-Solis CE, Maupomé G, Ávila-Burgos L, Hajar-Medina M, Segovia-Villanueva A, Pérez-Núñez R. Factors influencing the use of dental health services by preschool children in Mexico. *Pediatr Dent.* 2006;28:285-92.
- Kramer PF, Ardenghi TM, Ferreira S, Fischer Lde A, Cardoso L, Feldens CA. [Use of dental services by preschool children in Canela, Rio Grande do Sul State, Brazil]. *Cad Saude Publica.* 2008;24:150-6.
- Barriuso-Lapresa L, Sanz-Barbero B. Análisis multinivel del uso de servicios bucodental por población infanto-juvenil. *Gac Sanit.* 2011;25(5):391-6. Epub 2011 Jun 23.
- Noro LR, Roncalli AG, Mendes Júnior FI, Lima KC. [Use of dental care by children and associated factors in Sobral, Ceará State, Brazil]. *Cad Saude Publica.* 2008;24:1509-16.
- Manski RJ, Edelstein BL, Moeller JF. The impact of insurance coverage on children's dental visits and expenditures, 1996. *J Am Dent Assoc.* 2001;132:1137-45.
- Freddo SL, Aerts DR, Abegg C, Davoglio R, Vieira PC, Monteiro L. [Oral hygiene habits and use of dental services among teenage students in a city in southern Brazil]. *Cad Saude Publica.* 2008;24:1991-2000.
- Isong IA, Zuckerman KE, Rao SR, Kuhlthau KA, Winickoff JP, Perrin JM. Association between parents' and children's use of oral health services. *Pediatrics.* 2010;125:502-8.
- Araújo CS, Lima Rda C, Peres MA, Barros AJ. [Use of dental services and associated factors: a population-based study in southern Brazil]. *Cad Saude Publica.* 2009;25:1063-72.
- Piovesan C, Antunes JL, Guedes RS, Ardenghi TM. Influence of self-perceived oral health and socioeconomic predictors on the utilization of dental care services by schoolchildren. *Braz Oral Res.* 2011;25:143-9.
- World Health Organization. Global school-based student health survey (GSHS). [Internet] Disponible en: <http://www.who.int/chp/gshs/en/>. Consultado el 16 de julio de 2011.
- Mota D. Endhó. «La cloaca más grande del mundo». *El Universal*, 28 de abril de 2009. [Internet] Disponible en: <http://www.eluniversal.com.mx/estados/71575.html>. Consultado el 14 de julio de 2011.
- Pontigo-Loyola AP, Medina-Solis CE, Borges-Yáñez SA, Patiño-Marín N, Islas-Márquez AJ, Maupomé G. Prevalence and severity of dental caries in adolescents ages 12 and 15 living in communities with various fluoride concentrations. *J Public Health Dent.* 2007;67:8-13.
- Pontigo-Loyola AP, Islas-Márquez AJ, Loyola-Rodríguez JP, Maupomé G, Márquez-Corona ML, Medina-Solis CE. Dental fluorosis in 12- and 15-year-olds at high altitude in above optimal fluoridated communities in Mexico. *J Public Health Dent.* 2008;68:163-6.
- Pontigo-Loyola AP, Medina-Solis CE, Veras-Hernández M, et al. Prevalencia de dientes perdidos y factores asociados en una muestra de adolescentes hidalguenses. *Boletín Informativo de la Coordinación de Investigación.* 2011;43:6-9.
- Medina-Solis CE, Pontigo-Loyola AP, Maupomé G, et al. Dental fluorosis prevalence and diagnostic test using Dean's index based on 6 teeth, and on 28 teeth. *Clin Oral Investig.* 2008;12:197-202.
- Kolenikov S, Angeles G. The use of discrete data in Principal Component Analysis with applications to socio-economic indices. Working paper No. WP-04-85. CPC/MEASURE; North Carolina: 2004.
- McKnight PE, McKnight KM, Sidani S, Figueredo AJ. Missing data: A gentle introduction. Nueva York: Guilford; 2007.
- Pérez R, Jiménez R, Jiménez BE, Chávez A. ¿El agua del valle del Mezquital, fuente de abastecimiento para el Valle de México? Documento de trabajo. [Internet] Disponible en: <http://www.bvsde.paho.org/bvsdis/saneab/mexiconar/R-0069.pdf>. Consultado el 12 de julio de 2011.
- Vázquez-Alarcón A, Justin-Cajuste L, Siebe-Grabach C, Alcántar-González G, De la Isla de Bauer ML. Cadmio, níquel y plomo en agua residual, suelo y cultivos en El Valle del Mezquital, Hidalgo, México. *Agrociencia.* 2001;35:267-74.
- Hosmer D, Lemeshow S. Applied logistic regression. 2.ª ed. EE.UU.: Wiley-Interscience Publication; 2000.
- Ahn S, Burdine JN, Smith ML, Ory MG, Phillips CD. Residential rurality and oral health disparities: influences of contextual and individual factors. *J Prim Prev.* 2011;32:29-41.
- Weng RH, Kung PT, Tsai WC, Chiang HH, Chiu LT. The use of fluoride varnish and its determining factors among children with disability in Taiwan. *Res Dev Disabil.* 2011;32:583-92.
- Donaldson AN, Everett B, Newton T, Steele J, Sherriff M, Bower E. The effects of social class and dental attendance on oral health. *J Dent Res.* 2008;87:60-4.
- González-Orsorio CA, Medina-Solis CE, Pontigo-Loyola AP, et al. Estudio ecológico en México (2003-2009) sobre labio y/o paladar hendido y factores sociodemográficos, socioeconómicos y de contaminación asociados. *An Pediatr (Barc).* 2011;74:377-87.
- Crocombe LA, Broadbent JM, Thomson WM, Brennan DS, Slade GD, Poulton R. Dental visiting trajectory patterns and their antecedents. *J Public Health Dent.* 2011;71:23-31.
- Marcenes WS, Sheiham A. Composite indicators of dental health: functioning teeth and the number of sound-equivalent teeth (THealth). *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993;21:374-8.
- Irigoyen ME, Maupomé G, Mejía AM. Caries experience and treatment needs in a 6-to-12-year-old urban child population in relation to socio-economic status. *Community Dental Health.* 1999;16:245-9.

Encuesta sobre la capacidad de respuesta de los hospitales de alta especialidad ante un desastre médico: después de la influenza pandémica en México

Juan Carlos Serna-Ojeda¹, Jorge Alberto Castañón-González^{2*}, Alejandro E. Macías², Armando Mansilla-Olivares³, Guillermo Domínguez-Cherit¹ y Carlos Polanco-González^{2,4}

¹Subdirección de Medicina Crítica y ²Subdirección de Epidemiología Hospitalaria y Control de Calidad de la Atención Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.; ³Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CCINSHAE); ⁴Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.

Resumen

Introducción: La pandemia del virus AH1N1 mostró que la planeación es la respuesta ante los desastres médicos. **Objetivo:** Conocer la capacidad de respuesta de una muestra de los hospitales de especialidad de México ante un desastre médico, tomando como antecedente la influenza AH1N1. **Material y métodos:** Se realizó una encuesta sobre una muestra de hospitales de alta especialidad que abarcó la experiencia previa con la pandemia, la capacidad física instalada, los recursos materiales, el personal, la logística y la perspectiva general actual. Se usó estadística descriptiva. **Resultados:** Se obtuvo una respuesta del 95% de las instituciones convocadas (19 hospitales). El 47.4% consideró que la institución no se encontraba lista para responder a la pandemia. La mediana de la capacidad de expansión para las camas de la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) fue del 30% (rango: 0-32 camas). Los medicamentos de los que se tiene una menor reserva son los antivirales (26.3%). Sólo el 47.4% considera que tiene la cantidad suficiente de enfermeras intensivistas y el 57.9%, de técnicos en inhaloterapia. El 42.1% no contaría con un fácil acceso a los recursos materiales en la emergencia. **Conclusiones:** La prevención es determinante ante el desastre médico y deben tomarse medidas básicas en planeación de estrategias.

PALABRAS CLAVE: Medicina de desastres. Influenza AH1N1. Desastre médico. Hospitales de alta especialidad.

Abstract

Background: The recent pandemic influenza AH1N1 virus made it clear that planning for medical disaster response is critical. **Objective:** To know the responsiveness of a sample of highly specialized hospitals in Mexico to a medical disaster, with the previous pandemic influenza AH1N1 as reference. **Methods:** A survey was conducted among the Medical Directors of a sample of highly specialized hospitals, covering: previous experience with the pandemic influenza, space considerations, material resources, staff, logistics, and current general perspectives. Descriptive statistics were used for analysis. **Results:** A 95% response was obtained from the institutions (19 hospitals). Of these, 47.4% considered that the medical institution was not ready to respond to pandemic influenza. The median surge capacity for the Intensive Care Unit beds was 30% (range 0 to 32 beds). The least reserve in medication was found in the antivirals (26.3%). Only 47.4% considered having enough intensive care nurses and 57.9% enough respiratory technicians; 42.1% would not have an easy access to resources in an emergency. **Conclusions:** Prevention is key in responsiveness to medical disasters, and therefore the basic steps for planning strategies must be considered.

KEY WORDS: Disaster medicine. Influenza AH1N1. Medical disaster. Highly specialized hospitals.

Correspondencia:

*Guillermo Domínguez Cherit
Subdirección de Medicina Crítica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga, 15
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.
E-mail: guidom@prodigy.net.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 04-01-2012

Fecha de aceptación: 26-01-2012

Introducción

De acuerdo a la terminología en «medicina de desastres», un desastre es un evento catastrófico y súbito de tal magnitud que la comunidad afectada necesita esfuerzos extraordinarios para hacerle frente¹. En este contexto, los sistemas de salud mundiales fueron puestos a prueba con el surgimiento de la pandemia del virus de influenza AH1N1. Desde la identificación de los nuevos casos de infección en marzo de 2009, la propagación se dio de manera acelerada hasta el punto de que en junio de ese mismo año la Organización Mundial de la Salud (OMS) elevó el nivel de la pandemia a grado VI, llegando al final de 2009 con más de 620,000 casos confirmados por laboratorio y más de 8,700 muertes en 207 países, sin contar todos los pacientes no reportados por ser casos moderados².

Situaciones similares a las pandemias, en donde el incremento en la demanda de servicios médicos se hace evidente, han aumentado en los últimos años, y van desde los desastres naturales hasta las catástrofes de la época moderna, como actos de terrorismo, accidentes nucleares, intoxicaciones masivas (bioterrorismo) y conflictos bélicos. En escenarios como estos, la posibilidad de que en una comunidad cientos o miles de víctimas en estado crítico con insuficiencia respiratoria aguda y/o estado de choque requieran atención médica en un periodo muy corto de tiempo se perfila como un evento inminente, situación que, aun en los países más desarrollados, puede desbordar los Servicios de Urgencias y de Cuidados Intensivos y hacer evidente la falta de personal capacitado, equipo médico y capacidad física instalada para brindar una atención médica oportuna a la sobredemanda de atención.

Estos eventos catastróficos desde el punto de vista de la salud pública han originado el desarrollo de un compromiso organizacional y de dedicación de recursos para la creación de planes de respuesta a contingencias³. Los administradores de los distintos niveles de salud no pueden basar sus decisiones de preparación solamente en experiencias previas o en factores anteriores a la emergencia, ya que, por ejemplo, en el caso de las epidemias por virus de influenza, el comportamiento que tendrán en cuanto a rapidez de su propagación, morbilidad y mortalidad es impredecible, situación que hace más expectante lo que ya de por sí es incierto⁴. Todo esto nos lleva a una palabra clave: planeación. Sabemos que la actuación oportuna de las instituciones de salud es determinante para reducir la tasa de afectación asociada en las diferentes emergencias⁵.

Por estas razones, los planes de contingencia en casos de desastre deben incluir, junto con el control de los procesos, la estandarización de la atención médica y los protocolos de referencia de pacientes, programas encaminados a incrementar la capacidad marginal ya instalada de las áreas críticas que son fundamentales en estos casos, con el fin de ofrecer los beneficios de los apoyos avanzados de vida farmacológicos y electromecánicos a un número mayor de víctimas, para disminuir así la mortalidad y mitigar el impacto inicial del evento.

El objetivo de este trabajo es conocer, por medio de una encuesta estructurada, contestada, la capacidad de respuesta en caso de una contingencia médica de una muestra de hospitales de alta especialidad de México, tomando como base el antecedente de la influenza pandémica AH1N1.

Materiales y métodos

Se efectuó una encuesta estructurada de carácter anónimo a las instituciones reguladas por la CCINS-HAE. En conjunto, los institutos nacionales de salud, los hospitales federales de referencia y los hospitales regionales de alta especialidad conforman la Red de Servicios de Salud de Alta Especialidad⁶.

La encuesta se entregó a los directores médicos de estos hospitales en dos reuniones de trabajo, en marzo y junio de 2011, y se dio seguimiento por medio de correo electrónico. Se consideraron únicamente aquellas instituciones que contaban con camas de hospitalización y que se encontraban totalmente funcionales en el momento del estudio. Una vez recibida, la encuesta no permitió identificar al hospital ni al directivo.

El cuestionario tenía un total de 30 reactivos y se dividió en las siguientes áreas: experiencia previa con la influenza pandémica AH1N1 (tres reactivos), capacidad física instalada (nueve reactivos), recursos materiales (tres reactivos), recursos humanos (siete reactivos), logística (seis reactivos) y perspectiva general actual (dos reactivos). A lo largo de toda la encuesta se utilizaron preguntas abiertas, cerradas o semicerradas, de acuerdo al caso.

Respecto a la experiencia previa con la influenza pandémica de 2009, se preguntó si se consideraba que la institución se vio sobrepasada por las características de la pandemia, si se encontraba lista en ese entonces y sobre su actuación.

En cuanto a capacidad física instalada, se incluyeron preguntas en relación con el número de camas, si cuentan con un área de descontaminación en el

Servicio de Urgencias y el número de salas de aislamiento. Se preguntó sobre la posibilidad de expansión de los servicios de hospitalización, que se calculó como el incremento de camas para agregarse al total de las camas censables y no censables con que cuenta el hospital. Se hizo énfasis en la capacidad de expansión de la UTI, que fue calculada como las camas posibles a agregar para pacientes graves y en estado crítico entre las camas actuales, así como sobre las áreas que podrían utilizarse para estas adecuaciones.

En relación con los recursos materiales, las preguntas se encaminaron al acceso y reserva de fármacos (anestésicos, sedantes, relajantes musculares, vasopresores, antivirales y antibióticos), equipos para ventilación mecánica asistida (número de ventiladores) y material de protección (guantes, alcohol gel, cubrebocas simples y respiradores N95 o similares).

Las preguntas sobre recursos humanos incluyeron cobertura de plantillas, capacidad de expansión de la misma, capacitación sobre desastres, en particular sobre el manejo básico de equipos de ventilación mecánica, y cobertura de vacunación para influenza AH1N1 del personal médico adscrito.

En cuanto a la logística, las preguntas versaron sobre los planes de preparación, el *triage* para urgencias y la UTI, el acceso a recursos y la transferencia de pacientes durante desastres.

Finalmente, se valoró, en una escala de 1 a 10, el nivel de preparación que considera que tiene la institución en este momento y se pidió que se enlistaran y priorizaran las necesidades del hospital.

Mediante estadística descriptiva, para las variables categóricas se calcularon porcentajes y para las numéricas se usó como medida de tendencia central media o mediana de acuerdo a su distribución. Se asignó a las variables ordinales una ponderación ascendente en escala del 1 al 10. Se utilizaron los datos para su representación en tablas y figuras.

Resultados

Se obtuvo una respuesta de 19 de las 20 instituciones convocadas (95% del total).

En opinión de los directores médicos, el 16.8% (3 hospitales) fue sobrepasado por las demandas impuestas por las características de la pandemia de influenza AH1N1 en el año 2009 y el 47.4% (9 hospitales) considera que su institución no se encontraba lista para responder a ese evento.

El total de los hospitales (100%) consideró que su actuación fue muy buena o buena (11 y 8 hospitales,

respectivamente), obteniendo una calificación ponderada de 8.5 en una escala de 1 a 10.

Capacidad física instalada

Existen, en total, 4,097 camas censables y 1,212 camas no censables en los 19 hospitales. En caso de presentarse una nueva contingencia, el 31.5% (6 hospitales) reportan que no podrían expandir camas extras en general. Se obtuvo una mediana del 4% de la capacidad de expansión, con un rango de 0 a 64%.

Existe un total de 206 camas de la UTI que corresponden al 5% de las camas.

El 42% (8 hospitales) no tienen la capacidad de expandir los requerimientos de terapia intensiva en caso de desastre. Se obtuvo una mediana del 30% de la capacidad de expansión, con un rango de 0 a 32 camas extras (0-250%). En la figura 1 se muestran los hospitales encuestados agrupados por porcentajes de expansión de la UTI. En la figura 2 se muestra la comparación por hospital de la cantidad de camas de la UTI con la cantidad de camas con las que contaría en caso de un desastre médico, excluyendo las instituciones que no cuentan con atención a pacientes críticos.

En relación con las salas de aislamiento con las que cuentan las instituciones, la mediana es de 9 (rango: 1-40).

El 73.3% (14 hospitales) no cuenta con un área de descontaminación. De los anteriores, el 50% reportan que no tienen capacidad o espacio para implementar una de estas áreas.

Recursos materiales

En conjunto, las instituciones cuentan con un total de 704 ventiladores mecánicos. La mediana fue de 36 (rango: 2-80 ventiladores por hospital).

El porcentaje de las instituciones que tienen fácil acceso a medicamentos y el que cuenta con una reserva de los mismos se muestran en la tabla 1.

El porcentaje de las instituciones que sí cuentan con acceso y reserva de material de protección se muestra en la tabla 2.

Recursos humanos

El 68.4% (13 hospitales) cuenta con un plan específico de capacitación para el personal de salud para reaccionar ante un caso de desastre.

De estos hospitales, el 84.6% (11 hospitales) realiza simulacros, el 30.8% (4 hospitales) otorga conferencias

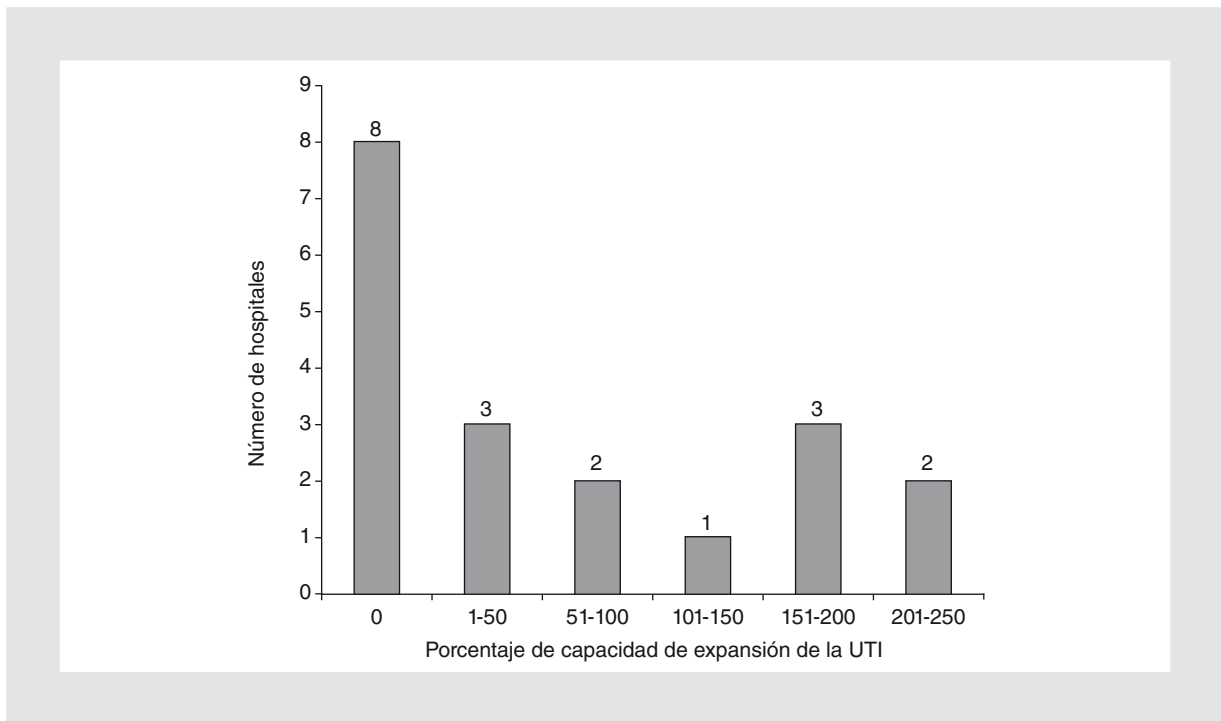


Figura 1. Capacidad de expansión absoluta y relativa de la UTI en los hospitales de la muestra.

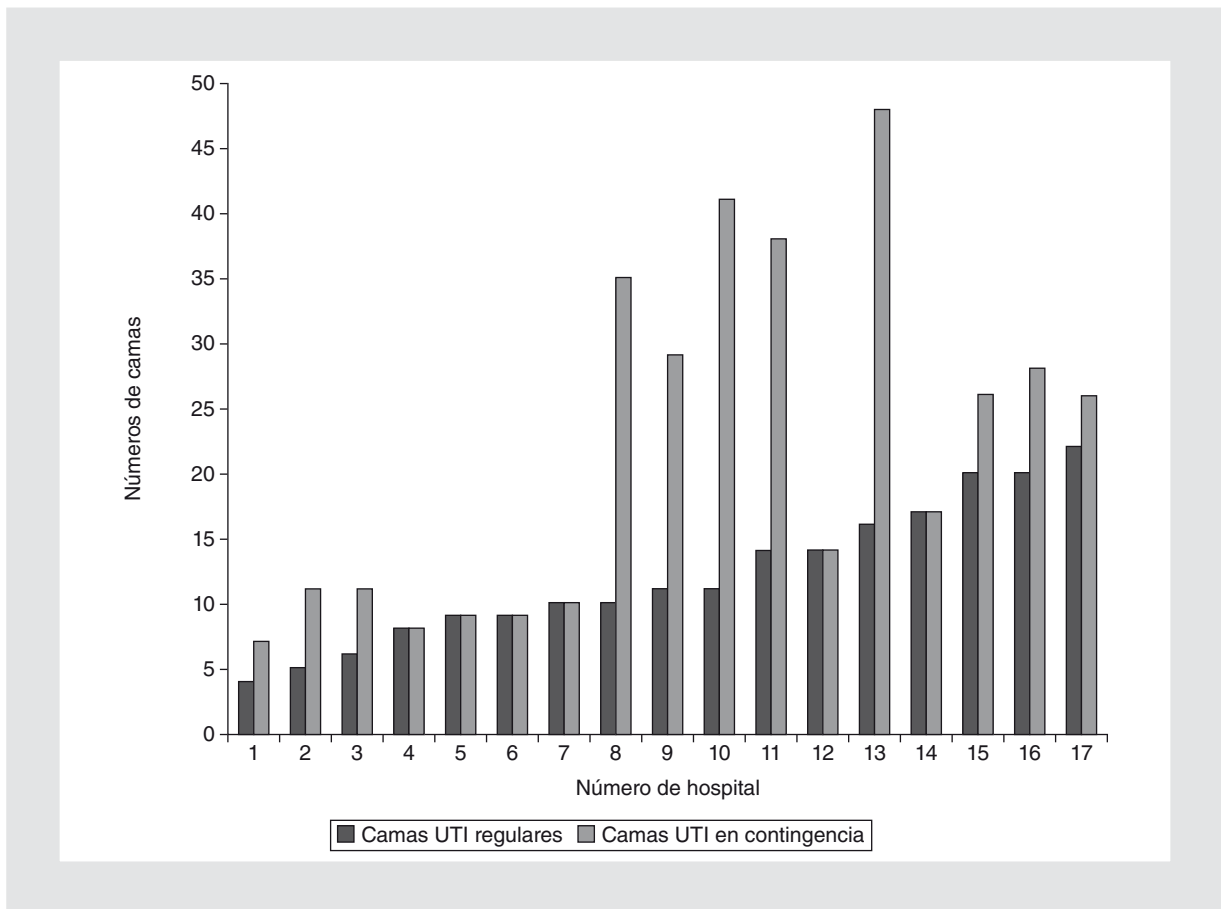


Figura 2. Comparación absoluta y relativa de la UTI en los hospitales de la muestra entre la cantidad de camas existentes y con las que se contaría en caso de desastre médico.

Tabla 1. Porcentaje de las instituciones que cuentan con acceso y reserva de los medicamentos

Medicamento	Acceso	Reserva
Anestésicos y sedantes	100%	47.4%
Relajantes musculares	94.7%	42.1%
Vasopresores	100%	47.4%
Antibióticos	100%	57.9%
Antivirales	73.7%	26.3%

Tabla 2. Porcentaje de las instituciones que cuentan con acceso y reserva de material de protección

Material	Acceso	Reserva
Respiradores N95 o similares	68.4%	47.4%
Guantes desechables	100%	57.9%
Alcohol gel	100%	63.2%
Cubrebocas simples	100%	63.2%

en el momento de la contratación y el 61.5% (8 hospitales) realiza conferencias periódicas.

El siguiente porcentaje de las instituciones considera que sí tiene la cantidad suficiente de personal especializado en las áreas críticas: médicos intensivistas (68.4%), médicos adscritos en atención a los pacientes de urgencias (78.9%), médicos residentes (78.9%), enfermeras generales (84.2%), enfermeras intensivistas (47.4%) y técnicos en inhaloterapia (57.9%).

El total de personal adscrito a los hospitales que cuenta con la capacitación suficiente para el manejo básico de un ventilador mecánico corresponde a: médicos en atención a pacientes de urgencias (57.9%), médicos internistas (78.9%), enfermeras intensivistas (78.9%), técnicos en inhaloterapia (84.2%) y residentes (68.4%).

Para la atención de una contingencia, los hospitales reportan que podrían obtener apoyo de: médicos adscritos de otras especialidades (84.2%), médicos residentes de otras especialidades (52.6%), médicos egresados de su institución convocados para la ocasión (36.8%) y enfermeras generales de otras áreas (52.6%).

En el 100% de las instituciones se efectuó la campaña de vacunación contra influenza AH1N1 en el personal de salud, obteniendo un promedio de las tasas de cobertura del 62%.

Logística

El 78.9% (15 instituciones) cuenta con un manual de preparación y acción para contingencias. Además, el 73.7% (14 instituciones) cuenta con un manual desarrollado por la propia institución.

El 78.9% (15 instituciones) cuenta con un sistema de *triage* efectivo para el Departamento de Urgencias en caso de contingencias.

El 68.4% (13 instituciones) cuenta con un sistema de *triage* efectivo para el traslado de pacientes a la UTI en situaciones similares.

El 42.1% (8 hospitales) no contaría con un fácil y rápido acceso a los recursos materiales de la propia institución para dedicarlos a la respuesta de la emergencia.

El 68.4% (13 hospitales) cuenta con la capacidad de contacto con instituciones locales, regionales o nacionales para la transferencia de pacientes.

Percepción final

De acuerdo a las instituciones encuestadas, el nivel de preparación de los hospitales de alta especialidad en caso de una nueva pandemia o desastre es, en promedio, de 7.4 sobre 10.

El listado de las principales necesidades que los directores médicos perciben como necesarias para la preparación en caso de nuevas contingencias se agrupó en las cuatro áreas analizadas, obteniendo los porcentajes mostrados en la figura 3.

Discusión

Se eligió como punto de comparación la pandemia de influenza AH1N1, ya que México desempeñó un papel determinante en este acontecimiento por presentar los primeros casos. En muy poco tiempo las instituciones nacionales de salud tuvieron que actuar para poder mitigar este desastre que rápidamente cobraba vidas humanas. Nuestro estudio reveló que, aunque prácticamente la mitad de los hospitales encuestados no se encontraban listos para responder, todos consideran que su actuación fue superior a buena, y una gran parte no considera que haya sido sobrepasada por la contingencia.

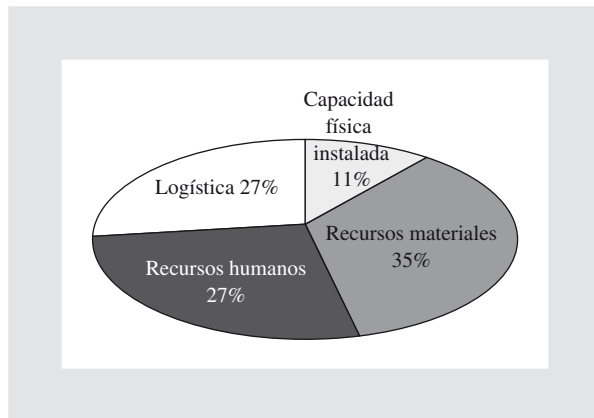


Figura 3. Principales necesidades identificadas en los hospitales de la muestra, en cuanto a su preparación para una contingencia epidemiológica.

Sobre la capacidad física instalada

En situaciones de desastre, las instituciones médicas se ven involucradas en escenarios en que la demanda de recursos excede claramente la capacidad de suministro⁷. Esto genera, en algunas ocasiones, la necesidad de incrementar la cantidad de camas para una mayor captación de pacientes. Durante la influenza pandémica de 2009 se encontró, en una localidad de EE.UU, una tasa de hospitalización que llegó hasta el 0.3% de la población total⁸.

Una situación especial ocurre en la UTI, una de las primeras áreas que tienen una sobredemanda, ya que representa la vía final común de los pacientes graves. Modelos estadísticos estiman que en caso de una pandemia de influenza la demanda de recursos de la UTI puede llegar a requerir hasta el 170% de su capacidad, sin tener en cuenta que normalmente su ocupación ya se encuentra cerca del 100%⁹. En México, durante la misma contingencia de 2009, la capacidad de la UTI en algunos casos se vio sobrepasada y algunos pacientes experimentaron un retraso para su admisión¹⁰. Por esta razón, consensos internacionales han sugerido que la capacidad de expansión de la UTI debe ser del 300%, aunque claramente debe considerarse el impacto económico que esto tendría¹¹.

Nuestro estudio revela que todavía existen hospitales que consideran que no pueden incrementar su cantidad de camas. Tal vez exceptuando casos muy puntuales, como los hospitales psiquiátricos, que no cuentan con la infraestructura para la atención de pacientes graves y en estado crítico, deben realizarse ciertas adecuaciones, por lo que proponemos que se modifique la normatividad referente al desarrollo de nuevos

hospitales para que el proyecto médico arquitectónico contemple las modificaciones pertinentes, con el fin de tener la infraestructura física adecuada para expandir las áreas críticas en casos de desastre. Medidas básicas y sencillas de realizar serían aumentar en lo posible la cantidad de pacientes por cuarto e indicar el alta a pacientes que se encuentren estables y puedan continuar su estudio y/o tratamiento como externos, porcentaje que en algunas publicaciones se estima en aproximadamente el 15% de los pacientes hospitalizados¹². Este porcentaje, aunque variable en cada sitio, ha disminuido en los últimos años debido al aumento de los procedimientos ambulatorios, así como a la tendencia de hospitalizar sólo a aquellos pacientes que cursan con una enfermedad en etapa aguda. Otras alternativas, como el uso de otras áreas hospitalarias como las de atención preoperatoria, recuperación postoperatoria, urgencias, unidad de terapia intermedia y áreas de procedimientos, serán fundamentales para el tratamiento de pacientes graves y en estado crítico^{11,12}. Claro está que deberá considerarse también la infraestructura necesaria para la atención de pacientes críticos, como camas, ventiladores y monitores¹³.

En relación con las salas de aislamiento, la variación es muy grande, ya que algunas instituciones cuentan con una cantidad menor (1-4 salas de aislamiento) y otras, más especializadas, con un mayor número (40 salas de aislamiento).

Se debe prestar atención al hecho de que la mayoría de los hospitales fueron construidos antes del año 2000 y no cuentan con un área de descontaminación, como refiere la Norma Oficial Mexicana NOM-197-SSA1-2000, que establece que haya, dentro de los requisitos mínimos de infraestructura y equipamiento, un área en la Unidad de Urgencias destinada para este propósito¹⁴.

Sobre los recursos materiales

Las epidemias de influenza y algunos tipos de ataques terroristas, como el uso de ántrax, son propensos a generar un alto número de pacientes que requieren ventilación mecánica^{8,15}. Esto lleva a la necesidad de aumentar a corto plazo la cantidad de ventiladores mecánicos disponibles en cada institución, y, aunque es difícil estimar un número específico, se recomienda considerar tanto el tamaño (por número de camas) y número de hospitales del área geográfica en cuestión como la población en la que se puede tener impacto, para crear una reserva estratégica local, regional o

incluso nacional para casos de distribución masiva^{16,17}. De acuerdo a la cantidad de ventiladores mecánicos con los que cuentan los hospitales encuestados, y considerando el total de las camas de la UTI, estos sí serían suficientes para cubrir las camas en caso de requerirse una expansión de un 300% de las áreas para pacientes críticos.

Diversas guías recomiendan la adquisición de una reserva de medicamentos, que van desde antídotos y antibióticos de amplio espectro hasta aquellos necesarios para el apoyo hemodinámico y de la ventilación mecánica^{18,19}. De acuerdo a estas recomendaciones, se tiene un adecuado acceso a sedantes y relajantes musculares, pero, a pesar de que en todos los hospitales encuestados se tiene una alta tasa de acceso a los medicamentos necesarios, sólo alrededor de la mitad cuentan con una reserva estratégica de los mismos, y la tasa más baja se observa en los antivirales. El rápido acceso a los medicamentos antivirales desempeña un papel importante en el esfuerzo de mitigación de algunas de las epidemias, por lo que, aunque no se tenga una reserva propia de estos insumos, se debe recurrir a reservas regionales o nacionales²⁰. Algunos autores recomiendan que la reserva del hospital sea suficiente para 10 días, asegurando que todo lo almacenado esté en buenas condiciones, con un recambio oportuno de insumos antes de que caduquen^{19,21}.

En relación con los materiales de protección, la mayor carencia se encuentra en el acceso y la reserva de respiradores N95 o similares, los cuales, junto con el resto del material, son determinantes en el momento de una contingencia, sobre todo si el impacto inicial es en las vías respiratorias²².

Sobre los recursos humanos

Los profesionales de la salud son una pieza clave en la respuesta de las instituciones ante un desastre. El personal adscrito al hospital con frecuencia no se encuentra preparado para responder ante el surgimiento de un desastre, en parte porque la mayoría de ellos no tendrán experiencia real de respuesta a una emergencia hasta el momento en que sean llamados para actuar^{23,24}. Para prevenir esto, un alto porcentaje de las instituciones encuestadas tiene la preocupación acerca de la realización de cursos y entrenamientos de preparación para respuesta a contingencias y desastres de gran escala, como los simulacros, ya que el grado de entrenamiento influye en el desempeño que se obtendrá en casos reales^{24,25}.

Agregado al exceso de pacientes, las ausencias debido a enfermedad, miedo y fatiga provocan una falta considerable de personal médico¹⁹. Esto, sumado a que nuestro estudio revela que las instituciones cuentan ya con un déficit de cierto personal, sobre todo de enfermeras intensivistas y de técnicos en inhaloterapia, así como que no en todos los casos se cuenta con la cantidad suficiente de intensivistas y de médicos en la atención a pacientes de urgencias, hará fundamental contar con la capacidad de reacomodar al personal en departamentos de alta importancia, como la Unidad de Emergencias y la UTI, para contener el impacto inicial de la contingencia¹⁹. En ciertos casos se puede recomendar expandir temporalmente el personal de una institución, aunque puede resultar en un problema si no se encuentran familiarizados con el funcionamiento normal del hospital, en particular de los equipos de apoyo vital, lo que puede disminuir la eficacia y la seguridad¹².

También se ha recomendado que si la demanda de pacientes con ventilación mecánica se incrementa, los médicos intensivistas sean los que coordinen al personal que cuente con un conocimiento del manejo básico de estos, que en las instituciones encuestadas serían principalmente técnicos en ventilación mecánica, médicos internistas y enfermeras intensivistas²⁶.

En el caso de la vacunación para influenza AH1N1, llama la atención que las tasas de cobertura descritas en las encuestas tengan una amplia variación: en algunas instituciones se reportan cifras que van del 5 al 10% y en otras, cifras superiores al 90%, que exceden las tasas de cobertura reportadas por la literatura en trabajadores de la salud, por lo que en el futuro debe explorarse este dato directamente con los ejecutores de las campañas de vacunación en los hospitales²⁷. La política de vacunación obligatoria del personal del hospital es recomendada por algunos autores como un esfuerzo para aminorar el avance de las epidemias, y una vez puesta en práctica es la que ha alcanzado las tasas más altas de vacunación reportadas hasta el momento^{28,29}.

Sobre la logística

La OMS ha hecho un llamado a los distintos gobiernos para desarrollar y/o adecuar planes de preparación en caso de emergencia³⁰. En México, se contaba ya con el antecedente del Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza con el objetivo de proteger a la población mexicana

mediante la realización oportuna de acciones coordinadas²¹. Por ello, es de resaltar que más del 70% de las instituciones involucradas en este estudio cuentan con un manual de preparación y acción de contingencias, tanto general como particular, desarrollado por la propia institución.

Porcentajes comparativamente altos tienen sistemas de *triage* tanto para la atención de pacientes en urgencias, en caso de contingencias, como para valorar aquellos que pueden beneficiarse de la admisión a la UTI, en caso de insuficiencia respiratoria aguda y que requieran el uso de ventilación mecánica. La moral demanda el uso de estos protocolos de *triage* con el fin de dar a todas las personas la oportunidad de obtener los beneficios de la atención médica en relación con su estado de salud, aunque su elaboración y su puesta en práctica representen un dilema ético⁹. En una pandemia no será posible que todos los pacientes reciban cuidados críticos, debido a la saturación de los hospitales, y es aquí donde entra en disyuntiva si se debe atender de acuerdo al pronóstico de sobrevivida a corto plazo (mediante el uso de escalas de puntuación de daño orgánico), con base a su pronóstico a largo plazo (en relación con la coexistencia de comorbilidad) o por su grupo de edad³¹. La elaboración de estos protocolos de *triage* recae en cada institución y si bien cada hospital debe enfocarse en sus capacidades y necesidades específicas, estos deben orientarse y alinearse con los principios de justicia distributiva, han de ser discutidos con la sociedad y requieren la aprobación de las autoridades sanitarias^{9,13,31,32}.

Se deben revisar, adecuar y fomentar protocolos para disponer de forma expedita de los recursos de la reserva estratégica, ya que un gran número de los hospitales involucrados no podrían usar de manera rápida y expedita recursos materiales para la respuesta a la emergencia. En esto probablemente influye lo ya comentado anteriormente respecto a las reservas de medicamentos y materiales de protección, aunque no es lo único a tomar en cuenta.

La comunicación es un aspecto esencial; se debe tener una capacidad de contacto a nivel local, regional y nacional, así como con instituciones internacionales para compartir información y recomendaciones¹³. Una red de hospitales regionales en conjunto provee una mayor capacidad que las instituciones de manera individual; por ello es fundamental el considerar apoyo externo, por ejemplo para el traslado de pacientes¹². Para esto, las distintas aplicaciones de las nuevas tecnologías en

telecomunicaciones pueden mejorar los resultados derivados de un desastre³³.

Sobre la perspectiva actual

Si bien la muestra de este estudio no es aplicable a muchos otros hospitales, las instituciones participantes forman una piedra angular en la atención especializada de tercer nivel, y su estructura nos permite analizar un sistema que abarca las distintas áreas de la medicina. Además, el hecho de que lo plasmado aquí sea la perspectiva de los líderes médicos, nos permite conocer cuál es la situación actual de los hospitales.

Dos años han pasado desde la influenza pandémica en México y se han hecho múltiples cambios y esfuerzos para mejorar la capacidad de respuesta ante desastres; una de las lecciones más importantes obtenidas es que la prevención es un factor determinante. Aunque la última parte de la encuesta revela que se cuenta con la percepción de preparación ante algún nuevo desastre, el listado de las necesidades que se tienen, y cuyo análisis individual va más allá de las posibilidades de este trabajo, revela que aún existen áreas de mejora. Se propone considerar las medidas básicas para expandir la capacidad de atención de pacientes en estas situaciones, así como incrementar las reservas de materiales elementales; de igual forma, en caso necesario, hay que tomar los planes de acción y sistemas de *triage* existentes y adaptarlos a las necesidades de cada institución. Si se quiere enfrentar exitosamente un proceso epidémico, es necesario establecer medidas de reacción prácticas que permitan habilitar a los hospitales con los espacios necesarios para tal caso, así como dotarlos con equipos respiratorios y suministros médicos en número suficiente para la atención de un proceso adverso. El ir un paso adelante es lo que marca la diferencia ante las adversidades.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Concepción Celis la revisión del artículo.

Bibliografía

1. Arnold JL. Disaster medicine in the 21st century: future hazards, vulnerabilities, and risk. *Prehosp Disast Med.* 2002;17(1):3-11.
2. Hui DS, Lee N, Chan PK. Clinical management of pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest.* 2010;137:916-25.
3. Santos-Preciado J, Franco-Paredes C, Hernández-Flores I, Téllez I, Del Río C, Tapia-Conyer R. What have we learned from the novel influenza A (H1N1) pandemic in 2009 for strengthening pandemic influenza preparedness? *Arch Med Res.* 2009;40(8):673-6.

4. Pandemic Influenza Outbreak Research Modelling Team (Pan-InfORM), Fisman D. Modelling an influenza pandemic: A guide for the perplexed. *CMAJ*. 2009;181(3-4):171-3.
5. Gojovic MZ, Sander B, Fisman D, Krahn MD, Bauch CT. Modelling mitigation strategies for pandemic (H1N1) 2009. *CMAJ*. 2009;181(10):673-80.
6. Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, México. Acerca de la CCINSHAE. [Internet] Disponible en: <http://www.ccinshae.salud.gob.mx/2010/acercade.html>. Consultado el 3 de agosto de 2011.
7. Burkle FM. Population-based triage management in response to surge-capacity requirements during a large-scale bioevent disaster. *Acad Emerg Med*. 2006;13:1118-29.
8. Lum ME, McMillan AJ, Brook CW, Lester R, Piers LS. Impact of pandemic (H1N1) 2009 influenza on critical care capacity in Victoria. *MJA*. 2009;191:502-6.
9. Christian MD, Hawryluck L, Wax RS, et al. Development of a triage protocol for critical care during an influenza pandemic. *CMAJ*. 2006;175(11):1377-81.
10. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA*. 2009;302(17):1880-7.
11. Rubinson L, Hick JL, Hanfling DG, et al. Definitive care for the critically ill during a disaster: a framework for optimizing critical care surge capacity: from a Task Force for Mass Critical Care summit meeting, January 26-27, 2007, Chicago, IL. *Chest*. 2008;133(5 Suppl):18S-31.
12. Hick JL, Barbera JA, Kelen GD. Refining surge capacity: conventional, contingency, and crisis capacity. *Disaster Med Public Health Prep*. 2009;3(2 Suppl):S59-67.
13. Sprung CL, Zimmerman JL, Christian MD, et al. Recommendations for intensive care unit and hospital preparations for an influenza epidemic or mass disaster: summary report of the European Society of Intensive Care Medicine's Task Force for intensive care unit triage during an influenza epidemic or mass disaster. *Intensive Care Med*. 2010;36:428-43.
14. Secretaría de Salud, México. NORMA Oficial Mexicana NOM-197-SSA1-2000, que establece los requisitos mínimos de infraestructura y equipamiento de hospitales y consultorios de atención médica especializada. [Internet] Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/197ssa10.html>. Consultado el 5 de agosto de 2011.
15. Branson RD, Johannigman JA, Daugherty EL, Rubinson L. Surge capacity mechanical ventilation. *Respir Care*. 2008;53(1):78-88.
16. Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Hartman ME, Milbrandt EB, Kahn JM. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit Care Med*. 2010;38:1947-53.
17. American Association for Respiratory Care. Guidelines for acquisition of ventilators to meet demands for pandemic flu and mass casualty incidents. [Internet] Disponible en: http://www.aarc.org/resources/vent_guidelines.pdf. Consultado el 2 de agosto de 2011.
18. World Health Organization. WHO checklist for influenza pandemic preparedness planning. [Internet] Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_4/en/. Consultado el 3 de agosto de 2011.
19. Hota S, Fried E, Burry L, Stewart TE, Christian MD. Preparing your intensive care unit for the second wave of H1N1 and future surges. *Crit Care Med*. 2010;38:e110-9.
20. Leung GM, Nicoll A. Reflections on pandemic (H1N1) 2009 and the international response. *PLoS Med*. 2010;7(10):e1000346.
21. Kuri-Morales P, Betancourt-Cravioto M, Velázquez-Monroy O, Álvarez-Lucas C, Tapia-Conyer R. Pandemia de influenza: la respuesta de México. *Salud Publica Mex*. 2006;48:72-9.
22. Dirección General de Promoción de la Salud, México. Guía de apoyo para el manejo del paciente en estado crítico. [Internet] Disponible en: <http://www.promocion.salud.gob.mx/dgpps/interior1/materiales5.html>. Consultado el 2 de agosto de 2011.
23. Huntington MK, Gavagan TF. Disaster medicine training in family medicine: a review of the evidence. *Fam Med*. 2011;43(1):13-20.
24. Jorgensen AM, Mendoza GJ, Henderson JL. Emergency preparedness and disaster response core competency set for perinatal and neonatal nurses. *JOGNN*. 2010;39:450-67.
25. Jeong HS, Lee DW, Youn CH, et al. Perception and performance of preventive behaviors for the pandemic influenza in hospital employees and outpatients. *Yonsei Med*. 2011;52(1):181-7.
26. Rubinson L, Hick JL, Curtis JR, et al. Definitive care for the critically ill during a disaster: medical resources for surge capacity: from a Task Force for Mass Critical Care summit meeting, January 26-27, 2007, Chicago, IL. *Chest*. 2008;133(5 Suppl):32S-50.
27. Talbot TR. Improving rates of influenza vaccination among healthcare workers: educate; motivate; mandate? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(2):107-10.
28. Lautenbach E, Saint S, Henderson DK, Harris AD. Initial response of health care institutions to emergence of H1N1 influenza: experiences, obstacles, and perceived future needs. *CID*. 2010;50:523-7.
29. Babcock H, Gemeinhart N, Jones M, Dunagan WC, Woeltje KF. Mandatory Influenza vaccination of health care workers: translating policy to practice. *CID*. 2010;50:459-64.
30. World Health Organization. Risk reduction and emergency preparedness: WHO six-year strategy for the health sector and community capacity development. [Internet] Disponible en: http://www.who.int/hac/tech-guidance/preparedness/emergency_preparedness_eng.pdf. Consultado el 3 agosto de 2011.
31. White DB, Katz MH, Luce JM, Lo B. Who should receive life support during a public health emergency? Using ethical principles to improve allocation decisions. *Ann Intern Med*. 2009;150:132-8.
32. Devereaux AV, Dichter JR, Christian MD, et al. Definitive care for the critically ill during a disaster: a framework for allocation of scarce resources in mass critical care: from a Task Force for Mass Critical Care summit meeting, January 26-27, 2007, Chicago, IL. *Chest*. 2008;133:51S-66.
33. Garshnek V, Burkle FM. Applications of telemedicine and telecommunications to disaster medicine: historical and future perspectives. *J Am Med Inform Assoc*. 1999;6(1):26-37.

La dieta alta en colesterol altera el proceso reparador del factor de crecimiento de hepatocitos

María Concepción Gutiérrez Ruiz*, Mayra Domínguez Pérez, Sandra Rodríguez González, Natalia Nuño Lámbarrí, Cynthia Licona Retama y Luis Enrique Gómez-Quiroz

Departamento de Ciencias de la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

Resumen

El hígado graso representa en la actualidad un problema de salud grave en el mundo occidental. En nuestro país se consume una gran cantidad de alimentos que son ricos en colesterol. El colesterol es un componente importante en las balsas lipídicas, donde se encuentran inmersos muchos de los receptores de factores de crecimiento, por lo que su funcionamiento puede verse alterado en presencia de concentraciones altas del mismo. El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y su receptor c-Met son responsables de iniciar una respuesta reparadora tras un daño. En el presente trabajo nos centramos en estudiar el efecto que genera una dieta alta en colesterol en el proceso molecular de reparación mediado por el HGF, tanto en hepatocitos como a nivel tisular. Los resultados muestran un retraso en la activación de la ruta de señalización mediada por HGF, lo cual se traduce en una deficiencia en el proceso de reparación, que en caso de una agresión continua podría favorecer la progresión del daño hepático.

PALABRAS CLAVE: Colesterol. Esteatosis. Factor de crecimiento de hepatocitos.

Abstract

Currently, fatty liver represents a serious public health problem in the Western world. In our country, a large amount of food rich in cholesterol is consumed. Cholesterol is an important component in lipid rafts, where many receptors for growth factors are localized, so its functionality could be altered in the presence of high cholesterol concentration. Hepatocyte growth factor (HGF) and its receptor c-Met are known to promote repair after an injury. The aim in the present work was to study the effect of a high cholesterol diet in the molecular repair process mediated by HGF in hepatocytes and liver tissue. Data show a delay in the activation of the HGF-mediated signaling cascade which results in a deficient repair process, that in the case of a continuous aggression could favor the progression of liver damage.

KEY WORDS: Cholesterol. Steatosis. Hepatocyte growth factor.

Introducción

El síndrome metabólico es la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, combina problemas en el metabolismo de glucosa, acción de la insulina, sobrepeso, dislipidemia, un estado proinflamatorio, hipertensión, etc., lo cual eventualmente conduce a la obesidad, a la diabetes tipo 2, a las enfermedades

cardiovasculares y, como se ha venido estudiando ampliamente en los últimos años, a serios problemas hepáticos¹⁻³.

La enfermedad por hígado graso no alcohólica (NAFLD) es la manifestación hepática del síndrome metabólico^{4,5} y se caracteriza por un incremento en el depósito de lípidos en el hígado, el cual, progresivamente, alcanza un estado inflamatorio (esteatohepatitis no alcohólica [NASH]), fibrosis, cirrosis y cáncer hepatocelular (HCC).

Correspondencia:

*María Concepción Gutiérrez Ruiz
Departamento de Ciencias de la Salud
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa
Avda. San Rafael Atlixco, 186
Col. Vicentina, Del. Iztapalapa, C.P. 09340, México, D.F.
E-mail: mcgr@xanum.uam.mx

El proyecto fue patrocinado parcialmente con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT # 131707 y 166042), el Estímulo Antonio Ariza Cañadilla, de la Fundación Mexicana para la Salud Hepática, México, y la Universidad Autónoma Metropolitana de Iztapalapa

Fecha de recepción en versión modificada: 11-11-2011

Fecha de aceptación: 18-05-2012

En EE.UU. se sabe que el 90% de los pacientes con obesidad presentan NAFLD, de los cuales un 10% progresan a NASH, y de ellos un 26% a cirrosis⁵.

Si bien se ha caracterizado el impacto de una dieta rica en ácidos grasos o en carbohidratos en el desarrollo de la NAFLD, se ha dejado a un lado los efectos que tiene en la salud hepática una dieta alta en colesterol; esto toma particular importancia en México, ya que el contenido de colesterol de la dieta del mexicano es 10 veces superior a la que tienen países europeos, sobre todo los de la costa del Mediterráneo. Recientemente, se ha caracterizado los efectos que tiene la sobrecarga de colesterol en los hepatocitos de ratas alimentadas con una dieta hipercolesterolémica (HC)^{6,7}, compuesta por un alimento base para roedores (purina # 5001) suplementada con 2% de colesterol y 0.5% de colato de sodio.

El colesterol es importante para el buen funcionamiento celular. Es componente central de las balsas lipídicas, por lo que una disminución o aumento de los niveles de colesterol afecta seriamente a los componentes proteicos de las balsas, sobre todo cuando se trata de receptores de factores de crecimiento o citocinas⁸.

Datos reportados por Mari, et al.⁹ informan que la sobrecarga de colesterol, y no la de triglicéridos, en el hepatocito sensibiliza a la célula a la esteatohepatitis mediada por el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y Fas. Por otro lado, el mismo grupo de investigación reportó que el colesterol mitocondrial contribuye a la resistencia de células de hepatocarcinoma a la quimioterapia por un mecanismo dependiente del incremento en el orden de la membrana mitocondrial. El tratamiento con estatinas indujo sensibilidad de las células cancerosas a la doxorubicina⁷, demostrando que al menos existe un efecto, en la resistencia a las terapias anticancerosas, conferido por el colesterol. Lo anterior deja claro que, más que la cantidad de grasa en la célula hepática, es el tipo de ella la que marca una sensibilidad al daño hepático.

En el hígado, el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y su receptor c-Met son los principales responsables de iniciar una respuesta reparadora tras un daño¹⁰. Las principales respuestas desplegadas por el HGF tendientes a controlar el daño y a reparar el tejido están, básicamente, relacionadas con procesos mitogénicos, motogénicos, morfogénicos, de sobrevivencia y de control del estado redox celular y el estrés oxidante¹¹⁻¹³. Nuestro grupo de investigación ha venido caracterizando ampliamente este último aspecto, habiendo comprobado que el HGF induce la expresión de proteínas antioxidantes y de sobrevivencia por mecanismos que involucran rutas de señalización canónicas de la reparación, como son las mediadas por las proteínas Stat3, Erk, Akt, y por

factores de transcripción como el factor nuclear (NF) κ B, entre otros^{11,12,14}. Entre ellas toma particular importancia la ruta de Erk, la cual inicia cuando receptores con actividad de tirosina cinasa, como c-Met, son activados, generando a su vez una respuesta en cadena mediada por la fosforilación secuencial de los miembros de la ruta como son RAS, RAF, MEK y, finalmente, Erk, quien se transloca al núcleo y permite la fosforilación y activación de factores de transcripción que dirigirán la síntesis de proteínas de reparación, proliferación y sobrevivencia¹⁵.

Se ha visto que los niveles séricos de HGF se elevan tras una agresión aguda con diversos agentes hepatotóxicos como el tetracloruro de carbono (CCl₄), el alcohol, el lipopolisacárido (LPS) o por una hepatectomía parcial¹⁶, y este incremento está relacionado con una recuperación del órgano. El mecanismo de protección y reparación mediado por el HGF ha sido ampliamente estudiado, básicamente, en modelos de hepatectomía parcial y por agentes químicos tóxicos, sin embargo, se desconoce cómo se da este proceso en condiciones de sobrecarga de lípidos en las células hepáticas, principalmente de colesterol. En el presente trabajo nos hemos centrado en el estudio de las rutas moleculares que despliega el HGF tanto en hepatocitos como en el hígado de ratones que han sido sometidos a una dieta rica en colesterol por 2 días.

Material y métodos

Materiales

Todos los reactivos fueron adquiridos en Sigma-Aldrich de México, salvo cuando se indique lo contrario. Los anticuerpos, tanto primarios como secundarios, fueron adquiridos en Santa Cruz (Santa Cruz Biotechnology). El HGF recombinante humano fue adquirido en Peprotech México, y se usó siempre a una concentración de 50 ng/ml. Los estuches comerciales de *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) para las citocinas estudiadas fueron de la marca R&D Systems.

Aislamiento y cultivo de hepatocitos de ratón

Para el aislamiento de hepatocitos de ratón se utilizó la técnica de la doble perfusión con colagenasa, de acuerdo con lo reportado previamente por Gómez-Quiroz, et al. (2008)¹¹. Brevemente, el hígado es perfundido con 30 ml de una solución amortiguadora salina de Hanks (HBSS) suplementada con EGTA, para eliminar el calcio que media la interacción entre los hepatocitos; posteriormente se perfundió con 50 ml de una solución compuesta por medio

Williams suplementado con colagenasa al 0.03%; al término de esta segunda perfusión el hígado se recupera y se homogeneiza en medio de cultivo suplementado con 10% de suero fetal bovino. La suspensión celular se centrifugó en percoll para eliminar las células muertas de las vivas. Se determinó la viabilidad por la técnica de azul de tripano. Finalmente, los hepatocitos viables se sembraron a una densidad de 1.25×10^5 cel/cm² y se dejó estabilizar el cultivo por 4 h, al término de lo cual se cambió el medio por otro sin suero hasta la realización de los experimentos.

Inmunoanálisis: Western blot

Finalizado el tratamiento, las células fueron recuperadas, lisadas con el amortiguador de lisis M-Per (Pierce Chemical, Rockford, IL) y sometidas a una electroforesis en geles en gradiente 4-20% Duramide (Lonza). La proteína se transfirió a una membrana de polivinilidenedifluoruro (PVDF) (Bio-rad) y se continuó con el procedimiento estándar de *Western blot*, según lo hemos reportado previamente¹⁴. Los anticuerpos usados en el presente estudio fueron contra: catalasa, γ -glutamil cisteinil sintetasa (GCS), actina, y contra las formas totales y fosforiladas de STAT3, Akt, RAS, MEK, RAF, Erk y c-Met. La detección se llevó a cabo empleando un estuche comercial de quimioluminiscencia (GE Health Care).

Determinación de proteínas oxidadas

La determinación de proteínas oxidadas es un marcador indiscutible de estrés oxidante; esta determinación se realizó empleando el estuche comercial Oxyblot (Millipore) y siguiendo las instrucciones del fabricante.

Histología y determinación de lípidos por aceite rojo O

Los hígados obtenidos de los animales fueron fijados con paraformaldehído al 4% en solución amortiguadora de fosfatos (PBS) por 12 h; al término fueron lavados con PBS e incluidos en medio óptimo de corte (OCT) en criomódulos y congelados en nitrógeno líquido. Una vez estabilizados por 2 h a -70 °C, se hicieron cortes de 8 μ m y se montaron en laminillas de vidrio cargadas positivamente, y se procedió a la realización de la técnica de tinción de lípidos con aceite rojo O siguiendo el protocolo reportado por Mari, et al. (2006)⁹.

Cuantificación de proteínas

La concentración de proteínas se realizó por medio de la técnica del ácido bicinonínico, empleando el

estuche comercial BCA kit (Pierce). Se siguieron las recomendaciones del fabricante.

Determinación de peróxidos

El contenido de peróxidos fue determinado usando la diclorofluoresceína (DCFH), la cual emite fluorescencia en presencia de peróxidos. Se sembraron 50,000 cel/pozo en placas de 96 pozos, se dejó estabilizar el cultivo por 12 h y se adicionó la DCFH a una concentración final de 3 μ M por 30 min. Pasado el tiempo de incubación la placa se llevó a un detector multimodal DTX 880 (Beckman Coulter) y se excitó a 480 nm. La detección se realizó a 520 nm; los datos se reportan como unidades arbitrarias de fluorescencia por número de células.

Determinación de los niveles séricos de citocinas por *enzyme-linked immunosorbent assay*

La determinación en suero de HGF, TNF- α e interleucina 6 (IL-6) se realizó por medio de la técnica de ELISA empleando ensayos comerciales (R&D Systems) siguiendo el protocolo del fabricante.

Análisis estadístico

Cada experimento se realizó por triplicado en por lo menos tres eventos independientes. El análisis estadístico de los resultados se hizo empleando el análisis de varianza (ANOVA) seguida por la prueba de Tukey. El nivel de significancia fue de p inferior a 0.05.

Resultados

Con la finalidad de investigar los efectos que genera a nivel hepático un incremento en la ingesta de colesterol, sometimos a un grupo de ratones a una dieta HC compuesta por un alimento balanceado para roedores (chow), suplementado con 2% de colesterol y 0.5% de colato de sodio por 48 h. Los animales control recibieron sólo la dieta chow.

En la figura 1 se puede observar el aspecto macroscópico del hígado de un ratón sometido a una dieta regular (Fig. 1 A) y un ratón sometido a la dieta HC (Fig. 1 D), como se puede observar, este último presenta cambios en la coloración característica de un hígado sano, tornándose a un color rosado pálido por el gran contenido de lípidos depositados en el órgano, el incremento en el depósito de lípidos fue corroborado por histología usando la técnica de aceite rojo O,

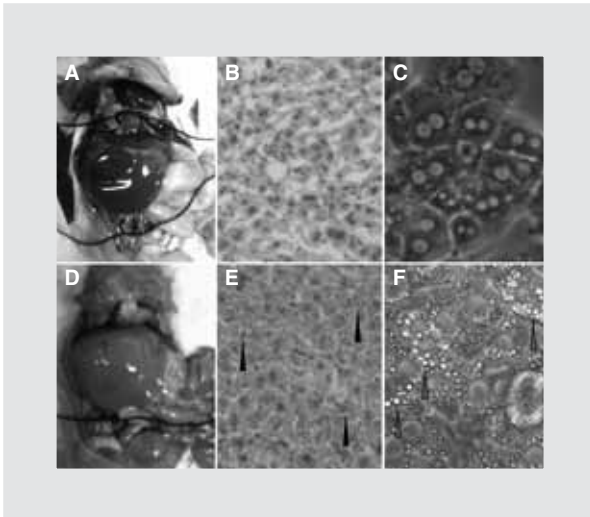


Figura 1. La dieta HC induce esteatosis. **A:** aspecto macroscópico del hígado con dieta chow. **B:** HC. **C:** histología con tinción de aceite rojo O de tejido hepático de ratón con dieta chow. **D:** con dieta HC. Hepatocitos en cultivo primario de ratones con dieta. **E:** chow, y con dieta HC. **F:** imágenes representativas de al menos tres animales diferentes.

la cual permite determinar la presencia de lípidos neutros en el tejido. La figura 1 E muestra una gran cantidad de microvesículas lipídicas que es característico del hígado con esteatosis generado por la dieta HC⁹, efecto que no se observa en el tejido de ratones alimentados con la dieta chow (Fig. 1 B). Para determinar de manera más precisa la acumulación de lípidos, aislamos hepatocitos de los ratones alimentados con ambas dietas y los sometimos a cultivo por 12 h, la figura 1 F muestra el incremento de vesículas lipídicas en los hepatocitos en comparación con las células de los ratones alimentados con la dieta chow (Fig. 1 C).

Con la finalidad de conocer si la dieta alta de colesterol afecta a la capacidad de reparación mediada por el HGF, los hepatocitos aislados de ratones sometidos a ambas dietas fueron sembrados en cajas de 6 cm y se dejaron estabilizar los cultivos por 12 h en medio sin suero. Posteriormente, se hizo una herida en el cultivo con una punta de micropipeta de 10 μ l y se adicionó 50 ng/ml de HGF por diferentes tiempos. La figura 2 muestra el resultado de un ensayo herida-cicatriz. Como se observa, el HGF indujo en los hepatocitos chow un claro efecto reparador desde las 24 h de tratamiento, caracterizado por la motogénesis de las células, las cuales tienden a reparar o sellar la herida que se generó, efecto que no se observó en los cultivos no tratados (NT). En el caso de los hepatocitos HC el efecto del HGF es nulo a las 24 h, viéndose un inicio incipiente y retrasado a las 48 h. Los datos sugieren que la sobrecarga de colesterol en los hepatocitos genera un efecto reparador deficiente y tardío mediado por el HGF.

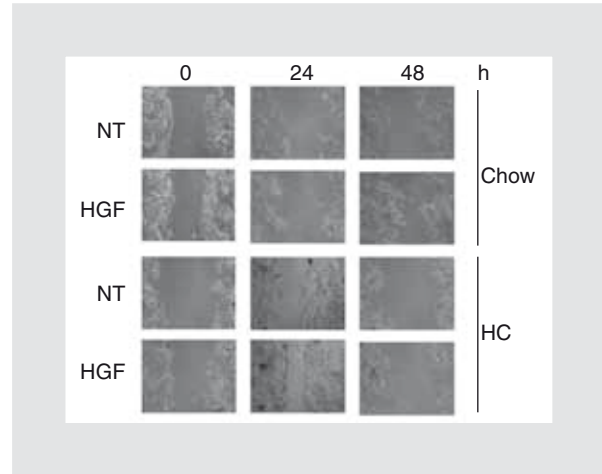


Figura 2. Ensayo de herida-cicatriz. Hepatocitos de ratones alimentados con dieta chow y con dieta HC fueron sembrados y estabilizados. Posteriormente se hizo una herida como se indica en material y métodos, y se dejó el cultivo a los tiempos indicados. Las fotografías fueron tomadas 24 y 48 h después del tratamiento con HGF (50 ng/ml). Las imágenes son representativas de al menos tres experimentos independientes.

Con el objetivo de caracterizar la transducción de señales mediada por el HGF y su receptor c-Met, realizamos un ensayo curso-temporal por *Western blot* para analizar el estado de activación de c-Met por la fosforilación en la tirosina 1365. Las células de animales con ambas dietas fueron tratadas o no con HGF por 0, 0.5, 1, 5, y 15 min. En la figura 3 se puede observar que en las células chow se incrementa la fosforilación de c-Met a los 30 s después de iniciarse el tratamiento con HGF, manteniéndose elevado al minuto y decayendo a valores normales a los 5 min, mientras que en el caso de los hepatocitos HC se eleva a los 5 min y a los 15 min está a niveles del control. Lo anterior estuvo relacionado con la activación de una de las principales proteínas blanco de la ruta de HGF/c-Met río abajo, como es Akt; la fosforilación de Akt en las células chow se observó al minuto de tratamiento, mientras que en las células HC se presentó hasta los 15 min después de iniciado el tratamiento. Estos resultados generan una explicación molecular del proceso de reparación retrasado que se observó en el ensayo de herida-cicatriz (Fig. 2).

A continuación, el estudio se centró en caracterizar el tipo de daño en nuestro modelo. Previamente, el grupo de Fernández-Checa había reportado que, en ratas alimentadas con la misma dieta que hemos empleado, se presentaban desórdenes a nivel mitocondrial generando estrés oxidante⁹, por lo que decidimos corroborar si en nuestro modelo en ratones teníamos condiciones oxidantes que puedan explicar el desorden observado. Procedimos a evaluar los niveles de peróxidos

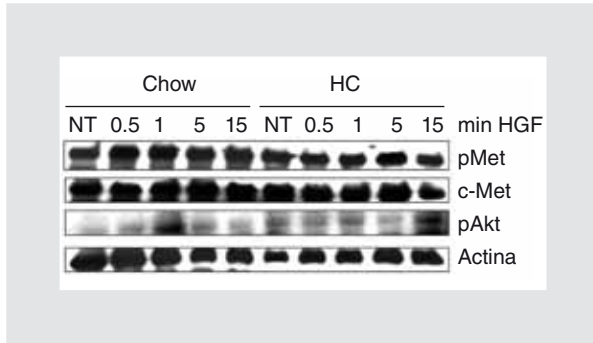


Figura 3. Ensayo curso temporal de la activación de c-Met y Akt. Hepatocitos de ratones alimentados con dieta chow o con dieta HC fueron tratados con 50 ng/ml de HGF por los tiempos indicados. Se extrajo la proteína total y se procedió a realizar en los estudios de Western blot, como se indica en material y métodos. Las imágenes son representativas de al menos tres experimentos independientes. La actina se usó como control de normalización de carga.

generados por la dieta HC. En la figura 4 A se presentan los resultados, observándose que las células HC generaron un incremento significativo de peróxidos en comparación con las células chow. Lo anterior se relacionó con una elevación de proteínas oxidadas, las cuales son consecuencia de un incremento en el contenido de moléculas oxidantes (Fig. 4 B).

Con la finalidad de evaluar el efecto protector inducido por el HGF, evaluamos la expresión de dos de las principales enzimas antioxidantes como son la catalasa y la γ -GCS, que es la enzima limitante en la síntesis del glutatión, principal agente hepatoprotector. Hepatocitos provenientes de animales sometidos a las dos dietas fueron tratados con 50 ng/ml de HGF por 3, 6, 12 y 24 h, se extrajo la proteína total y se realizó una serie de *Western blot* usando anticatalasa y anti- γ -GCS. Como se puede observar en la figura 5 A, el HGF indujo la expresión de ambas enzimas en los hepatocitos chow, sin embargo, en las células HC se observó una disminución de las dos proteínas investigadas, sugiriendo un restablecimiento del estado redox celular inducido por el HGF. Para corroborar lo anterior se realizó un ensayo para determinar el contenido de las proteínas oxidadas bajo el tratamiento con HGF, observándose en las células HC que este tratamiento tiende a revertir el estado oxidante, en comparación con las células chow. Los resultados sugieren que el HGF protege a las células contra los efectos oxidantes inducidos por la dieta HC.

Finalmente, para tener una aproximación *in vivo* del fenómeno de estudio, decidimos tratar a una serie de animales de experimentación con ambas dietas, con una dosis única de 0.4 μ g/g de peso de CCl_4 , 24 h después se recuperó la sangre y el tejido hepático para hacer la

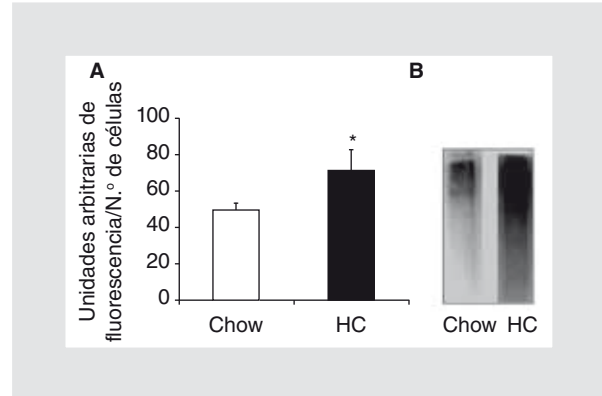


Figura 4. La dieta HC induce estrés oxidante. Hepatocitos en cultivo obtenidos de ratones alimentados con la dieta normal chow o con la dieta HC fueron usados para determinar: la generación de peróxidos empleando la DCFH (A) y para determinar el contenido de proteínas oxidadas en lisado total celular (B). Las barras representan el promedio \pm ES. Las imágenes son representativas de al menos tres experimentos independientes ($p \leq 0.05$) con respecto a las células de animales con dieta chow.

determinación de citocinas de reparación hepática en sangre y *Western blot* en lisado total de hígado.

Se midieron los niveles séricos de HGF, $TNF-\alpha$ e IL-6 a las 24 h después de la inyección con CCl_4 . En la figura 6 se muestra que, tras la inyección con el agente hepatotóxico, los niveles de HGF se incrementan

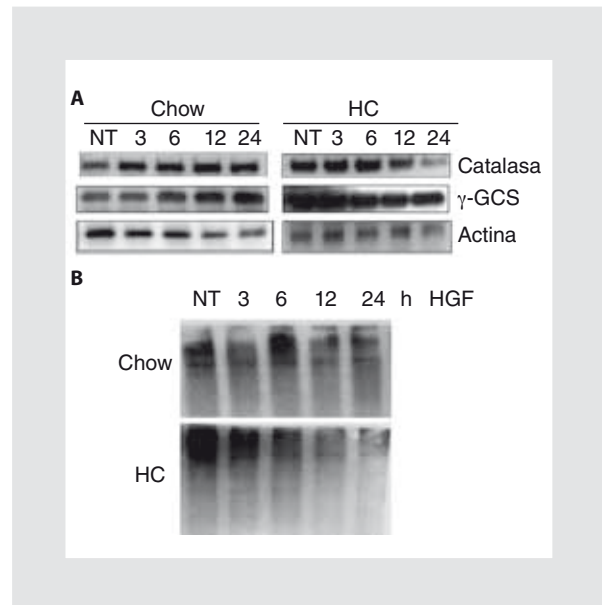


Figura 5. El HGF contrarresta el estrés oxidante generado por la dieta HC. Hepatocitos en cultivo obtenidos de ratones alimentados con la dieta Chow o con la dieta hipercolesterolémica (HC) fueron tratados con 50 ng/ml de HGF por los tiempos indicados, se aisló la proteína total y se sometió a: A: análisis por Western blot de catalasa y gama-glutamyl cisteinil sintetasa (γ -GCS) y B: Oxidación de proteínas por oxyblot. La actina se usó como control de carga.

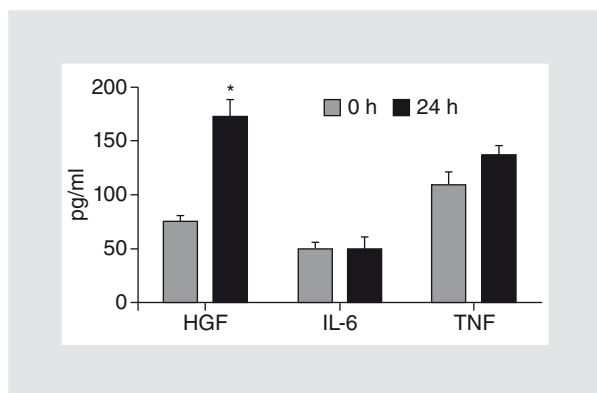


Figura 6. El CCl_4 induce el incremento de HGF en suero. Ratones macho de la cepa CD1 fueron inyectados con CCl_4 (0.4 $\mu\text{g/g}$), 24 h después se sacrificaron y se extrajo suero para la cuantificación de HGF, IL-6 y TNF- α por el método de ELISA. Las barras representan el promedio de al menos tres ratones \pm ES ($p \leq 0.05$) con respecto a los ratones a 0 h (sin CCl_4).

notablemente, mientras que los niveles de IL-6 y TNF- α permanecen sin cambios. Lo anterior demuestra que el HGF es el primer factor que se incrementa tras una agresión a nivel hepático.

Decidimos explorar el estado que guardan las principales proteínas de reparación que son activadas por el HGF, como son Stat3, Akt y Erk, realizamos *Western blot* de ellas en homogenado total de hígado. Los resultados muestran que no hay cambios significativos en Stat3, ni en Akt (datos no mostrados). Sin embargo, en Erk y las proteínas de la ruta que la activa se encontraron cambios significativos, como se puede observar en la figura 7 A. La ruta canónica de Erk está activada en todos sus niveles, presentando un incremento en la fosforilación de RAS, RAF, MEK y Erk en los tratamientos con el CCl_4 en animales alimentados con ambas dietas. Sin embargo, la activación es mucho más marcada en los animales con HC, sobre todo en RAS; esto puede deberse a que RAS puede ser activado no sólo por c-Met sino por otros receptores de factores de crecimiento o citocinas que se encargan también de iniciar una señal de reparación. Interesantemente, otros de los reguladores de la ruta, como la fosfatasa SHP2, se encuentra también muy activada pero sólo en los animales alimentados con la dieta HC, siendo ligeramente mayor dicha activación en los hígados de los animales que recibieron el tóxico.

Discusión

El HGF a través de su receptor c-Met despliega una gran variedad de rutas de señalización que tienden a reparar el tejido dañado y a mantener la homeostasis celular. Originalmente, el HGF fue identificado como un potente mitógeno para hepatocitos adultos¹⁷, sin embargo

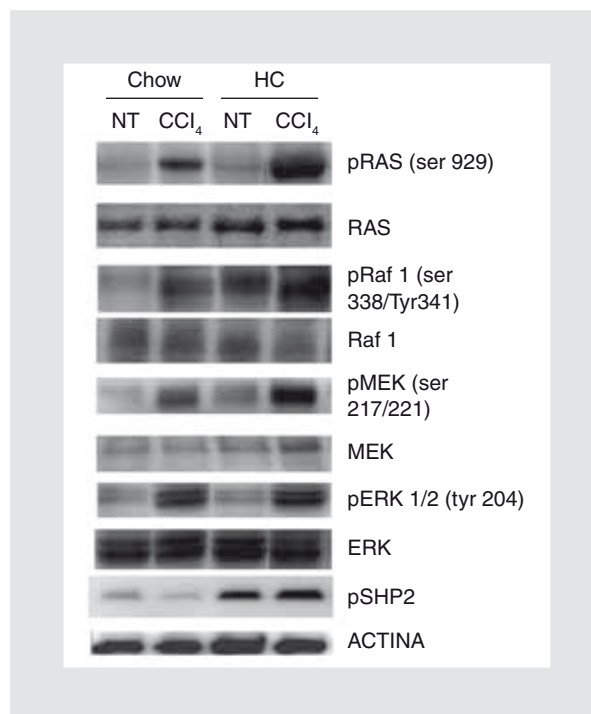


Figura 7. La ruta de RAS/Erk se activa por efectos del CCl_4 . Ratones alimentados con la dieta chow o con la dieta HC recibieron una inyección intraperitoneal (ip) de tetracloruro de carbono (0.4 $\mu\text{g/g}$), 24 h después se extrajo la proteína total y se sometió a un análisis por *Western blot* de las proteínas fosforiladas y totales de RAS, RAF, Mek, Erk y Shp2. Las imágenes son representativas de al menos tres experimentos independientes. La actina se usó como control de carga.

se ha venido caracterizando muchas otras funciones, además de la de proliferación; particularmente, nuestro grupo de investigación se ha venido enfocando en los años previos a la caracterización de la respuesta antioxidante del HGF en distintas patologías hepáticas^{11,14}. En el presente trabajo nos centramos en estudiar el efecto que genera una dieta alta en colesterol en el proceso molecular de reparación mediado por el HGF, tanto en hepatocitos como a nivel tisular.

Nuestros resultados muestran que, tras 2 días con la dieta HC, el hígado responde almacenando lípidos, lo cual lo determinamos con la técnica de aceite rojo O (Figs. 1 B y E), observando una tinción positiva para los animales con la dieta HC, lo cual se corroboró en células en cultivo por microscopía de campo claro (Fig. 1 F). Nuestros datos coinciden con los reportados por Mari, et al.⁹, donde observaron que ratas sometidas a la misma dieta por 2 días presentan un grado de esteatosis microvesicular, elevación de colesterol y ácidos grasos libres (FFA) a nivel hepático.

La sobrecarga de colesterol en los hepatocitos puede generar que los receptores de factores de crecimiento se desestabilicen debido a que muchos de ellos, particularmente c-Met, se encuentran en balsas lipídicas⁸,

donde el colesterol desempeña un papel preponderante en la funcionalidad de estas estructuras membranales¹⁸. De hecho, una de las principales funciones del HGF, como es la de reparar por medio de la inducción de la motogénesis celular, se ve seriamente afectada en los hepatocitos HC, y esto se relacionó con un retraso en la activación de c-Met y Akt (Fig. 3). Los datos sugieren que, si bien los hepatocitos HC responden con la activación de c-Met, ésta se presenta con anomalías, inicialmente con un retraso, lo cual puede generar que los mecanismos compensatorios o inhibidores puedan también activarse y detener la ruta.

Mari, et al.⁹ reportaron que el principal organelo afectado por la dieta alta en colesterol es la mitocondria, generando especies reactivas de oxígeno que condiciona al daño hepatocelular. Por lo anterior, en nuestro estudio exploramos si el HGF es capaz de iniciar, como parte de una respuesta reparadora, la activación de medidas antioxidantes que tiendan a disminuir el daño oxidante. Comprobamos en nuestro modelo que, efectivamente, el colesterol genera el incremento de especies reactivas de oxígeno y daño oxidante, juzgado por el incremento notable de proteínas oxidadas (Fig. 4). Previamente, reportamos que el HGF protege contra el daño oxidante generado por el metabolismo de etanol incrementando la expresión de proteínas antioxidantes como la catalasa y la superóxido dismutasa¹⁴. Hemos podido comprobar en este estudio que el mecanismo es prácticamente el mismo: el HGF incrementa la expresión de proteínas antioxidantes como un mecanismo central de hepatoprotección, lo cual se ve reflejado en la disminución notable en el contenido de proteínas oxidadas en las células provenientes de ratones alimentados con la dieta HC.

Para corroborar las observaciones de nuestros estudios *in vitro*, decidimos tratar con CCl₄ a los ratones alimentados con la dieta HC y con la dieta chow, recibiendo una dosis aguda subletal de 0.4 µg/g 24 h. Los datos corroboraron lo previamente observado; los valores de HGF se elevaron significativamente como respuesta al daño hepático (Fig. 6) y permitió la activación de la ruta de sobrevivencia mediada por RAS/Erk (Fig. 7). Los datos presentados muestran claramente que, en el animal de experimentación, el CCl₄ induce un estado de activación elevado de la ruta RAS/Erk en el hígado HC comparado con el hígado control (chow) sólo con el tóxico. La principal diferencia que encontramos es la activación significativa únicamente en los hígados HC de la fosfatasa Shp2, la cual se ha reportado tener funciones controversiales, reportando en unos casos que la sobreactivación de

la fosfatasa incrementa y estabiliza la ruta RAS/Erk y en otros casos la de inhibirla¹⁹. Nuestros resultados muestran que, si bien el proceso de reparación se ve retrasado, termina ocurriendo, al menos, bajo nuestro diseño experimental y las dosis subletales que hemos usado.

En conclusión, el presente trabajo muestra que una dieta alta en colesterol genera una deficiencia en el proceso de reparación hepática mediada por el HGF, debido a un retraso en la activación de la ruta de señalización. Nuestro modelo presenta sólo los efectos agudos ante una segunda agresión, sin embargo estímulos sostenidos oxidantes bajo un ambiente donde predomina un proceso alterado de reparación puede condicionar a procesos crónicos o de transformación que pueden derivar en procesos carcinogénicos, como ha sido probado en ratones deficientes en la señalización de Met¹³.

Bibliografía

1. Ashburn DD, Reed MJ. Gastrointestinal system and obesity. *Crit Care Clin.* 2010;26:625-7.
2. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415-28.
3. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology.* 2002;35:1485-93.
4. Park EJ, Lee JH, Yu GY, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell.* 2010;140:197-208.
5. Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link. *Cancer.* 2009;115:5651-61.
6. García-Ruiz C, Mari M, Colell A, et al. Mitochondrial cholesterol in health and disease. *Histol Histopathol.* 2009;24:117-32.
7. Montero J, Morales A, Llacuna L, et al. Mitochondrial cholesterol contributes to chemotherapy resistance in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 2008;68:5246-56.
8. Seveau S, Bierne H, Giroux S, Prevost MC, Cossart P. Role of lipid rafts in E-cadherin- and HGF-R/Met-mediated entry of *Listeria monocytogenes* into host cells. *J Cell Biol.* 2004;166:743-53.
9. Mari M, Caballero F, Colell A, et al. Mitochondrial free cholesterol loading sensitizes to TNF- and Fas-mediated steatohepatitis. *Cell Metab.* 2006;4:185-98.
10. Bertotti A, Comoglio PM. Tyrosine kinase signal specificity: lessons from the HGF receptor. *Trends Biochem Sci.* 2003;28:527-33.
11. Gómez-Quiroz LE, Factor VM, Kaposi-Novak P, Coulouarn C, Conner EA, Thorgeirsson SS. Hepatocyte-specific c-Met deletion disrupts redox homeostasis and sensitizes to Fas-mediated apoptosis. *J Biol Chem.* 2008;283:14581-9.
12. Kaposi-Novak P, Lee JS, Gómez-Quiroz L, Coulouarn C, Factor VM, Thorgeirsson SS. Met-regulated expression signature defines a subset of human hepatocellular carcinomas with poor prognosis and aggressive phenotype. *J Clin Invest.* 2006;116:1582-95.
13. Takami T, Kaposi-Novak P, Uchida K, et al. Loss of hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway accelerates early stages of N-nitrosodimethylamine induced hepatocarcinogenesis. *Cancer Res.* 2007;67:9844-51.
14. Valdés-Arzate A, Luna A, Bucio L, et al. Hepatocyte growth factor protects hepatocytes against oxidative injury induced by ethanol metabolism. *Free Radic Biol Med.* 2009;47:424-30.
15. Furge KA, Zhang YW, Vande Woude GF. Met receptor tyrosine kinase: enhanced signaling through adapter proteins. *Oncogene.* 2000;19:5582-9.
16. Nakamura T, Mizuno S. The discovery of hepatocyte growth factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86:588-610.
17. Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;122:1450-9.
18. Dolganiuc A. Role of lipids in liver health and disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17:2520-35.
19. Chan G, Kalaitzidis D, Neel BG. The tyrosine phosphatase Shp2 (PTPN11) in cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2008;27:179-92.

Estimación del tiempo de exposición solar para quemadura en población mexicana

Juan Pablo Castanedo Cázares^{1*}, Bertha Torres Álvarez¹, Salvador Sobrevilla Ondarza¹, Adriana Ehnis Pérez¹ y Antonio Gordillo Moscoso²

¹Departamento de Dermatología, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, SLP, México;

²Departamento de Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, SLP, México.

Resumen

Introducción: La dosis mínima eritematosa (DME) cuantifica la sensibilidad individual a radiación UV (RUV). Estimarla en población mexicana y establecer el tiempo de exposición que la induce permitiría calcular intervalos de riesgo.

Métodos: de 2005-2012 se cuantificó la RUV solar mediante radiometría terrestre, y se comparó con el índice UV público. Determinamos la DME en 90 individuos con los fototipos prevalentes en México (III, IV, V) y se estimó el tiempo para desarrollar quemadura solar. **Resultados:** las DME promedio para los fototipos III, IV y V fueron 39 (IC 95%: 35-42), 48 (IC 95%: 42-53) y 84 (IC 95%: 75-92) mJ/cm², respectivamente (análisis de varianza [ANOVA], $p \leq 0.001$). Aproximadamente, el 80% de la RUV diaria se acumula entre 10:00-16:00 h. El 77% de la dosis UV anual se recibe de marzo-octubre. El índice UV público tuvo una correlación alta con el cuantificado a nivel terrestre ($r = 0.89$; $p \leq 0.001$).

Conclusiones: México recibe niveles elevados de RUV de forma continua. El fototipo III presentará quemadura solar con 22-33 min de exposición en un día de verano, mientras que el V requiere más de 1 h de exposición. Este último grupo presenta el riesgo de exponerse de forma crónica sin advertir consecuencias.

PALABRAS CLAVE: Radiación ultravioleta. Quemadura solar. Fototipo.

Abstract

Introduction: the minimal erythematous dose (MED) quantifies an individual's sensitivity to UV radiation (UVR). To estimate it in our population and establish the time of exposure inducing it during daily activities would allow us to calculate risk intervals. **Methods:** from 2005-2012, the UV solar radiation was measured with terrestrial radiometry and compared to public UV index (UVI). We determined the MED in 90 individuals with the prevalent phototypes in Mexico (III, IV, V), and estimated the time needed for the development of sunburn. **Results:** the average MED for phototype III was 39 (IC 95%: 35-42) mJ/cm², for IV 48 (IC 95%:42-53) mJ/cm², and for V was 84 (IC 95%:75-92) mJ/cm² (ANOVA, $p \leq 0.001$). Approximately, 80% of the daily UVR was accumulated between 10:00-16:00 h, and 77% of the annual UV dose is received between March-October. The public UVI had a high correlation with the one quantified at terrestrial level ($r = 0.89$; $p \leq 0.001$). **Conclusions:** Mexico receives continuously high levels of UVR. Phototype III will present sunburn after 22-33 min in a summer day, while phototype V will require over one hour of exposure. This last group is at risk of chronic exposure without considering consequences.

KEY WORDS: Ultraviolet radiation. Sunburn. Phototype.

Correspondencia:

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

Fecha de recepción en versión modificada: 30-05-2012

Fecha de aceptación: 21-06-2012

Introducción

La quemadura es la lesión cutánea más frecuente originada por la exposición solar¹. Su etiología es la radiación ultravioleta RUV, la cual se clasifica en B (295-320 nm) y A (321-400 nm). Para su desarrollo se estima que la UVB contribuye en un 80%, y la UVA en un 20%, aproximadamente¹. Por lo tanto, la intensidad de la exposición UV ajustada a este espectro conocido como «eritematígeno», así como la sensibilidad de la persona determinan su aparición¹⁻³. La reproducción experimental de la quemadura solar se conoce como DME, que es el parámetro utilizado para identificar la sensibilidad biológica a RUV. Se define como la dosis capaz de originar eritema cutáneo de límites notorios a las 24 h de exposición¹. Aproximadamente, 4 DME producirán dolor y 8 DME ampollas^{1,4}. En el transcurso de 2-5 días el eritema desaparece para observar descamación con aparición gradual de pigmentación o bronceamiento^{1,4,5}. Utilizando esta respuesta biológica según el desarrollo de quemadura y/o bronceamiento, la piel se cataloga en seis fototipos⁶. Esta clasificación que inicialmente se utilizó en dermatología, ahora se ha extendido a los medios de comunicación y público general⁷. Cuantificar esta sensibilidad en todo grupo humano es trascendente, ya que existe una relación directa entre su magnitud y el desarrollo de mutaciones⁸, inmunosupresión⁹, fotoenvejecimiento¹⁰ y neoplasias^{8,11}. Por lo tanto, estimar en nuestra población de forma objetiva la sensibilidad UV, así como el tiempo de exposición que induce lesiones, permitiría aproximar intervalos de riesgo y/o seguridad considerando que la intensidad solar y los hábitos de exposición solar en el país son prolongados^{2,3}. Esta información es de importancia epidemiológica, ya que el carcinoma cutáneo no melanoma es la segunda neoplasia más frecuente en México¹².

Material y métodos

Sujetos

Mediante consentimiento informado y aprobación por el comité de ética local, se incluyeron 90 voluntarios sanos entre 18-50 años de edad quienes fueron clasificados según el estándar de referencia de Fitzpatrick⁶. Este sistema incluye tres tipos de piel blanca (I, II, III), dos de piel morena (IV, V) y la negra (VI). Los voluntarios fueron alumnos de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, así como trabajadores del

Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, quienes mediante selección aleatoria sistémica fueron incluidos en el estudio; todos contaron con la nacionalidad mexicana desde al menos tres generaciones. Se excluyeron personas con fotosensibilidad u otras dermatosis, uso de medicamentos, embarazo, así como enfermedades sistémicas. Previo al estudio, los investigadores estandarizaron la asignación del fototipo mediante el análisis Kappa para variables categóricas¹³. La concordancia intraobservador fue de 0.75 (IC 95%: 0.63-0.8), e interobservador de 0.7 (IC 95%: 0.62-0.80).

Estimación de la dosis de quemadura solar

Para cuantificar la DME se utilizó un equipo Robertson-Berger de simulación solar con una lámpara de Xenón de 150 watts (Solar Light Co. Glenside, PA, EE.UU.). La emisión del arco es modificada por filtros WG320 y UG11 de 1 mm, los cuales proporcionan un espectro de RUV similar a la solar (290-400 nm) durante el cenit, pero con una intensidad 15-20 veces mayor¹⁴. La medición de la radiación se realizó mediante radiómetros UVB y UVA acoplados a un microprocesador PMA 2100 (Solar Light Co. Glenside, PA, EE.UU.) ajustados al espectro de acción eritematogénea¹⁵. La DME fue considerada como la dosis de radiación solar simulada capaz de originar enrojecimiento cutáneo de perímetros bien definidos a las 24 h de su administración. La exposición UV se aplicó a incrementos de $3\sqrt{2}$ hasta respuesta en áreas de 1 cm² en la porción interna del brazo (v. g. 22, 26, 33, 42, 53, 66, 83, 104, 131, 165 mJ/cm²)^{1,16}.

La asignación de la DME por los investigadores fue estandarizada mediante el análisis de concordancia; los valores intraobservador fueron 0.77 (IC 95%: 0.58-0.97), e interobservador de 0.72 (IC 95%: 0.63-0.80).

Estimación de la irradiación ultravioleta ambiental (índice ultravioleta)

La RUV se registró en la ciudad de San Luis Potosí, México (22° 09' N, 100° 58' O, 1,877 m de altitud). El monitoreo se realizó desde el año 2002 mediante un radiómetro meteorológico (Biometer UVB 501, Solar Light, Co. Glenside, PA, EE.UU.) ubicado en la terraza elevada de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. La unidad registra la irradiación UV diaria en plano horizontal de 7 a.m. a 7 p.m. con intervalos de 30 min. Según la referencia

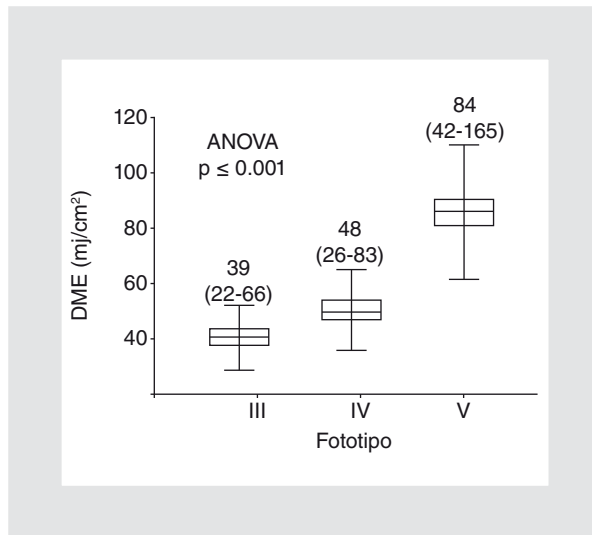


Figura 1. Valores de la Dosis Mínima Eritematógena (DME) para los tres fototipos más frecuentes en México. La línea horizontal de las cajas representa el promedio; las líneas paralelas superior e inferior los valores extremos.

establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la intensidad se expresa mediante el índice UV, cuya unidad corresponde a 0.0025 mW/cm^2 , o 9 mJ/cm^2 por hora¹⁷. De forma simultánea a las mediciones locales, se consultó el índice UV satelital en sitios de alerta pública en línea (v. g. www.uvawareness.com), y se compararon con las obtenidas al nivel terrestre.

Estimación del tiempo para la inducción de quemadura solar

La dosis UV (mJ/cm^2) es resultado de la irradiación (mW/cm^2) por el tiempo de exposición (s). Por lo tanto, la exposición solar en minutos capaz de originar eritema según el índice UV se calculó utilizando el valor de sensibilidad personal (DME) aplicando la siguiente fórmula: $T = \text{DME (mJ/cm}^2) / (\text{índice UV}) \times (0.15 \text{ mJ/cm}^2)^{2,15,18}$.

Análisis estadístico

Aproximadamente, el 95% de los fototipos existentes en la población mexicana son III, IV o V^{2,3}. Por lo tanto, el tamaño de la muestra se calculó en al menos 15 sujetos por grupo según las siguientes consideraciones: una diferencia de la DME entre los fototipos III-V de 46 mJ/cm^2 (v. g. 30 mJ/cm^2 para tipo III, y 76 mJ/cm^2 en el V). La distribución intermedia de las medias, desviación estándar de 20 y un IC de 95%,

dos colas, α de 0.05 y β de 0.8. El análisis descriptivo se realizó utilizando medidas de tendencia central. La comparación de los datos se realizó mediante prueba *t*, análisis de varianza y pruebas de correlación. Todo a un nivel de confianza del 95%, y un nivel de significancia de 5% utilizando el programa JMP versión 8.0 (Cary, NC, EE.UU.).

Resultados

Dosis para quemadura solar

La muestra total estuvo compuesta por 90 individuos, 30 por grupo (III, IV, V). El 48% fueron mujeres ($n = 40$) y el 52% ($n = 50$) hombres. La edad promedio fue de 29 años (rango 18-76). No hubo diferencia de edad o género entre los tres grupos.

La DME promedio para el fototipo III fue de 39 (IC 95%: 35-42) mJ/cm^2 , para el IV de 48 (IC 95%: 42-53) mJ/cm^2 , y 84 (IC 95%: 75-92) mJ/cm^2 para el fototipo V. Estas diferencias fueron significativas ($p \leq 0.001$, ANOVA). La DME presentó rangos más estrechos en el fototipo blanco (I), y más amplios en el fototipo moreno oscuro (V). Estos hallazgos se observan en la figura 1.

Niveles de radiación ultravioleta ambiental (índice UV)

La intensidad del índice UV durante el cenit solar alcanza un máximo promedio de 12.3 ($1.8 \text{ mJ/cm}^2/\text{min}$) en el mes de mayo, y un mínimo de 4.6 ($0.7 \text{ mJ/cm}^2/\text{min}$) en diciembre. El 77% de la dosis total de radiación solar anual se recibe de marzo-octubre. El promedio de la intensidad mensual en este lapso de 8 meses no mostró diferencias significativas ($p = 0.36$, ANOVA). Sin embargo, en los meses de noviembre-febrero se redujo alrededor de 40% el flujo UV en relación con este mayor periodo. El promedio del índice UV de noviembre-febrero durante cenit es de 7.2 (IC 95%: 6.9-7.4), en contraste con 11.5 (IC 95%: 11.1-11.8) de marzo-octubre ($p \leq 0.001$, prueba *t*). Estos datos se resumen en la tabla 1.

Los índices UV obtenidos en el plano terrestre horizontal fueron comparados con los valores satelitales para las coordenadas de la ciudad. Durante este lapso de observación, el coeficiente de correlación fue elevado ($r = 0.89$; $p \leq 0.001$). Confirmamos que, en nuestro país, las mediciones satelitales de dominio público se aproximan mucho a la intensidad de RUV a nivel terrestre.

Cuadro I. Variación promedio anual del Índice UV por intervalos horarios cuantificado mediante radiometría terrestre. San Luis Potosí, México, 2005-2012

HORA	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
8	0.2	0.3	0.8	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.1	0.5	0.2
9	1.1	1.5	3	1.3	1.2	1.3	1.4	1.1	1.1	0.8	1.8	1.1
10	3.1	3.7	6.3	3.9	3.5	3.5	3.8	3.3	3.3	2.4	3.8	2.8
11	5.4	6.2	9.6	7.5	6.7	6.5	6.7	6	6.3	4.9	5.8	4.6
12	6.8	7.7	11.6	10.6	10	9.5	9.5	9.1	9.3	7.5	5.8	4.6
13	7.5	8	11.1	11.6	12.3	11.9	11.7	11.5	11.3	11.2	7.2	5.9
14	6.4	6.6	9.7	11.9	12.1	12.2	11.8	11.1	10.7	8.5	7	5.8
15	4.4	4.6	6.6	10.1	9.7	10.7	10.3	9.4	8.5	7	5.4	4.5
16	2.3	2.2	3.4	6.8	6.7	8.3	7.5	6	6.1	4.4	3.2	2.7
17	1	0.6	1.1	3.4	4.3	5	4.3	3.2	3	2	1.3	1.1
18	0.6	0.1	0.1	1.2	1.9	2.2	1.9	1.3	0.9	0.5	0	0

Las mediciones se realizaron a 22° 09' de latitud norte, 100° 58' longitud oeste y 1,877 metros de altitud de enero de 2005 a enero de 2012. Se considera el horario de verano en el centro de país (+1 hora, de abril a octubre). La unidad del índice UV representa 0.15 mJ/cm²/min (0.0025 mJ/cm²/seg).

Tiempo para quemadura solar

Considerando la dosis promedio necesaria para el desarrollo de eritema cutáneo (DME) y los niveles de RUV ambiental, observamos que el fototipo III (blanco), al exponerse a medio día (12 a.m. a 2 p.m.), presentaría quemadura en 1 mes representativo de marzo-octubre en 21-33 min. El fototipo IV (moreno claro) en 22-42 min, y el tipo V (moreno oscuro) de 39-73 min. Estos estimados se muestran en la figura 2.

Discusión

A nivel mundial el cáncer de piel se ha incrementado de forma exponencial, siendo la radiación solar el principal factor de riesgo^{8,11}. La DME es el parámetro biológico de referencia que se utiliza como indicador de sensibilidad a RUV, siendo la quemadura solar su equivalente clínico^{1,4,5}. Aparece de 6-24 h de la exposición y se manifiesta con eritema, calor, edema, prurito o dolor en la piel⁵.

Identificamos un periodo de 8 meses en que la RUV es extrema según la clasificación de la OMS^{7,17}. En este intervalo, el 83% de la dosis diaria de RUV se recibe entre las 10 a.m. y las 4 p.m., y el 52% entre las 11:30 a.m. y las 2:30 p.m. Bajo estas condiciones se recomienda evitar la exposición entre 10 a.m.

y 4 p.m.; el uso de gafas oscuras; gorros o sombreros; ropa que proteja brazos, piernas y cuello, así como bloqueador solar^{7,17}. Incluso en el periodo de menor intensidad solar, que corresponde al lapso de noviembre-febrero, la intensidad UV se considera alta (v. g. 7-8), y las recomendaciones de protección son similares. Como se demuestra en estudios previos, la mayoría de la población mexicana no sigue los cuidados recomendados^{2,3}; por lo tanto, es muy probable que esto sea un factor que contribuye a que el cáncer de piel no melanoma sea uno de los más frecuentes en nuestro país¹².

Comprobamos que en México existen básicamente tres fototipos o categorías de piel que se comportan de manera distinta según su sensibilidad a la radiación solar. En promedio existe una tolerancia dos a tres veces mayor del tipo moreno oscuro con respecto al blanco. Esto significa que mientras una persona de piel blanca presenta eritema a los 20 min de exposición, la piel morena oscura puede tolerar hasta 1 h o más sin que la presente.

Aunque la DME es un marcador de daño UV, es importante considerar que existen cambios nocivos a nivel celular y molecular a dosis inferiores que no originan enrojecimiento. Se ha observado que tanto los grupos celulares cutáneos, como el DNA, sistema inmunológico y la matriz extracelular manifiestan lesiones a

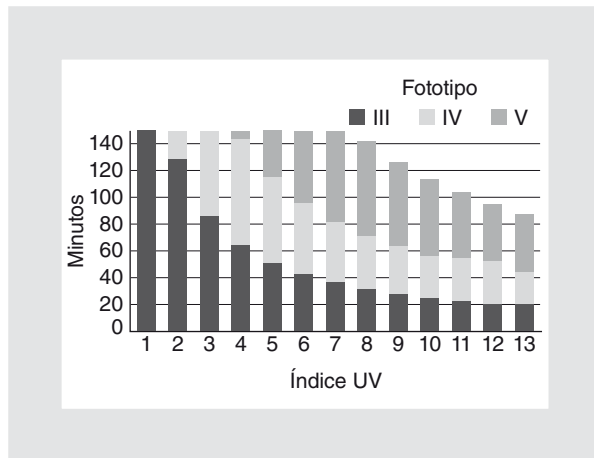


Figura 2. Minutos de exposición solar para el desarrollo de quemadura solar según el fototipo y niveles de radiación UV ambiental (Índice UV).

dosis incluso menores al 50% de la mínima eritematogénica¹⁹. En México, el daño continuo pero intermitente a dosis suberitematogénicas podría suceder en la población de piel morena oscura tras 18 min de exponerse al sol si el índice UV está en 10. Es importante destacar este hecho ya que una persona con fototipo V, a diferencia del III, no será capaz de percibir irritación UV, sin embargo esta dosis acumulada originará cambios degenerativos que se expresarán posteriormente^{4,5,10,11}. En otro ejemplo, si el índice UV en una ciudad del país es 13, es probable que una persona mexicana de piel blanca sufra quemadura si se expone de 18-22 min al sol. Sin embargo, cambios cutáneos degenerativos podrían desarrollarse antes de 8 min de exposición solar^{1,9,10,19}.

En conclusión, nuestro estudio hace evidente que nuestro país está expuesto de forma continua a niveles muy elevados de RUV. Proponemos la posibilidad de utilizar los índices UV satelitales de dominio público para estimar la intensidad de radiación en nuestro país como se utilizan en otras regiones del mundo⁷, ya que

existe una buena correlación con el valor terrestre. Los fototipos más vulnerables en México podrían ser el IV y V, ya que no perciben el daño UV de forma aguda como lo hace el fototipo III. Por lo tanto, la población de piel morena se expone de forma crónica sin advertir sus consecuencias, ya que el tiempo para que desarrollen quemadura solar puede sobrepasar 60 min de exposición en primavera y/o verano.

Bibliografía

- Harrison GI, Young AR. Ultraviolet radiation-induced erythema in human skin. *Methods*. 2002;28:14-9.
- Castanedo-Cazares JP, Lepe V, Gordillo-Moscoco A, Moncada B. Dosis de radiación ultravioleta en escolares mexicanos. *Salud Pública Mex*. 2003;45:439-44.
- Castanedo-Cazares JP, Torres-Álvarez B, Medellín-Pérez ME, Aguilar-Hernández GA, Moncada B. Conocimientos y actitudes de la población mexicana con respecto a la radiación solar. *Gac Med Mex*. 2006;142:451-5.
- Pathak MA, Fanselow DL. Photobiology of melanin pigmentation: dose/response of skin to sunlight and its contents. *J Am Acad Dermatol*. 1983;9:724-33.
- Wolf R, Oumeish OY. Photodermatosis. *Clin Dermatol*. 1998;16:41-55.
- Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124:869-71.
- Geller AC, Hufford D, Miller DR, et al. Evaluation of the ultraviolet index: media reactions and public response. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:935-41.
- Kappes UP, Luo D, Potter M, Schulmeister K, Rüniger TM. Short- and long-wave UV light (UVB and UVA) induce similar mutations in human skin cells. *J Invest Dermatol*. 2006;126:667-75.
- Damian DL, Matthews YJ, Phan TA, Halliday GM. An action spectrum for ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. *Br J Dermatol*. 2011;164:657-9.
- Yaar M, Gilchrist BA. Photoaging: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol*. 2007;157:874-87.
- Urbach F. Ultraviolet radiation and skin cancer of humans. *J Photochem Photobiol B*. 1997;40:3-7.
- Secretaría de Salud. Registro histopatológico de neoplasias malignas. Compendio mortalidad, morbilidad. México, D.F.: SSA; 2004.
- Landis J, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159-74.
- Sayre RM, Cole C, Billhimer W, Stanfield J, Ley RD. Spectral comparison of solar simulators and sunlight. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1990;7:159-65.
- McKinlay AF, Diffey BL. A reference action spectrum for ultraviolet induced erythema in human skin. *CIE J*. 1987;6:17-22.
- Mackenzie LA. The analysis of the ultraviolet radiation doses required to produce erythematous responses in normal skin. *Br J Dermatol*. 1983;108:1-9.
- Long CS, Miller AJ, Lee HT, Wild JD, Przywarty RC, Hufford D. Ultraviolet index forecasts issued by National Weather Service. *Bulletin American Meteorological Society*. 1996;77:729.
- Diffey BL. What is light? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002;18:68-74.
- Lavker RM, Gerberick GF, Veres D, Irwin CJ, Kaidbey KH. Cumulative effects from repeated exposures to suberythematous doses of UVB and UVA in human skin. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:53-62.

Actualidades en prevención secundaria de infarto cerebral por fibrilación auricular

Fernando Barinagarrementeria Aldatz*

División de Ciencias de la Salud, Universidad del Valle de México, Hospital Ángeles de Querétaro, Querétaro, Qro.

Resumen

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es la segunda causa de muerte en el mundo y deja a un importante número de pacientes con secuelas neurológicas permanentes. La fibrilación auricular (FA) es el principal factor de riesgo para isquemia cerebral por mecanismo cardioembólico. En México se calcula que 850,000 personas sufren de FA. En un análisis combinado de tres registros mexicanos con un total de 3,194 pacientes, la frecuencia de FA en pacientes con infarto cerebral fue de 12.5 y 8.1% en pacientes con isquemia cerebral transitoria. El riesgo de embolismo cerebral asociado a FA de tipo no valvular es seis veces superior a la de sujetos sin esta arritmia.

Se han propuesto diferentes abordajes para la detección de la FA en pacientes con isquemia cerebral. Además del electrocardiograma (ECG) y el examen clínico basales, el monitoreo cardíaco no invasivo es útil para detectar la FA. Es importante detectar subgrupos de pacientes con mayores posibilidades de tener fibrilación auricular paroxística (FAP), incluyendo aquellos con infarto cerebral criptogénico, latidos prematuros atriales de alta frecuencia y patrones clínicos y de neuroimagen de infarto cerebral compatibles con mecanismo embólico (p. ej., infartos corticales). Es importante estratificar el riesgo de EVC en pacientes con FA. Se han descrito más de 12 esquemas de estratificación de riesgo para pacientes con FA, pero ninguno de ellos ha sido considerado como ideal. La escala CHADS2 ha sido una de las más utilizadas. Recientemente, se ha propuesto la escala CHA2DS2-VASc, con mayor sensibilidad para clasificar el riesgo de embolismo.

La warfarina ha demostrado ser altamente eficaz en la prevención primaria y secundaria de EVC en pacientes portadores de FA. La necesidad de monitoreo de tiempos de coagulación, restricciones dietéticas y farmacológicas, y el riesgo de sangrado limitan su uso en pacientes con riesgo alto de EVC asociada a FA. Desde hace poco están disponibles nuevos anticoagulantes orales con distintos mecanismos de acción y sin necesidad de monitoreo de coagulación, pocas interacciones farmacológicas y riesgos menores de hemorragia.

PALABRAS CLAVE: Fibrilación auricular. Embolismo cerebral. Anticoagulantes orales. Factores de riesgo. Hemorragia cerebral.

Abstract

Stroke is the second most common cause of death in the world and produces a high number of cases with neurological dysfunction. Atrial fibrillation (AF) is the main risk factor in patients with cardioembolic stroke. In Mexico, there are approximately 850,000 patients with AF. In three stroke and TIA Mexican series including 3,194 patients, the frequency of AF in cases of stroke and TIA were 12.5 and 8.1%, respectively. AF increase stroke risk in six times.

Correspondencia:

*Fernando Barinagarrementeria Aldatz
División de Ciencias de la Salud
Universidad del Valle de México
Hospital Ángeles de Querétaro
Bernardino del Razo, 21-135
C.P. 76786, Querétaro, Qro.
E-mail: fbarinaga@prodigy.net.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 01-09-2011

Fecha de aceptación: 02-09-2011

Different approaches to AF detection in stroke patients have been postulated. Besides electrocardiogram, non-invasive cardiac monitoring is useful for AF detection. Is very important to detect particular subgroups with high risk of paroxysmal AF, including those with cryptogenic stroke.

Is important to stratify the risk of stroke in patients with AF. More than a dozen of scales have been proposed. CHADS2 is one of the most commonly used, and recently another one has been proposed (CHA2DS2-VASc).

Warfarin has been successfully used in stroke prevention in AF. However need of coagulation monitoring as well diet and drugs restriction limit their use. New oral anticoagulants without these restrictions as well low rates of hemorrhagic complications are now available.

KEY WORDS: Atrial fibrillation. Embolic stroke. Oral anticoagulants. Risk factor. Brain hemorrhage.

Introducción

Cada año, aproximadamente 15 millones de personas sufren algún tipo de enfermedad vascular cerebral (EVC), y de estas un tercio mueren y un tercio quedan con incapacidad neurológica permanente. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, la EVC es la segunda causa de muerte en el mundo y la tercera causa más común en países en desarrollo¹, produciendo 4.4 millones de muertes en el año 1990². Una década después la cifra de defunciones por EVC alcanzó los 5.5 millones y dos terceras partes de estas muertes ocurrieron en países en desarrollo³.

Existen diversos tipos de EVC. Una reciente revisión en estudios de población que incluyó 10 estudios con un total de 4,578 pacientes con EVC reportó la EVC isquémica como el tipo más común (67.3-80.5%), la hemorragia intracerebral (6.5-19.6%) y la hemorragia subaracnoidea (2.0-14.5%). Los mecanismos de EVC son reportados con menor frecuencia. En el estudio australiano la frecuencia de enfermedad de grandes vasos explicó el 68% de los casos, el cardioembolismo el 17.8% y la enfermedad de pequeño vaso el 9.7%⁴. En el estudio alemán, las cifras respectivas a los subtipos fueron de 13, 26 y 22%⁵. En México, las cifras del registro PREMIER (Primer Registro Mexicano de Isquemia Cerebral) entre 1,376 pacientes mostraron como mecanismos de isquemia cerebral: causa indeterminada (41%), cardioembolismo (20%), enfermedad de pequeño vaso (20%), enfermedad de gran vaso (8%) y mecanismos diversos (5%)⁶.

Fibrilación auricular como factor de riesgo para enfermedad vascular cerebral

La fibrilación auricular, aun en ausencia de enfermedad cardíaca, incrementa el riesgo de infarto cerebral

en 5-6 veces por el desarrollo de trombos inducidos por la estasis en la aurícula izquierda⁷. En EE.UU. se calcula que hay 2.3 millones de personas con FAP o sostenida⁶. En México, el Registro Mexicano de Fibrilación Auricular calcula que hay 850,000 personas con FA. De acuerdo a datos del estudio de Framingham, el 10% de las EVC isquémicas son debidas a FA⁷. En México, la frecuencia de FA en el registro PREMIER entre pacientes con infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria fue del 10%⁸.

En un análisis combinado de tres registros mexicanos con un total de 3,194 pacientes con EVC o ataque isquémico transitorio (AIT), la frecuencia de FA en pacientes con infarto cerebral fue de 12.5 y 8.1% en pacientes con AIT⁹. Lo anterior permite concluir que la frecuencia de esta condición es similar en México a lo reportado en otros países.

Detección de fibrilación auricular asociada a infarto cerebral

La demostración de FA como causa de isquemia cerebral no es difícil en casos de FA sostenida o permanente. Sin embargo, no es infrecuente que la EVC sea causada por FAP, la cual no está presente en el momento de la evaluación inicial del paciente con isquemia cerebral. Detectar la FAP en los pacientes con infarto cerebral cambiará en muchos de ellos las estrategias terapéuticas de prevención secundaria.

El riesgo de embolismo cerebral asociado a la FA de tipo no valvular es seis veces superior a la de sujetos sin esta arritmia⁷. El riesgo de embolismo asociado a FAP es prácticamente el mismo que el de la FA permanente⁹. En el estudio ACTIVE W, el riesgo anualizado de embolismo cerebral o sistémico fue del 2% para la FAP y del 2% en la FA permanente ($p = 0.49$)¹⁰. La FAP tiene el mismo riesgo de embolismo que la FA permanente, sin embargo, los pacientes con

Tabla 1. Escala de riesgo de FAP

Hallazgo	Puntos
Escala de NIHSS > 8 puntos al ingreso	1 punto
Tamaño aurícula izquierda > 3.8 cm	1 punto
Evidencia de enfermedad mitral	1 punto
Péptido natriurético cerebral > 144 pg/ml	2 puntos

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale.
Adaptado de Gage BF, et al²⁵.

FAP tienen un amplio rango de frecuencia de duración de eventos de FA tan breves como menos de 30 segundos en algunos casos, lo cual hace más difícil su detección.

Se han propuesto diferentes abordajes para la detección de FA en pacientes con isquemia cerebral. Además del ECG y examen clínico basales, el monitoreo cardíaco no invasivo es útil para detectar la FA. El monitoreo Holter por 24-48 horas identificó un 1-5% de pacientes no detectados en el ECG basal¹¹. En una revisión sistemática realizada por Liao en busca de la efectividad del monitoreo cardíaco en la detección de FAP en pacientes con isquemia cerebral, se concluye que el monitoreo Holter en pacientes hospitalizados detecta FA en uno de cada 20 pacientes (4%)¹². La sensibilidad del monitoreo puede aumentar en ciertas circunstancias clínicas, como por ejemplo en pacientes con infarto no lacunar¹² o en casos de infarto de mecanismo no definido¹³.

El monitoreo del ritmo cardíaco de mayor duración detecta un mayor número de casos de FA. En la serie de Barthelemy, et al. se realizó monitoreo promedio de cuatro días, detectando FA en un 7.7% de los casos¹⁴. Recientemente, Starhenberg, et al. realizaron monitoreo Holter durante siete días a pacientes con EVC, sin evidencia de FA al ingreso en el hospital, detectando posteriormente FA en un 12.5% de los pacientes¹⁵.

A través de un sistema de monitoreo continuo de telemetría cardíaca móvil, Tayal, et al. monitorizaron hasta durante 21 días (rango de 5 a 21 días) a 56 pacientes con EVC/AIT criptogénico en busca de FA. La FA fue demostrada en 13 de los pacientes (23%)¹⁶. La duración en ocasiones muy breve de los episodios de FA y cuál es su riesgo real de embolismo no es conocido¹⁷.

Prolongar la monitorización de los pacientes conlleva indudablemente costos que a pesar de esto mantienen una adecuada relación costo-beneficio de acuerdo a un reciente análisis¹⁸.

Recientemente, Gaillard, et al. reportaron un estudio de detección de FAP con monitoreo ECG trans-telefónico después de EVC o AIT¹⁹. Los pacientes no tenían historia de FA, tenían un monitoreo Holter negativo por 24 horas. Activaban el equipo diario durante 1-4 meses de manera aleatoria o en caso de tener síntomas, disparando así un registro de 32 segundos del ECG, que era transmitido por el teléfono a un centro receptor. La frecuencia de nueva FAP fue del 9.2%. La mayoría de los episodios (77%) fueron asintomáticos.

Es importante detectar subgrupos de pacientes con mayores posibilidades de detectar FAP, incluyendo aquellos con infarto cerebral criptogénico, latidos prematuros atriales de alta frecuencia y patrones de infarto cerebral compatibles con mecanismo embólico²⁰.

Investigadores japoneses han diseñado una escala de riesgo de FAP²¹ (Tabla 1). La frecuencia de FAP se incrementó proporcionalmente al número de puntos otorgados en la escala.

Alhadramy, et al. analizaron los factores asociados a los casos de FAP detectados en su serie de pacientes con EVC. Una edad superior a 55 años y la presencia de isquemia aguda o crónica en estudios de imagen fueron asociados significativamente a la presencia de FAP²².

Estratificación de riesgo de embolismo cerebral o sistémico por fibrilación auricular

Estratificar el riesgo de embolismo cerebral o sistémico para pacientes individuales es un paso muy importante cuando se analizan los riesgos y beneficios de la terapia antitrombótica para la prevención de la EVC. Los predictores más reconocidos de embolismo asociado a FA incluyen EVC o AIT previa, edad avanzada, hipertensión arterial, especialmente sistólica, y diabetes²³.

Tabla 2. Escala de riesgo CHADS2 y estratificación

Criterio	Puntos
<i>C. Cardiac Heart Failure</i> (insuficiencia cardíaca)	1 punto
<i>H. Hypertension</i> (hipertensión arterial)	1 punto
<i>A. Age</i> (edad superior a 75 años)	1 punto
<i>D. Diabetes</i>	1 punto
<i>S2. Stroke/TIA</i> (infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria previa)	2 puntos
Puntaje CHADS2	Riesgo
0 Puntos	Bajo
1 punto	Moderado
2 o > puntos	Alto

Se han descrito más de 12 esquemas de estratificación de riesgo para pacientes con FA, pero ninguno de ellos ha sido considerado como ideal²⁴. La escala CHADS2 ha sido una de las más utilizadas (Tabla 2)²⁵. Esta escala ha sido validada en seis cohortes independientes de pacientes con FA con una escala de 0 puntos, que indica bajo riesgo de embolismo (0.5-1.7% por año); 1 punto, riesgo moderado (1.2-2.2% por año); y ≥ 2 puntos, riesgo alto (1.9-7.6% por año). Varias limitaciones a la escala CHADS2 han sido discutidas, incluyendo el que una gran proporción de pacientes califican en el rango intermedio. Recientemente se ha propuesto una nueva escala, denominada CHA2DS2-VASc (Tabla 3)²⁶, la cual permite detectar especialmente aquellos pacientes de bajo riesgo.

En un estudio de validación de esta escala en una cohorte nacional en Dinamarca se aplicó la escala a todos los pacientes con FA no tratados con anticoagulantes durante el periodo comprendido entre 1997 y 2006²⁷. Entre 121,280 pacientes con FA no valvular, 73,538 (60.6%) fueron incluidos en el análisis. Los pacientes se estratificaron con las escalas CHADS2 y CHA2DS2-VASc. En ambas escalas con puntaje de cero puntos se consideraron de bajo riesgo. La frecuencia de tromboembolismo por 100 personas/años con CHADS2 de «0» fue de 1.67 (intervalo de confianza [IC] 95%: 1.47-1.89) y con CHA2DS2-VASc de «0» fue de 0.78 (0.58-1.04). El riesgo fue claramente más bajo con la aplicación de la escala CHA2DS2-VASc, lo que la haría más sensible para detectar el real riesgo bajo

Tabla 3. Escala CHA2DS2-VASc

Criterio	Puntos
<i>C. Congestive Heart Failure/LV Dysfunction</i> (insuficiencia cardíaca/disfunción de ventrículo izquierdo)	1 punto
<i>H. Hypertension</i> (hipertensión arterial)	1 punto
<i>A2. Age > 75</i> (edad mayor de 75 años)	2 puntos
<i>D. Diabetes</i>	1 punto
<i>S2. Stroke/TIA</i> (infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria previa)	2 puntos
<i>V. Vascular Disease</i> (incluye infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, placa aórtica)	1 punto
<i>A. Age 65-75</i> (edad 65-75 años)	1 punto
<i>Sc. Sex category</i> (Categoría de género, mujer)	1 punto

Tabla 4. Riesgo de eventos a un año de acuerdo a la escala de estratificación aplicada (por 100 personas/año)

Puntos Escala	CHADS2	CHA2DS2-VASc
0	1.67	0.78
1	4.75	2.01
≥ 2	12.27	8.82

que incluso no necesitaría tratamiento antitrombótico. Las diferencias entre las categorías de riesgo en cada escala se muestran en la tabla 4.

Tratamiento para reducir el riesgo de embolismo cerebral y sistémico

Basados en los resultados de 12 estudios controlados, la anticoagulación ha demostrado ser altamente eficaz en la prevención del embolismo cerebral y moderadamente eficaz en reducir la mortalidad²⁸. Más de 60,000 pacientes han sido analizados respecto al uso de diversos agentes antitrombóticos utilizados en comparación con placebo o controles. El uso de warfarina con dosis ajustadas para alcanzar rango terapéutico con Índice Internacional Normalizado (INR) de 2.0 a 3.0 ha ofrecido la mayor eficacia en la prevención secundaria de la EVC asociada a FA con una reducción del riesgo relativo (RRR) del 64%, así como reducir la mortalidad en un 26%²⁸. Además, la anticoagulación reduce la severidad de los eventos vasculares embólicos²⁹. La aspirina ha demostrado una eficacia en contra del placebo con una RRR del 22%. Comparado con aspirina, la dosis ajustada de warfarina reduce la frecuencia de EVC en un 39%^{28,30}. Recientemente, se ha explorado la eficacia de la combinación aspirina-clopidogrel en la prevención de embolismo asociado a FA³¹. En el estudio ACTIVE W se comparó la combinación de aspirina (75-100 mg) y clopidogrel (75 mg) *versus* warfarina ajustada a INR de 2.0 a 3.0, en pacientes con FA más un factor de riesgo adicional. La warfarina produjo una RRR del 40% sobre la terapia antiplaquetaria dual. Al comparar la terapia dual *versus* aspirina, la combinación aspirina-clopidogrel produjo una RRR del 28% de todos los eventos vasculares cerebrales, incluyendo hemorragia cerebral. Las complicaciones hemorrágicas mayores aumentaron en un 57%³¹ en el grupo que recibió terapia antiplaquetaria dual.

Los anticoagulantes orales son claramente efectivos aun en pacientes mayores de 75 años de edad, como se demostró en el estudio BAFTA.

Calidad y eficacia de la anticoagulación

El efecto adverso más grave asociado al uso de warfarina es la hemorragia, siendo la más temida la hemorragia cerebral. Las frecuencias de hemorragia con el uso de warfarina y aspirina en un metaanálisis fueron de 2.2 vs 1.3 eventos por 100 pacientes-año ($p = 0.02$)³². A pesar de la posibilidad de estratificar y reconocer a los pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones embólicas, aproximadamente solo el 50% de los candidatos a anticoagulación reciben warfarina. En un reciente registro canadiense de 597 pacientes con EVC y FA, solo un 39% de los pacientes recibieron warfarina y solo en un 10% se encontró INR en rangos terapéuticos (2.0-3.0)³³. Entre aquellos pacientes con historia de EVC o AIT previo y que claramente representaban un grupo de mayor riesgo, solo un 18% estaban efectivamente anticoagulados en el momento de la admisión por la EVC³³. En un reciente trabajo en México de 145 pacientes con EVC y FA, únicamente el 4% se encontraba correctamente anticoagulado⁸. Estas dos series muestran lo complejo en la vida real de mantener una adecuada anticoagulación. Una reciente encuesta en hospitales en EE.UU. mostró que en promedio el tiempo en el que los pacientes permanecen anticoagulados en rangos terapéuticos es del 55% del tiempo que tomaban anticoagulantes³⁴.

La frecuencia de discontinuación de la warfarina es alta, especialmente en los primeros tres meses del tratamiento. En un reciente reporte, el 26% de los pacientes mayores de 80 años suspendieron la ingesta de warfarina en el primer año³⁵. En más del 80% de estos pacientes la warfarina fue suspendida por percepción de riesgo de hemorragia por parte del médico tratante. En otro análisis sobre permanencia en el uso de warfarina en pacientes con EVC por FA, solo el 45% de los pacientes continuaron con warfarina después de dos años³⁶. Son evidentes algunos puntos importantes: prescribir warfarina no es garantía de que el paciente estará adecuadamente anticoagulado; el mantenimiento en el uso de warfarina es bajo, y la percepción y el miedo a complicaciones hemorrágicas es elevada.

Complicaciones y riesgo de hemorragia asociada a warfarina

La frecuencia de complicaciones hemorrágicas en diversos estudios de prevención de embolismo con uso de warfarina varía entre un 1.3% en el estudio AFI

y un 4.2% en el estudio SPAF-II en pacientes mayores de 75 años de edad. Una serie recientemente publicada de 472 pacientes anticoagulados por FA y seguidos en el mismo centro, y que incluyó a más del 30% de los pacientes mayores de 80 años, analizó la tolerabilidad de la warfarina³⁵. El 52% de los pacientes fueron mayores de 75 años de edad. El 90% de los pacientes tenían escala CHADS2 > de 2 puntos. Después de un seguimiento de dos años, el 26% de los pacientes habían suspendido el uso de warfarina y el 81% de estas suspensiones fueron debidas a la preocupación de los médicos respecto a la seguridad. La frecuencia de complicaciones hemorrágicas en esta serie fue del 7.7%, y es probable que esto se deba al alto porcentaje de pacientes mayores de 75 años (51%) y mayores de 85 años (32%). En el grupo de pacientes mayores de 75 años del estudio SPAF-II, la frecuencia de hemorragia fue del 4.5%, aunque el rango de anticoagulación era con INR de 2.0 a 4.5³⁷. La frecuencia de hemorragia intracraneal en este estudio fue de 2.5% y la de hemorragia cerebral de 1.7%.

Los tres primeros meses de uso de warfarina son especialmente riesgosos para el desarrollo de complicaciones hemorrágicas.

Estratificación y riesgo de hemorragia

Reportes previos han descrito que, dentro de los efectos adversos de la warfarina, la frecuencia de sangrado oscila de 7.6 a 16.5 por 100 paciente-años. La frecuencia de hemorragias potencialmente letales ocurre con frecuencia de 1.3 a 2.7 por 100 paciente-años³⁸⁻⁴⁰. Landefeld y Beyth identificaron el riesgo anual de hemorragia asociada a warfarina con cifras entre 0.6 y 9.6%, siendo esta una frecuencia cinco veces mayor a los no tratados con warfarina⁴¹. El riesgo de hemorragia durante el primer mes de tratamiento con warfarina es 10 veces mayor que durante el primer año. Los sitios más comunes de sangrado incluyen tubo digestivo, tejidos blandos y tracto urinario. La hemorragia intracraneal se consideró infrecuente.

Se han descrito numerosos factores de riesgo clínicos para el desarrollo de complicaciones hemorrágicas asociadas a warfarina, y esto ha llevado al desarrollo de varios esquemas para estratificar el riesgo de hemorragia⁴²⁻⁴⁴. Estos esquemas han sido difíciles de aplicar en la clínica rutinaria de pacientes con uso de warfarina.

Recientemente, se ha validado la escala de riesgo de hemorragia denominada HAS-BLED en una cohorte europea⁴⁵.

Otro estudio ha investigado los predictores de hemorragia en una población de 7,329 pacientes con FA que participaron en el estudio SPORTIF⁴⁶. Los factores que resultaron predictivos de hemorragia en esta población incluyeron los siguientes: uso concomitante de aspirina (*Hazard Ratio* [HR]: 2.10; IC 95%: 1.59-2.77; $p < 0.001$), anormalidades en la función renal (HR: 1.98; IC 95%: 1.42-2.76; $p < 0.001$), edad mayor a 75 años (HR: 1.63; IC 95%: 1.23-2.17; $p = 0.0008$), diabetes (HR: 1.47; IC 95%: 1.10-1.97; $p < 0.001$) e insuficiencia cardíaca o disfunción de ventrículo izquierdo (HR: 1.32; IC 95%: 1.01-1.73; $p = 0.041$).

La aplicación de la escala HAS-BLED mostró un incremento progresivo del riesgo de sangrado en relación al puntaje final.

De especial importancia en pacientes con EVC previa son los factores como angiopatía amiloide, leucoaraiosis y microsangrados detectados por imágenes de resonancia magnética (IRM), pues son potenciales factores contribuyentes al riesgo de hemorragia⁴⁷, aunque la aplicación práctica de estos factores no ha sido analizada.

Aspectos genéticos en el uso de la warfarina

Los investigadores del estudio SPAF demostraron que la incidencia de hemorragias era menor con INR por debajo de 3.0 y la de eventos isquémicos era menor con INR superior a 2.0, dictando las bases para las metas terapéuticas de uso clínico actual⁴⁰.

El mecanismo de anticoagulación de la warfarina se asocia a que inhibe la enzima vitamina K epóxido-reductasa (VKOR), disminuyendo la cantidad de forma reducida de vitamina K (vitKH2) disponible para la activación de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K⁴⁸. La enzima VKOR es codificada en el gen *VKORC1* localizado en el cromosoma 16 y en la banda p11.2. Polimorfismos en esta región se asocian a la necesidad de dosis menores de warfarina en gente blanca y asiática⁴⁹. También se han descrito asociaciones entre genotipo de CYP2C9 y dosis de warfarina⁵⁰. Está claro que la variabilidad genética juega un importante papel en la determinación de dosis de warfarina, pero no están bien definidos los métodos prácticos para la utilización de esta información. Existen algunos algoritmos que intentan hacer más práctico este conocimiento y reducir así la variabilidad de efectos anticoagulantes de la warfarina evitando embólicos y hemorrágicos⁵¹.

Tabla 5. Principios del anticoagulante ideal

- Administración oral
- Una o dos tomas al día
- Nulas o pocas interacciones farmacológicas
- Sin interacción con alimentos
- Bajo riesgo de hemorragia
- Sin necesidad de monitoreo hematológico o genético
- Sin efectos tóxicos

Nuevos anticoagulantes

En las secciones anteriores de la presente revisión ha quedado de manifiesto que la prevención primaria y secundaria del embolismo por FA con anticoagulantes está subutilizada y con frecuencia mal utilizada en cuanto a las metas de rango de anticoagulación. El porcentaje de abandono es alto y las complicaciones hemorrágicas no son despreciables. Los aspectos genéticos explican muchas de las variabilidades de los tiempos de coagulación y sus efectos clínicos en eficacia y seguridad.

Es indispensable un adecuado análisis de los factores de riesgo tanto de embolismo como de complicaciones hemorrágicas para elegir el tratamiento ideal en cada paciente. Indudablemente necesitamos fármacos no solo más eficaces sino más fáciles de utilizar y que se acerquen a los principios del anticoagulante ideal (Tabla 5).

Los nuevos anticoagulantes orales tienen mecanismos de acción distintos a los inhibidores de vitamina K (IVK) tradicionalmente usados como la warfarina y la acenocumarina. En contraste a los IVK, cuyo blanco de acción es una enzima en vía de la vitamina K que lleva a la reducción de la función de factores K dependientes (II, VII, IX y X), los nuevos agentes actúan inhibiendo directamente factores de coagulación específicos. Algunas de las características farmacológicas se muestran en la tabla 6.

Los inhibidores directos de trombina como dabigatran ofrecen una alternativa al uso de warfarina. Dabigatran se estudió en el estudio RELY con más de 18,000 pacientes con FA y al menos un factor de riesgo para EVC, los cuales fueron asignados a recibir dabigatran 150 mg 2/día, dabigatran 110 mg 2/día (doble ciego) o warfarina ajustada a un INR de 2.0 a 3.0⁵². El objetivo primario era la aparición de EVC o embolismo sistémico en un seguimiento a dos años. El 20% de la serie había tenido una EVC o un AIT previo, y este grupo fue motivo de un subanálisis⁵³. Los resultados se analizaron en base a la intención de tratar y demostrar no inferioridad.

La frecuencia de eventos primarios fue de 1.7% por año en el grupo de warfarina, 1.5% por año en el grupo de dabigatran 110 mg (riesgo relativo [RR]: 0.91; IC 95%: 0.74-1.1; p < 0.001 para no inferioridad) y 1.11% por año en el grupo de dabigatran 150 mg (RR: 0.66 vs warfarina; IC 95%: 0.53-0.82; p < 0.001 para superioridad). La frecuencia de sangrado mayor fue de 3.4% por año con warfarina, de 2.7% por año con dabigatran 110 mg (p = 0.003) y de 3.11% por año con dabigatran 150 mg (p = 0.31). En base a los

Tabla 6. Propiedades farmacológicas de nuevos agentes anticoagulantes orales

	Dabigatran	Rivaroxabán	Apixaban
Sitio acción	Trombina	Factor Xa	Factor Xa
Profármaco	Sí	No	No
N.º de dosis/día	2	1	2
% Biodisponibilidad	6%	80%	50%
Monitoreo coagulación	No	No	No
Vida media (horas)	12-14	7-11	6
Depuración renal	80%	60%	25%
Interacciones	Inh. P-gp, Verapamil, claritromicina, quinidina	Inh. P-gp + inh. CYP3A4. Ketoconazol, macrólidos, inh. proteasas	Inh. P-gp + inh. CYP3A4. Ketoconazol, macrólidos, inh. proteasas

datos anteriores, dabigatran 110 mg tiene la misma eficacia que warfarina pero menos frecuencia de hemorragias mayores, mientras que dabigatran 150 mg es más eficaz que warfarina con frecuencia similar de hemorragia.

Los inhibidores orales de trombina tienen pocas interacciones con otros fármacos, entre ellos inhibidores de la glicoproteína P como verapamil, amiodarona y quinidina.

Otro grupo de nuevos anticoagulantes incluye a los inhibidores del factor Xa, como rivaroxabán y apixaban. Recientemente se presentaron los resultados del estudio ROCKET, que incluyó a más de 14,000 pacientes con FA más al menos dos factores de riesgo de CHADS₂. El estudio ROCKET comparó rivaroxabán⁵⁴ 20 mg 1/día *versus* warfarina ajustada a INR de 2.0 a 3.0. El objetivo primario fue analizar el desarrollo de EVC o embolismo sistémico. El análisis de eficacia primario fue definido al tratamiento por protocolo. Es importante mencionar que todos los pacientes de este estudio tenían escala basal de CHADS₂ \geq 2 puntos y el 55% de la serie tenía historia de EVC o AIT previo, por lo que es un grupo de verdadero alto riesgo de embolismo cerebral o sistémico.

El embolismo cerebral o sistémico ocurrió en 1.71 de los pacientes asignados a rivaroxabán contra 2.16 de los asignados a warfarina (HR: 0.79; IC 95%: 0.79 [0.66-0.96]; $p < 0.001$) para no inferioridad. La frecuencia de hemorragia mayor fue de 3.60 y 3.45%, respectivamente ($p = 0.57$). Interesantemente hubo menos hemorragias cerebrales asociadas al uso de rivaroxabán (0.49 vs 0.74; $p = 0.05$).

Recientemente, se ha publicado el estudio AVERROES, en el que apixaban 5 mg 2/día fue comparado contra aspirina en dosis de 81 a 325 mg en pacientes con FA⁵⁵. Los eventos terminales (EVC o embolismo sistémico) se presentaron en el 1.6% de los pacientes tratados con apixaban *versus* 3.7% en el grupo de aspirina (HR: 0.45; IC 95%: 0.32-0.62; $p < 0.001$). La frecuencia de hemorragia mayor fue de 1.4 y 1.2%, respectivamente.

Apixaban en dosis de 5 mg 2/día ha sido comparado también con warfarina (INR de 2.0 a 3.0) en la prevención de embolismo cerebral o sistémico en más de 18,000 pacientes con FA y al menos un factor de riesgo, como se realizó en el estudio ARISTOTLE⁵⁶. La frecuencia de eventos terminales con apixaban fue de 1.27% por año *versus* 1.60% por año con warfarina (HR: 0.79; IC 95%: 0.66-0.95; $p < 0.001$ para no inferioridad y $p = 0.01$ para superioridad⁵⁶). La frecuencia de hemorragia mayor fue de 2.13% por año con apixaban contra 3.09% por año para warfarina (HR: 0.69; IC 95%:

0.60-0.80; $p < 0.001$). Como ocurrió con dabigatran y rivaroxabán, con apixaban hubo una menor frecuencia de hemorragia cerebral (0.24 vs 0.47%). El estudio demuestra mayor eficacia y seguridad con apixaban. Debe mencionarse que dos terceras partes de los pacientes tenían CHADS \geq a 2 puntos.

Conclusiones

La fibrilación auricular es un poderoso factor de riesgo para desarrollar infarto cerebral por mecanismo cardioembólico. La detección de esta anomalía del ritmo cardíaco en pacientes con y sin evidencia de isquemia cerebral, y la adecuada estratificación en cuanto al riesgo que otorga es de vital importancia en la decisión de qué pacientes deben anticoagularse.

La eficacia de la anticoagulación con warfarina ha sido demostrada, sin embargo, su uso ofrece muchas limitaciones que impiden a muchos pacientes con riesgo elevado de desarrollar EVC el ser anticoagulados. Los nuevos anticoagulantes orales con menos restricciones y limitaciones aumentarán el número de pacientes anticoagulados y reducirán el número de complicaciones embólicas asociadas a FA. En el momento actual solo dabigatran ha sido aprobado para su uso, sin embargo, está claro que rivaroxabán y apixaban serán aprobados en corto plazo. Cuál de los nuevos anticoagulantes deberá usarse no está del todo claro por ahora. Debemos familiarizarnos con sus bondades y características individuales. También debe quedar claro que los pacientes anticoagulados con warfarina y con tiempos de coagulación estables no deben ser cambiados por otra estrategia de anticoagulación.

Bibliografía

1. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke*. 2000;3:1588-601.
2. Murray CJL, López AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349:1269-76.
3. WHO. The world health report. Geneva: WHO, 2000.
4. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Lai N, Hankey GJ, Burvill PW, Anderson CS. Trends in the incidence, severity, and short-term outcome of stroke in Perth, western Australia. *Stroke*. 1999;30:2105-11.
5. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes, a population-based study. *Stroke*. 2001;32:2735-40.
6. Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, et al. PREMIER Investigators. Acute care and one-year outcome of Mexican patients with first-ever acute ischemic stroke: the PREMIER study. *Rev Neurol*. 2010;51:641-9.
7. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am*. 2008;92:17-40.
8. Cantu C, Arauz A, Ruiz-Sandoval JL, et al. Underuse of antithrombotic therapy and clinical outcome in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in a Hispanic Population Presented International Stroke Conference; 2011; Los Angeles.

9. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.* *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1617-22.
10. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, et al. ACTIVE W Investigators. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;52:2156-61.
11. Bell C, Kapral M. Use of ambulatory electrocardiography for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with stroke. *Canadian Task Force on Preventive Health Care.* *Can J Neurol Sci.* 2000;27:25-31.
12. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Non invasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systemic review. *Stroke.* 2007;38:2935-40.
13. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke.* 2004;35:1647-51.
14. Shafiqat S, Kelly PJ, Furie KL. Holter monitoring in the diagnosis of stroke mechanism. *Intern Med J.* 2004;34:305-9.
15. Barthelemy JC, Feasson-Gerard S, Garnier P, et al. Automatic cardiac event recorders reveal paroxysmal atrial fibrillation after unexplained strokes or transient ischemic attacks. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003;8:194-9.
16. Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, et al. Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke.* 2010;41:2884-8.
17. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology.* 2008;71:1696-701.
18. Kamel H, Hegde M, Johnson DR, Gage BF, Johnston C. Cost-effectiveness of outpatient cardiac monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke. 2010;41:1514-20.
19. Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. *Neurology.* 2010;74:1666-70.
20. Tayal AH, Callans DJ. Occult atrial fibrillation in ischemic stroke: Seek and you shall find. *Neurology.* 2010;74:1662-3.
21. Fujii S, Shibazaki K, Sakai K, et al. A risk score to predict paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke. Presented International Stroke Conference; 2011; Los Angeles.
22. Alhadramy O, Jeerakathil TJ, Majumdar SR, Najjar E, Choy J, Saqqur M. Prevalence and predictors of paroxysmal atrial fibrillation on Holter monitor in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2010;41:2596-600.
23. The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group*. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology.* 2007;69:546-54.
24. The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke.* 2008;39:1901-10.
25. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864-70.
26. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263-72.
27. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011;342:d124.
28. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67.
29. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003;349:1019-26.
30. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation: (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:493-503.
31. ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360:2066-78.
32. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA.* 2002;288:2441-8.
33. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke.* 2009;40:235-40.
34. Baker WL, Clos DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2009;15:244-52.
35. Hylek EM, Evans Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007;115:2689-96.
36. Glader EL, Sjolander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke.* 2010;41:397-401.
37. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1998;105:91-9.
38. Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med.* 1993;153:1557-62.
39. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 1995;333:11-7.
40. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. Bleeding complications of oral anticoagulation treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet.* 1996;348:423-8.
41. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med.* 1993;95(3):315-28.
42. Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 1999;159:457-60.
43. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke.* 2004;35:2362-7.
44. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006;151:713-9.
45. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. Anovel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093-100.
46. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The HAS-BLED. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:173-80.
47. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system-bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke.* 2005;36:1588-93.
48. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest.* 2008;133(suppl 6):160S-98.
49. Yuan HY, Chen JJ, Lee MT, et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Hum Mol Genet.* 2005;14:1745-51.
50. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet.* 1999;353:717-9.
51. The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical pharmacogenetic data. *N Engl J Med.* 2009;360:753-64.
52. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
53. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. RE-LY Study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke. A subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:1157-63.
54. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
55. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17.
56. Granger CB, Alexander JH, McMurray JV, et al. apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.

Nuevos anticoagulantes: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán

Ángel Gabriel Vargas Ruiz^{1*}, Alba Nydia Ramírez López² y Mónica Elizabeth Medina Viramontes³

¹Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.; ²Departamento de Hematología, Hospital General de Occidente, Secretaría de Salud Jalisco (SSJ), Guadalajara, Jal.; ³Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Querétaro, Querétaro, Qro.

Resumen

Hasta hoy, los medicamentos más utilizados en nuestras clínicas de anticoagulación son la acenocumarina y la warfarina, que pertenecen a la categoría de antagonistas de la vitamina K (AVK). Tienen cerca de 70 años de uso en la clínica, con probada eficacia para distintas enfermedades trombóticas, aunque también con conocidos problemas derivados de su variabilidad e interacciones farmacológicas y dietéticas. En tromboprolifaxis hospitalaria, la enoxaparina es el anticoagulante más utilizado, una heparina de bajo peso molecular (HBPM). Una nueva generación de anticoagulantes está disponible, los inhibidores directos de la trombina (como dabigatrán) y del factor Xa (rivaroxabán y apixabán), con evidentes ventajas sobre los anticoagulantes convencionales. En este artículo se resume lo publicado hasta el momento para estos nuevos antitrombóticos.

PALABRAS CLAVE: Anticoagulantes. Dabigatrán. Rivaroxabán. Apixabán.

Abstract

To date, the most widely used drugs in our anticoagulation clinics are acenocoumarin and warfarin, which belong to the category of vitamin K antagonists (VKA). They have about 70 years of use in the clinic, with proven efficacy for various thrombotic diseases, but also with known problems of variability and dietary and drug interactions. In hospital thromboprophylaxis, the most widely used anticoagulant is enoxaparin, a low molecular weight heparin (LMWH). A new generation of anticoagulants are available, the direct thrombin inhibitors (dabigatran) and factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban), with obvious advantages over conventional anticoagulants. This paper summarizes what has been published to date for these new antithrombotics.

KEY WORDS: Anticoagulants. Dabigatran. Rivaroxaban. Apixaban.

Introducción

Las heparinas y los anticoagulantes orales AVK son hasta hoy los anticoagulantes más utilizados; sin embargo, tienen inconvenientes conocidos: los AVK (warfarina y acenocumarina) tienen un inicio de acción tardío, dosis variable, ventana terapéutica estrecha, necesidad de monitoreo, interacciones dietéticas y farmacológicas importantes, etc., mientras

que el principal inconveniente de las heparinas es que no son orales.

En los últimos años se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales que rápidamente van ganando indicaciones a medida que se publican estudios clínicos. En este artículo revisamos la farmacología y los estudios clínicos más importantes de tres de los nuevos anticoagulantes orales: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.

Farmacología

Las heparinas y los AVK son inhibidores indirectos de la coagulación con múltiples blancos en la coagulación: las heparinas actúan a través de la antitrombina (un anticoagulante natural) inhibiendo los factores

Correspondencia:

*Ángel Gabriel Vargas Ruiz
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga, 15
Col. Sección XVI, C.P. 14000, México, D.F.
E-mail: gelocoa@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 22-11-2011

Fecha de aceptación: 19-12-2011

Tabla 1. Características de los nuevos anticoagulantes orales

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Blanco farmacológico	Trombina (IIa)	Factor Xa	Factor Xa
Biodisponibilidad oral	~ 7.2%	~ 90%	~ 66%
T _{máx.} (h)	1.25-1.5	0.5-3	0.5-2
T _½ (h)	7.1-17	3.2-9.1	8-15
Volumen de distribución (l/kg)	~ 20-30	~ 0.6-1.5	~ 0.3
Fracción libre en plasma	~ 65-70%	~ 5-10%	13%
Modo de eliminación	~ 100% fármaco sin cambios y metabolitos activos	~ 50% fármaco sin cambios y ~ 50% metabolitos inactivos	~ 70% fármaco sin cambios y ~ 30% metabolitos inactivos
Vía de eliminación	Orina: 90-95% Fecal: 5-10%	Orina: ~ 70% Fecal: ~ 30%	Orina: ~ 30% Fecal: ~ 70%
Sustrato de citocromo P450	No	Sí	Sí
Sustrato de P-gp	Sí	Sí	Sí

IIa y Xa de la coagulación, mientras que los AVK inhiben la vitamina K óxido reductasa (VKOR) inhibiendo la actividad de los factores II, VII, IX y X. Los nuevos anticoagulantes orales, en cambio, no dependen de ninguna otra molécula para realizar su acción (son inhibidores directos) y tienen como blanco un solo factor de la coagulación (el factor Xa o el IIa), al que pueden inhibir tanto en su forma libre como ya unidos al coágulo o al complejo protrombinasa (los inhibidores del factor Xa). Las principales características de los tres nuevos anticoagulantes orales se resumen en la tabla 1.

Dabigatrán

El etexilato de dabigatrán (Pradaxar, de Boehringer Ingelheim, ya disponible en México en tabletas de 75, 110 y 150 mg) es un inhibidor directo de la trombina. Es un profármaco con una biodisponibilidad oral del 7.2% en una tableta con un núcleo de ácido tartárico que optimiza su absorción. El profármaco es metabolizado por las esterasas microsomales hepáticas a dabigatrán, el cual inicia su efecto farmacológico en 1-1.5 h y tiene una vida media de 12 a 17 h. Sólo un 30% se une a proteínas, por lo que la hemodiálisis podría acelerar su depuración. Se elimina sin cambios vía renal casi en un 100%, por lo que los pacientes con depuración de creatinina (DCr) < 30 ml/min no deben usarlo. No se metaboliza en el hígado ni es sustrato del citocromo P450. Dabigatrán es sustrato de la glicoproteína P (P-gp, una bomba de eflujo), por lo que los inhibidores de la P-gp como amiodarona podrían incrementar su efecto. Dabigatrán no tiene

antídoto específico; el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden prolongarse con su uso, pero no son lo suficientemente sensibles para ser usados en la clínica como herramienta de monitoreo. El tiempo de trombina y el tiempo de ecarina son más sensibles al efecto de dabigatrán¹.

Rivaroxabán

Es un inhibidor directo y reversible del factor Xa (Xarelto®, de Bayer, ya disponible en México en tabletas de 10 mg y próximamente de 15 y 20 mg) con una gran biodisponibilidad oral (~ 90%). Su efecto inicia entre 30 y 180 min y su vida media es de 3 a 9 h. Se une a proteínas en un 95% y no es hemodializable. Un 50% del fármaco se elimina sin cambios; el resto sufre metabolismo hepático principalmente a través de las enzimas del citocromo P450 (isoenzimas CYP3A4 y CYP2J2). Se elimina vía renal en un 70%, por lo que pacientes con DCr < 30 ml/min no deben usarlo; el resto se elimina vía fecal. También es sustrato de la P-gp, por lo que los inhibidores del citocromo P450 o de la P-gp como ketoconazol o ritonavir aumentan los niveles en plasma, mientras que los inductores del citocromo P450 como rifampicina, carbamacepina o fenitoína los disminuyen. Rivaroxabán no tiene antídoto específico, sólo el índice internacional normalizado (INR) del TP se prolonga sensiblemente con rivaroxabán, aunque los niveles podrían ser mejor evaluados midiendo la actividad anti-Xa, pero esto no se ha estandarizado².

Apixabán

Pertenece a Bristol-Myers Squibb y Pfizer, y aún no está disponible en México. En Europa ya se comercializa con el nombre de Eliquis®, en tabletas de 2.5 mg. Es un inhibidor directo y reversible del factor Xa. Tiene una biodisponibilidad oral del 66%, su efecto tarda entre 30 y 120 min y su vida media es de 8 a 15 h. Se une extensamente a las proteínas plasmáticas, por lo que no es dializable. Sólo un 30% se metaboliza en el hígado a través de las enzimas del citocromo P450 (isoenzima CYP3A4) al principal metabolito inactivo, el O-dimetil-apixabán. Su vía de eliminación es fecal (70%) y sólo una tercera parte es eliminado vía renal; aun así, está contraindicado con una DCr < 30 ml/min. También es sustrato de la P-gp y no tiene antídoto específico. El TP y el TTPa se pueden prolongar durante su uso, pero no son herramientas útiles para el monitoreo de la actividad; sólo la determinación de la actividad anti-Xa parece ser sensible, pero no se ha estandarizado³.

Estudios clínicos

Tromboprofilaxis en cirugía ortopédica

Dabigatrán

Dabigatrán cuenta con cuatro estudios clínicos en cirugía ortopédica. Los estudios RE-NOVATE⁴ y RE-NOVATE II⁵ se realizaron en pacientes con artroplastia de cadera, comparando dabigatrán con enoxaparina 40 mg/día durante 28-35 días. En el estudio RE-NOVATE se probaron dos dosis de dabigatrán, 150 y 220 mg diarios, iniciados al 50% entre 1 y 4 h después de la cirugía. En el estudio RE-NOVATE II sólo se probó la dosis de 220 mg. Ambas dosis, en particular la de 220 mg/día, demostraron ser igual de efectivas y seguras en comparación con enoxaparina. Algo similar sucedió en el estudio RE-MODEL⁶, en el que las mismas dosis de enoxaparina y dabigatrán fueron comparadas, pero en pacientes con artroplastia de rodilla, con profilaxis durante 6-10 días. En base a estos resultados, desde 2008 dabigatrán está aprobado para tromboprofilaxis en cirugía ortopédica en Europa; la dosis de 220 mg es recomendada para la mayor parte de los pacientes, mientras que la de 150 mg se reserva para aquellos con alto riesgo de sangrado, pacientes > 75 años y DCr de 30 a 50 ml/min. En EE.UU. no se ha aprobado su uso para esta indicación, ya que en el estudio RE-MOBILIZE⁷, en pacientes con artroplastia de rodilla, dabigatrán en ambas dosis (iniciadas de 6 a 12 h después de la cirugía

al 50%) falló al compararse con enoxaparina 30 mg/12 h (esquema de profilaxis de EE.UU.).

Rivaroxabán

Los estudios en pacientes con cirugía ortopédica son los estudios RECORD, que compararon rivaroxabán 10 mg/día y enoxaparina. Los estudios RECORD 1, 2 y 3 se realizaron comparando rivaroxabán oral 10 mg/día iniciando 6-8 h después de la cirugía frente a enoxaparina 40 mg/día iniciando 12 h antes de la cirugía y reiniciado 6-8 h después de la misma⁸⁻¹⁰. El único estudio diferente fue RECORD 4, el cual comparó rivaroxabán oral 10 mg/día iniciando 6-8 h después de la cirugía con enoxaparina 30 mg/12 h iniciando 12-24 h después de la cirugía (esquema de profilaxis norteamericano)¹¹. RECORD 1 se realizó en pacientes bajo artroplastia total de cadera, usando tromboprofilaxis durante 35 días. RECORD 2 se realizó también en pacientes con artroplastia total de la cadera, comparando profilaxis durante 35 días con rivaroxabán contra profilaxis de 12 días con enoxaparina. RECORD 3 se realizó en pacientes con artroplastia total de rodilla usando tromboprofilaxis durante 12 días. RECORD 4 fue distinto, comparando 12 días de tromboprofilaxis con rivaroxabán contra 12 días de tromboprofilaxis con enoxaparina usando el tratamiento norteamericano en pacientes con artroplastia total de rodilla. En todos los estudios RECORD, rivaroxabán demostró ser más efectivo que enoxaparina para prevenir el tromboembolismo venoso (TEV), con reducciones relativas del riesgo del 70, 79, 49 y 31.4%, todas estadísticamente significativas y con la misma seguridad en cuanto a sangrados. Un metaanálisis reciente de los estudios de rivaroxabán en tromboprofilaxis para cirugía de reemplazo de cadera y de rodilla encontró que rivaroxabán disminuye en un 52% la incidencia de TEV/muerte en comparación con enoxaparina (riesgo relativo [RR]: 0.48; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.31-0.75), sin encontrarse diferencias significativas en cuanto a sangrado¹². Con estos resultados, rivaroxabán está ya aprobado en Europa y EE.UU. para tromboprofilaxis en cirugía ortopédica de reemplazo articular; se recomiendan 10 mg/día iniciados entre 6 y 10 h después de la cirugía (cuando los catéteres de anestesia regional hayan sido retirados), con una duración de 12 días en cirugía de rodilla y 35 en cirugía de cadera¹³.

Apixabán

Los estudios ADVANCE-1¹⁴ y ADVANCE-2¹⁵ se realizaron en pacientes con artroplastia total de rodilla. En

ambos, los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos, uno con apixabán 2.5 mg/12 h vía oral iniciado 12-24 h después de la cirugía y otro, que utilizó trombotprofilaxis con enoxaparina. En el estudio ADVANCE-1 se usó la enoxaparina con el esquema de trombotprofilaxis norteamericano (30 mg/12 h iniciado 12-24 h después de la cirugía), mientras que en el estudio ADVANCE-2 se utilizó el esquema europeo (40 mg/día iniciando 12 h antes de la cirugía). En ambos estudios la trombotprofilaxis tuvo una duración de 10 a 14 días. El estudio ADVANCE-3¹⁶ se realizó en pacientes con artroplastia total de cadera que fueron aleatorizados a recibir la misma dosis de apixabán y enoxaparina con el esquema europeo durante 35 días. En las comparaciones con el esquema de trombotprofilaxis europeo, tanto en cirugía de cadera como de rodilla, apixabán resultó ser mejor que enoxaparina, con una seguridad similar (15.0% con apixabán vs 24.3% con enoxaparina; $p < 0.0001$, en el ADVANCE-2, y 1.4% con apixabán vs 3.9% con enoxaparina; $p < 0.001$ en el ADVANCE-3). Con estos resultados favorables, desde mayo de 2011 apixabán está aprobado en Europa a dosis de 2.5 mg dos veces al día, como trombotprofilaxis en artroplastia electiva de cadera o de rodilla. Se recomienda su uso durante 32-38 días en el primer caso y durante 10-14 días en el segundo¹⁷. En EE.UU. no se ha aprobado debido al fracaso de apixabán en demostrar superioridad en el estudio ADVANCE-1 (9% con apixabán y 8.8% con enoxaparina; RR: 1.02; IC 95%: 0.78-1.32).

Tratamiento del tromboembolismo venoso

Dabigatrán

El estudio RE-COVER¹⁸ puso a prueba a dabigatrán como tratamiento para TEV (trombosis venosa profunda [TVP] y tromboembolia pulmonar [TEP] o ambas). Se comparó a dosis de 150 mg/12 h contra warfarina (INR: 2-3) en tratamiento durante seis meses. Los pacientes recibieron durante los primeros cinco días después del diagnóstico de la trombosis un tratamiento inicial con heparina convencional, HBPM o fondaparinux, y después continuaron con dabigatrán o warfarina, según su aleatorización. Dabigatrán demostró ser tan efectivo y seguro como el tratamiento estándar con warfarina para tratar la TVP/TEP a dosis de 150 mg/12 h (incidencia de TEV recurrente y muerte del 2.4% con dabigatrán y del 2.1% con warfarina; RR: 1.10; IC 95%: 0.65-1.94; $p < 0.001$ para no inferioridad); la incidencia de eventos de sangrado mayor no tuvo diferencias estadísticamente significativas (1.6% con dabigatrán

vs 1.9% con warfarina; RR: 0.82; IC 95%: 0.45-1.48). La dispepsia fue el único evento adverso importante y significativo (3.1% con dabigatrán vs 0.7% con warfarina). Hasta el momento, dabigatrán no se ha aprobado para esta indicación, ya que se esperan resultados de estudios que se están llevando a cabo, como los estudios RE-MEDY y RE-SONATE.

Rivaroxabán

En el estudio EINSTEIN DVT¹⁹ se comparó el tratamiento con rivaroxabán con el tratamiento estándar (enoxaparina y warfarina) en pacientes con TVP. Se incluyeron 3,449 pacientes con TVP (sin TEP sintomática) en el cuadro agudo de la trombosis. Rivaroxabán se administró a 15 mg/12 h vía oral durante las primeras tres semanas, seguido de 20 mg/día durante 3, 6 o 12 meses, según se requiriera. El brazo de tratamiento estándar recibió enoxaparina 1 mg/kg/12 h durante al menos cinco días (promedio: ocho días), seguida de warfarina en dosis ajustada para lograr un INR de 2 a 3, esta última con una duración de 3, 6 o 12 meses, según se requiriera. La mayoría de los pacientes en ambos brazos recibió tratamiento durante seis meses (aproximadamente, el 62%) o un año (25%). El uso de aspirina o de clopidogrel se permitió cuando había una indicación que lo justificara. Rivaroxabán demostró ser igual de efectivo (TEV recurrente del 2.1% para rivaroxabán vs 3% para el tratamiento estándar; RR: 0.68; IC 95%: 0.44-1.04; una p significativa para no inferioridad, pero no significativa para superioridad) y seguro (sangrado mayor: 0.8% con rivaroxabán y 1.2% con tratamiento estándar; $p = 0.21$) que la combinación de enoxaparina y warfarina, con la ventaja de no requerir el tratamiento inicial con HBPM. Después, los pacientes que ya habían completado el tratamiento de 6 a 12 meses (con rivaroxabán o el tratamiento estándar) se incluyeron en el estudio EINSTEIN EXT²⁰ si persistían con factores de riesgo para trombosis. Fueron 1,197 pacientes con TVP o TEP, el 27% de los cuales habían sido tratados inicialmente con rivaroxabán. Los pacientes se aleatorizaron a recibir profilaxis extendida (de 6 a 12 meses) con rivaroxabán 20 mg al día en monodosis o placebo. El uso de aspirina o de clopidogrel se permitió si estaban indicados. Como era de esperar, rivaroxabán fue claramente superior al placebo, reduciendo en un 82% el riesgo de recaer en la trombosis (TEV recurrente del 1.3% vs 7.1%; $p < 0.001$), sin diferencias en el sangrado mayor. Estos estudios sugieren que rivaroxabán es una buena opción, al menos tan segura y efectiva como el tratamiento convencional de

HBPM más warfarina, en los pacientes con TVP/TEP, y también parece ser una buena opción para profilaxis secundaria a largo plazo. Aún no hay aprobación para tal fin, porque no se conoce todavía el desempeño en poblaciones especiales (cáncer, ancianos, obesos, trombofilia, etc.), y estudios como el EINSTEIN-PE (en TEP sin TVP) aún están llevándose a cabo²¹.

Apixabán

Los estudios de profilaxis secundaria de TVP y TEP (estudios AMPLIFY y AMPLIFY-EXT) se están llevando a cabo¹⁷.

Prevención de evento vascular cerebral isquémico en fibrilación auricular

Dabigatrán

El estudio RE-LY²² comparó dabigatrán y warfarina en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular y con al menos un factor de riesgo para evento vascular cerebral (EVC) embólico (como ictus o isquemia cerebral transitoria previos, fracción de expulsión ventricular izquierda [FEVI] < 40%, clase funcional clase II o mayor de la *New York Heart Association* [NYHA] y edad > 75 años o entre 65 y 74 años en pacientes diabéticos, hipertensos o con arteriopatía coronaria). En este estudio 18,113 pacientes (puntuación *heart failure, hypertension, age, diabetes, stroke* [CHADS₂] promedio de 2, con un 33% con CHADS₂ de 3 o más) se aleatorizaron a tres brazos: dabigatrán 110 mg/12 h, dabigatrán 150 mg/12 h o warfarina en dosis ajustadas para lograr un INR 2-3 (tiempo en rango terapéutico del 64%). El seguimiento del estudio fue de dos años. Se excluyeron pacientes con valvulopatía y DCr < 30 ml/min. La incidencia de EVC o embolismo sistémico fue significativamente más baja con dabigatrán 150 mg (1.11%) que con warfarina (1.69%), lo que indica que dabigatrán 150 mg es superior a warfarina ($p = 0.001$). La dosis de 110 mg tuvo una incidencia de EVC/embolismo sistémico del 1.53%, sin diferencia significativa con warfarina ($p = 0.001$ para no inferioridad). Hubo una incidencia más alta de sangrado mayor con warfarina (3.36%) que con dabigatrán a dosis de 110 mg/12 h (2.71%) con una $p = 0.003$. La dosis de 150 mg/12 h tuvo la misma incidencia de sangrado mayor (3.11%; p no significativa), aunque con más sangrado digestivo. La incidencia de EVC hemorrágico fue menor con cualquiera de las dos dosis de dabigatrán comparadas con warfarina (0.10 y 0.12 vs

0.38%; $p = 0.001$). El infarto agudo de miocardio (IAM) fue el único evento que se encontró más frecuentemente en los grupos tratados con dabigatrán (0.72 y 0.74%) que con warfarina (0.53%). El efecto adverso más común fue la dispepsia (hasta el 11.8%). Este estudio concluye que dabigatrán 150 mg dos veces al día es superior a warfarina para prevenir EVC/embolismo sistémico, con un riesgo menor de EVC hemorrágico y similares tasas de sangrado mayor, aunque con un mayor riesgo de IAM y sangrado digestivo. La dosis de 110 mg dos veces al día es equivalente en eficacia a warfarina, con menor tasa de sangrado mayor y EVC hemorrágico. En octubre de 2010, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó dabigatrán 150 mg dos veces al día para pacientes con FA y DCr > 30 ml/min. Una dosis más pequeña, de 75 mg dos veces al día (que no es la del estudio RE-LY), se aprobó para pacientes con DCr de 15 a 30 ml/min. En Canadá y Europa, ambas dosis (110 y 150 mg) han sido aprobadas. Se recomienda que dabigatrán se inicie entre tres y cinco días después del EVC isquémico menor o entre 10 y 14 días después de un EVC isquémico mayor o con transformación hemorrágica. Si el paciente está ya con warfarina, esta debe suspenderse, e iniciarse dabigatrán tan pronto como cuando el INR sea < 2 (comúnmente al tercer día de haber suspendido la warfarina). Por el contrario, si el paciente está con dabigatrán y requiere cambiar a warfarina (por ejemplo, por insuficiencia renal crónica [IRC] terminal), esta última deberá iniciarse 24-48 h antes de la última dosis de dabigatrán. Para iniciar dabigatrán después de estar usando HBPM, hay que dar la primer dosis de dabigatrán 1-2 h antes del momento en que tocaría la siguiente dosis de HBPM. Para pacientes que están con dabigatrán y requieren empezar un anticoagulante parenteral, se recomienda esperar entre 12 y 24 h después de la última dosis de dabigatrán. En el caso de procedimientos invasivos, dabigatrán debe ser suspendido uno o dos días antes (con DCr > 50 ml/min) o de tres a cinco días para pacientes con DCr < 50 ml/min^{23,24}.

Rivaroxabán

El estudio ROCKET-AF²⁵ se realizó en 14,000 pacientes con FA no valvular con historia de EVC embólico o ataques isquémicos transitorios (TIA), o bien con dos de los siguientes factores de riesgo: insuficiencia cardíaca (IC) (o FEVI < 35%), hipertensión arterial, edad mayor de 75 años o diabetes *mellitus* (DM). Los pacientes se aleatorizaron a dos grupos de tratamiento,

uno con rivaroxabán a dosis de 20 mg/día (en caso de DCr de entre 30 y 49 ml/min, la dosis se ajustó a 15 mg/día) y otro con warfarina (INR: 2-3). La mediana de seguimiento fue de 23 meses. Un 35% de los pacientes en ambos grupos utilizó aspirina de forma concomitante. La edad media de los pacientes fue de 73 años, el 21% de los pacientes requirió la dosis ajustada para DCr menor a 50 ml/min. La puntuación de CHADS₂ promedio de los pacientes de ambos grupos fue de 3.4. De acuerdo con esta puntuación, la mayoría de los pacientes del estudio tenían FA de alto riesgo (55% con un EVC previo en ambos grupos). El punto final para evaluar la efectividad fue la incidencia de EVC embólico y embolismos sistémicos fuera del sistema nervioso central (SNC). El punto final de seguridad fue la incidencia de sangrados. En cuanto a resultados, en el análisis por intención a tratar, la incidencia de EVC embólico/embolismo sistémico en el grupo de rivaroxabán fue del 2.1% mientras que en el grupo de warfarina fue del 2.4%, con RR: 0.88; IC 50%: 0.75-1.0, que no es significativo en el análisis de superioridad ($p = 0.12$) y sólo resulta significativo para no inferioridad de rivaroxabán ($p = 0.001$). Los pacientes con warfarina estuvieron en el rango de INR terapéutico el 55% del tiempo. En cuanto a seguridad, la incidencia de sangrado mayor y los sangrados no mayores pero clínicamente significativos no tuvieron diferencia estadísticamente significativa (20% en ambos, $p = 0.44$). La incidencia de sangrados graves (fatales, intracraneales o críticos) fue menor con rivaroxabán y estadísticamente significativa (0.49 vs 0.74%; $p = 0.02$ en sangrado intracraneal). El estudio concluye que rivaroxabán tiene la misma eficacia y seguridad que el tratamiento con warfarina en pacientes con FA de alto riesgo. En el mes de noviembre 2011, la FDA aprobó rivaroxabán como tromboprofilaxis en pacientes con FA no valvular. La dosis aprobada fue de 20 mg/día en pacientes con DCr > 50 ml/min y de 15 mg/día para aquellos con DCr de 15 a 50 ml/min. Para pasar a un paciente de warfarina a rivaroxabán, debe suspenderse la warfarina e iniciar rivaroxabán cuando el INR sea < 2. Suspender rivaroxabán en pacientes con FA puede incrementar el riesgo de sufrir un embolismo, por lo que para pasar de rivaroxabán a warfarina debe suspenderse rivaroxabán y al día siguiente se inicia warfarina junto con una HBPM, suspendiendo esta última cuando el INR esté en el rango terapéutico. Para pasar de HBPM a rivaroxabán debe suspenderse la HBPM y dar rivaroxabán 2 h antes del horario en que hubiera correspondido la siguiente dosis de HBPM.

Apixabán

El estudio AVERROES²⁶ evaluó el desempeño de apixabán en comparación con aspirina en pacientes con FA no valvular que por algún motivo no fueron candidatos a warfarina o que ya hubieran fallado a AVK. Los pacientes se aleatorizaron a apixabán 5 mg/12 h (2.5 mg/12 h en > 80 años de edad, < 60 kg o con creatinina sérica > 1.5 mg/dl) o a aspirina (81-324 mg/día). Se incluyeron pacientes ≥ 50 años con FA no candidatos a warfarina, con alguna de las siguientes características: EVC previo, TIA previo, edad ≥ 75 años, hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (NYHA clase ≥ 2 o FEVI $\leq 35\%$) o enfermedad arterial periférica. Se excluyó a pacientes que requirieran anticoagulación con warfarina por otros motivos y a pacientes con DCr < 25 ml/min o con creatinina sérica > 2.5 mg/dl. Fueron 2,808 pacientes con apixabán y 2,791 con warfarina, con edad media de 70 años y una puntuación CHADS₂ de 2. Las principales razones de los pacientes con apixabán para no usar warfarina fueron: imposibilidad para medir el INR de forma adecuada y frecuente, que el médico los considerara no candidatos a warfarina por tener puntuación CHADS₂ de 1, que el paciente rehusara los AVK o razones múltiples. El estudio concluye que en pacientes con FA no valvular, en quienes la anticoagulación con antagonistas orales de la vitamina K no pueda realizarse, apixabán es más efectivo que la aspirina para reducir la incidencia de EVC embólico/embolismos sistémicos (1.6 vs 3.7%; $p = 0.001$), sin diferencias en el riesgo de sangrado. El estudio ARISTOTLE²⁷, por su parte, comparó apixabán a dosis de 5 mg dos veces al día con warfarina (INR: 2-3) en pacientes con FA que tuvieran al menos un factor de riesgo para embolismo (como edad > 75 años, EVC, TIA o embolismo sistémico previos, ICC o FEVI < 40%, DM o HAS). Se excluyeron los pacientes con EVC muy reciente (última semana), con FA valvular, con aspirina a dosis > 165 mg/día o con la combinación de aspirina y clopidogrel y pacientes con falla renal (DCr < 25 ml/min o Cr > 2.5 mg/dl). La dosis de apixabán se ajustó a la mitad si los pacientes tenían dos o más de las siguientes características: > 80 años, < 60 kg o Cr > 1.5 mg/dl, lo que ocurrió en un 4.7%. El CHADS₂ promedio fue de 2.1. El tiempo en rango terapéutico fue del 66%. La mediana de seguimiento fue de 1.8 años y la incidencia de EVC isquémico/hemorrágico y embolismo sistémico fue del 1.27% con apixabán y del 1.6% con warfarina (RR: 0.79; IC 95%: 0.66-0.95), con $p = 0.01$ para superioridad. El sangrado mayor ocurrió en un 2.13% con apixabán y un 3.09%

con warfarina (RR: 0.69; IC 95%: 0.60-0.80; $p < 0.001$ a favor de apixabán). El sangrado digestivo fue igual en ambos grupos (0.76 vs 0.86%; $p = 0.37$), no así el sangrado intracraneal, que fue menor con apixabán (0.33 vs 0.80%; $p < 0.001$). La muerte por cualquier causa fue menor con apixabán (3.52%) que con warfarina (3.94%), con $p = 0.047$. La incidencia de IAM no fue distinta entre ambos grupos (0.53 vs 0.61%; $p = 0.37$). Apixabán es más efectivo y seguro que warfarina para pacientes con FA de alto riesgo y también es una buena alternativa (más eficaz e igual de segura) a la aspirina en pacientes que no pueden usar AVK. Apixabán aún no tiene aprobación para esta indicación, pero ya se encuentra en evaluación por parte de las autoridades regulatorias de EE.UU. y Europa. Se está llevando a cabo un estudio ARISTOTLE-J, con pacientes japoneses²⁸.

Tratamiento del síndrome isquémico coronario agudo

Los tres anticoagulantes se están probando para pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA); sin embargo, los resultados hasta ahora no son buenos. El estudio con dabigatrán se denomina RE-DEEM²⁹ y es un estudio en fase II con 1,861 pacientes que una media de 7.5 días después de un SICA (con o sin elevación del segmento ST) fueron aleatorizados a recibir placebo o dabigatrán a dosis de 50, 75, 110 y 150 mg diarios (además del tratamiento antiplaquetario estándar). Los resultados mostraron que dabigatrán, incluso a las dosis más altas, no añade beneficio y aumenta hasta cuatro veces más el riesgo de sangrar comparado con placebo. Con rivaroxabán, actualmente se lleva a cabo un estudio en fase III denominado ATLAS; en los estudios en fase II se demostró una disminución del riesgo de muerte cardiovascular, pero a costa de un incremento en el riesgo de sangrado, así que habrá que esperar los resultados del estudio en fase III³⁰. Con apixabán, el estudio APPRAISE³¹ tuvo que ser suspendido de forma prematura, ya que se demostró que la adición de apixabán (5 mg/12 h) al tratamiento antiagregante estándar en pacientes con SICA de alto riesgo incrementa el riesgo de sangrado (2.4 vs 0.9%; $p = 0.001$) sin lograr una reducción en los eventos de isquemia recurrente (13.2 vs 14%, sin diferencia estadísticamente significativa).

Otras indicaciones

Estos nuevos anticoagulantes aún no han sido probados en pacientes con válvulas mecánicas del corazón.

Recientemente, en modelos *in vitro* y en uno animal, dabigatrán demostró ser efectivo^{32,33}. Rivaroxabán, en estudios *in vitro*, también ha mostrado datos que sugieren que puede ser útil a dosis altas³⁴. En tanto no se demuestre la utilidad y seguridad de estos nuevos fármacos en este escenario, no deberán usarse en la práctica clínica.

Otras áreas de investigación con los nuevos anticoagulantes son la tromboprolifaxis en pacientes críticamente enfermos (estudio MAGELLAN con rivaroxabán), la tromboprolifaxis en pacientes hospitalizados (estudio ADOPT con apixabán) y la trombosis en cáncer (estudio CV185-027 de apixabán). De estos estudios, sólo el ADOPT³⁵ ha sido recientemente publicado; se trata de un estudio en pacientes hospitalizados con padecimientos médicos con alto riesgo de TEV (como la falla cardíaca o la falla respiratoria) que fueron aleatorizados entre apixabán 2.5 mg/12 h durante 30 días o enoxaparina 40 mg/día durante 6-14 días. No hubo diferencias en la incidencia de TEV (2.7% con apixabán y 3% con enoxaparina; $p = 0.44$) y apixabán se asoció a un aumento en el sangrado mayor (0.47 vs 0.19%; $p = 0.04$). En este grupo de pacientes médicamente enfermos, apixabán no fue superior a enoxaparina.

Reversión del efecto anticoagulante

Actualmente ninguno de estos tres nuevos anticoagulantes tiene antídoto. Ahora se está desarrollando un anticuerpo monoclonal para revertir a dabigatrán. Ante un sangrado que pone en peligro la vida, lo más importante es suspender inmediatamente el anticoagulante y hacer hemostasia con métodos mecánicos y medidas locales cuando sea posible. Siendo estos anticoagulantes inhibidores directos de los factores IIa y Xa, su efecto no se revierte con plasma (no «corrige» por tratarse de inhibidores), por lo que, fuera de los paquetes globulares para corregir la anemia, la transfusión de plasma o el crioprecipitado no son útiles. El complejo protrombínico activado o el factor VIIa recombinante se han sugerido como antídotos, pero no hay estudios clínicos al respecto. En el caso de dabigatrán, la hemodiálisis puede ser útil^{36,37}.

Conclusiones

Es inevitable hacer comparaciones entre los tres nuevos anticoagulantes orales a medida que se dan a conocer los estudios para una misma indicación, pero se debe actuar con cautela al hacerlo, ya que no podrá afirmarse con seguridad que uno u otro son mejores hasta que no exista un estudio clínico que los compare en condiciones de igualdad. Por ejemplo, en los últimos

meses, al darse a conocer los estudios en FA no valular, se han cuestionado los resultados de rivaroxabán, que en el estudio ROCKET-AF demostró únicamente no inferioridad cuando dabigatrán (150 mg dos veces al día) en el estudio RE-LY y apixabán en el ARISTOTLE habían demostrado superioridad. Sin embargo, los diseños de los estudios son distintos (doble ciego con etiqueta oculta para warfarina en el estudio ROCKET-AF y con etiqueta abierta en los otros dos), la población estudiada es claramente distinta (los pacientes en el estudio ROCKET-AF tienen un riesgo más alto, con CHADS₂ de > 3), el tiempo en rango terapéutico con warfarina para el estudio ROCKET-AF fue menor que en los otros dos estudios y hasta las dosis son diferentes (rivaroxabán utilizó monodosis diaria, a diferencia de dabigatrán y apixabán, con dosis dos veces al día). Por lo tanto, las comparaciones entre estudios no son posibles, y por ahora habrá que evaluar cada fármaco de forma individual.

Aunque estos nuevos anticoagulantes representan una buena alternativa al uso de AVK, no debemos olvidar que la warfarina tiene ya años de experiencia y una efectividad comprobada para múltiples indicaciones.

Es importante aguardar los resultados de los distintos estudios clínicos y la aprobación de las agencias regulatorias correspondientes antes de usar estos nuevos fármacos en indicaciones para las cuales aún no hay experiencia, como su uso en niños, en trombofilias primarias como el síndrome antifosfolípido (SAF), en válvulas protésicas del corazón, etc.

Bibliografía

- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(3):292-303.
- Mueck W, Becka M, Kubitzka D, Voith B, Zuehlsdorf M. Population model of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct factor xa inhibitor--in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45(6):335-44.
- Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(1):74-81.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370(9591):949-56.
- Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* 2011;105(4):721-9.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2178-85.
- Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty.* 2009;24(1):1-9.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2765-75.
- Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9632):31-9.
- Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2776-86.
- Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009;373(9676):1673-80.
- Kwong LM. Therapeutic potential of rivaroxaban in the prevention of venous thromboembolism following hip and knee replacement surgery: a review of clinical trial data. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:461-6.
- Aalbers J. FDA approves rivaroxaban for prevention of deep-vein thrombosis in surgery. *Cardiovasc J Afr.* 2011;22(4):218.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med.* 2009;361(6):594-604.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2010;375(9717):807-15.
- Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2487-98.
- Watson J, Whiteside G, Perry C. Apixaban: first global approval. *Drugs.* 2011;71(15):2079-89.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.
- Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-Extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(7):841-4.
- Rosenberg DJ, Ansell J. Oral rivaroxaban for acute DVT, or long term for VTE, is as effective as enoxaparin followed by a vitamin K antagonist for preventing recurrence, with no increase in bleeding complications. *Evid Based Med.* 2011;16(5):139-40.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51.
- Ingelmo C, Wazni O. Review of the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial: warfarin versus dabigatran. *Curr Cardiol Rep.* 2011;13(5):357-60.
- Wartak SA, Bartholomew JR. Dabigatran: Will it change clinical practice? *Cleve Clin J Med.* 2011;78(10):657-64.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806-17.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
- Ogawa S, Shinohara Y, Kanmuri K. Safety and efficacy of the oral direct factor xa inhibitor apixaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. -The ARISTOTLE-J study. *Circ J.* 2011;75(8):1852-9.
- Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J.* 2011 ;32(22):2781-9.
- Alexander D, Jeremias A. Rivaroxaban in the contemporary treatment of acute coronary syndromes. *Expert Opin Investig Drugs.* 2011;20(6):849-57.
- Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365(8):699-708.
- Maegdefessel L, Linde T, Krapiec F, et al. In vitro comparison of dabigatran, unfractionated heparin, and low-molecular-weight heparin in preventing thrombus formation on mechanical heart valves. *Thromb Res.* 2010;126(3):e196-200.
- McKellar SH, Abel S, Camp CL, Suri RM, Erath MH, Schaff HV. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(6):1410-6.
- Kaeberich A, Reindl I, Raaz U, et al. Comparison of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, low-dose and high-dose rivaroxaban in preventing thrombus formation on mechanical heart valves: results of an in vitro study. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;32(4):417-25.
- Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2167-77.
- Battinelli EM. Reversal of new oral anticoagulants. *Circulation.* 2011;124(14):1508-10.
- Spahn DR, Korte W. Novel Oral Anticoagulants: New Challenges for Anesthesiologists in Bleeding Patients. *Anesthesiology.* 2011. [Epub ahead of print]

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los niños

Norberto Sotelo-Cruz*

Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud Universidad de Sonora, Hospital Infantil del Estado de Sonora, México

Resumen

*El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), manifestados en la mayoría de los casos como una reacción cutánea a medicamentos, constituyen un mismo espectro clínico, con diferente grado de epidermolisis; ambas entidades se distinguen por la severidad y extensión de las lesiones en piel; pueden afectarse, además, mucosas, ojos, vías respiratorias, sistema digestivo y tracto urogenital; el evento ocurre anualmente en dos casos/1,000,000; en los niños se presenta en aproximadamente el 20% del total, y ambas son consideradas entidades potencialmente mortales. Hasta el momento actual la fisiopatología exacta no ha sido completamente aclarada, no obstante que el SSJ fue identificado hace 89 años. En su génesis se invoca un mecanismo mediado inmunológicamente, que involucra linfocitos citotóxicos, citocinas y Fas-ligandos en la apoptosis de queratinocitos; se han identificado también, en algunos grupos raciales, marcadores genéticos (antígeno leucocitario humano [HLA]-B*1502, HLA-B*5801), relacionados con susceptibilidad específica a algunos fármacos como carbamacepinas y alopurinol. En niños no existen criterios uniformes de clasificación para severidad de las lesiones, ni para el tratamiento, no obstante recientemente los autores coinciden en mejor evolución de los pacientes con el uso de inmunoglobulina intravenosa.*

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Stevens-Johnson. Necrólisis epidérmica tóxica. Inmunoglobulina intravenosa.

Abstract

*The Stevens-Johnson syndrome (SJS) and the toxic epidermal necrolysis (TEN) are clinical conditions manifesting as adverse cutaneous reaction to drugs in majority of cases, constituting the same clinical spectrum, differing only in the severity of epidermolysis; both conditions are distinguished by their severity and extensiveness of skin lesions; it can also involve mucous membranes of eyes, respiratory, digestive and urogenital tracts. Two per 1,000,000 are affected annually, among them approximately 20% are children and both of them are considered as potentially fatal medical emergency conditions. Even though the condition was described 89 years ago, until now the exact pathophysiology has not been completely explained. An immune-mediated mechanism has been implicated in its origin, which involves cytotoxic lymphocytes, cytokines, Fas-ligand in keratinocyte apoptosis; genetic makers also has been identified in some racial groups (HLA-B*1520, HLA-B*5801) in relationship with specific susceptibility to certain drugs such as carbamazepine, allopurinol. In children there are no uniform criteria for classification of the skin lesions, neither for the treatment, however recently the authors describe better response of the patients with use intravenous immunoglobulin (IGIV).*

KEY WORDS: Stevens-Johnson syndrome. Toxic epidermal necrolysis. Intravenous immunoglobulin.

Correspondencia:

*Norberto Sotelo Cruz

Ovalo Cuauhtémoc Sur, 9

Col. Modelo, C.P. 83190, Hermosillo, Son.

E-mail: nsotelo@guaymas.uson.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 23-01-2012

Fecha de aceptación: 25-04-2012

Introducción

El SSJ fue descrito en 1922, en dos niños, como un síndrome mucocutáneo agudo, con conjuntivitis, estomatitis severa, necrosis extensa en mucosas y maculas purpúreas en piel: en 1956 se describen cuatro pacientes con lesiones cutáneas más extensas con áreas de necrosis y desprendimiento de la piel, que fue denominada como NET^{1,2}. El SSJ y la NET son dos entidades que potencialmente constituyen una amenaza para la vida; ambas forman parte de un mismo espectro clínico, cuyas manifestaciones iniciales son inespecíficas; la característica principal para diferenciarlas es la extensión y gravedad de las lesiones en piel, mismas que en la NET; suele ser mayor del 30%, aunque se han descrito cuadros traslapados entre el SSJ y la NET³.

El SSJ y la NET son padecimientos cuya incidencia exacta anual en el mundo es desconocida, aunque se estima que se presentan cada año de 1-2 casos/millón, pero también se han citado de 4.3-10 casos/millón de habitantes; en 20% se trata de niños y adolescentes.

El SSJ es idiopático en menos del 5% de los casos, y entre el 5-20% puede ser desencadenado por infecciones tales como *Mycoplasma pneumoniae*, virus (Coxsackie, Influenza, Epstein-Barr, VIH, herpes simples), bacterias (estreptococo β -hemolítico, grupo A), micobacterias y difteria, Rickettsia; varios fármacos (sulfas, ampicilina, penicilina, amoxicilina, cefalosporina, eritromicina, griseofulvina, cloranfenicol, antituberculosos, ciprofloxacina, difenilhidantoína, fenobarbital, carbamacepina, ácido valproico, alopurinol, naproxeno, ibuprofeno, oxicanes, acetaminofén (antiinflamatorios no esteroideos [AINE]), algunas vacunas (antivaricela, antisarampión y rubéola, antihepatitis B), aunque éstas en un menor número de reportes; sin embargo la gran cantidad de vacunas aplicadas en el mundo y sus notables beneficios hacen insignificante la acción de éstas como causantes de SSJ/NET; también neoplasias (carcinomas, linfomas) pueden conducir a esta enfermedad^{4,8}.

En la fisiopatogenia, se ha identificado un proceso inflamatorio agudo consecutivo a la acción de complejos inmunes mediados por hipersensibilidad, y resulta ser la forma clínica más notable, conociéndose como SSJ típico; éste incluye lesiones en piel y membranas mucosas, pudiendo involucrar conjuntiva ocular, mucosa oral, nasal, vaginal, uretral y área perianal; en las manifestaciones más graves se afecta tracto respiratorio, con lesión del epitelio traqueobronquial y menos

frecuentemente del epitelio intersticial; la variante conocida como NET, que es expresión más severa del mismo SSJ y constituye la forma más grave, con evolución a zonas de necrosis tanto en piel como en epitelio respiratorio, y se le asocia con mortalidad hasta de 30%.

Actualmente existen recomendaciones terapéuticas que varían de acuerdo con la gravedad, incluidos la administración de líquidos, similar al paciente con quemaduras, cuidados intensivos, nutrición enteral, corticoides, γ -globulinas y tratamiento tópico.

En este trabajo de revisión se pretende ofrecer una visión actualizada del SSJ y la NET en pacientes de edad pediátrica.

Aspectos epidemiológicos

En SSJ y NET, la incidencia anual se describe entre 1-4 casos/1,000,000 de habitantes, aunque hay series descritas en ciudades europeas que citan de 4,3-10/1,000.000^{4,8,9}; se estima que en 20% del total de casos corresponden a pacientes en edades pediátricas.

La mayoría de los casos en todas las edades corresponden a pacientes que han recibido medicamentos que potencialmente inducen a SSJ o a NET, aunque aún se presentan casos sin una causa plausiblemente identificada. Por otro lado, es cada vez más frecuente el reporte de pacientes adultos con infección por VIH que desarrollan SSJ, registrándose al menos 1 caso/año en población portadora de VIH, algunos autores citan hasta 15 casos/año; de éstos sólo entre 15-20% pueden ser atribuidos al uso de medicamentos^{4,10-12}; también se presenta en pacientes con cáncer sometidos a radioterapia¹³. En otros casos asociado a lupus eritematoso y en pacientes con anemia aplásica postrasplantados^{14,15}. Se ha informado pacientes en los que no se documenta exposición a medicamentos; algunos agentes infectantes por sí mismos pueden manifestar SSJ/NET, tal es el caso de *M. pneumoniae* y herpes simple^{16,17}, este último particularmente en niños⁶.

Manifestaciones clínicas

El SSJ/NET es un proceso inflamatorio agudo, con periodo prodrómico de 1-14 días, acompañado de fiebre, malestar general con lesiones dérmicas de gravedad variable caracterizado por maculopápulas rojizas, que algunas veces adopta lesiones atípicas consideradas como en «tiro al blanco», puede involucrar mucosa oral y evolucionar con lesiones periorificiales que sangran; también hay lesiones coalescentes con

Tabla 1. Manifestaciones clínicas^{7,18-20}

Fases	Signos clínicos
Primera fase (fase aguda)	<ul style="list-style-type: none"> – Fiebre, congestión ocular, prurito, malestar a la deglución, lesiones cutáneas tempranas en tórax – Eritema y erosión de mucosa bucal y genital – En párpados, conjuntivitis con secreción, pseudomembranas lo anterior en 90% de los casos – En algunos casos manifestaciones respiratorias y gastrointestinales
Segunda fase	<ul style="list-style-type: none"> – Largas áreas de desprendimiento epidérmico – En esta etapa el signo de Nikolsky es positivo – La extensión de las lesiones es de factor pronóstico – Presencia de ampollas, zonas de erosión, necrosis
Tercera fase	<ul style="list-style-type: none"> – Secuelas, signos de hiperpigmentación o hipopigmentación de la piel; atrofia de uñas, ojos secos, simbléfaron, entropión, lagofthalmos, queratoconjuntivitis, disminución de agudeza visual, secuelas de lesiones en mucosas oral y esofágica – Insuficiencia exocrina pluriglandular y pancreática

eritema generalizado, flictenas y bulas con techo necrótico, zonas de denudación epidérmicas, alternando con áreas de eritema. Suele presentar conjuntivitis purulenta; en casos más graves, como NET, se afectan narinas, faringe, esófago y tracto respiratorio; habrá otros signos en caso de afección renal, hepática o hematológica. Recientemente, todos los signos y síntomas expresados se ha tratado de considerarlos distinguiendo tres fases (Tabla 1):

- Primera fase (fase aguda). Comprende signos y síntomas inespecíficos, entre éstos, fiebre, congestión ocular con prurito, malestar a la deglución, después se agregan lesiones cutáneas tempranas en cara y tronco, palma de las manos, eritema y erosión de mucosa bucal y genital, además de edema palpebral, conjuntivitis con secreción y pseudomembranas; esto ocurre en 90% de los pacientes; en algunos de los casos durante esta fase pueden aparecer manifestaciones respiratorias y gastrointestinales.
- Segunda fase. Se presentan largas aéreas de desprendimiento epidérmicos; en caso de no observarse desprendimiento, se debe hacer una exploración más detallada de la piel y puede ejercerse presión mecánica tangencial en diversas aéreas de eritema; con esto se obtiene el signo de Nikolsky, y es positivo si la presión mecánica induce a desprendimiento epidérmico, aunque este signo no es solamente específico para SSJ/NET⁷.

La extensión de las lesiones en piel es el mejor factor pronóstico en esta fase, observándose además la presencia de ampollas, zonas de erosión, necrosis; para esto se propuso una clasificación

de acuerdo con el grado de afectación de la piel^{18,19} (Tabla 2).

- Tercera fase. Esta fase incluye las secuelas; es más frecuente encontrar secuelas en pacientes que fueron catalogados con NET, y los signos son de hiper o hipopigmentación de la piel, atrofia en uñas, ojos secos, simbléfaron, entropión, lagofthalmia, úlcera corneal, queratoconjuntivitis, disminución de la agudeza visual, secuelas de lesiones en mucosas orales, esofágicas; algunos pacientes adultos han manifestado insuficiencia exocrina pluriglandular y disfunción pancreática²⁰.

Factores genéticos

En estudios recientes se han encontrado en diferentes razas marcadores fuertemente relacionados con hipersensibilidad a fármacos para desarrollar SSJ; así lo expresa la asociación de antígenos HLA-B*1502 y carbamacepina en población china²¹; sin embargo en un estudio entre japoneses y europeos, donde se trató de correlacionar este marcador y reacciones a carbamacepina, alopurinol, sulfas, lamotrigina, oxicanes, los resultados no fueron concluyentes para explicar la enfermedad y su predisposición genética en estas poblaciones^{22,23}; otra asociación encontrada fue con HLA-B*5801 y alopurinol²¹.

Mecanismos implicados en la patogénia de la enfermedad

El mecanismo exacto de cómo se produce la lesión no es bien conocido; se ha invocado que es mediado inmunológicamente; la histopatología muestra lesiones

Tabla 2. Hallazgos clínicos de SSJ, SSJ traslapado con NET y NET^{3,19,29}

Entidad clínica	SSJ	SSJ traslapado con NET	NET
Lesiones primarias	Lesiones rojo oscuro	Lesiones rojo oscuro	Placa eritematosa mal delineada
	Lesiones planas en tiro al blanco	Lesiones planas en tiro al blanco	Desprendimiento epidérmico Lesiones rojo oscuro
			Lesiones planas en tiro al blanco
Distribución	Lesiones aisladas confluentes (+) en cara y tronco	Lesiones aisladas confluentes (++) en cara y tronco	Lesiones aisladas raras confluentes (+++) en cara, tronco y otro sitios
Afectación mucosa	Sí	Sí	Sí
Síntomas sistémicos	Frecuentemente	Siempre	Siempre
Porcentaje superficie corporal de la piel desprendida	< 10%	10-30%	> 30%

con apoptosis de queratinocitos, que es seguido de necrosis, constituyendo el mecanismo básico de progresión de la lesión con desprendimiento epidérmico; en la reacción de hipersensibilidad los linfocitos T citotóxicos (LTC) tienen un papel importante en la fase inicial; en efecto, durante esta fase de la enfermedad el fluido de las vesículas contiene CD8+ linfocitos T citotóxicos, sugiriendo que el complejo mayor de histocompatibilidad clase-1 limitado a la presentación del fármaco conduce a la expansión de clonas de CD8+ LTC y, subsecuentemente, a la reacción inmune, aunque esto no está completamente comprendido. Las células CD8+ células T expresan antígenos leucocitarios cutáneos (ALC) y son negativos para CD45RA y CD28. Se ha demostrado, además, que las vesículas con células T de pacientes afectados ejercen citotoxicidad específica para fármacos contra líneas celulares de linfocitos B autólogos y queratinocitos; se ha demostrado también que en esta citotoxicidad mediada por células interviene granzyme B; por otro lado, las diferencias entre la infiltración de células inmunes LTC en la piel de los pacientes y la incontenible apoptosis de queratinocitos puede conducir a la búsqueda de proteínas citotóxicas que pueden amplificar la extensión de la apoptosis de los queratinocitos. Actualmente, las evidencias más fuertes sugieren que la clave que contribuye a tal efecto son las moléculas solubles fas-ligando (SFas-L) y granulysin, y son las responsables de la expansión de la apoptosis de queratinocitos; no obstante esto, los mecanismos intrínsecos y de regulación permanecen sin ser comprendidos; aunque el

papel de membrana a partir de la acción de los SFas-L y el mecanismo de receptor Fas, en la señal que dispara la apoptosis de queratinocitos, se ha estudiado de manera experimental, utilizando *ex vivo* un equipo integrado con fragmentos de tejido de piel de NET obtenida mediante criostato, dicho tejido fue revestido con células blanco expresadas con linfocitos-Fas, sin embargo la relevancia funcional de la regulación de la membrana de queratinocitos-FasL y la capacidad de éstos para inducir muerte celular de queratinocitos no pudo demostrarse satisfactoriamente⁷.

Por otro lado, también se ha encontrado que tanto SSJ como NET inducen una abundante apoptosis de keratinocitos, además las células mononucleares de sangre periférica de pacientes estimulados a causa de una reacción adversa a medicamentos, excretan grandes cantidades de SFas-L. También se ha encontrado al analizar el contenido fluido de las vesículas de SSJ/NET una alta proporción de granulinsina secretoria, proteína catiónica citolítica, secretada por linfocitos T citotóxicos y células asesinas naturales (NTK-*cell*), considerándose como las moléculas clave responsables de la muerte de queratinocitos^{7,24,25}.

Se han hecho observaciones en el sentido de que se encuentran concentraciones altas de granzyme B en el líquido de las vesículas de los pacientes con SSJ/NET; el granzyme necesita de la acción de las perforinas que abrirían los canales en las células blanco para la entrada de éste, con la consecuente activación de la cascada de caspasa, proteína perteneciente al grupo de las cisteína proteasas, mediadores esenciales para

conducir a la vía apoptótica; se ha planteado que los Fas-FasL, perforinas y granzyme B incrementan el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), y todos éstos en conjunto están relacionados con el incremento de las lesiones dérmicas desde el moderado eritema maculopapular hasta las severas lesiones de NET^{21,24,25}.

El interferón α , la interleucina 10 y el TNF- α están también involucrados, por encontrarse en altas concentraciones en el fluido de las vesículas, considerándose otra vía para la activación de las caspasas; además, se han encontrado depósitos de inmunoglobulina G (IgG), C3 y fibrina en vasos sanguíneos subyacentes; el infiltrado inflamatorio neuromuscular está mediado por linfocitos T^{21,26}.

Medicamentos más frecuentemente implicados en síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica

La exposición a determinados medicamentos es la causante de la respuesta de hipersensibilidad de la gran mayoría de los casos de SSJ/NET. Entre las que más comúnmente se encuentran reportadas está el alopurinol, seguido de trimetoprima sulfametoxazol y sulfonamidas en general; de los antibióticos están las aminopenicilinas, cefalosporinas, quinolonas.

Entre los anticonvulsivos y otros fármacos de uso en pacientes neurológicos que requieren administración por largos periodos, los más relacionados con reacciones adversas son: carbamacepina, fenhidantoínas, fenobarbital, ácido valproico y, más recientemente, lamotrigina, nevirapina y sertralina. De los AINE se encuentran los oxicanes, aspirina, ibuprofenos, naproxeno; y, más recientemente, ha aumentado el número de casos que recibían acetaminofén^{7,18,27}.

En niños, entre el 77-99% de los casos se ha encontrado relacionado con exposición a medicamentos¹⁸. El tiempo en que se puede iniciar la reacción en niños es variable, sobre todo en aquellos pacientes con tratamiento anticonvulsivo. El cuadro clínico de SSJ/NTE se presenta en una tercera parte de los casos entre las semanas 1-8; por otro lado, es mucho más frecuente que el síndrome se desarrolle en sujetos que reciben anticomiciales y a los cuales se ha proporcionado por alguna razón AINE^{7,18,20,28}.

Agentes infecciosos implicados

En edades pediátricas no está bien establecido el porcentaje de casos de SSJ/NTE que son consecutivos a agentes infectantes; se ha calculado que entre

5-20% de los casos puede ser desencadenado por infecciones tales como *M. pneumoniae*, virus (Coxsackie, Influenza, Epstein-Barr, VIH, herpes simples), bacterias (estreptococo β -hemolítico, grupo A), micobacterias y difteria, *Rickettsia*. En un porcentaje menor al 5% no se reconoce alguna etiología^{6-8,19}.

Métodos de diagnóstico

El antecedente de infección o uso de medicamentos y las manifestaciones clínicas son fundamentales para considerar la posibilidad de SSJ/NET. Se ha utilizado en adultos un método de puntuación denominado *score for toxicol epidermal necrolysis* (SCORTEN)²⁹, cuyas variables contemplan lo siguiente: edad mayor de 40 años, malignidad, pulso mayor de 120, desnudez de la piel inicial mayor de 10%, nitrógeno ureico elevado, glucosa sérica mayor de 140 g/dl, bicarbonato menor de 20 mmol/l, y lo relacionan con la tasa de mortalidad, que puede ser mayor de 58% cuando la puntuación es mayor de 4, y hasta 90% si es mayor de 5; este método de puntuación podría adaptarse con modificaciones a la edad pediátrica, pero deberá basarse en experiencias clínicas dado que el pronóstico para la vida suele ser mejor en niños y la reepitelización de la piel es mucho mejor^{7,18,29}.

Hasta ahora no existen pruebas de laboratorio accesibles y precisas para establecer el diagnóstico; los parámetros hematológicos y bioquímicos se alteran en función de la evolución; puede observarse leucocitosis y, en casos graves, anemia y trombocitopenia; la radiografía de tórax hace evidente cambios pulmonares en complicaciones por neumonía o en lesiones graves del árbol respiratorio en NET; se recomienda, sin embargo, realizar pruebas de electrolitos séricos, glucomía y cultivos de sangre, orina, de secreción ocular, y de lesiones que así lo ameriten; la biopsia de piel resulta muy útil, pues sólo desde el punto de vista histológico hay patrones bien conocidos. Las lesiones que pueden ser identificadas por este método de estudio son: necrosis epidérmica, cambios basales vacuolares en bulas subepidérmicas, infiltrado linfocitario moderado a denso, áreas transicionales de regeneración, papilomatosis, necrosis fibrinoide; menos frecuentemente extravasación de eritrocitos, acantosis, incontinencia pigmenti, regeneración epidérmica, paraqueratosis. Se recomienda obtener mediante criostato cortes de piel que incluyan áreas necróticas y todas las capas, fijándose en formalina; además, de ser posible, pueden hacerse cortes para tinciones de inmunofluorescencia, útil para estudios de otras enfermedades autoinmunes

que afectan a la piel^{7,19,30,31}. Las pruebas cutáneas para tratar de identificar medicamentos relacionados con la enfermedad no se recomiendan en vista de que existen reportes en el sentido de que la propia prueba puede desencadenar SSJ/NET. Se han utilizado también parches cutáneos, aunque el número de casos positivos ha sido limitado para recomendar su uso rutinario. Actualmente se han desarrollado pruebas *ex vivo/in vitro*. La prueba de transformación de linfocitos (LTT) que mide la transformación de células T para una medicamento *in vitro*, en pacientes alérgicos a b-lactámicos, ha mostrado una sensibilidad de 70%; desafortunadamente, la sensibilidad es baja para pacientes con SSJ/NET. Otra prueba se ha diseñado para observar la regulación de CD69 en linfocitos T 2 días después de la estimulación de linfocitos *in vitro* como un indicador de hipersensibilidad a medicamentos. El desarrollo de nuevos métodos *in vitro* podría ayudar a identificar fármacos que potencialmente puedan conducir a SSJ/NET. Respecto a parámetros de laboratorio que puedan ser útiles para valorar la gravedad de la evolución se ha utilizado recientemente la determinación de lactato deshidrogenasa sérica³²⁻³⁷.

Se han realizado estudios en los que se propone un mecanismo para conocer el papel de las células dendríticas como centinelas del sistema neuroinmunoendocrino en respuesta a las lesiones en piel inducidas por medicamentos³⁸.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial deben ser incluidos: dermatosis linear por inmunoglobulina A (IgA), pénfigo paraneoplásico, pénfigo bulloso, exantema agudo generalizado pustuloso, erupción bullosa fija secundaria a medicamentos, urticaria crónica, vasculitis necrosante, eritema tóxico infeccioso, meningococemia, enfermedad del suero, enfermedad de Kawasaki, infección estreptocócica grave y, principalmente, síndrome estafilocócico de la piel escaldada; este último es producido por *Staphylococcus aureus*. Grupo II, fagos 3 A, 3 B, 55 y 71 elaboradoras de toxinas epidermolíticas, las cuales segmentan la epidermis a nivel del estrato granuloso. Esta patología tiene especial relevancia en lactantes y niños menores de 5 años, aunque generalmente se trata de lactantes quienes previamente gozaban de buen estado de salud y que inician con fiebre dolor faríngeo, secreción conjuntival, edema periorbitario; 2 días después aparecen lesiones eritematosas en cara, axilas y cuello;

además, eritema en otras áreas del cuerpo que incluye zonas periorificiales; hay dolor y marcada sensibilidad a los movimientos; aparecen ampollas que se desprenden fácilmente; el signo de Nikolsky es positivo; la piel toma aspecto escaldado húmedo o como quemadura con agua caliente. El cuadro remite en 5-7 días con tratamiento a base de penicilina o eritromicina; afortunadamente, la incidencia de este síndrome actualmente es de 0.09-0.13 casos/millón de habitantes/año^{3,6,7,18,30,31}.

Tratamiento

Elección del área para tratamiento

Los procedimientos terapéuticos para SSJ/NET en niños son hasta ahora controversiales, sin embargo las siguientes recomendaciones para una mejor atención deben ser tomadas en cuenta.

Una vez que se ha tratado de identificar el agente relacionado como condicionante de la aparición de SSJ/NET y se ha valorado las características clínicas y extensión de las lesiones, empleando el método de las palmas de las manos de niños para cuantificar la extensión del área corporal afectada, que resulta ser menos errática que la regla de los 9, se ha sugerido que los niños sean atendidos dentro de los primeros 7 días en unidades especiales para pacientes quemados o al menos en unidades de terapia intensiva; estas acciones pueden disminuir notablemente la mortalidad^{7,8}. En el tratamiento se recomienda aislamiento, alimentación con sonda nasogástrica, dieta líquida, en aquellos niños que puedan ser nutridos por esta vías; la pertinente identificación de los trastornos electrolíticos (hiponatremia, hipocaliemia, hipofosfatemia) y desequilibrio ácido base, con el reemplazo de líquidos y electrólitos, que debe ser similar al del paciente quemado; limpieza suave de lesiones, sin desbridar, ya que la piel ampulosa actúa como capa biológica protectora que favorece la reepitelización; no utilizar sulfadiazina de plata, ni vendajes adhesivos; los antimicrobianos y transfusiones se emplearán según necesidades.

Tratamiento de pacientes en edades pediátricas

En la mayoría de las series de pacientes pediátricos que han recibido tratamiento, se han registrado fundamentalmente cuatro modalidades¹⁸: inmunoglobulina intravenosa, esteroides (prednisona, metilprednisolona,

Tabla 3. Pacientes pediátricos tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora

Diagnósticos, medicamentos previos al ingreso, diagnóstico final y evolución ^{31,45} (n = 10)								
Caso	Edad	Género	Estación del año	DX/ingreso	Estancia/días	Medicamentos	DX/final	Evolución
1	5 años	M	Verano 1978	SSJ	16	Aspirina, acetaminofén, cefalosporina	NET	Falleció
2	3 años	M	Verano 1998	SSJ/S. Reiter	10	Penicilina, aspirina, acetaminofén	SSJ	Mejoría
3	12 años	M	Otoño 2000	E. Kawasaki Estomatitis herpética	5	Penicilina	SSJ	Mejoría
4	16 años	F	Primavera 2001	SSJ	19	Difenilhidantoína, alprazolam	SSJ	Mejoría
5	12 años	M	Verano 2003	E. Kawasaki vs SSJ	5	Difenilhidantoína, acetaminofén	SSJ	Mejoría
6*	1-10 meses	M	Verano 2003	Exantema viral, eritema polimorfo	22	Naproxeno, ibuprofeno	NET	Mejoría
7	2-7 meses	F	Invierno 2004	SSJ	8	Naproxeno, ibuprofeno	SSJ	Mejoría
8	13 años	F	Invierno 2008	SSJ/NET	20	Sulfas, naproxeno	NET	Mejoría [†]
9	4 años	M	Verano 2010	SSJ	29	Valproato Mg, lamotrigina	SSJ	Mejoría [†]
10	3-11 meses	M	Otoño 2010	NET	39	Sulfas, ibuprofeno	NET	Mejoría [†]

*Durante su hospitalización se consideran diagnósticos de: síndrome de Reye, rickettsiosis, infección grave por estreptococo, enfermedad de Kawasaki y NET.

[†]Tres pacientes fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa.

DX: diagnóstico.

dexametasona), cubiertas cutáneas con o sin desbridación quirúrgica y tratamiento de soporte.

- Inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Como consecuencia de la identificación de los potenciales anti-FasL contenidos en la IGIV *in vitro* se hicieron pruebas para el tratamiento de NET, reportándose resultados diferentes en diversos estudios no controlados, sin embargo cuando se analizaron los reportes de series mayores de 10 casos, prácticamente todos mencionaron excelente tolerabilidad sin toxicidad, con las debidas precauciones en pacientes con riesgos potenciales (insuficientes renales, cardiopatas, inmunodeficiencia por IgA, y en pacientes de riesgos de trombosis) y las dosis de 2 g/kg o menos fueron beneficiosas para los pacientes con NET en 302 pacientes; la mortalidad fue menor a la calculada por los métodos SCORTEN/APACHE^{7,38-40}. En estudios no controlados en pacientes pediátricos⁴¹⁻⁴⁴ sugirieron la posibilidad de beneficios; posteriormente, en

una revisión de 57 pacientes con edades desde los 4 meses a los 15 años, 33 de ellos con diagnóstico de NET, 18 con SSJ y 6 con SSJ traslapado con NET, en los que algunos recibieron una o dos dosis de esteroides antes de ingresar al hospital, se les administró IGIV entre 250 g/kg/día a 1.5 g/kg/día. Las complicaciones registradas fueron en cuatro pacientes (sepsis, neutropenia, sangrado, rabdomiólisis), y en dos hubo fracaso en el tratamiento; se puede considerar que en general la respuesta fue satisfactoria, sin que se reportara mortalidad¹⁸. En el Hospital Infantil del Estado de Sonora, en una serie de 10 casos, seis con diagnóstico de SSJ y cuatro con NET, en dos de estos cuatro se utilizó IGIV, con excelente respuesta y sin mortalidad; un caso de NET tratado con esteroides falleció^{31,45} (Tabla 3).

- Esteroides. El tratamiento con esteroides fue la modalidad más utilizada en SSJ/NET hasta prácticamente el año 2000. Aunque no se probó su

eficacia en estudios controlados, tanto en modalidades de cursos cortos como por tiempo prolongado, la realidad es que no tuvieron efecto favorable para disminuir la mortalidad⁷. En 20 pacientes tratados que tenían rangos de edad entre 6-15 años, en 19 se tuvieron diagnósticos de SSJ y un paciente con SSJ trasladado con NET. Los pacientes habían recibido prednisona oral 1 mg/kg/día o metilprednisolona 4 mg/kg/día de 5-7 días. La remisión ocurrió entre 1-2 semanas; hubo complicaciones en cinco pacientes (25%), tres tuvieron infecciones de piel y dos bronquiolitis obliterante¹⁸.

- Tratamiento cutáneo. El cuidado de la piel es muy importante y aun es controversial la desbridación; sin embargo algunos autores, especialmente de centros de atención de quemados, recomiendan desbridar cuando existen áreas extensas de la piel afectadas; se elimina el tejido necrótico y se aplican gasas vaselinadas, hidrogeles, xenoinjertos de origen porcino, crioloinjertos cutáneos o productos análogos al colágeno⁴⁶⁻⁴⁸. En una recopilación de 13 casos en niños con NET y superficie corporal total afectada entre 50-90%, tres fueron tratados con aplicaciones cutáneas (Acicoat, Biobrane y nitrato de plata), otros con o sin desbridación, además del tratamiento de sostén. No se registró mortalidad; el tiempo de hospitalización fue de 12-35 días¹⁸. Para tratar las lesiones oculares se ha recomendado aplicar esteroides tópicos y cubrir la superficie ocular con membranas amnióticas; esto puede ayudar a evitar perforaciones corneales⁴⁶.
- Tratamiento de sostén. El tratamiento de sostén incluye tratamiento en unidad de cuidados intensivos, accesos venosos, soluciones intravenosas, correcciones de electrolitos, niveles de fósforo para mantener un correcto estado de hidratación, mantener glucemia y función muscular; alimentación por vía bucal si las condiciones lo permiten, o uso de sondas nasogástricas, alimentación parenteral, aerosoles, aspiraciones de vías aéreas, intubación endotraqueal, antimicrobianos, antiácidos, algunos fármacos como oxandrolona, que disminuye el catabolismo y pérdidas de nitrógeno, y también se recomienda ornitina cetoglutarato con el objeto de reducir el tiempo de cicatrización, transfusiones según necesidad, sedación, cuidados de la piel, cuidados oculares⁴⁰⁻⁴⁸. En una revisión sistematizada del tratamiento de sostén en niños¹⁸, se encontró que en 33 pacientes

entre 2-17 años, 27 tuvieron SSJ, tres con NET y tres con SSJ trasladado con NET; en este grupo seis presentaron sepsis, dos presentaron infecciones de la piel y dos pacientes fallecieron.

- Tratamientos diversos. No obstante que ninguno es específico, recientemente se han incluido diversos procedimientos terapéuticos cuya experiencia es muy limitada o anecdótica, especialmente en pacientes pediátricos. El mayor número de reporte se ha registrado en pacientes adultos; entre los procedimientos terapéuticos más utilizados están: la ciclosporina A, a razón de 3 mg/kg/día por 10 días, no ha mostrado de manera contundente su utilidad⁴⁹; los antagonistas del TNF- α , como el infliximab en dosis única de 5 mg/kg, también los receptores solubles del TNF- α del tipo de un solo caso favoreció la limitación del esfacelo de las lesiones pero el paciente falleció; la ciclofosfámi- da se ha utilizado también en pocos casos y los efectos indeseables potenciales son superiores al beneficio de estos pacientes; la plasmaféresis no ha evidenciado realmente beneficios; el ulinastatin por vía intravenosa (iv.) en dosis de 2,500 a 5000 U/kg/día ha sido utilizado en dos pacientes pediátricos sin complicaciones y con aparente buena respuesta, pero no se pueden hacer mayores recomendaciones. Los procedimientos útiles y las ventajas y desventajas de los tratamientos diversos se resumen en las tablas 4 y 5. Las complicaciones van a depender de si se trata o no de formas graves, ya que los casos intermedios suelen tener buena evolución; en los casos graves se presentan lesiones oculares como conjuntivitis, opacidad corneal y perforación, además están las neumonías, atelectasias, bronquiolitis obliterante rápidamente progresiva, estenosis esofágica, insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática y trastornos hematológicos. El pronóstico se basa precisamente en la semeblanza clínica del SSJ y en la presentación de la variedad más grave (NET), que acontece en 30% de los casos²⁹.
- Tratamiento de secuelas. De acuerdo con la severidad del cuadro clínico, serán las secuelas, tomando en consideración que pueden involucrarse diversos órganos y sistemas (piel, ojos, mucosa oral, sistemas respiratorio, genitourinario); el tratamiento será interdisciplinario; las secuelas más frecuentes involucran a ojos y párpados; puede hacerse necesario trasplante de córneas; en hipofaringe puede presentarse estenosis que

Tabla 4. Listado de procedimientos terapéuticos recomendados en SSJ/NET en edades pediátricas^{7,18,31,44}

Medidas generales
<ul style="list-style-type: none"> - Aislamiento - Temperatura ambiental tibia (reduce las pérdidas calóricas) - Accesos venosos distantes de lesiones dérmicas severas - Nutrición oral por sonda nasogástrica o parenteral si es necesario
Tratamiento tópico
<ul style="list-style-type: none"> - Procure no desbridar lesiones esfaceladas de la piel - Antisépticos tópicos: nitrato de plata 0.5%, no use sulfadiazina de plata, clorhexidina al 0.05%, hidrogeles - Pueden utilizarse cubiertas biológicas (cultivos, alogénicos, autólogos de piel) - Fibroblastos de recién nacido humano, cultivados y colocados en malla de nylon (Apligraf, Trancyte, Biobrane) - Solución salina, gotas oculares, antibióticas, cubiertas oculares a base de membranas amnióticas
Tratamiento de sostén
<ul style="list-style-type: none"> - Aerosoles, aspiración bronquial, intubación (casos graves) - Alimentación enteral temprana (evita úlcera de estrés) - Reemplazo de líquidos (como en el paciente con quemaduras) - Corrección de niveles de fósforo (mejora regulación de glucemia y función muscular) - Antibióticos de amplio espectro (disminuyen infección grave) - Anticoagulantes, transfusiones (según necesidad) - Antiácidos, ranitidina (reducen riesgo de sangrado digestivo) - Insulina en caso de hiperglucemia - Oxandrolona y hormona del crecimiento (disminuyen catabolismo y pérdida de nitrógeno) - Ornitina α-cetoglutarato enteral (mejora tiempo cicatrización) - Ácido ascórbico 60 mg/kg/h/24 h (reduce los requerimientos líquidos) - Inmunoglobulina intravenosa a razón de 2 g/kg/día o también 0.4 g/kg/día durante 5 días

Tabla 5. Tratamiento específico y alternativos^{7,18}

Fármaco/dosis	Ventaja	Desventaja
<ul style="list-style-type: none"> - Prednisona 200 mg/día Reducir gradualmente (4-6 semanas) 	<ul style="list-style-type: none"> Disminuye proceso inflamatorio Reduce mortalidad casos graves 	<ul style="list-style-type: none"> Prolonga tiempo de cicatrización, favorece infecciones, sangrado gastrointestinal
<ul style="list-style-type: none"> - Inmunoglobulina iv. 200-750 mg/kg/día/4 días 	<ul style="list-style-type: none"> Disminuye reacción inmunológica y disminuye destrucción celular 	<ul style="list-style-type: none"> No hay suficientes estudios clínicos
<ul style="list-style-type: none"> - Ciclofosfamida 300 mg/día 	<ul style="list-style-type: none"> - 	<ul style="list-style-type: none"> Experiencia anecdótica
<ul style="list-style-type: none"> - N-acetilcisteína 	<ul style="list-style-type: none"> 100 mg/kg/día/48 h Inhibe TNF 	<ul style="list-style-type: none"> No hay experiencia suficiente
<ul style="list-style-type: none"> - Talidomida 400 mg/día 	<ul style="list-style-type: none"> - 	<ul style="list-style-type: none"> Experiencia anecdótica
<ul style="list-style-type: none"> - Factor estimulador de granulocitos 	<ul style="list-style-type: none"> - 	<ul style="list-style-type: none"> Experiencia anecdótica
<ul style="list-style-type: none"> - Anticuerpos monoclonales 	<ul style="list-style-type: none"> - 	<ul style="list-style-type: none"> Experiencia anecdótica
<ul style="list-style-type: none"> - Pentoxifilina 	<ul style="list-style-type: none"> - 	<ul style="list-style-type: none"> Experiencia anecdótica
<ul style="list-style-type: none"> - Ulinastatin 	<ul style="list-style-type: none"> 2,500-5,000 U/kg/día 	<ul style="list-style-type: none"> En dos pacientes

requiera cirugía, y en árbol respiratorio bronquiolitis obliterante; entre más temprano sea valorado el paciente y tratado por el especialista, mejor será la evolución⁷.

- Pronóstico. El SSJ y la NET son entidades con riesgos potenciales para la vida y la función; el

porcentaje de mortalidad en SSJ se ha considerado del 5%, y para NET hasta de 35%. En los pacientes con NET va a depender de la extensión de las lesiones en piel, existiendo, desde luego, mayores posibilidades de complicaciones y muerte cuando la lesión abarca más del 30% de

superficie corporal²⁹. En niños la evolución suele ser mejor que en el adulto; aun así, ésta depende también de la extensión de superficie corporal afectada y las complicaciones que manifieste en el curso de la enfermedad^{7,18,29}.

Es prudente que el médico considere que las fases evolutivas del SSJ y la NET puede inicialmente dar lugar a confusión; sin embargo, bajo la sospecha del padecimiento, las medidas de tratamiento y sostén deben ser consideradas igual que las de un enfermo grave; podrá además tomar en cuenta las propuestas de nuevas alternativas terapéuticas, ya que no existe al momento uniformidad en el esquema ideal; no obstante el uso de IGIV ha obtenido cada vez más aceptación en el tratamiento de los niños.

El pronóstico es mejor en edades pediátricas que en adultos, pero la mitad de los niños sufren complicaciones a largo plazo; esto es particularmente notable en los que presentan SSJ traslapado con NET o en quienes desarrollan NET; los pacientes afectados con estas variedades clínicas tienen además el riesgo de recurrencia en uno de cada cinco casos^{18,43,44,50,51}.

Conclusiones

El SSJ y la NET forman parte de una misma enfermedad, con expresividad clínica y manifestaciones iniciales inespecíficas; la característica principal para diferenciarlas es la extensión y gravedad de las lesiones cutáneas. Se ha llegado a considerar un traslape de la enfermedad cuando la piel desnuda y necrótica no cubre más del 30% de superficie corporal, distinguiéndose entonces del SSJ, el llamado SSJ traslapado con NET; en cambio, para considerar NET, la extensión de la piel afectada debe ser siempre mayor del 30%, en ocasiones hasta del 90%. En los niños las reacciones adversas a medicamentos son las principales causantes de SSJ/NET, y al igual que en los adultos, cada vez más frecuentemente se registran casos de pacientes, medicados con anticonvulsivos y que también reciben AINE, que desarrollan la enfermedad, circunstancia que debe ser evitada siempre por el médico.

Existen evidencias actuales de susceptibilidad genética para desarrollar el síndrome, aunque estos estudios están limitados a algunos grupos raciales y a determinados fármacos. Es probable que, en un futuro cercano, estos marcadores genéticos puedan ser estudiados en un mayor número de países.

Respecto a los mecanismos fisiopatogénicos, las evidencias actuales sugieren la participación de linfocitos T citotóxicos y fas ligando en la lesión de las membranas en los queratinocitos para explicar la diseminación de la apoptosis en las células epidérmicas.

En lo concerniente a la clasificación de la severidad de acuerdo con la extensión de la lesión y parámetros bioquímicos en niños, a diferencia de lo que sucede en el adulto, no hay hasta ahora ningún método estandarizado y validado para poder ser aplicado; así mismo sucede con el tratamiento, pues no existen criterios uniformes de tratamiento, sin embargo, en las reducidas series de pacientes en edades pediátricas publicadas en la literatura médica en años recientes, a pesar de las controversias, parece ser que el recurso más útil actualmente disponible para tratar de acortar el tiempo de evolución y para reducir complicaciones y mortalidad es el uso de IGIV.

Bibliografía

1. Steven AM, Johnson FC. A new eruptive fever associates with stomatitis and ophthalmia; report of two cases in children. *Am J Dis Child.* 1922;24:526-33.
2. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol.* 1956;68(11):355-61.
3. Batsuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Rojeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiform. *Arch Dermatol.* 1993;129:92-6.
4. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reaction to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331(19):1272-85.
5. Prendeville JS. Erythema multiform and Stevens-Johnson syndrome in children. *Curr Opin Pediatr.* 1991;3:673-7.
6. Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema multiform, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf.* 2002;25(3):965-72.
7. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orph J Rare Dis.* 2010;5:39. doi:10.1186/1750-1172-5-39.
8. Ball R, Ball LK, Wise RP, Braun MM, Beeler JA, Salive ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine events reporting system. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(2):219-23.
9. La Grenade L, Lee L, Weaver J, et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, in association with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf.* 2005;28(10):917-24.
10. Chan HL. Toxic epidermal necrolysis in Singapore, 1989 through 1993: incidence and antecedent drug exposure. *Arch Dermatol.* 1995;131(10):1212-3.
11. Saiag P, Caumes E, Chosidow O, Revuz J, Rojeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(4):567-74.
12. Rotunda A, Hirsh RJ, Scheinfeld N, Weinberg JM. Severe cutaneous reaction associated with the use of human immunodeficiency virus medications. *Acta Derm Venereol.* 2003;83(1):1-9.
13. Aydin F, Cokluk C, Sentruk N, Aydin K, Canturk MT, Turanli AY. Stevens-Johnson syndrome in two patients with cranial irradiation and phenytoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(5):588-90.
14. Mandelcorn R, Shear NH. Lupus-associated toxic epidermal necrolysis: a novel manifestation of lupus? *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(4):525-9.
15. Zakrewski JL, Lentini G, Such U, et al. Toxic epidermal necrolysis differential diagnosis of an epidermolitic dermatopathy in an hematopoietic stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30(5):331-3.
16. Aihara Y, Ito S, Kobayashi Y, Aihara M. Stevens-Johnson syndrome associated with azithromycin, followed by transient reactivation of herpes simplex virus infection. *Allergy.* 2004;59(1):118.
17. Mulvey JM, Padowitz A, Lindely-Jones M, Nickles R. *Mycoplasma pneumoniae* associated with Stevens-Johnson syndrome. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35(3):414-7.

N. Sotelo-Cruz: Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

18. Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langer A, Carleton B, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ. A systematic review of the treatment of drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2011;18(1):e121-33.
19. Ruiz-Maldonado R. Acute disseminated epidermal necrolysis types 1, 2 and 3, study of sixty cases. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(4):623-35.
20. Saban J, Pais JR, Rodríguez JL, Boixeda D. Sjögren-like pluriglandular exocrine insufficiency after drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Postgrad Med J*. 1991;67(784):195-7.
21. Chung WH, Hung SI. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergology International*. 2010;59(4):325-32.
22. Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome...: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J*. 2006;6(4):256-8.
23. Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLB in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(2):99-107.
24. Chun WH, Hung SI, Yang YJ, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*. 2008;14(12):1343-50.
25. Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, et al. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(1):155-61.
26. Fritsh PO, Ruiz-Maldonado R. Stevens-Johnson syndrome toxic epidermal necrolysis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 636.
27. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuropSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008;128(1):35-44.
28. Rzany B, Correio O, Kelly JP, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first week of antiepileptic therapy: a case control study. *Lancet*. 1999;353(9171):2190-4.
29. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocci M, Rojeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity of illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2000;115(2):149-53.
30. Wetter DA, Camilleri MJ. Clinical, etiologic and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during a 8 year period at mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(2):131-8.
31. Sotelo-Cruz N, Hurtado-Valenzuela J, Rascón-Alcantar A. Síndrome de Stevens-Johnson. Informe de 7 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2005;62(1):25-32.
32. Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet ML, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis*. 1996;35(4):234-6.
33. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2004;59(8):809-20.
34. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahasi R, Shiohara T. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy*. 2007;62(12):1439-44.
35. Beller A, Zaccaria L, Kawabata T, Gerber BO, Pichler WJ. CD69 up regulation on T cells and as *in vitro* marker delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy*. 2008;62(2):181-8.
36. Zawodniak A, Lochmatter P, Yerly D, et al. *In vitro* detection of cytotoxic T and NK cells in a peripheral blood of patients with various drug-induced skin disease. *Allergy*. 2009;65(3):376-84.
37. Yun SJ, Choi MS, Piao MS, et al. Serum lactate dehydrogenase is a novel marker for the evaluation of disease severity in early stage of toxic epidermal necrolysis. *Dermatology*. 2008;217(3):254-9.
38. Ramírez-González MD, Herrera-Enríquez M, Villanueva-Rodríguez LG, Castell-Rodríguez AE. Role of epidermal dendritic cells in drug-induced cutaneous adverse reactions. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;188:137-62.
39. Viard L, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998;282(5388):490-3.
40. Majumdar S, Mockenpaut M, Rojeau J, Twmsed A. Interventions for toxic epidermal necrolysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;4:CD0011435.
41. Mangla K, Rastogi S, Goyal P, Sloanki RB, Rawl RC. Efficacy of low dose intravenous immunoglobulin in children with toxic epidermal necrolysis: an open uncontrolled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(6):398-400.
42. Tristani-Firouzi P, Petersen MJ, Saffie JR, Morris SE, Zone JJ. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(4):548-52.
43. Kühn-Córdova I, Ramírez-Bouchan D, Gamboa-Marrufo JD. Uso de inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. *An Pediatr*. 2007;67(1):68-73.
44. Worswik S, Cotliar J. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review treatment options. *Dermatologic Therapy*. 2011;24(2):207-8.
45. Sotelo-Cruz N. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Revisión de 10 casos. 2^o Coloquio Internacional de Toxicología Clínica Hospital Juárez, SSA; 21-23 de septiembre, 2011; México, D.F. (datos no publicados).
46. Gregory DG. Treatment of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using amniotic membrane: a review of 10 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2011;118(5):908-14.
47. Spies M, Sanford AP, Aili Low JF, Wolf SE, Herndon DN. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2001;108(5):1162-8.
48. Adzick NS, Kim SH, Bondoc CC, Quinby WC, Remensnyder JP. Management of toxic epidermal necrolysis in a patient a burn center. *Am J Dis Child*. 1985;139(5):499-502.
49. Khaili B, Bahna S. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(3):272-80.
50. Ferrándiz-Pulido C, García-Fernández D, Domínguez-Sampedro P, García-Patos V. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with pediatrics patients in a university hospital. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(10):1153-9.
51. Finklestein Y, Soon GS, Acuna P, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2011;128(4):723-8.

El Servicio Social en Medicina a 75 años de su instalación

Enrique Graue Wiechers*

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Introducción

Es un deber de las universidades y, en consecuencia, de las escuelas de Medicina, la actualización periódica de sus planes de estudio y esto, sin duda, comprende el análisis de las condiciones actuales en que se presenta el Servicio Social.

Por ello, la importancia de este simposio, que amablemente ha aceptado la Academia Nacional de Medicina se lleve a cabo en su seno, a fin de discutir y reflexionar sobre las condiciones y características que, en opinión de este cuerpo calificado, órgano consultor del gobierno federal, deben darse en el Servicio Social prestado por los estudiantes de Medicina.

El presente texto brinda la oportunidad a la Facultad de Medicina de compartir un marco histórico y teórico, así como una reflexión, sobre lo que han sido 75 años de la instalación del Servicio Social.

A través del entorno histórico en el que se dio y a los diversos hechos históricos que sucedieron previos a la instalación del Servicio Social, hasta la firma del convenio entre la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y el gobierno federal, donde se destaca la obligatoriedad antes de obtener el título universitario.

Se plantean los grandes beneficios que ha traído a la nación, pero también los grandes retos, al mismo tiempo que se cuestiona cómo se puede medir, con qué calidad y con qué costo-efectividad se brinda el Servicio Social.

A su vez, muestra un marco jurídico del Servicio Social, abordado desde su fundamento, que es el artículo 3.º de la Constitución, hasta la Ley General de Educación, que regula la educación que imparten el

Estado-Federación, entidades federativas y municipios, sus organismos descentralizados y los particulares con autorización o con reconocimiento de validez oficial de estudios.

De la misma manera, se presenta la situación económica, donde se analiza la remuneración en el Servicio Social a través del tiempo, y se vislumbran retos como la inequidad economicosocial, cómo mejorar la inseguridad física y jurídica que existe y cómo tener un mejor acompañamiento profesional y académico para disminuir el riesgo escolar.

Se aborda el tema de la incorporación de los pasantes a la atención médica rural que los sitúa en un entramado institucional complejo, regido por políticas públicas de salud a nivel federal, estatal y local, además de las académicas.

De igual forma, se presentan los resultados de una investigación que describe la percepción de los estudiantes sobre las condiciones en que realizan su Servicio Social, e invita a replantear aspectos centrales del mismo con el fin de potenciar el valioso trabajo que los pasantes desempeñan y reforzar modelos de atención que guíen acciones comprometidas del médico pasante de Servicio Social, que propicien un intercambio virtuoso entre los sujetos involucrados.

Por último, el tema plantea cómo debe evolucionar el Servicio Social en este siglo XXI, después del balance de estos 75 años, y la necesidad de un nuevo acuerdo en que las instituciones de salud deben abandonar el sentido utilitario de los pasantes como fuerza de trabajo, además de proponer un nuevo enfoque al entender este periodo como un año académico en que se debe supervisar, educar en servicio y madurar al médico general que requiere nuestro país.

Correspondencia:

*Enrique Graue Wiechers

Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México

Avda. Universidad, 3000, Circuito Interior, Edificio B, 2.º piso

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

E-mail: graue@unam.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 24-04-2012

Fecha de aceptación: 09-05-2012

Condiciones sociales en que los pasantes de la Facultad de Medicina (FM) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) realizan el Servicio Social en áreas rurales

Alicia Hamui-Sutton*

Departamento de Investigación Educativa, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Resumen

El objetivo de este trabajo es describir las condiciones en que los estudiantes realizan su Servicio Social, destacando sus experiencias en áreas como: la información previa al traslado y la motivación para realizarlo; la percepción de inseguridad personal y del entorno; el apoyo institucional que reciben durante su labor en la comunidad, y el apoyo económico con el que cuentan.

El diseño metodológico del estudio consideró una fase exploratoria, en la cual se realizaron entrevistas colectivas, usando la técnica de grupos focales con estudiantes que habían estado en el área rural.

De los 360 casos considerados, el 72.8% correspondieron al área rural y 27.7% al Distrito Federal.

De acuerdo a los hallazgos se plantean las siguientes acciones: dar mejor información y optimizar el proceso de selección de plazas; elevar la beca que reciben los médicos pasantes de Servicio Social (MPSS) durante el Servicio Social; establecer mecanismos de apoyo legal, policial y comunitario para mantener la integridad personal; atender aspectos como la situación emocional y social del MPSS y diseñar programas con perspectiva de género que den certeza y seguridad.

PALABRAS CLAVE: Condiciones sociales. Servicio Social. Áreas rurales.

Abstract

The aim of this work is to describe the conditions in which medical students perform their Social Service, highlighting their experiences in areas such as: information before they move and the motivation to leave home; the perception of personal and environmental lack of safety; the institutional support that they receive during their work in the community and the financial support provided.

The methodological design of the study included an exploratory phase, in which collective interviews were performed, using the focal group technique, with students who had been in rural areas.

Three hundred sixty cases were considered, 72.8% corresponded to rural areas, and 27.7% to Mexico City.

According to the findings, the following actions are proposed: give better information and improve the process of vacancy selection; increase the scholarship received by students in Social Service; establish legal, police, and community support mechanisms to guarantee the student's personal safety; pay attention to aspects such as the student's emotional and social situation, and design programs with gender perspective to enhance certainty and safety.

KEY WORDS: Social conditions. Social Service. Rural areas.

Correspondencia:

*Alicia Hamui Sutton

Investigación Educativa, División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México
Avda. Universidad 3000, Circuito interior
Edificio de la Unidad de Posgrado, 1.º piso, costado sur
de la Torre II de Humanidades
Ciudad Universitaria, C.P. 04510, México, D.F.
E-mail: lizhamui@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 24-04-2012

Fecha de aceptación: 09-05-2012

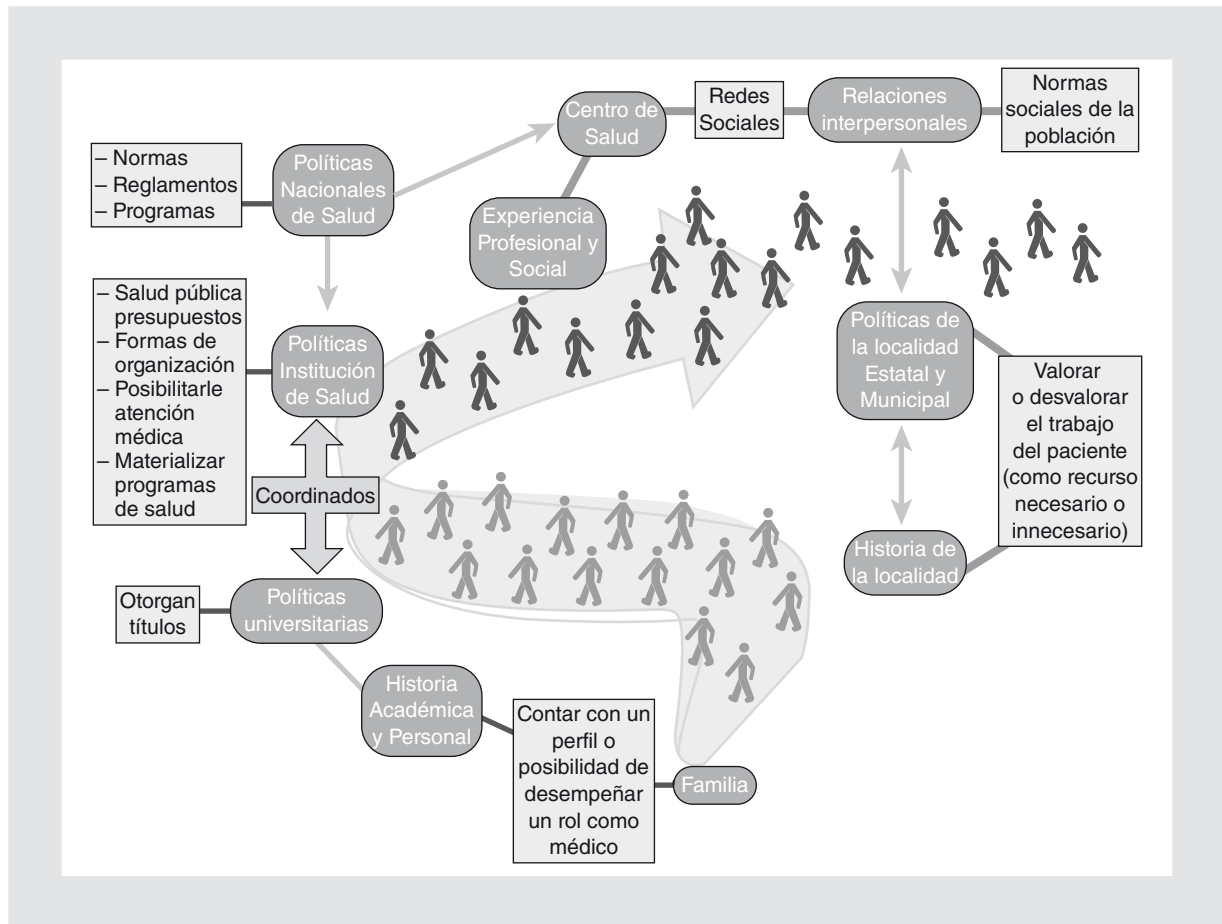


Figura 1. Trayectoria del MPSS.

Los estudiantes de Medicina que terminan su internado se ven obligados a prestar como pasantes 1 año de Servicio Social para obtener su título de médicos generales¹. La experiencia de este año resulta crucial en su formación profesional, aunque las condiciones socioeconómicas en que desempeñan su trabajo con frecuencia están marcadas por circunstancias que posibilitan y constriñen su acción. Para enmarcar la experiencia de los MPSS de la FM de la UNAM hemos elaborado un esquema que ilustra la trayectoria que durante ese año recorre y que inicia en el sexto año académico de la licenciatura. El proceso implica el desprendimiento de los espacios familiares y educativos conocidos para incursionar en ambientes rurales donde operan paradigmas culturales distintos, hacer funcionar las estructuras del Sistema de Salud y situarse en entramados institucionales articulados que posibilitan y constriñen su acción médica.

La combinación organizativa de la Universidad y el Sistema Nacional de Salud² ha potenciado la incorporación del personal médico necesario para cubrir las necesidades de la población, pero en ocasiones ha descuidado aspectos importantes para el MPSS como los académicos,

emocionales y de seguridad, en aras de cubrir la carga asistencial que la población requiere³ (Fig. 1).

El objetivo de este trabajo es describir las condiciones en que los estudiantes realizan su Servicio Social, destacando sus experiencias en áreas como: a) la información previa al traslado y la motivación para realizar el Servicio Social; b) la percepción de inseguridad personal y del entorno; c) el apoyo institucional que reciben durante su labor en la comunidad, y d) el apoyo económico con el que cuentan.

El diseño metodológico del estudio consideró una fase exploratoria, en la cual se realizaron entrevistas colectivas usando la técnica de grupos focales con estudiantes de Servicio Social que habían estado en el área rural. A partir de dicha información, se elaboró el cuestionario de 203 preguntas en 14 secciones –1) datos personales; 2) selección y ocupación de la plaza; 3) la salida; 4) el recibimiento; 5) primeras impresiones; 6) trabajo en la unidad de salud; 7) la enseñanza y el aprendizaje durante el Servicio Social; 8) la vida cotidiana del pasante; 9) la seguridad; 10) el estado emocional del MPSS; 11) las relaciones interpersonales; 12) el contacto con el medio; 13)

las expectativas y motivación en el Servicio Social, y 14) las condiciones físicas y funcionamiento de la unidad de salud y la vivienda del MPSS-, ordenadas según la trayectoria del MPSS: desde que inicia el proceso en la Universidad, pasando por su experiencia en la comunidad, hasta su evaluación al concluir el año. Se aplicó en línea entre enero-febrero de 2010 a la generación 2009-2010.

De los 814 alumnos de Servicio Social en esa generación, 361 ingresaron a la encuesta pero no la contestaron. De los 453 cuestionarios respondidos fueron excluidos 93 casos por haber realizado su Servicio Social en investigación o programas de vinculación, o porque los cuestionarios tenían menos de 200 preguntas contestadas. De los 360 casos considerados, el 72.8% correspondieron al área rural y 27.7% al Distrito Federal.

Los datos sociodemográficos de la muestra fueron los siguientes: 34.2% son hombres y 65.8% mujeres, lo que coincide con la distribución general de la matrícula de la FM; 59.2% de los MPSS realizaron su Servicio Social en la Secretaría de Salud (SSA), 39.7% en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); 87% nació entre 1983-1985. Por entidad federativa, el número de MPSS fue: Hidalgo 43, Zacatecas 43, Oaxaca 42, Tabasco 33, Sonora 29, San Luis Potosí 19, Durango 19, Veracruz 18 y Estado de México 16.

A continuación se muestran asociaciones estadísticas entre diversas parejas de variables. Aunque los resultados se expresan en porcentajes, los cálculos se efectuaron con las cifras absolutas dispuestas en tablas de contingencia. Los resultados en las áreas planteadas en los objetivos fueron como sigue:

- Al inicio del proceso, los MPSS en su mayoría no tienen información previa del trabajo que deberán desempeñar, ni de las costumbres y creencias de las localidades en que van a desarrollarse profesionalmente. No obstante, en general, las expectativas del año de Servicio Social son altas: les provoca motivación y ansiedad ante lo desconocido y no se resisten a vivir la experiencia. Incluso el discurso vocacional oficial que los incita a trabajar filantrópicamente por su país y el deseo de probar sus competencias médicas los impulsa a realizar las prácticas rurales, a pesar del desprendimiento de su entorno, que los coloca en una posición de vulnerabilidad en ocasiones difícil de manejar.

Al preguntarles si tenía sentido vivir la experiencia del Servicio Social, 85.2% de las mujeres y 82.1% de los hombres dijeron que sí. Sobre la eficacia de la feria informativa de la FM en la orientación del

proceso, 70% reportó no haber recibido información suficiente. Acerca de las plazas que se ofertaron, 60% manifestó que el representante del Estado no aclaró sus dudas.

- Cuando el MPSS cambia de contexto en una situación de aislamiento, y asume responsabilidades profesionales desmesuradas con relación a su experiencia previa, se coloca en una situación de vulnerabilidad, más o menos extrema, que se refleja en una sensación de incertidumbre, descontrol y soledad que pueden llevar a fenómenos como la depresión y la inseguridad relacionada con su integridad personal (Tabla 1). El 15% calificó como muy mala y mala su seguridad personal y el 17.5% calificó con esos mismos adjetivos la situación de seguridad de la comunidad.
- El alejamiento de las autoridades de las instituciones de salud para las que trabajan y de la Universidad se vive como una realidad, sobre todo cuando tienen la necesidad de apoyo para resolver problemas. En el caso de la Universidad se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el apoyo recibido, la entidad federativa y sexo (Tabla 2).
- El 76.4% de los hombres y 73.8% de las mujeres recibieron ayuda económica además de la beca que se les otorgó. Los hombres tuvieron más ayuda, como se muestra en la tabla 3. Los montos de la ayuda en pesos por sexo oscilaron en los rangos que se indican en la misma tabla.

Conclusiones: algunas ideas para mejorar

De acuerdo a los hallazgos del estudio en las áreas antes presentadas se plantean las siguientes ideas para planear y ejecutar acciones tendientes a:

- Dar más y mejor información previa sobre las plazas y las comunidades donde éstas se encuentran.
- Optimizar el proceso de selección de plazas, sobre todo en el manejo de los tiempos de asignación y en la comunicación entre jurisdicciones estatales, autoridades universitarias y pasantes.
- Elevar la beca que reciben los MPSS durante el Servicio Social para evitar que la familia se haga cargo de la manutención de sus hijos.
- Establecer mecanismos de apoyo legal, policial y comunitario para mantener la integridad personal y patrimonial del estudiante mientras realiza el Servicio Social.
- Atender aspectos como la situación emocional y social del MPSS durante el periodo en que realiza su Servicio Social.

Tabla 1. Percepción de inseguridad por entidad federativa y sexo

Entidad federativa	¿Te sientes seguro donde vives? (c ² = 46; p = 0.00)	¿Has pensado renunciar al Servicio Social por falta de seguridad? (c ² = 39.15; p = 0.00)
	No	No
Durango	26.3%	68.4%
Estado de México	25.0%	93.8%
Hidalgo	46.5%	76.7%
Oaxaca	40.5%	76.2%
San Luis Potosí	47.4%	78.9%
Sonora	17.2%	89.7%
Tabasco	30.3%	81.8%
Veracruz	38.9%	72.2%
Zacatecas	48.8%	62.8%
Sexo	(c ² = 2.82; p = 0.058)	(c ² = 0.058; p = 0.81)
Femenino	32.1%	83.1%
Masculino	23.6%	82.1%

Tabla 2. Apoyo institucional y académico por entidad federativa y sexo

Entidad federativa	¿Crees que el apoyo que recibes de la institución de salud estatal es suficiente para tu desempeño laboral? (c ² = 14.72; p = 0.09)	¿Crees que el apoyo que recibes de la universidad es suficiente para tu desempeño durante el Servicio Social? (c ² = 32.84; p = 0.00)
	No	No
Durango	68.4%	57.9%
Estado de México	62.5%	56.3%
Hidalgo	69.8%	72.1%
Oaxaca	81.0%	59.5%
San Luis Potosí	84.2%	68.4%
Sonora	82.8%	75.9%
Tabasco	84.8%	78.8%
Veracruz	72.2%	61.1%
Zacatecas	67.4%	72.1%
Sexo	(c ² = 0.88; p = 0.34)	(c ² = 3.79; p = 0.05)
Femenino	65.8%	34.2%
Masculino	70.7%	29.3%

- Diseñar programas con perspectiva de género que den certeza y seguridad a las mujeres en su desempeño médico asistencial y académico.

Bibliografía

1. Plan de Estudios 2010 y Programas Académicos de la Licenciatura de Médico Cirujano [internet]. UNAM. México, 2010 [citado 2011 Nov. 08]. Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/marco/index.php?dir_ver=92.
2. López Bárcena JJ, González del Cosío Ortiz MG, Velasco Martínez M. Servicio Social de Medicina en México: factibilidad del cumplimiento académico en el área rural. Rev Fac Med. 2004;47(5):181-6.
3. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud (2003). Atención Primaria a la Salud y Desarrollo de Recursos Humanos. Madrid. http://www.paho.org/spanish/AD/THS/OS/APS_spa.pdf.

Tabla 3. Apoyo económico familiar

Montos en pesos de ayuda mensual según sexo	Femenino	Masculino
Inferior a \$ 1,000	13.1%	8.9%
De \$ 1,001-2,000	41.8%	42.3%
De \$ 2,001-3,000	27.8%	22.8%
Superior a \$ 3,000	17.3%	26.0%

El entorno histórico en el que se dio el Servicio Social

Celia Ramírez López*

Instituto de Investigaciones sobre la Universidad y la Educación, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.

Resumen

El Servicio Social inició en la época en que era presidente de la República el general L. Cárdenas (1934-1940); en 1935 debido a la reacción de la Universidad ante la reforma del artículo 3.º, que establecía la educación socialista, la institución fue considerada como antirrevolucionaria y opositora al proyecto educativo del Estado. En este escenario inicia nuestra historia.

Es en el periodo del licenciado L. Chico Goerne, quien, con atinada coincidencia con el nuevo régimen, firma un convenio entre la Universidad y el Gobierno federal, donde se establece, entre otras acciones, el Servicio Social obligatorio para obtener título universitario.

Dentro de este marco, se inició el Servicio Social obligatorio, que tocó instrumentar a G. Baz, siendo director de la Facultad de Medicina, acción que reforzó como rector de la Universidad.

A partir del establecimiento del Servicio Social, la Universidad no tuvo que pelear más por apoyo económico, y logró, además, restaurar su prestigio y su utilidad social ante un Gobierno que la excluía de su proyecto.

PALABRAS CLAVE: Entorno histórico. Servicio Social.

Abstract

The historic background in which Social Service appeared dates back to the time when L. Cárdenas (1934-1940) was president of Mexico. In 1935, the reaction of the University to the reformation of article 3 was considered as an antirevolutionary behavior and was seen as opposite to the State's education project. Our history begins in this scenario.

During L. Chico Goerne's term, the University signs a new agreement with the Government in which, among other things, the Social Service as a mandatory requirement to obtain a university degree is established.

Thus, the mandatory Social Service organized by G. Baz, director of the Facultad de Medicina, who reinforced it as the University rector.

Since the establishment of the Social Service, the University did not have to fight for financial support and also restored its prestige and social usefulness before the government that used to exclude the University from its project.

KEY WORD: Historical environment. Social Service.

En el periodo en el que surgió el Servicio Social era presidente de la República el general L. Cárdenas (1934-1940), cuyo proyecto educativo es conocido y reconocido, sin embargo éste no fue favorable a la Universidad, pues estaba enfocado a las clases más desprotegidas y se consideraba que los universitarios

eran ciudadanos privilegiados que gozaban de prerrogativas, sin tomar en cuenta lo que la formación profesional aportaba al país.

La cuestión se hizo particularmente álgida cuando, en 1935, se reformó el artículo 3.º, según el cual la educación que impartiera el Estado tendría que ser socialista, lo que provocó la reacción de los universitarios como A. Caso, que pensaban que la Universidad no podría restringirse a una sola doctrina, sin traicionar sus principios.

Correspondencia:

*Celia Ramírez López

Instituto de Investigaciones sobre la Universidad y la Educación
Universidad Nacional Autónoma de México

Avda. Insurgentes Sur 3000, Zona Cultural, Edificio IISUE, 4.º piso
Ciudad Universitaria, C.P. 04510, México, D.F.

E-mail: ramlop@unam.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 24-04-2012

Fecha de aceptación: 09-05-2012

La reacción de la Universidad al artículo 3.º fue considerada como una conducta antirrevolucionaria, y se la vio como opositora al proyecto del Estado.

En este escenario inicia nuestra historia.

Las acusaciones contra la Universidad eran infundadas, pues la institución, desde la Ley Orgánica de 1929, tenía como uno de sus fines extender los beneficios de la cultura hacia aquellos que no podían pisar sus aulas¹. Así, durante el periodo de 1924-1928, siendo rector A. Pruneda, se iniciaron, coordinados por el Departamento de Extensión Universitaria, servicios gratuitos de profesores y estudiantes en campañas de alfabetización, instrucción cívica, conferencias de cultura general, bufetes jurídicos gratuitos con los estudiantes de Derecho y dispensarios médicos con los de Medicina.

Durante su periodo como rector, F. Ocaranza (1934-1935) enfrentó un conflicto con la Secretaría de Educación Pública al rebatir con los hechos la declaración del secretario I. García Téllez a propósito de la escuela secundaria, quien afirmó que, de acuerdo con las finalidades y programas de esa escuela, ésta encauzaría para las carreras técnicas y no para las carreras liberales, que eran las que impartía la Universidad².

La decisión expresada por el secretario dejaba sin preparación previa a los aspirantes a la Universidad, por lo que el rector presentó una iniciativa para subsanar este vacío y decidió restablecer los primeros 3 años del bachillerato, que se abolieron cuando se creó la secundaria en 1925³.

Como inmediata respuesta, el Gobierno decretó que era facultad exclusiva del Estado impartir educación primaria, secundaria y normal, y que ninguna institución podría hacerlo sin incurrir en violación del texto de la Ley suprema⁴.

La Universidad intentó dialogar con el ejecutivo y, mientras éste resolvía, anunció la apertura de la preparatoria de 5 años, exponiendo sus razones⁵. Como respuesta a la convocatoria, se inscribieron 1,200 estudiantes.

Se abrieron los cursos como de extensión, para no hacerlo por encima de la Ley y, finalmente, unos meses después se estableció un convenio con la Secretaría de Educación Pública, mediante el cual se aprobó este ciclo⁶.

Superado este nuevo enfrentamiento con el Gobierno de la República, en septiembre de 1935, el Consejo Universitario se vio en la necesidad de solicitar del Gobierno un aumento de subsidio, pues le era imposible subsistir con el que recibía. Después de una entrevista del rector F. Ocaranza con el presidente L.

Cárdenas, de la cual salió muy optimista, recibió una carta del ejecutivo que cuestionaba la actuación de la Universidad y amenazaba con promulgar una nueva ley que restringiría su autonomía⁷.

Ante lo que se consideró una afrenta a la institución, por los términos expresados por el presidente, renunció el rector y la mayoría de los directores y consejeros universitarios⁸.

A 6 meses de su gestión, L. Chico Goerne, el siguiente rector, con atinada coincidencia con el nuevo régimen, tras hacer una crítica a la investigación científica «ilustre» que había hecho la Universidad, propuso que ésta se hiciera para «contribuir a la solución de los grandes dolores del pueblo» y organizó una brigada de investigación geológica, biológica, social y estética al Valle del Mezquital con investigadores de los institutos existentes en 1936⁹. Este proyecto, a pesar de la forma en que este rector lo manejó y publicó, y a la luz de la investigación posterior, no tuvo mayor repercusión y sí un serio cuestionamiento respecto al manejo de los recursos que se le proporcionaron.

Fue, sin embargo, este rector quien logró, en 1937, con la habilidad política que lo caracterizaba, no siempre en beneficio de la Universidad, firmar un convenio entre la Universidad y el Gobierno federal, en un documento poco conocido hasta la fecha, que se conserva en el Archivo General de la Nación¹⁰. En él se declara que la Universidad, sustituyendo en la actividad docente «el restringido criterio de la cultura en función del individuo, por una orientación más amplia que la sitúa y la define como un bien común», y considerando que los esfuerzos que realizaba la institución eran de indiscutible utilidad para la nación y dignos de continuación y estímulo, el Gobierno y la Universidad celebraban un acuerdo de cooperación consignado en diversas cláusulas.

En la segunda de ellas declara: «Se implantará en todas las facultades y escuelas universitarias Servicio Social obligatorio para obtener título universitario. Dicho servicio deberá prestarse en colaboración con el Gobierno de la República por medio de sus dependencias. Al efecto se preparará debidamente a los estudiantes impartíéndoseles cursos especiales sobre nuestros principales problemas».

Y para realizar esto establece que «El Gobierno federal cooperará a la realización de la obra universitaria aportando anualmente la suma de \$ 3,400,000.00» (lo que excedía al subsidio establecido por la Ley de 1933, que limitaba éste a una aportación única de \$ 10,000.000.00, para que la Universidad viviese de los intereses).

Dentro de este marco se estableció el Servicio Social obligatorio, que tocó instrumentar a G. Baz, a la sazón director de la Escuela Nacional de Medicina. En 1936, inició el Servicio Social para sus pasantes, quienes tenían que desplazarse a diversas comunidades del interior del país a prestar ayuda de acuerdo con los conocimientos que habían adquirido en la Universidad.

G. Baz sucedió en la rectoría a L. Chico Goerne. En 1940, en un informe rendido al H. Consejo Universitario¹¹, indicó que la Escuela Nacional de Medicina tenía establecido desde hacía años un sistema de Servicio Social, en obvia alusión a los años en que fue director de la misma, según el cual los alumnos que terminaban el sexto año de la carrera eran enviados a las poblaciones de la República en las que no existían servicios médicos. Mediante este procedimiento se consiguió que los estudiantes, por una parte, tuvieran una práctica amplia y, por otra, se dieran cuenta de las condiciones higiénicas de la República. Al terminar su servicio, que duraba unos 5 meses, los estudiantes rendían un informe. Entre 1936-1940, aproximadamente, 200 estudiantes/año cumplieron con este servicio.

De igual manera, el rector manifestó que no creía necesario insistir en la importancia de ese servicio, pues casi no existía pueblo de la República donde no se hubiera encontrado algún estudiante, y con la compilación de sus trabajos se tendría la mejor fuente de información para el establecimiento de servicios médicos y sanitarios.

Los alumnos de otras escuelas (Ingeniería, Ciencias Químicas, Medicina Veterinaria y Arquitectura) realizaron también importantes viajes de prácticas.

Es importante recalcar que la Universidad, al tomar posesión de la rectoría G. Baz, vivía limitada económicamente, además de ser incomprendida por el Estado, lo que había afectado a su organización y su desarrollo. Pero el rector consiguió el apoyo de la Secretaría de Hacienda, y a sólo 3 meses de tomar posesión, en 1936, los ingresos de la Universidad reportaron \$ 860,000.00 como pago del Gobierno por sus servicios sociales, y al mes siguiente el Gobierno aumentó el subsidio en \$ 100,000.00 como retribución por el Servicio Social de la Escuela de Medicina¹².

A partir del establecimiento del Servicio Social, la Universidad no tuvo que pelear más por apoyo económico, sino fue el valor económico de este servicio el que permitió a la Universidad obtener los recursos para continuar su desarrollo, en un periodo en que la restricción del subsidio se lo impedía. Logró, además, restaurar su prestigio y su utilidad social ante un Gobierno que la excluía de su proyecto.

Bibliografía

1. Ley Orgánica de la Universidad Nacional Autónoma de México. 1929. Artículo 1.º.
2. Archivo Histórico del Consejo Universitario (en adelante, AHCUCU). Expediente 3. Sesión 30 de enero de 1935.
3. *Ibidem*.
4. «Trascendental decreto; la educación secundaria» (8 columnas). *El Universal*, 13 de marzo de 1935. p. 1 y 5.
5. AHCUCU. Exp. 7. Sesión 13 de marzo de 1935.
6. AHCUCU. Exp. 12. Sesión 10 de septiembre de 1935.
7. AHCUCU. Exp. s/n. 13 de septiembre de 1935. ff. 36-38. Oficio Presidente Lázaro Cárdenas.
8. AHCUCU. Exp. 14. Sesión 17 de septiembre de 1935. Acta.
9. AHCUCU. Exp. 1. Sesión 24 de marzo de 1936. Acta.
10. Archivo General de la Nación, Fondo Lázaro Cárdenas, 534. 8/7.
11. AHCUCU. Exp. 11. Sesión 27 de junio de 1940.
12. AHCUCU. Exp. 27. Sesión 1 de septiembre de 1938.

El marco jurídico del Servicio Social

Juan José Mazón Ramírez*

Coordinación del Servicio Social, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Resumen

El 22 de septiembre de 1910, en el marco conmemorativo del primer centenario del inicio de la guerra de Independencia, se llevó a cabo la solemne reapertura de la Universidad Nacional de México.

El 22 de julio de 1937, el presidente de la República general L. Cárdenas y el rector de la Universidad Nacional Autónoma de México licenciado L. Chico Goerne celebraron un convenio por el cual la Universidad, dentro de su función, extendería y completaría su radio de acción a través de los servicios docente, de investigación y de acción cultural.

Con base en la revisión de los ordenamientos constitucionales y la normativa derivada de ellos, el Servicio Social, a 75 años de su instauración, requiere de un consenso que actualice y dé armonía y congruencia a la reglamentación actual, con el objeto de promover su integración y sistematización en un solo instrumento normativo.

De ahí la necesidad de crear un nuevo Sistema Nacional del Servicio Social o de una Comisión Nacional del Servicio Social que, con base en principios generales, uniformes, equitativos y justos, coordine, vigile, promueva y estructure el Servicio Social de los estudiantes en beneficio de la sociedad y el Estado.

PALABRAS CLAVE: Ordenamientos constitucionales. Normatividad. Servicio Social.

Abstract

November 22, 1910. During the celebrations of the first one-hundred anniversary of Mexico's Independence War, the solemn reopening of the Universidad Nacional de México takes place.

July 22, 1937. Mexico's president general L. Cárdenas and the rector of the Universidad Nacional Autónoma de México, L. Chico Goerne, established an agreement by which the University would extend its function and complete its field of activity through teaching, research, and cultural services.

Seventy-five years after the start of the Social Service, its regulations must be reformed to have a better law framework for his important activity.

Hence, it is necessary to create a new National System of Social Service or a National Commission of Social Service which, based on general, uniform, equal and fair principles, coordinates, supervises, promotes, and structures students' Social Service for the benefit of the society and the State.

KEY WORDS: Constitutional regulations. Norms. Social Service.

Antecedentes

El 22 de septiembre de 1910, en el marco conmemorativo del primer centenario del inicio de la guerra

de Independencia, se llevó a cabo la solemne reapertura de la Universidad Nacional de México. Dos meses después estalló el movimiento revolucionario contra el gobierno que la había creado.

La Universidad resintió innumerables limitaciones, tuvo periodos críticos en sus finanzas, se le acusó de no tener contacto suficiente con el pueblo, en el Congreso se llegó a pedir su supresión, había quienes la veían como un organismo extraño, supervivencia del antiguo régimen y, por ello, calificada de reaccionaria, pero no dejó de funcionar¹.

Correspondencia:

*Juan José Mazón Ramírez

Coordinación del Servicio Social, Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México

Avda. Universidad 3000, Circuito Interior, Edificio B, 3.º piso

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

E-mail: siglo_i@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 24-04-2012

Fecha de aceptación: 09-05-2012

G. Baz Prada fue designado director de la Escuela Nacional de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) el 11 de octubre de 1935. G. Baz tomó la dirección de la Escuela en una época tormentosa y difícil: el estudiantado se encontraba soliviantado, las presiones externas contra la Universidad eran muy poderosas, la situación económica muy difícil, la Ley Bassols trataba de ahogar a la Universidad, la lucha por la libertad de cátedra era encarnizada; existía una poderosa corriente que pedía la clausura de la Universidad, a la que acusaba de elitista, y denunciaba un supuesto divorcio entre ella y el pueblo de México².

El 2 de diciembre de 1935, G. Baz presentó al rector L. Chico Goerne el proyecto para la realización del Servicio Social de los pasantes de la Escuela Nacional de Medicina; fue su respuesta a los demagogos que acusaban de elitista a la Universidad y clamaban un supuesto divorcio entre ésta y el pueblo de México. En 1936 se implantó el Servicio Social obligatorio al celebrarse el primer convenio entre una dependencia del sector público, el entonces Departamento de Salubridad Pública, y la UNAM³.

En la introducción de dicho convenio se señala: «La UNAM, compenetrada de la importancia que tiene la orientación del ejercicio de las profesiones en la rama de la medicina, de acuerdo con el movimiento social que se opera en la República mexicana, ha implantado en la Escuela de Medicina el servicio médico social, que consiste en exigir a los señores pasantes, como requisito indispensable para poder presentar su examen de médico cirujano, una práctica de 5 meses en alguna población del país escogida entre los lugares donde no haya profesionistas legalmente titulados o donde se considere que son insuficientes los que ejercen para las necesidades de la población»⁴.

En ese mismo año se incorporaron a diversas comunidades rurales del país los primeros 248 pasantes de la carrera de médico cirujano⁵. Sobre este hecho, S. Iturbide Alvarez relata: «Procurada la ayuda económica de la UNAM, del Departamento de Salubridad, de la Secretaría de Comunicaciones, de la Antigua Beneficencia Pública... salieron los primeros pasantes en agosto de 1936 armados de modestísimo equipo en un maletín médico, con un lote de diversos productos biológicos y con una remuneración de 90 pesos mensuales, para ir a establecerse temporalmente, por 4-5 meses, a diversos rincones del país, previamente señalados y que les fueron repartidos de acuerdo con sus deseos. Una solemne ceremonia en la Sala de Juntas del Departamento de Salubridad y un cordial banquete en el

Club France, aquélla con el reparto sencillo y emotivo de equipos y credenciales y éste efectuado en ambiente de juvenil camaradería y amenizado con las frases cálidas y elocuentes del jefe del Departamento de Salubridad doctor y general J. Siurob, del rector licenciado L. Chico Goerne y del director de la Facultad G. Baz, constituyeron la despedida de quienes iban a iniciar una función de acercamiento universitario con el pueblo en pago de deuda sagrada, que los ahora unidos por la ciencia, después de larga y costosa carrera, reconocían tener con el mismo pueblo...»⁶.

El 22 de julio de 1937, el presidente de la República general L. Cárdenas y el rector de la UNAM licenciado L. Chico Goerne celebraron un convenio por el cual la Universidad, dentro de su función, extendería y completaría su radio de acción a través de los servicios docente, de investigación y de acción cultural. En el apartado de servicio docente se estableció: «Se implantará en todas las facultades y escuelas universitarias Servicio Social obligatorio para obtener título universitario. Dicho servicio deberá prestarse en colaboración con el Gobierno de la República por medio de sus dependencias...». Se acordó también que se establecerían consultorios médicos y bufetes jurídicos en los barrios pobres, en los que profesores y estudiantes universitarios prestarían gratuitamente sus servicios profesionales. El Gobierno federal cooperaría a la realización de la obra universitaria aportando anualmente \$ 3,400,000.00, y ese año de 1937 aportaría \$ 2,000,000.00 con el fin de que la Universidad estuviera en la posibilidad de prestar los servicios con la intensidad que se requería. También firmaron el convenio el licenciado G. Vázquez Vela, secretario de Educación Pública, y el licenciado E. Suárez, secretario de Hacienda y Crédito Público⁷.

La Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos fundamento del Servicio Social

Los fundamentos constitucionales bajo los cuales se rige la organización y prestación del Servicio Social de los estudiantes se desprenden de los artículos 3.º y 5.º de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.

Artículo 3.º constitucional

Dispone que todo individuo tiene derecho a recibir educación; este derecho se hace realidad cuando el Estado organiza el sistema educativo nacional al impartir la educación básica obligatoria (educación preescolar,

primaria y secundaria) y al promover y atender todos los tipos y modalidades educativos (incluye la educación inicial y la educación superior, el apoyo a la investigación científica y tecnológica, y el fortalecimiento y difusión de nuestra cultura). Establece que es el Ejecutivo federal quien determinará los planes y programas de estudio de la educación preescolar, primaria, secundaria y normal para toda la República.

El 9 de junio de 1980 se publicó en el Diario Oficial de la Federación (DOF) la reforma al artículo 3.º constitucional que ordena que las universidades y las demás instituciones de educación superior a las que la ley otorgue autonomía, tendrán la facultad y la responsabilidad de gobernarse a sí mismas, de determinar sus planes y programas de estudio, así como administrar su patrimonio, respetando siempre la libertad de cátedra e investigación y de libre examen y discusión de las ideas.

Garantiza el derecho de los particulares a impartir educación en todos sus tipos y modalidades, y dispone que el Estado otorgará y retirará el reconocimiento de validez oficial a los estudios que se realicen en planteles particulares. En el caso de la educación preescolar, primaria, secundaria y normal, los particulares deberán cumplir con los planes y programas de estudio diseñados para las escuelas oficiales. De acuerdo con los contenidos del artículo 3.º constitucional, respetando siempre la libertad de cátedra e investigación y de libre examen y discusión de las ideas, los particulares también podrán impartir educación superior y determinar sus planes y programas de estudio.

Por lo tanto, las universidades y las instituciones de educación superior, públicas o privadas, federales o estatales, autónomas por ley o dependientes de los gobiernos federal o estatales, son las responsables de formar académicamente a los profesionistas, exigir el cumplimiento de los planes y programas de estudio y expedir los títulos profesionales.

Artículo 5.º constitucional

La Constitución general de la República ordena, en el artículo 5.º: «La ley determinará, en cada estado, cuáles son las profesiones que necesitan título para su ejercicio, las condiciones que deban llenarse para obtenerlo y las autoridades que han de expedirlo».

Este ordenamiento otorga a los congresos de los estados la facultad de expedir las leyes que, en materia de profesiones, señalen cuáles son las profesiones que necesitan título para su ejercicio y las

condiciones que deben cubrirse para obtener un título profesional.

Seis años después de que se implantara el Servicio Social, el 17 de noviembre de 1942, se publicó en el Diario Oficial (DO) la reforma que adicionó al artículo 5.º constitucional el siguiente párrafo: «Los servicios profesionales de índole social serán obligatorios y retribuidos en los términos de la ley con las excepciones que ésta señale».

Con esta reforma constitucional los servicios profesionales de naturaleza social alcanzaron obligatoriedad en noviembre de 1942 y sirvió de fundamento a la primera Ley de Profesiones, que, en 1945, estableció la obligación a estudiantes y profesionistas de prestar Servicio Social.

Legislación del Servicio Social

Ley Reglamentaria del artículo 5.º constitucional, relativo al ejercicio de las profesiones en el Distrito federal

El Congreso de la Unión reglamentó el artículo 5.º constitucional al emitir la «Ley Reglamentaria de los artículos 4.º y 5.º constitucionales, relativos al ejercicio de las profesiones en el Distrito y territorios federales», publicada en el DO el 26 mayo de 1945. En 1974 se reformaron los artículos 4.º y 5.º constitucionales, el texto íntegro del artículo 4.º pasó al artículo 5.º; en consecuencia, y por Decreto publicado en el DOF el 23 de diciembre de 1974, la actual denominación de la ley es «Ley Reglamentaria del artículo 5.º constitucional, relativo al ejercicio de las profesiones en el Distrito federal».

Los ordenamientos de la ley relacionados con el Servicio Social de los estudiantes disponen:

- Artículo 30. «La Dirección General de Profesiones podrá extender autorización a los pasantes de las diversas profesiones para ejercer la práctica respectiva... Para los efectos de lo anterior, se demostrará el carácter de estudiantes, la conducta y la capacidad de los mismos, con los informes de la facultad o escuela correspondiente.»
- Artículo 52. «Todos los estudiantes de las profesiones a que se refiere esta ley deberán prestar el Servicio Social en los términos de esta ley.»
- Artículo 53. «Se entiende por Servicio Social el trabajo de carácter temporal y mediante retribución que ejecuten y presten los estudiantes en interés de la sociedad y el Estado.»
- Artículo 55. «Los planes de preparación profesional, según la naturaleza de la profesión y de las

necesidades sociales que se trate de satisfacer, exigirán a los estudiantes, como requisito previo para otorgarles el título, que presten Servicio Social durante el tiempo no menor de 6 meses ni mayor de 2 años.»

- Artículo 59. «Cuando el Servicio Social absorba totalmente las actividades del estudiante, la remuneración respectiva deberá ser suficiente para satisfacer decorosamente sus necesidades.»
- Artículo 69. «Se exceptúan de las sanciones previstas... a las personas que, sin tener título profesional, ejerzan actividades que requieran el mismo, siempre que hayan sido autorizadas por la Dirección General de Profesiones en los casos a que se refiere esta ley.»

La misma ley establece que sus disposiciones regirán en el Distrito federal en asuntos de orden común y en toda la República en asuntos de orden federal.

Resulta evidente que es responsabilidad de las universidades e instituciones de educación superior la formación académica de los profesionistas, para ello deben requerir el cumplimiento de los planes y programas de estudio, los que exigirán a los estudiantes, como requisito previo para otorgarles el título, que presten Servicio Social.

Jurídicamente, el Servicio Social es el trabajo de carácter temporal, obligatorio y mediante retribución que ejecuten y presten los profesionistas y estudiantes en interés de la sociedad y el Estado, y al ser parte integrante de los planes y programas de estudio es un periodo de la formación académica de los estudiantes.

Cabe destacar que la reforma del artículo 2.º de la Ley, publicada en el DOF el 2 de enero de 1974, dispone que, en tanto se expidan las leyes que determinarán cuáles son las profesiones que necesitan título y cédula para su ejercicio, éstas, de acuerdo con el artículo 2.º transitorio del Decreto que reforma la Ley, son 23. Han transcurrido 37 años y las mencionadas leyes no se han expedido.

Leyes de profesiones de los 31 estados de la República

Como ya se señaló, el artículo 5.º constitucional da a los estados de la República la facultad de determinar cuáles son las profesiones que necesitan título para su ejercicio, las condiciones que deben llenarse para obtenerlo y las autoridades que han de expedirlo.

Por lo tanto, corresponde a las legislaturas de los estados, en el ámbito de su competencia, expedir los ordenamientos que regulen el ejercicio de las profesiones

y los requisitos para obtener los títulos profesionales. Entre los requisitos deberá estar incluida la obligación de los estudiantes de cumplir con los planes y programas de estudio y, por lo tanto, de prestar Servicio Social como un periodo académico, y un trabajo temporal y retribuido en interés de la sociedad y el Estado.

Al revisar las 31 leyes de profesiones de los estados de la República se encuentran, en algunas de ellas, disposiciones que van en contra de lo que ordena la Constitución general de la República; algunas leyes de profesiones no consideran al Servicio Social como trabajo, otras no especifican los requisitos para prestarlo y algunas no consideran que debe ser retribuido o bien disponen que es gratuito.

Reglamento de la Ley Reglamentaria del artículo 5.º constitucional, relativo al ejercicio de las profesiones en el Distrito federal

El 1 de octubre de 1945 se publicó en el DO el «Reglamento de la Ley Reglamentaria de los artículos 4.º y 5.º constitucionales, relativos al ejercicio de las profesiones en el Distrito y territorios federales». Con base en la reforma constitucional de 1974 mencionada, la nueva denominación del Reglamento es: «Reglamento de la Ley Reglamentaria del artículo 5.º constitucional, relativo al ejercicio de las profesiones en el Distrito federal».

Los ordenamientos del Reglamento relacionados con el Servicio Social de los estudiantes establecen:

- Artículo 51. «Se entiende por pasante al estudiante que ha concluido el primer año de la carrera en la de 2 años, el segundo en las de 3 y 4 años, y el tercero en las de mayor duración.»
- Artículo 52. «La práctica profesional de los pasantes se autorizará por la Dirección General de Profesiones cuando se satisfagan los requisitos siguientes: ser alumno actual de un plantel profesional; ser de buena conducta; no tener más de 1 año de concluidos los estudios; poseer la competencia necesaria, siendo presunción contraria a ella el tener un promedio inferior a 7; someterse al consejo y dirección de un profesionista con título requisitado conforme a la ley.»
- Artículo 85. «El Servicio Social de los estudiantes quedará al cuidado y responsabilidad de las escuelas de enseñanza profesional, conforme a sus planes de estudio.»
- Artículo 91. «Los estudiantes trabajadores de la Federación y del Gobierno del Distrito federal no

estarán obligados a prestar ningún Servicio Social distinto del desempeño de sus funciones.»

Es de destacar que el Reglamento reafirma que el pasante es un estudiante, que la práctica profesional de los pasantes es autorizada por la Dirección General de Profesiones, ordena que el Servicio Social de los estudiantes quedará al cuidado y responsabilidad de las escuelas de enseñanza profesional e introduce la excepción a la obligación de prestar Servicio Social a los estudiantes trabajadores de la Federación y del Gobierno del Distrito federal.

Reglamentos de las Leyes de Profesiones de los 31 estados de la República

Cada estado de la República cuenta a su vez con un Reglamento de su Ley de Profesiones, lo que agrava el exceso de legislación; además de no estar actualizados, algunos adolecen de inconsistencias y hasta de contradicciones con leyes de mayor jerarquía.

Reglamento para la prestación del Servicio Social de los estudiantes de las instituciones de educación superior en la República mexicana

Lo expidió el presidente de la República con fundamento en la Ley Federal de Educación y la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal, y se publicó en el DOF el 30 de marzo de 1981.

Es el único Reglamento que en materia de Servicio Social ha expedido el Ejecutivo federal; sus disposiciones son aplicables a las instituciones de educación superior de la Federación y a las autorizadas o con reconocimiento de validez oficial de estudios de la Secretaría de Educación Pública. No aplica a las universidades e instituciones de educación superior autónomas por ley, con base en la reforma del artículo 3.º constitucional de 1980.

La Ley Federal de Educación fue derogada por la Ley General de Educación en 1993. El artículo 3.º transitorio de la Ley General de Educación establece que las disposiciones normativas derivadas de las leyes derogadas se seguirán aplicando hasta en tanto las autoridades educativas competentes expidan la normatividad a que se refiere la propia ley. En materia de Servicio Social no se ha expedido, en los últimos 18 años, normatividad alguna que actualice el Reglamento.

El Reglamento, en su artículo 2.º, establece que los estudiantes de las instituciones de educación superior prestarán el Servicio Social con carácter temporal y

obligatorio, como requisito previo para obtener el título o grado académico que corresponda. Omite que el Servicio Social debe ser retribuido, lo cual es inconstitucional; incluye el grado académico, es decir, maestría y doctorado.

El Reglamento estableció el Sistema Nacional del Servicio Social y la Comisión Coordinadora del Servicio Social de Estudiantes de las instituciones de educación superior y que las secretarías de Programación y Presupuesto y de Educación Pública, a través de la Comisión, ejercerán sus funciones dentro del Sistema Nacional de Servicio Social con base en el Plan General de Servicio Social que vincule las acciones de prestación con los planes y programas de desarrollo implantados por los Gobiernos federal, estatal y municipal. Nada de lo anterior es vigente.

Ley General de Educación

Publicada en el DOF el 13 de julio de 1993, abrogó la Ley Federal de Educación de 1973. Regula la educación que imparten el Estado (Federación, entidades federativas y municipios), sus organismos descentralizados y los particulares con autorización o con reconocimiento de validez oficial de estudios. Es de observancia general en toda la República y sus disposiciones son de orden público e interés social. Señala que la función educativa de las universidades y demás instituciones de educación superior autónomas por ley se regulará por las leyes que rigen a dichas instituciones.

En el artículo 24 dispone que «Los beneficiados directamente por los servicios educativos deberán prestar Servicio Social, en los casos y términos que señalen las disposiciones reglamentarias correspondientes. En éstas se preverá la prestación del Servicio Social como requisito previo para obtener título o grado académico».

Como ya se señaló, han pasado 18 años desde que la Ley General de Educación fue publicada en el DOF, y la normativa en materia de Servicio Social no ha sido expedida.

Reglamentos del Servicio Social de universidades e instituciones de educación superior

Existen tantos reglamentos como universidades e instituciones de educación superior, lo cual ha llevado a una gran dispersión y confusión normativa y en no pocos casos a contradecir las disposiciones de la Constitución general de la República.

Reglamentación del Servicio Social médico

Decreto que dispone que las secretarías de estado que actualmente brindan servicios médicos por medio de sanatorios, hospitales, etc. absorban el excedente de los estudiantes y practicantes de medicina que ya no tengan posibilidad de cumplir con su Servicio Social a través de la Secretaría de Salubridad y Asistencia

Expedido por el presidente de la República y publicado en el DOF el 10 de julio de 1952. En su artículo único establece que, además de lo anterior, las instituciones descentralizadas como Petróleos Mexicanos, Ferrocarriles Nacionales de México, Instituto Mexicano del Seguro Social y otros similares absorban, en la medida de sus necesidades, el excedente de estudiantes de medicina para cumplir con su Servicio Social.

Bases para la instrumentación del Servicio Social de las profesiones para la salud

Dictadas por el secretario de Salubridad y Asistencia con fundamento en la Ley Reglamentaria del artículo 5.º constitucional, el Código Sanitario y el Reglamento para la Prestación del Servicio Social de los Estudiantes de las instituciones de educación superior, se publicaron en el DOF el 2 de marzo de 1982.

Las bases establecen que las disposiciones contenidas en ellas son aplicables a los estudiantes de las profesiones para la salud que realicen sus estudios en las instituciones de educación superior de la Federación y en las autorizadas o con reconocimiento de validez oficial, así como a las de servicio relacionadas con el área de la salud (instituciones de salud, de seguridad social y de asistencia social); además, señalan que rigen en todo el territorio nacional.

Sin tomar en cuenta, por ahora, el cuestionamiento sobre la legitimidad de las bases, ya que la facultad reglamentaria es del presidente de la República y no de los secretarios de estado, las bases instituyeron el Programa Nacional del Servicio Social de pasantes y profesionistas de la salud, establecieron que sus disposiciones fueran obligatorias y que las instituciones de servicio y las de educación superior que desearan hacer uso de las facilidades que para el Servicio Social otorgaría la Secretaría, deberían ajustarse a ellas.

Lo anterior rebasa lo que establecen las propias bases, ya que sus disposiciones no sólo las aplica a los estudiantes de las instituciones de educación superior de la Federación y de las autorizadas o con reconocimiento de validez oficial, sino que las hace extensivas a todas las instituciones, públicas o privadas, autónomas federales o estatales, lo que en la vía de los hechos violenta la autonomía universitaria⁸.

Independientemente de lo anterior, las bases señalaron los diferentes campos en los que se puede prestar Servicio Social: áreas rurales, suburbanas y urbanas; instituciones de servicio; instituciones de investigación tanto del sector público como de educación superior, y los establecimientos de atención médica y de docencia de las instituciones de educación superior.

Ley General de Salud

Publicada en el DOF el 7 de febrero de 1984, reglamenta el derecho a la protección de la salud, en los términos del artículo 4.º constitucional. La Ley General de Salud no reglamenta los artículos 3.º y 5.º constitucionales, sin embargo dedica un capítulo al Servicio Social de pasantes y profesionales. De los cinco artículos que se refieren al Servicio Social cabe resaltar los siguientes:

- Artículo 84. «Todos los pasantes de las profesiones para la salud y sus ramas deberán prestar el Servicio Social en los términos de las disposiciones legales aplicables en materia educativa y de las de esta ley.»
- Artículo 85. «Los aspectos docentes de la prestación del Servicio Social se registrarán por lo que establezcan las instituciones de educación superior, de conformidad con las atribuciones que les otorgan las disposiciones que rigen su organización y funcionamiento y lo que determinen las autoridades educativas competentes.
»La operación de los programas en los establecimientos de salud se llevará a cabo de acuerdo con los lineamientos establecidos por cada una de las instituciones de salud y lo que determinen las autoridades sanitarias competentes.»
- Artículo 86. «Para los efectos de la eficaz prestación del Servicio Social de pasantes de las profesiones para la salud, se establecerán mecanismos de coordinación entre las autoridades de salud y las educativas, con la participación que corresponda a otras dependencias competentes.»

Es importante subrayar lo que la Ley General de Salud señala para la eficaz prestación del Servicio Social: «Establecer mecanismos de coordinación entre las autoridades de salud y las educativas, con la participación que corresponda a otras dependencias competentes».

Recomendaciones de la Comisión Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos para la Salud (CIFRHS) para la instrumentación del Servicio Social de las profesiones de la salud a que podrán sujetarse las instituciones de educación superior

Fueron aprobadas por la CIFRHS en la XVII Reunión de Trabajo, efectuada el 6 de abril de 1992. En los hechos las Recomendaciones se constituyeron en un reglamento que se aplicó a todas las universidades e instituciones de educación superior. Las Recomendaciones no asumieron las diferentes modalidades de Servicio Social que habían establecido las bases, lo cual ha dado motivo, hasta el día de hoy, a las diversas desavenencias entre algunas instituciones de salud y educativas.

Reglamentos del Servicio Social de facultades y escuelas de medicina

El número de reglamentos del Servicio Social de facultades y escuelas de medicina es tal, que la reglamentación no sólo es difusa sino que en muchos casos contradice a la Constitución general de la República y a las leyes derivadas de ella. Entre las principales contradicciones se encuentran: algunas facultades y escuelas de medicina no integran el Servicio Social a los planes y programas de estudio, y consideran al Servicio Social como gratuito.

Naturaleza jurídica del Servicio Social

Con base en los ordenamientos constitucionales y la normativa derivada de ellos, el Servicio Social:

- Es una garantía y una obligación constitucional. Garantía en virtud del derecho a la educación y de formar parte de los planes y programas de estudio; obligación por así ordenarlo la Constitución general de la República.
- Es responsabilidad y estará al cuidado de las escuelas de enseñanza profesional, conforme a sus planes de estudio.

- Es un periodo de la formación profesional al ser parte constitutiva de los planes y programas de estudio y requisito previo para la titulación.
- Es un trabajo vinculado con la formación profesional del estudiante, lo cual lo distingue de la actividad propia del trabajo habitual.
- Es temporal, su duración no será menor de 6 meses ni mayor de 2 años.
- Será retribuido, y cuando absorba totalmente las actividades del estudiante, la remuneración respectiva deberá ser suficiente para satisfacer decorosamente sus necesidades.
- Se debe prestar en interés de la sociedad y el Estado.

En relación con el pasante, éste es un estudiante que ejerce la profesión por autorización de la Dirección General de Profesiones, y para ello la institución educativa deberá demostrar su carácter de estudiante y su capacidad.

El problema de la reglamentación del Servicio Social

Además de los ordenamientos constitucionales y sus disposiciones reglamentarias, las leyes de profesiones de cada estado regulan el Servicio Social de los estudiantes, igualmente lo hacen las universidades e instituciones de educación superior autónomas por ley, y a través de las leyes de educación las autoridades federales y estatales establecen la obligación de prestar Servicio Social a los beneficiados directamente por los servicios educativos.

La enorme cantidad de reglamentos que tienen relación con el Servicio Social ha llevado a una gran dispersión y confusión normativa, y ello a contradicciones y excesos, dándose casos en los que las normas de menor jerarquía se contraponen no sólo a la normativa derivada de los ordenamientos constitucionales sino a la misma Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.

Tanto la normativa federal como estatal no ha sido actualizada, en algunos casos está derogada y en otros no se han emitido, en años, las respectivas disposiciones reglamentarias.

En cuanto a la normativa de universidades e instituciones de educación superior, así como de facultades y escuelas de medicina, se caracteriza por su gran dispersión, que la hace compleja, desconocida, difusa y en no pocos casos contradictoria.

Algunas facultades y escuelas de medicina no incluyen el Servicio Social en sus planes y programas de

estudio, y otras, además, lo consideran gratuito, lo que contraviene a la Constitución general de la República y sus disposiciones legales.

La dispersión normativa favorece que se preste Servicio Social en programas que no son en beneficio de la sociedad y el Estado, se den desavenencias entre instituciones de salud y educativas, así como intromisiones en campos que no son de su competencia.

Conclusión

El Servicio Social, a 75 años de su instauración, requiere de un consenso que actualice y dé armonía y congruencia a la reglamentación actual.

Es urgente reunir las disposiciones reglamentarias en materia de Servicio Social con el objeto de promover su integración y sistematización en un solo instrumento normativo.

De ahí la necesidad de crear un nuevo Sistema Nacional del Servicio Social o de una Comisión Nacional del Servicio Social que, con base en principios generales, uniformes, equitativos y justos, coordine, vigile, promueva y estructure el Servicio Social de los estudiantes en beneficio de la sociedad y el Estado.

Igualmente, es necesario se promulgue la Ley Reglamentaria del artículo 3.º constitucional en materia de Servicio Social, que cuente con la concurrencia de

la Federación, los estados y las instituciones de educación superior. Para el caso de la reglamentación del Servicio Social de los estudiantes de medicina es indispensable se cuente también con la concurrencia de las instituciones de salud.

En lo que se lleva a cabo lo anterior, es apremiante que las instituciones de educación superior y las instituciones de salud de las entidades federativas celebren convenios de colaboración con el objeto de regular el Servicio Social de los estudiantes de medicina que acuden a ellas.

Bibliografía

1. Síntesis Histórica de la Universidad de México. Secretaría de Rectoría, Dirección General de Orientación Vocacional. 2.ª ed. México: UNAM; 1978. p. 148, 155 y 160.
2. Quijano Pitman F. Obras educativas de Gustavo Baz. En: Dr. Gustavo Baz: la transformación de la medicina en México: homenaje. Asociación Médica del Hospital Español-Sociedad Médica Hispanomexicana; México, 1983. p. 12.
3. Palabras pronunciadas por el doctor Guillermo Soberón Acevedo, secretario de Salud. En: Cuadernos 13 de la Secretaría de Salud, Conmemoración del 50 aniversario de la instauración del Servicio Social en México. México: Secretaría de Salud, Dirección General de Comunicación Social; 1986. p. 10.
4. Molina Piñero V. 40 años de Servicio Social universitario. México: UNAM; 1979. p. 15.
5. Ídem. p. 10.
6. Iturbide Álvarez S. Algunos comentarios sobre el Servicio Social de los pasantes de medicina. *Gac Méd Méx.* 1942;72(3):245-6.
7. Cárdenas del Río L. Convenio celebrado por el Gobierno federal y la UNAM. Localizado en: Expediente 534.8/7, LEG1, Caja 745, folder 2. México: Archivo General de la Nación; 1937. p. 195-8.
8. Venegas Huerta FJ. Algunas reflexiones sobre el régimen constitucional del Servicio Social de estudiantes. Volumen I. México: ANUIES; 1999. p. 31-2.

Beneficios que ha traído a la nación: población atendida

Enrique Ruelas Barajas*

Academia Nacional de Medicina, México

Resumen

No hay duda de que la mejor manera de evaluar el Servicio Social es a través del impacto de éste en la población atendida, pero no sólo en términos de beneficios para la población sino también para las instituciones de salud y para los propios pasantes. El problema es contar con la información que permita medir esos beneficios y, más difícil aún, hacer confluír diferentes vertientes de resultados, pues, en tanto que pudiese ser afirmado que la población ha sido beneficiada, alguien podría argumentar que no. También cabría la especulación sobre la proporción en la que se beneficia el sector salud al contar con esa mano de obra de mínimo costo en relación con los beneficios para la población y para los pasantes. De esta manera, sería posible evaluar el Servicio Social como política pública, como acto médico y como proceso educativo, si es que en efecto lo fuera.

En el caso de los pasantes, la evaluación no puede ser hecha solamente en términos de consultas, ya que también se realizan acciones preventivas y medidas de promoción de la salud cuyo impacto es aún más difícil de medir.

PALABRAS CLAVE: Impacto. Población. Servicio Social.

Abstract

The best way to assess the Social Service is by measuring its impact on the population, on the health care institutions and on the very students in Social Service. Yet, we have to face the difficulty to obtain reliable data to measure those benefits beyond any doubt.

How much the health system is really benefited from these students in relation to the benefits for the population and to the students themselves is also a matter of speculation. Thus, the Social Service could be evaluated as a public policy, a medical act, and a teaching process, if it is really so.

The number of consultations provided is not enough, since also preventive actions and health promotion activities are also performed which are even harder to be measured.

KEY WORDS: Impact. Population. Social Service.

No hay duda de que la mejor manera de evaluar el Servicio Social es a través del impacto de éste en la población atendida, y no sólo desde el punto de vista cuantitativo sino también cualitativo, esto es, en términos de la calidad de la atención recibida y de las modificaciones o no de las condiciones de salud de esa población, lo cual reflejaría a su vez la calidad, aunque no solamente. No obstante, debe ser reconocido desde un principio que se carece de la información necesaria para hacer una evaluación rigurosa a tantos años de

distancia. Ante esta circunstancia, solamente es posible especular, por ejemplo, qué habría sido de la notable mejora en las condiciones de salud de la población mexicana a lo largo del siglo XX de no haberse logrado la cobertura que han dado los pasantes. Podría incluso plantearse una hipótesis bastante plausible aunque imposible de ser confirmada: ha sido mejor para el Sistema Nacional de Salud y para la población mexicana contar con pasantes de medicina que el no haberlos tenido.

A partir de esta afirmación hipotética, cabe señalar que los beneficios probablemente han sido múltiples, no sólo para la población sino también para las instituciones de salud y para los propios pasantes. Nuevamente, el problema es contar con la información que permita medir esos beneficios y, más difícil aún, hacer confluír

*Enrique Ruelas Barajas
Academia Nacional de Medicina de México
Bloque "B" de la Unidad de Congresos
del Centro Médico Nacional Siglo XXI
Avda. Cuauhtémoc, 330
Col. Doctores, C.P. 06725, México, D.F.
E-mail: eruelas@prodigy.net.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 24-04-2012

Fecha de aceptación: 09-05-2012

estas vertientes, pues, en tanto que pudiese ser afirmado que la población ha sido beneficiada, alguien podría argumentar que no necesariamente ha ocurrido lo mismo y en la misma proporción con los pasantes en tanto que la enorme mayoría de ellos queda desvinculada de todo apoyo académico y muchas veces logístico. Por otra parte, también cabría la especulación sobre la proporción en la que se beneficia el sector salud al contar con esa mano de obra de mínimo costo en relación con los beneficios para la población y para los pasantes. En suma, hasta aquí, el beneficio para la población no debiese ser analizado sin considerar los demás beneficios, si es que la hipótesis se confirmara, pues en un sistema de esta naturaleza no debiesen ser toleradas las sumas cero, en la que unos ganan lo que otros pierden, y viceversa. De esta manera, sería posible evaluar el Servicio Social como política pública, como acto médico y como proceso educativo, si es que en efecto lo fuera.

La evaluación en el caso específico de las acciones de los pasantes que tienen efectos en la salud de las poblaciones se dificulta si se toman en cuenta las diferentes actividades que realizan los pasantes. Por ejemplo, no todo puede ser medido en términos de consultas, ya que también se realizan acciones preventivas y medidas de promoción de la salud. Igualmente, existe un impacto de la actividad de los pasantes en los sistemas de información institucionales que justamente es lo que debería permitir esta evaluación.

Sin embargo, si la evaluación se enfoca exclusivamente en los beneficios para la población, es necesario enunciar, por lo menos, los criterios elementales que permitiesen realizarla: a) la cantidad de población atendida; b) el acceso a servicios de salud; c) la calidad de la atención que se proporciona; d) el costo-beneficio, y e) el costo-efectividad del Servicio Social como política pública. El orden de aparición de estos cinco coincide con la dificultad creciente para utilizar cada uno de ellos. En efecto, hacer estimaciones cuantitativas sería mucho más sencillo que realizar una evaluación de la relación costo-efectividad de la política pública, para lo cual sería indispensable contar con información sobre los cuatro criterios previos, y aún más.

Es evidente la falta de información sobre el Servicio Social. Aún la escasa información que se tiene carece de confiabilidad mientras más se aleja el punto de referencia temporal desde el presente hacia el pasado. Por ello, sólo a manera de una aproximación muy burda que permita no dar el tema por concluido hasta aquí, podría elaborarse una estimación estrictamente cuantitativa para tener una mínima idea de la cantidad de población beneficiada. Entrar en especulaciones detalladas podría ser un

esfuerzo no sólo poco creíble sino inútil. Si se considera que, entre agosto de 2010 y febrero de 2011, había registrados 10,103 pasantes en unidades de la Secretaría de Salud y del Instituto Mexicano del Seguro Social, y si se estima que a cada pasante pudiese corresponder la atención de 1,500 personas, entonces en ese periodo pudiesen haber sido beneficiadas 15,154,500 personas. Lo que no es fácil saber, aunque podría existir la información para hacer un cálculo aproximado, es cuántas de esas personas acudieron a consulta o recibieron alguna inmunización, esto es, cuántos realmente utilizaron los servicios; o cuántas de esas personas no hubiesen podido ser atendidas de no haber habido un pasante en esa comunidad, lo cual permitiría evaluar el impacto en la accesibilidad. Lo que sería prácticamente imposible saber sería: a) la misma información desde que inició el Servicio Social; b) cuál fue la calidad de la atención proporcionada en cada caso y, por supuesto desde el inicio, y c) la relación costo-beneficio y costo-efectividad a lo largo de 75 años.

Por ello, y a manera de conclusión, resta solamente reiterar lo que se ha hecho evidente: es indispensable hacer el mayor esfuerzo posible para realizar una evaluación seria del Servicio Social con tanta información y tan confiable como sea posible. Es indispensable hacerlo porque también es evidente que, a 75 años de distancia de su fundación, el Servicio Social requiere importantes cambios ante las modificaciones que hoy impone el contexto nacional. Un par de ejemplos pueden ser suficientemente elocuentes: el profundo cambio en la proporción de géneros en la carrera de medicina y su tendencia creciente a favor del género femenino significa una mayor dificultad para que la gran cantidad de mujeres pasantes ocupen las plazas en zonas rurales, a lo que se agregan las condiciones de violencia que hoy imperan en algunas comunidades, factores que, combinados, convierten el Servicio Social en una experiencia de muy alto riesgo y ya no sólo para las pasantes. Las implicaciones de éstas y muchas otras variables económicas, políticas, tecnológicas, etc. debe partir de un conocimiento lo más claro posible de la situación actual y de un ejercicio de prospectiva que permita definir el o los escenarios hacia los cuales deba dirigirse una estrategia que, en su inicio y durante muchos años, seguramente comprueba la hipótesis original: ha sido mejor para la población mexicana contar con pasantes que no tenerlos. Suponiendo que se aceptara la hipótesis como confirmada, así fuese con la escasa información que se tiene, quedaría aún una pregunta por resolver: ¿esa hipótesis podrá ser plausible nuevamente si se mantiene el Servicio Social como hasta ahora y se proyecta hacia el futuro de México?

Perspectivas en el futuro cercano

Enrique Graue Wiechers*

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Resumen

A fin de discutir y reflexionar sobre las condiciones y características que deben darse en el Servicio Social prestado por los estudiantes de Medicina, se presenta un rápido balance de estos 75 años, en que la medicina ha colaborado con médicos pasantes al Sistema Nacional de Salud, arrojando resultados positivos.

Durante estos años, se hacen necesarias ciertas reformas a las condiciones en las que se presta el Servicio Social y permitir una mejor prestación de los servicios médicos que propicie oportunidades de educación médica continua.

Los principales problemas a enfrentar son: la redefinición de las características de las sedes; la creación gradual de distintas alternativas; la regionalización y la creación de plazas dobles en las zonas rurales marginadas, entre otros.

En el plazo mediano, es necesario: regularizar la situación jurídica, implementar la supervisión y tutoría constantes, y, a largo plazo, que toda la atención primaria en zonas marginadas y urbanas sea llevada a cabo por médicos generales y sean ellos los que se conviertan en los tutores de nuestros pasantes.

Lo anterior nos permitiría fortalecer los programas de educación continua y colaborar más eficazmente a la formación de recursos humanos necesarios para la mejor atención de la salud en nuestra población.

PALABRAS CLAVE: Reformas. Perspectivas. Servicio Social.

Abstract

A rapid balance of these 75 years in which Medicine has contributed with medical students in Social Service to the National Health System, with positive results is presented here as a basis to discuss and reflect on the conditions and characteristics that should be present in the Social Service performed by medical students.

Some changes to the conditions under which the Social Service is performed are necessary, as well as improving the medical services to enhance medical continuing education.

The main problems to deal with are: redefining sites characteristics, the gradual creation of different alternatives, regionalization, and the creation of double-vacancies in marginal rural zones, among others.

In the intermediate term, it is necessary: adjust the legal situation, implementing continuous supervision and tutorship, and in the long term that general practitioners are in charge of all primary care in marginal and urban areas, and become tutors to the students in Social Service.

These measures would allow us to strengthen continuing education and a more efficient collaboration to train human resources for the health care of our population.

KEY WORDS: Reformation. Perspectives. Social Service.

Correspondencia:

*Enrique Graue Wiechers

Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México

Avda. Universidad, 3000, Circuito Interior, Edificio B, 2.º piso

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

E-mail: graue@unam.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 24-04-2012

Fecha de aceptación: 09-05-2012

En 2011 se cumplieron 75 años de haberse instituido como obligatorio el Servicio Social para aquellos que terminan la carrera de Medicina. Los orígenes y razones que dieron pie a su creación ya se describieron por C. Ramírez López.

Fueron los pasantes de la entonces Escuela de Medicina los que inauguraron en México esta modalidad de retribución social. Desde entonces y hasta la fecha, otras muchas profesiones de las distintas ramas del conocimiento se han sumado a este loable esfuerzo. Prestar alguna forma de Servicio Social es una obligación elevada ya a rango constitucional y requisito indispensable para obtener el título profesional en casi cualquier carrera¹.

Si bien el Servicio Social es obligatorio para todos los estudiantes del nivel de educación superior, el caso de Medicina y de algunas otras carreras del área de la salud (Enfermería y Odontología) siempre han sido tratados en forma distinta. En Medicina, los estudiantes no pueden iniciar la prestación del Servicio Social sino hasta que terminan la totalidad de los créditos correspondientes al plan de estudios, mientras que en el resto de las carreras el Servicio Social se puede iniciar con el 70-80% de los créditos cubiertos.

En Medicina, el Servicio Social es de tiempo completo, con duración de 1 año, en tanto que en otras áreas del conocimiento la prestación de Servicio Social se lleva a cabo en tiempo parcial, con muchas menos horas por cumplir y como una actividad que se puede realizar antes de concluir el plan de estudios correspondiente.

Lo anterior ha dado origen a que Medicina opere con una normatividad específica, con leyes reglamentarias y numerosas disposiciones que han cambiado a lo largo del tiempo y que, con frecuencia, han provocado que preceptos de menor orden jerárquico se contrapongan a leyes de orden superior. Estas circunstancias hacen que sea impostergable la realización de adecuaciones legislativas que se apeguen al orden constitucional.

Las contradicciones reglamentarias a las que ha hecho mención J.J. Mazón en el desarrollo de este simposio se podrían explicar por la necesidad de normar una atención médica que se ha venido haciendo indispensable para el sector salud para poder abarcar, en el área rural, una gran cantidad de población marginada y carente de otros servicios médicos, permitiendo, de esta manera, una ampliación importante de la cobertura de atención médica a costos muy bajos.

Lo anterior ha provocado que exista un interés, en ocasiones desmedido, en intentar regular y obligar a

la prestación de este servicio, a la mejor conveniencia del Estado, sin importar las condiciones de las sedes y sin considerar las aptitudes, conocimientos y destrezas de los recién egresados.

La función del médico pasante en Servicio Social (MPS) como prestador de servicios médicos en el primer contacto es y ha sido, sin lugar a dudas, de gran apoyo para el desarrollo sanitario de nuestro país. En el pasado, muchos de los MPS, ya graduados, regresaron a las poblaciones o regiones donde prestaron su Servicio Social, se acercaron ahí y colaboraron eficazmente a la ampliación de los servicios médicos en todo el territorio nacional.

Probablemente, hoy en día, este fenómeno no sucede con tanta frecuencia, pues las poblaciones sujetas de su atención son comunidades en municipios de alta marginación social que, con dificultad, exceden de los 1,500 habitantes, además de que, habitualmente, están localizadas en regiones geográficas lejanas a los polos del desarrollo social y económico, lo que hace difícil pensar que los médicos recién graduados regresen a acercarse y puedan llevar ahí, en un futuro, una vida de desarrollo profesional, social y familiar acorde con sus legítimas aspiraciones personales.

Los MPS se encuentran distribuidos principalmente en unidades médicas rurales, tanto de la Secretaría de Salud (SSA) como del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). En estas unidades su labor asistencial es de gran importancia, pues si se considera que el Sistema de Salud cuenta anualmente con al menos 11,000 pasantes y que éstos prestan sus servicios, en su gran mayoría, en zonas marginadas con poblaciones que fluctúan entre los 1,000-1,500 habitantes, se podrá apreciar fácilmente que de ellos depende el cuidado de la salud de una población que debe oscilar entre los 10-15 millones de mexicanos de escasos o muy escasos recursos económicos (Fig. 1).

Como se puede observar en la gráfica anterior, de la totalidad de las unidades rurales de la SS, el 82% se benefician con la presencia de los MPS y el 59% de aquellas del IMSS. En ellas, el pasante no sólo es el encargado de la atención médica, sino que también recolecta los datos epidemiológicos de esas regiones distantes y marginadas; en muchos casos, los MPS llevan también una fuerte carga administrativa y colaboran eficazmente en campañas de prevención y educación en salud, al igual que atienden en casos de emergencias sanitarias y epidemiológicas.

Pero no únicamente el Sistema de Salud se ha visto beneficiado con los servicios de los MPS. Ese año de trabajo intenso y lleno de experiencias médicas y

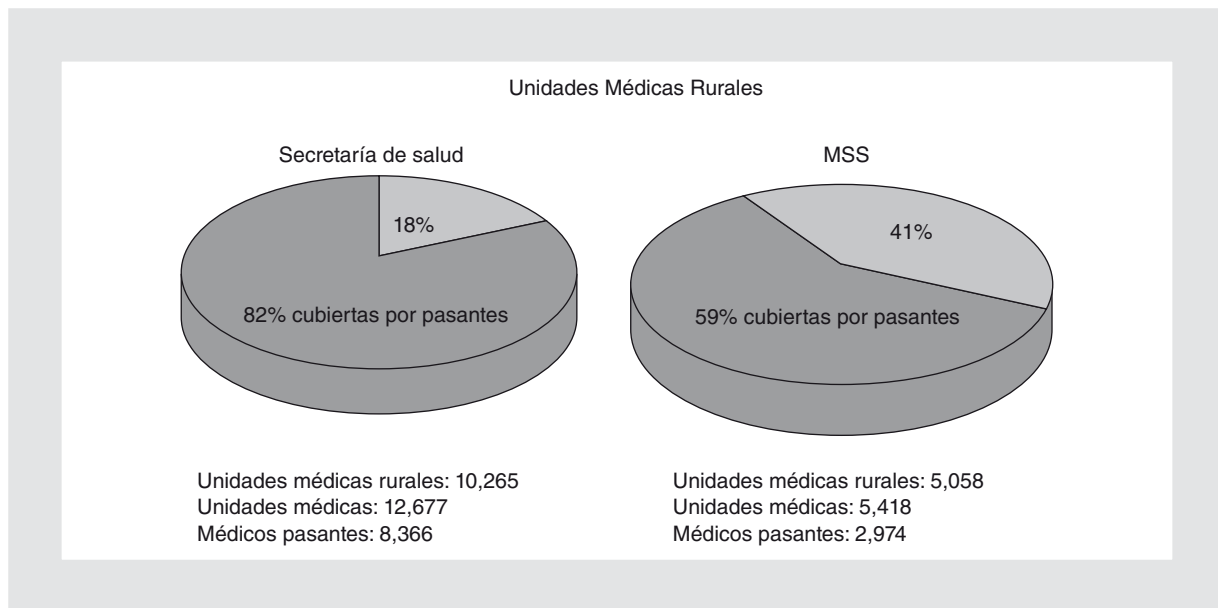


Figura 1. La atención médica en el área rural, tanto en las unidades de la Secretaría de Salud como en aquellos del IMSS, es fuertemente apoyada por los médicos pasantes de las distintas escuelas de medicina del país. (Fuente: Coordinación del Servicio Social. Facultad de Medicina).

sociales es también de gran importancia educativa, pues les permite a los MPS completar su formación como médicos generales, adquirir seguridad en sí mismos y entender su papel dentro del equipo de salud y de la organización sanitaria nacional; su labor en la comunidad propicia en ellos el desarrollo de habilidades de liderazgo profesional, social y personal. Asimismo, les permite fortalecer su autoestima e identificar y reflexionar sobre la necesidad de su educación continua.

Tal vez la mejor enseñanza y experiencias que les deja a los MPS el año de Servicio Social es la oportunidad de conocer y de vivir de cerca las necesidades cotidianas y los problemas sociales y de salud de nuestra población marginada, lo que permite, en muchos casos, la creación de relaciones afectivas hacia la comunidad y colabora eficazmente a asumir el papel social que el médico mexicano debe tener y que, muy probablemente, deja una impronta imperecedera en su ejercicio profesional.

Por otra parte, a las escuelas y facultades, la experiencia de los MPS nos permite reorientar contenidos y modificar planes y programas de estudio para abarcar con suficiencia las competencias necesarias para el ejercicio de la medicina general, así como encauzar esfuerzos para la educación continua y a distancia.

Un rápido balance de estos 75 años, en que la medicina ha colaborado con médicos pasantes al Sistema Nacional de Salud, arroja resultados muy positivos: decenas de millones de mexicanos, habitualmente los

más pobres, han tenido, gracias a los MPS, posibilidades de atención médica primaria; los MPS han colaborado eficazmente al mejor desarrollo del sistema sanitario nacional; el médico mexicano, gracias al Servicio Social, tiene un contacto cercano con la realidad nacional, y esto colabora en la formación social del médico; a las escuelas y facultades de medicina, el Servicio Social nos ayuda a identificar nuestras debilidades y fortalezas en la educación del médico como un generalista que debe encargarse de la población a nivel de la atención primaria de la salud.

Si bien todo lo anterior es cierto, también es innegable que, a 75 años de haberse implantado, se hacen necesarias ciertas adecuaciones y reformas a las condiciones en las que se presta el Servicio Social, y que, a su vez, permita una mejor prestación de los servicios médicos y propicie oportunidades de educación médica continua.

Debo decir, con toda claridad, que los responsables de las decisiones educativas en medicina percibimos al Servicio Social como un ciclo de educación en servicio, por lo que el médico pasante es un alumno más de nuestras escuelas y está bajo nuestra responsabilidad hasta la obtención de su título profesional, sin importar si este ciclo educativo tiene o no valor en créditos. Por lo tanto, cualquier reforma que se haga, legislativa o de las condiciones en las que se presta el Servicio Social, deberá prever y respetar esta inalienable responsabilidad de las escuelas de medicina.

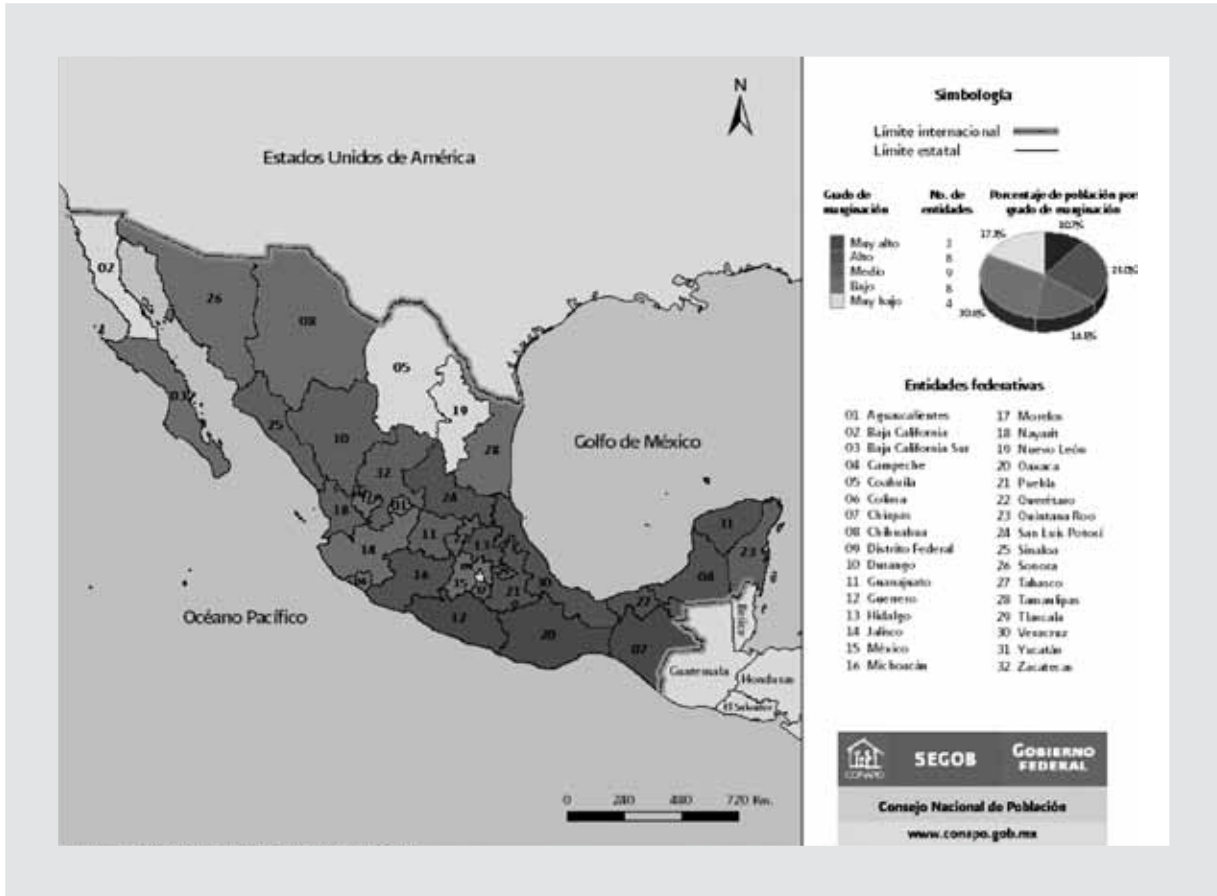


Figura 2. Los municipios con alto índice de marginación que requieren de la atención médica rural se encuentran dispersos en todo el territorio nacional, con mayor concentración en el centro y sur del país. (Fuente: Índice de marginación 2010. Consejo Nacional de Población [CONAPO]).

Es un deber de las universidades y, en consecuencia, de las escuelas de medicina, la actualización periódica de sus planes de estudio, y esto, sin duda, comprende el análisis de las condiciones actuales en que presenta el Servicio Social. Por ello, la importancia de este simposio, que amablemente ha aceptado la Academia Nacional de Medicina se lleve a cabo en su seno, a fin de discutir y reflexionar sobre las condiciones y características que, en opinión de este cuerpo calificado, órgano consultor del Gobierno federal, deben darse en el Servicio Social prestado por los estudiantes de Medicina.

Para el efecto, expondré lo que, en mi calidad de director de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), considero son los principales problemas que enfrenta este ciclo educativo.

La supervisión y tutoría de los pasantes

De acuerdo con el Consejo Nacional de Población, México cuenta con 2,455 municipios, con diversos

índices de marginación, distribuidos en toda la República. Como es de apreciarse, los municipios con mayor índice de marginación se encuentran en los estados de Oaxaca, Guerrero y Chiapas, pero, en realidad, la pobreza se encuentra dispersa en todo el territorio nacional² (Fig. 2).

Son estos municipios y poblaciones aquellos donde idealmente debe llegar la acción sanitaria y preventiva de los MPS. Para que esta acción sea efectiva, las escuelas de medicina debemos llevar educación continua, supervisión y asesoría a los médicos en servicio y no delegarla exclusivamente en la jurisdicción sanitaria correspondiente. La experiencia de ya muchos años nos permite afirmar que ellos ven al pasante como un trabajador de la salud y no como un estudiante en servicio, sin experiencias previas, y enfrentándose a problemas de salud para los que no necesariamente han sido plenamente preparados. Podría alegarse que no habría por qué cambiar si siempre ha sido así y ha funcionado bien para las partes. Afirmar lo anterior es desconocer que la sociedad ha cambiado



Figura 3. En el estado de Sonora los MPS de la Facultad de Medicina se encuentran dispersos en casi todo el territorio del estado, dificultando su supervisión y apoyo educativo. A partir de la promoción 2011, se circunscribieron a la zona que se indica en el recuadro, facilitando así su organización y supervisión. (Fuente: Coordinación del Servicio Social. Facultad de Medicina).

y que exige, cada vez con mayor firmeza, un servicio médico de calidad aun, por supuesto, en estas zonas marginadas.

Como respuesta al problema de la necesaria supervisión y tutoría de los MPS, algunas escuelas de medicina, entre ellas la Facultad de Medicina de la UNAM, han optado por la regionalización y focalización de esfuerzos educativos, pues se hace prácticamente imposible llevar a cabo estas funciones en amplias zonas que, por su dispersión geográfica, sería prácticamente imposible cubrir. La Facultad de Medicina ha iniciado este esfuerzo en distintas regiones del país. Tómese, por ejemplo, el caso del estado de Sonora, donde teníamos, en todas las poblaciones marcadas en el mapa, la presencia de MPS, y, desde este último ciclo escolar, la hemos circunscrito a un solo sector del estado (Fig. 3).

Lo propio hemos hecho en los estados de Puebla, Oaxaca y Veracruz con manifiestos de buenos resultados.

Un proyecto de regionalización de esta naturaleza deberá acompañarse de cambios en la forma en la que se brinda atención médica y se le da seguimiento a los casos que, por su naturaleza, requieren de tratamientos intrahospitalarios o de atención quirúrgica de diversa índole. Las unidades médicas rurales, tanto de la SSA como del IMSS, debieran relacionarse con un hospital rural, centro de referencia de los casos

médicos que requieran de internamiento. En estos hospitales rurales los pasantes adscritos a las unidades médicas rurales deberían también rotar a efecto de dar alguna forma de continuidad a los casos por ellos referidos. Estos hospitales rurales debieran ser centros donde, bajo supervisión médica, los pasantes rotaran temporalmente como internos a fin de completar su formación médica.

Los hospitales rurales podrían convertirse en verdaderas sedes universitarias si en ellos se instalaran equipos de comunicación y de las tecnologías de la información que permitieran un apoyo académico constante a los pasantes distribuidos en la región, academizando este año de entrenamiento en servicio y elevando, en lo general, el nivel de atención médica que se brinda a esas poblaciones marginadas.

Un proyecto de esta naturaleza debe llevar aparejado una serie de cambios en la infraestructura de las sedes en las unidades médicas rurales, pues en ellas, a fin de no dejar nunca sin atención médica a la población, se requeriría la creación de dobles plazas de pasantes, a fin de que si uno de los MPS estuviera rotando por el hospital rural regional, el otro estuviera disponible para continuar su labor asistencial en la población que se les haya asignado. Este proyecto lo hemos iniciado en el estado de Oaxaca y, de ser exitoso, pensamos proponerlo a las distintas jurisdicciones sanitarias donde tenemos presencia.

La regionalización del Servicio Social, así planteada, nos permitiría tener indicadores para un mejor seguimiento de las poblaciones y proponer en ellas, en un futuro, un programa integral de trabajo social interdisciplinario que afectara positivamente al desarrollo integral de la región.

Características de las sedes en las unidades rurales

A pesar de que la Norma Oficial Mexicana (NOM 178 SSA1-1998)³ enuncia los requisitos mínimos de infraestructura y equipamiento que debe tener una sede para la prestación del Servicio Social, esto no siempre se cumple. De acuerdo con una encuesta que realizó la Facultad de Medicina en los MPS en 2009, al menos una quinta parte de las unidades médicas rurales no contaban con el equipamiento e insumos necesarios para la prestación de un servicio mínimo de atención primaria.

La norma antes citada poco habla de las características que debe tener la habitación del o de los MPS, y, de acuerdo con la misma encuesta citada, una

tercera parte de las sedes existentes para la Facultad de Medicina de la UNAM no contaban con una habitación para que el pasante pudiera vivir en las condiciones mínimas de dignidad necesarias. De aquellas que sí contaban con esta característica, algunas habían sido reacondicionadas con recursos del propio pasante para cumplir a cabalidad con su permanente presencia en la sede asignada.

A estas dificultades a las que se enfrentan los MPS en lo relativo a sus sedes y viviendas, hay que agregar la situación de inseguridad que se vive en todo el país y que se hace más acentuada en estas regiones y poblaciones marginadas. De hecho, uno de los problemas a los que hoy nos enfrentamos es la creciente feminización de la medicina, que, de alguna forma, hace aún más crítica la situación. En este año, el 63% de los MPS, procedentes de la Facultad de Medicina de la UNAM, son mujeres. Cifras muy parecidas se presentan en todas las escuelas de medicina del país. No es infrecuente que la coordinación del Servicio Social de la Facultad tenga que reubicar pasantes, hombres y mujeres, que, por sensación de inseguridad, acoso sexual, robo con violencia y amenazas diversas solicitan su cambio inmediato de sede asignada.

Es necesario que estas unidades rurales donde se presta el Servicio Social prevean, no sólo la infraestructura médica mínima necesaria, sino que se cuente con una vivienda digna y segura, con alguna forma de barda perimetral, y puertas y ventanas que cumplan con los requisitos indispensables de seguridad y funcionalidad, con iluminación interna y externa, con capacidad de comunicación en casos de emergencia y con un oportuno mantenimiento preventivo y correctivo.

Se requiere, sin duda, a 75 años de haberse implantado el Servicio Social en medicina, de un nuevo acuerdo entre las instituciones de salud y las escuelas de medicina, en el que estas últimas certifiquen, bajo procedimientos que de común acuerdo se establezcan, que las sedes donde nuestros pasantes prestan su Servicio Social cuentan con lo mínimo necesario para dar una debida atención médica y con un lugar digno y seguro para vivir, y que no simplemente se tome en cuenta el sitio donde exista la necesidad del servicio, sin importar las condiciones en que éste se lleve a cabo.

De otras condiciones laborales del médico pasante en Servicio Social

J.J. Mazón precisaba que, de acuerdo con la legislación vigente, un pasante en Servicio Social, cuando emplea la totalidad de su tiempo en esta actividad, debe

percibir una remuneración suficiente para poder enfrentar los gastos de su vida diaria y alimentación en forma adecuada. Obviamente, esto no está sucediendo.

Por otro lado, sabemos que los pasantes no se mueren de hambre durante el año de su Servicio Social. ¿Qué sucede, entonces? La respuesta es que, en muchas ocasiones, los pasantes cobran sus servicios de consulta o urgencias, haciéndose de esta forma con el dinero necesario para su sobrevivencia. Sabemos también que esto no debe suceder así y que su gestión en la atención médica debiera ser totalmente gratuita. Al ser insuficiente la beca, los obligamos, de alguna forma, a actuar indebidamente, y todo el sistema finge no darse cuenta de esta situación. El mensaje ético que se envía a los muchachos en formación es totalmente incorrecto y contradictorio.

De acuerdo con algunos estudios hechos en la Facultad de Medicina de la UNAM, tanto por J. Cacho como por L. Hamui, la beca debiera andar alrededor de los \$ 5,000 mensuales para aquellos pasantes del área rural, y ésta apenas se encuentra, con todo y el incremento reciente, en menos de la mitad de esa cantidad. Se antoja necesario que las instituciones de salud estudien el problema financiero y le den urgente solución, y, una vez establecido el monto, éste se vea sujeto, en forma anual, a los incrementos inflacionarios a los que están sujetos todo tipo de salarios y remuneraciones personales.

Deben también regularizarse y uniformarse otro tipo de prestaciones. El seguro de responsabilidad profesional debe recaer en las instituciones de salud, y tal vez también debiera legislarse para dar protección jurídica a los MPS cuando, sin intención, incurran en supuestos de conducta profesional inadecuada. Lo mismo sucede con el derecho a recibir atención médica en caso de enfermedad. El derecho a la protección del IMSS, como estudiantes de nivel superior, lo tienen, pero no siempre se les entrega la documentación necesaria para el ejercicio de sus derechos y, con cierta frecuencia, aquella les es negada. También debiera incrementarse, en forma significativa, el seguro en caso de fallecimiento durante el Servicio Social, pues actualmente es de \$ 7,500 para las zonas urbanas y de \$ 35,000 para las áreas rurales.

¿Debe seguir siendo este modelo de Servicio Social el que debe prevalecer en los años por venir?

El egreso de médicos generales en nuestra nación ha ido en constante aumento y, en los últimos 20 años,

se ha prácticamente duplicado. Este año (2011) el egreso será de alrededor de 12,000 médicos, y, de acuerdo con las tendencias, para fines de 2020 el número ascenderá a casi 20,000 médicos generales/año. Por otra parte, las plazas para acceder a una especialidad no se han incrementado en la misma medida a pesar del déficit que de especialistas se espera para la siguiente década⁴.

Indudablemente, habrá que hacer un esfuerzo para incrementar gradualmente el número de especialistas que el país necesita; se antoja casi imposible que, en los años por venir, podamos formar el número que el país demanda; su formación no depende exclusivamente de suficiencias presupuestales, y está más bien ligada a la capacidad técnica y educativa de las sedes existentes, por lo que primero habrá que incrementar éstas y reformar todo aquello que nos permita generar especialistas competentes y en suficiencia.

Pero, siendo honestos y objetivos, sabemos que en los siguientes años la duplicación de plazas para realizar una residencia de especialidad es muy poco probable. Si actualmente el egreso nacional es de 12,000 médicos generales y el número de plazas disponibles para realizar una especialidad es de 6,000, la deducción es muy simple: más de 6,000 médicos, en forma anual, actuarán como médicos generales.

Lo anterior no es necesariamente malo; la atención primaria de la salud debe estar a cargo del médico general, y ése es el modelo de atención al que debemos aspirar. Sin embargo, la contratación de médicos generales por el sector salud es realmente escasa, con comportamientos erráticos y sin una política definida con claridad. En la última década han existido contrataciones anuales hasta de mil médicos generales, mientras que, en otros años, su contratación ha sido nula o muy escasa, pero, en cualquier caso, en números muy inferiores al número de médicos que egresan anualmente.

No es motivo de este simposio el análisis pormenorizado de la necesidad de médicos generales en el país, pero, simplemente tomando en cuenta las plazas de Servicio Social existentes, se podría afirmar, con seguridad, que al menos se requerirían 12,000 médicos generales para ocupar el lugar que actualmente ocupan los MPS.

¿Qué pasa con los 6,000 médicos que en forma anual no ingresan en los distintos programas de residencia y no son contratados por el sector salud como médicos generales? La respuesta es muy sencilla: algunos de ellos volverán a intentar ingresar a través del

Examen Nacional de Aspirantes para las Residencias Médicas (ENARM), y son aquellos que anualmente se suman al número creciente de aspirantes (aproximadamente 24,000/año). Algunos de éstos conseguirán ingresar, pero la mayoría de esos médicos generales tendrán que buscar una de las muy escasas oportunidades de empleo que el sector salud les ofrece, abrir un consultorio, o bien subemplearse en alguna otra actividad, relacionada o no con la medicina.

Estamos ante una terrible paradoja: el MPS es el principal enemigo del médico general recién egresado, pues su presencia en las unidades médicas rurales, por 2,000 pesos mensuales, impide que al año siguiente, cuando el médico general se titule, sea contratado por el sector salud para ocupar el lugar que, como médico general, le corresponde en la atención primaria.

Es aquí donde se ha perdido el espíritu que, inicialmente, hace 75 años, tenía el Servicio Social en medicina. Entonces hacían falta médicos generales en las zonas marginadas, y el MPS vino a satisfacer esa necesidad. Hoy, el MPS tiene un sentido utilitario para el sector salud: su presencia ahorra una gran cantidad de recursos, al tiempo que impide la contratación de médicos generales.

Como ya lo mencioné, después de 15 lustros, resulta imperiosa la necesidad de un nuevo acuerdo entre las instituciones de salud y las educativas: las autoridades en salud deben abandonar el sentido utilitario de los pasantes como una fuerza de trabajo muy económica, y las instituciones de educación superior debemos entender a ese año de educación en servicio como una oportunidad que nos permita educar, supervisar y madurar al médico general con el sentido social que el país requiere.

Así expuesto, el Servicio Social debe prevalecer; sus ventajas, ya señaladas, son muchas y necesarias para la adecuada formación del médico general, pero el modelo debe modificarse.

Desde mi perspectiva, existen situaciones que son urgentes de atender; tales son los casos de: la mejora de las condiciones laborales (incremento a la beca, derecho a atención médica, seguro de responsabilidad profesional con protección jurídica que le dé certeza a los MPS así como un incremento sustancial en el seguro de vida); la redefinición de las características de las sedes y otorgarles una certificación por una comisión interinstitucional (IMSS, SSA e instituciones educativas); la creación gradual de distintas alternativas de prestación de Servicio Social, con un enfoque de género y de condiciones personales (MPS

casados, enfermos, con hijos, etc.); la regionalización del Servicio Social y la creación de plazas dobles en las zonas rurales marginadas.

En el plazo mediano, es necesario: regularizar la situación jurídica del MPS y entender esta etapa como un periodo de educación en servicio que requiere de una supervisión y tutoría constantes; hacer el Servicio Social de los estudiantes de Medicina equitativo respecto a los que prestan los estudiantes de otras áreas del conocimiento, y propiciar una multidisciplinariedad que sea realmente efectiva para las comunidades marginadas; iniciar un proyecto de contratación de médicos generales que vayan gradualmente reemplazando a los MPS en las áreas marginadas para que, de esta manera, los MPS no sean un elemento de necesidad por ser el único responsable de la salud de esas poblaciones, y que su estancia, durante ese año de prestación de servicio, sea bajo una supervisión adecuada, redunde en una mejor atención de la salud y colabore eficazmente en la formación integral del médico egresado.

Debiéramos aspirar a que, en un lapso no mayor a 10 años, toda la atención primaria en zonas marginadas y urbanas sea llevada a cabo por los médicos generales que el país forma. Deberán ser ellos, en esos sitios lejanos y desprotegidos, quienes a su vez se conviertan en los tutores de nuestros pasantes, supervisándolos y reforzando su educación. Lo anterior nos permitiría, a las instituciones educativas, fortalecer los programas de educación continua y colaborar más eficazmente a la formación de recursos humanos necesarios para la mejor atención de la salud en nuestra población.

Bibliografía

1. 50 Años de Servicio Social Médico, SPP-SEP-SSA. México, 1986.
2. Consejo Nacional de Población. Índice de marginación. CONAPO. México, 2010.
3. Norma Oficial Mexicana NOM 178 SSA1-1998 que establece los requisitos mínimos de infraestructura y equipamiento de establecimientos para la atención médica de pacientes ambulatorios. México, 1998.
4. ANUIES. Anuarios estadísticos 2005-2009 [internet]. ANUIES. México, 2005 [citado 2011 Nov 08]. Disponible en: http://www.anui.es.mx/servicios/e_educacion/index2.php.

Recurrencia tardía del tumor de células de la granulosa: presentación de un caso

Andrea Teresa Ortega Rojo¹, María Delia Pérez Montiel Gómez², Migdania Martínez Madrigal³, Juan Alberto Serrano Olvera¹ y David Cantú de León^{3*}

¹División de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología; ²Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología;

³Departamento de Ginecología, Instituto Nacional de Cancerología, SSA, México, D.F., México

Resumen

El tumor de células de la granulosa del ovario es una neoplasia poco frecuente caracterizada por una historia natural larga, generalmente de buen pronóstico y con capacidad de recurrencia tardía.

Presentamos el caso de una mujer con tumor de células de la granulosa tipo adulto, que desarrolló recurrencia tardía con afección del ovario contralateral, diseminación intraabdominal y metástasis hepáticas.

PALABRAS CLAVE: Tumor de células de la granulosa. Recurrencia tardía.

Abstract

Granulosa cell tumor of the ovary is an uncommon neoplasm characterized by a long natural history, late recurrence capacity and good prognosis. We report the case of a woman with adult-type granulosa cell tumor of the ovary, which developed late recurrence with contralateral ovarian disease, intra-abdominal spread and liver metastases.

KEY WORDS: Granulosa cell tumor. Late recurrence.

Introducción

El tumor de células de la granulosa (TCG) es una neoplasia rara originada en las células estromales de los cordones sexuales del ovario¹⁻³; son considerados tumores malignos de bajo grado con buen pronóstico. La citorreducción primaria es el tratamiento de elección. Pueden desarrollar recurrencia tardía, por lo que el pronóstico es poco predecible¹⁻³. Representan entre el 2-5% de los tumores malignos ováricos y el 70% de las neoplasias de los cordones sexuales^{1,3}.

Por sus manifestaciones clínicas y características histológicas, los TCG se dividen en tipo juvenil y tipo adulto; este último es el más frecuente⁴. Su pico de incidencia es entre los 50-54 años^{1,2}. Los signos y síntomas asociados dependen del tamaño de la masa

tumoral y de la actividad hormonal de la neoplasia. Las mujeres en edad reproductiva pueden presentar irregularidades menstruales, mientras que las posmenopáusicas sangrado uterino anormal y, rara vez, virilización o hirsutismo¹⁻⁴.

El dolor y aumento del perímetro abdominal con o sin masa palpable son los hallazgos más frecuentes^{1,2}. El tamaño promedio al momento del diagnóstico es de 12 cm, generalmente constituido por un componente sólido, así como áreas necróticas y/o quísticas de contenido serosanguinolento o gelatinoso^{4,5}. La enfermedad bilateral se identifica sólo en el 3%^{4,5} de los casos.

Frecuentemente, son diagnosticados en etapa I (70-80% de los casos), con una supervivencia a 5 años del 75-90% para la etapa I, del 55 y 75% en etapa II, y del 20-55% para etapa III o mayor^{1,2,4}.

Presentamos el caso de una mujer con TCG etapa I, tratado con cirugía, que desarrolló recurrencia tardía intraabdominal.

Correspondencia:

*David Cantú de León

Avda. San Fernando, 22

Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, México, D.F.

E-mail: dcantude@yahoo.com

Fecha de recepción en versión modificada: 03-05-2012

Fecha de aceptación: 12-06-2012

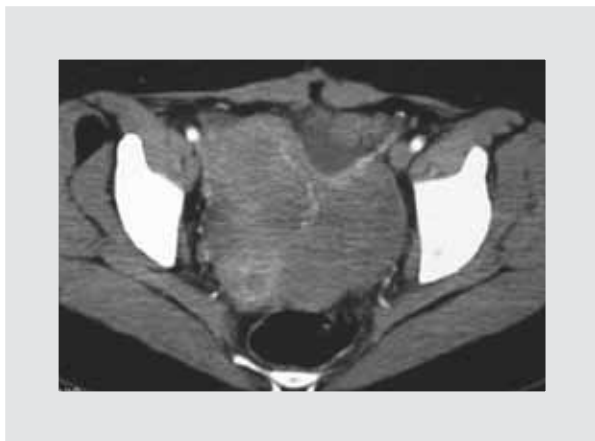


Figura 1. TC abdominopélvica con evidencia de masa dependiente de anexo izquierdo.

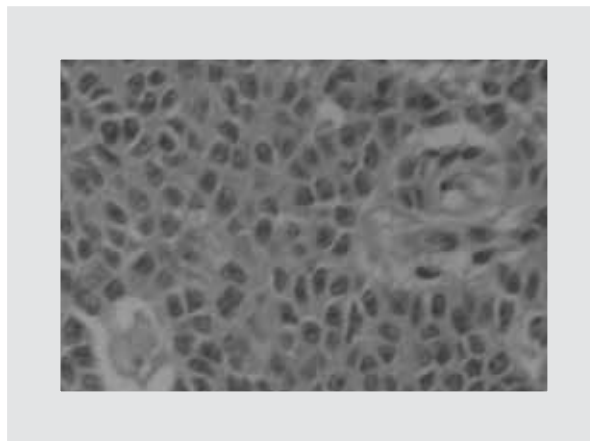


Figura 2. Corte histológico de masa anexial izquierda donde se hace el diagnóstico de TCG tipo adulto, con los cuerpos de Call-Exner y las hendiduras nucleares.

Presentación del caso

Mujer de 27 años, sin antecedentes relevantes, núbil; menarca a los 15 años, ciclos menstruales irregulares. En 1993 se presenta refiriendo estreñimiento y dolor abdominal, y en la exploración rectal se detectó masa firme y móvil (10 × 8 cm) dependiente del anexo izquierdo, confirmada en ultrasonido (USG) y tomografía computarizada (TC), caracterizada por ecogenidad mixta (Fig. 1). Se realiza resección completa de la masa. El estudio histopatológico revela TCG tipo adulto etapa I (Fig. 2); la paciente fue llevada a vigilancia clínica con medición de CA 125.

En 2004, presenta elevación del CA 125 de 63.3 UI/ml. En el USG y la TC se evidenció masa tumoral en el ovario derecho y grandes implantes tumorales en epiplón y serosa intestinal, por lo que se sospecha recurrencia tardía. La paciente recibió tres ciclos de quimioterapia (QT) con carboplatino y paclitaxel por ser considerada enfermedad irresecable; en estudios de seguimiento postratamiento no se evidencia enfermedad residual, por lo que se decide dejar en vigilancia.

En el año 2007, una TC de control reveló lesión pélvica compatible con enfermedad, por lo que se somete a laparotomía exploradora citorreductora considerándose citorreducción óptima con resección de múltiples implantes peritoneales.

En estudio de tomografía por emisión de positrones (PET)/TC de seguimiento del año posterior, se identifican dos lesiones hepáticas (Fig. 3) con valor de captación estándar (SUV) máximo de 3.0; se considera

candidata a resección quirúrgica, procedimiento realizado sin complicaciones. Se realiza inmunohistoquímica para Ki-67, encontrándose un índice de proliferación del 10%, por lo que se propone nuevamente QT; la paciente decide sólo seguimiento.

En enero de 2011, se identifica nuevamente elevación de CA 125, y por TC se confirma la presencia de una lesión subhepática e intraperitoneal. Se realiza cirugía citorreductora con éxito; nuevamente se propone QT, sin embargo la paciente no acepta. Actualmente, se encuentra libre de enfermedad y en vigilancia estrecha.



Figura 3. Estudio de PET donde se identifican lesiones a nivel hepático posterior a tratamiento con cirugía y QT, por lo que se sospecha recurrencia del TCG.

Tabla 1. Reportes de series de casos de TCG con enfermedad recurrente

Autor	N	Recurrencia (%)	TTR (meses)	Sitios afectados	Tratamiento	Sobrevida posrecurrencia (meses)
Miller ⁶	70	19 (27.1)	50 (8-190)	NR	C: 12 RT: 2 QT: 11 TH: 6	62
Zhang ¹⁷	339/376	NR	NR	NR	NR	NR
Sehouli ⁸	65	18 (27.7)	55 (3-221)	Supradiaphragmático: 5.3% Abdominal y extrapélvico: 42.1% Pélvico: 42.1% Inguinal: 5.3%	C: 6 QT: 7 RT: 5	82 SV a 10 años: 56.8%
Ayhan ⁷	80	9 (11.2)	45.9 (28-62)	Abdomen: 4 Pelvis: 5	C: 6 QT: 8 Ninguno: 1	NR
Lee ¹¹	35	8 (23)	75 (55-137)	Pelvis/abdomen: 5 Extrapélvica: 2 Pélvica: 1 Hígado: 5 Intestino: 4 Pulmón: 1	C: 7 QT: 1	3/8 muertes
Villella ¹⁸	48	15 (31.2)	43.6 (42-71)	NR	NR	NR
Pautier ¹⁹	45	15 (38.5)	84 (6-276)	Pelvis: 6 Pelvis/abdomen: 5 Abdomen: 3 Retroperitoneo: 1	C: 15 QT: 14	NR
Auranen ²⁰	35	7 (21)	78 (24-141)	Intraabdominal: 7 Hígado: 2 Retroperitoneo: 1 Subcutáneo: 1	C: 6 QT: 6 RT: 3 TH: 6	
Malmström ²¹	54	6 (9)	48 (8-222)	Metástasis: 4	NR	NR
Evans ²²	118/200	22 (18.6)	72	Ovario contralateral: 2 Útero: 4 Abdomen: 7 Hígado: 1 Colon: 1 Pulmón: 3 Vagina: 1	C: 10 QT: 11 RT: 11	Muertes con recurrencia: 80%
Nosov ¹²	64/67	25 (37.5)	NR	NR	NR	NR
Uygun ²³	45	9 (20)	19 (5-29)	NR	QT/RT: 7	21
Piura ²⁴	18	2 (10.)	(6-228)	Hígado/omento/ pelvis/ pulmón	C/QT: 1 Ninguno: 1	16-288
Lauszus ¹⁰	37	13 (35.1)	60 (24-240)	NR	NR	NR
Chan ²⁵	73/83	20 (24.1)	49 (7-193)	NR	C/QT	EC I-II: 43 meses EC III-IV: 27 meses
Mom ¹³	30	13 (43)	38.4 (6-228)	NR	C: 10 QT: 4 RT: 2	NR
Li ⁹	46	6 (19.4)	62 (20-141)	NR	NR	NR
Pectasides ²⁶	34	5 (26)				20-192

TTR: tiempo total de registro; NR: no reportado; C: cirugía; TH: terapia hormonal; SV: supervivencia; EC: etapa clínica.

Discusión

El principal factor pronóstico asociado a la supervivencia que a su vez se ha relacionado con la recurrencia de los TCG es la etapa clínica⁶⁻⁹. Lauszus reportó recurrencia en 35% de los TCG en etapa I¹⁰. Otros factores relacionados son: presencia de atipia celular⁶, ruptura capsular ($p = 0.038$)^{8,9}, residual tumoral ($p = 0.0004$)^{9,11}, luteinización, positividad para receptor del factor de crecimiento epidérmico, menor edad, índice de proliferación celular alto, más de cinco mitosis por 10 campos de alto poder y expresión de inhibina¹².

El método utilizado para seguimiento de los TCG es la determinación sérica de inhibina^{13,14}. Robertson reporta que el aumento del nivel sérico de la cadena α C de la inhibina y el aumento del CA 125 logran identificar el 100% de los TCG¹⁴. En nuestro caso sólo se realiza seguimiento de los niveles de CA 125 por factibilidad.

Existe limitada información acerca del uso de PET/CT en los TCG. Dos trabajos coinciden en que la capacidad de PET para detectar enfermedad de pequeño volumen y la captación de la fluorodesoxiglucosa (FDG) por el tejido metastásico es baja^{15,16,17}.

La frecuencia de recurrencia ha sido reportada del 16-30%. El tiempo promedio es de 6 años^{1,2,4}. En nuestra revisión (Tabla 1), las medianas oscilan entre 43-84 meses.

La recurrencia puede localizarse a nivel intraabdominal o extraabdominal^{1,2,4}. Los sitios mayormente afectados son: región intrapélvica e intraabdominal (42.2%)^{7,8,11,21-23}, supradiafragmático y/o inguinal (5.3%)⁸. No existiendo lineamientos precisos para el tratamiento de la recurrencia de los TCG, la mayoría de los autores recomiendan la resección quirúrgica como tratamiento primario^{1,2,4}. Aun ante la presencia de recurrencia, la mediana de supervivencia es tan variable y amplia como 20 hasta más de 280 meses^{24,25}.

Cuatro esquemas de tratamiento con QT han sido evaluados: a) doxorubicina/ciclofosfamida/cisplatino (CAP); b) bleomicina/vinblastina/cisplatino (BVP); c) bleomicina/etopósido/cisplatino (BEP), y d) taxano con o sin análogo del platino. El esquema CAP en enfermedad avanzada o recurrente registra tasas de respuesta objetiva (TRO) superiores a 60%; la respuesta completa (RC) se reporta en casi el 50% de los casos^{29,30,31}.

La eficacia de los taxanos con o sin análogo del platino fue analizada encontrando TRO de 42%³².

Posteriormente, la eficacia de los taxanos fue comparada con el esquema BEP; para ambos grupos se observaron tasas de RC, respuesta parcial (RP) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) (7-11 meses) similares³³. La información sobre el papel de la radioterapia (RT) y terapia hormonal en la recurrencia de los TCG se limita al reporte de algunos casos^{6,8,13,21,23,24}. Teniéndose resultados alentadores con el uso de hormonales especialmente en pacientes con receptores de progesterona positivos aun en enfermedad diseminada peritonealmente, sin embargo existen autores que no han demostrado beneficio, especialmente en enfermedad recurrente.

El manejo inicial considerado estándar para los TCG es la cirugía citoreductora inicial tanto para diagnóstico como tratamiento; el papel de la adyuvancia es limitado debido a la baja frecuencia de la neoplasia, lo que no permite la realización de ensayos controlados, tanto para QT como para RT. Debido a larga evolución y tendencia a la recurrencia tardía, es necesario tener un seguimiento prolongado de estas pacientes.

Bibliografía

1. Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1995;56:338-44.
2. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol.* 2003;21:1180-9.
3. Jamieson S, Fuller PJ. Management of granulosa cell tumor of the ovary. *Curr Opin Oncol.* 2008;20:560-4.
4. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007;25:2944-51.
5. Rha SE, Oh SN, Jung SE, Lee YJ, Lee AW, Byun JY. Recurrent ovarian granulosa cell tumors: clinical and imaging features. *Abdom Imaging.* 2008;33:119-25.
6. Miller BE, Barron BA, Wan JY, Delmore JE, Silva EG, Gersherson DM. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer.* 1997;79:1951-5.
7. Ayhan A, Salman MC, Velipasaoglu M, Sakinci M, Yuce K. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective analysis of 80 cases. *Gynecol Oncol.* 2009;20:158-63.
8. Sehoul J, Drescher F, Mustea A, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients. *Anticancer Res.* 2004;24:1223-30.
9. Li W, Wu X, Fang CQ, Yao JF, Guo Y, Zhang SL. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Saudi Med J.* 2009;30:247-52.
10. Lauszus FF, Petersen AC, Greisen J, Jacobsen A. Granulosa cell tumor of the ovary: a population-based study of 37 women with stage I disease. *Gynecol Oncol.* 2001;81:456-60.
11. Lee YK, Park NH, Kim JW, Song YS, Kang SB, Lee HP. Characteristics of recurrence in adult-type granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18:642-7.
12. Nosov V, Silva I, Tavassoli F, Adamyan L, Fariasi-Eisner R, Schwartz PE. Predictors of recurrence of ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:628-33.
13. Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, Gietema JA, Ten Hoor KA, De Vries EG. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol.* 2007;105(2):365-72.
14. Robertson DM, Cahir N, Burger HG, et al. Combined inhibin and CA 125 assays in the detection of ovarian cancer. *Clin Chem.* 1999;45(5):651-8.
15. Huang YT, Lee JC, Kumar AS. Variable F-18 fluorodeoxyglucose avidity of metastatic recurrent adult granulosa cell tumor. *Clin Nucl Med.* 2009;34:710-2.

16. Raj G, Proietto A, Jaaback K. Positron emission tomography and granulosa cell tumor recurrence: a report of 2 cases. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:1542-4.
17. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary – An analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007;104:396-400.
18. Villella J, Herrmann FR, Kaul S, Lele S, Marchetti D, Natiella J. Clinical and pathological predictive factors in women with adult-type granulosa cell tumor of the ovary. *Int J Gynecol Pathol*. 2007;26(2):154-9.
19. Pautier P, Lhommé C, Culine S, et al. Adult granulosa-cell tumor of the ovary: a retrospective study of 45 cases. *Int J Gynecol Cancer*. 1997;7:58-65.
20. Auranen A, Sundström J, Ijäs J, Grénman S. Prognostic factors of ovarian granulosa cell tumor: a study of 35 patients and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:1011-8.
21. Malmström H, Högberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol*. 1994;52:50-5.
22. Evans AT, Gaffey TA, Malkasian GD, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol*. 1980;55:231-8.
23. Uygun K, Aydinler A, Saip P. Granulosa cell tumor of the ovary: retrospective analysis of 45 cases. *Am J Clin Oncol*. 2003;26(5):517-21.
24. Piura B, Nemet D, Yanai-Inbar I, Cohen Y, Glezerman M. Granulosa cell tumor of the ovary: a study of 18 cases. *J Surg Oncol*. 1994;55:71-7.
25. Chan JK, Zhang J, Kaleb V, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary – A multivariate analysis. *Gynecol Oncol*. 2005;96:204-9.
26. Pectasides D, Papaxoinis G, Fountzilas G, et al. Adult granulosa cell tumors of the ovary: a clinicopathological study of 34 patients by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Anticancer Res*. 2008;28:1421-8.
27. Margolin KA, Park HY, Esenstein ML, Doroshow JH. Hepatic metastasis in granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer*. 1985;56:691-5.
28. Gersherson DM, Copeland LJ, Kavanagh J, Stringer CA, Saul PB, Wharton JT. Treatment of metastatic stromal tumors of the ovary with cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide. *Obstet Gynecol*. 1987;70:765-9.
29. Pectasides D, Alevizakos N, Athanassiou AE. Cisplatin-containing regimen in advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Ann Oncol*. 1992;3:316-8.
30. Pecorelli S, Wagenaar HC, Vergote IB, et al. Cisplatin (C), vinblastin (V), and bleomycin (B) combination chemotherapy in recurrent or advanced granulosa (theca) cell tumors of the ovary. An EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group study. *Eur J Cancer*. 1999;35:1331-7.
31. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1999;72:131-7.
32. Bown J, Shvartsman HS, Deavers MT, Burke TW, Munsell MF, Gersherson D. The activity of taxanes in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *J Clin Oncol*. 2004;22:3517-23.
33. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2005;97:489-96.

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

Jessica de Alba Ulloa*

Centro Anáhuac de Investigación en Relaciones Internacionales (CAIRI), México, D.F., México.

Resumen

En un intento por enmarcar en el derecho internacional de la bioética, y con el fin de velar por la sociedad, el Consejo de Europa elaboró la Convención para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. El instrumento entró en vigor hace 12 años, está abierto a todos los países y sólo 29 estados lo han ratificado. Este documento legal representa la base de una legislación universal en la materia. El presente artículo examina el origen de la Convención, su proceso y evolución. Se analizan los intensos debates axiológicos respecto a la dignidad humana, la libertad de ciencia y el comienzo de la vida, entre otros; igualmente, se profundiza en los intereses en juego que la Convención significó al momento de su redacción y significa actualmente para diversas instancias con componentes políticos, morales, científicos y económicos. Finalmente, se analiza la viabilidad de la adopción del texto por parte del Estado mexicano y se concluye sobre la efectividad del derecho internacional de la bioética y la necesidad de que el instrumento sirva como base de legislación universal en la materia, dada la acelerada evolución de la ciencia.

PALABRAS CLAVE: Negociación de valores. Bioética. Derecho. Instrumento internacional. Intereses en juego.

Abstract

Making an attempt to frame the controversial topic of bioethics within international law and with the aim of watching over the society, the Council of Europe elaborated the Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the application of biology and medicine. The instrument, which came into force 12 years ago, is opened to all countries but only 29 states have ratified it. This legal document represents the base of a universal legislation on the subject. The present article examines the origin of the Convention, its process and evolution. It analyses the intense debates with regard to the human dignity, the freedom of science, the beginning of life, among others; equally it explores the interests at stake within the convention, whether political, moral, scientific, and economic, at the moment of its draft and in the present. Finally, the article analyses the possibility of the adoption of the Convention by the Mexican government. It concludes on the effectiveness of the international law of bioethics, and calls for the need that the Convention be used as a base for universal legislation.

KEY WORDS: Values negotiation. Bioethics. Law. International convention. Interests at stake.

Correspondencia:

*Jessica de Alba Ulloa
Centro Anáhuac de Investigación
en Relaciones Internacionales (CAIRI)
Escuela de Relaciones Internacionales
Universidad Anáhuac México-Norte
Avda. Universidad Anáhuac, 46
Col. Lomas Anáhuac, C.P. 52786, Huixquilucan, Edo. de México
E-mail: jessica.dealba@anahuac.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 28-03-2012

Fecha de aceptación: 27-04-2012

El progreso de la ciencia ha sido visto principalmente desde dos ángulos: el conservador –preocupado por las consecuencias que el desarrollo podría presentar para el ser humano y su medio ambiente– y el liberal –positivo sobre los resultados que los nuevos descubrimientos y las nuevas técnicas podrían presentar–. En este contexto, mucho se ha hablado sobre bioética, sobre todo por la incidencia directa que el desarrollo de la biomedicina y las biotecnologías presentan para el ser humano y para los conceptos y valores que la sociedad consideraba como incontestables. De esta forma, se han desarrollado diversos mecanismos de reglamentación para proporcionar un marco jurídico a problemas tanto presentes como futuros, tratando de dar seguridad a los estados, cuya función es velar por el bienestar de la sociedad en su conjunto.

Cuando se trata de reglamentar la bioética, los casos que se pueden presentar y que requieren de reglas claras son, por el momento, hipótesis de hechos que podrían ocurrir. ¿Cómo saber de antemano las decisiones a tomar? Esto resulta en la construcción de un derecho prospectivo, que a nivel internacional compromete al Estado a cumplir las disposiciones aceptadas de un instrumento jurídico.

Se revisará el caso de la Convención para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina: Convención relativa a los Derechos Humanos y la Biomedicina» (en adelante «la Convención»), conocida igualmente como Convención de Oviedo, por el lugar en el que fue firmada. En primer lugar, se presentará una breve génesis de la Convención. Se explicarán enseguida los puntos difíciles y posteriormente los intereses en juego. La cuarta parte tratará sobre el estado del arte en México, para finalmente concluir sobre la efectividad del derecho internacional de la bioética, haciendo hincapié en que, pese a las dificultades, la Convención podría servir como base de legislación universal en materia de bioética para todos los países.

Génesis de la Convención

La Convención para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina fue elaborada en el Consejo de Europa, organización internacional de tipo regional dedicada principalmente a los derechos humanos¹. A partir de la década de 1970, la organización se interesó por la elaboración

de reglas sobre la ética de la salud y extendió sus actividades al sector de la bioética².

En diciembre de 1983 se creó el Comité *ad hoc* de expertos en ingeniería genética (CAHGE). Se le encargó el estudio de las consecuencias de la utilización de técnicas derivadas del desarrollo de la genética humana, molecular, de la biología celular y embrionaria, con el objeto de armonizar las políticas de los estados miembros y de elaborar instrumentos legales apropiados³. En abril de 1989, la mitad de las delegaciones de los estados miembros mostraron poco interés ante la posibilidad de una Convención sobre bioética por diversas razones; la principal: la pérdida de soberanía en cuestiones ligadas a sentimientos profundos de buena parte de la ciudadanía⁴.

En septiembre de 1991 se encargó al Comité *ad hoc* de expertos en el progreso en las ciencias biomédicas (CAHBI), más tarde convertido en Comité director de bioética (CDBI)⁵, la elaboración de una convención-marco que fijara normas generales para la protección de la persona humana en el contexto de las ciencias biomédicas, así como la elaboración de protocolos adicionales⁶. Inició el proceso de negociación de la Convención⁷, tomando su dinámica propia⁸.

En la elaboración de la Convención participó casi la totalidad de estados que ocupan una posición importante en la investigación médica y en la reflexión bioética, lo que debía reforzar la calidad y la representatividad de las reglas consensuadas⁹. Se preveía una vocación universal para dicho instrumento¹⁰, que sería manifiesta mediante referencias históricas y culturales, por el alcance de los principios enunciados y por la naturaleza de las cláusulas convencionales¹¹. La composición del CDBI era muy variada: participantes médicos, juristas y filósofos, entre otros¹².

La Convención se adoptó en 1996 pero los trabajos del CDBI continuaron para completar los protocolos¹³. Hasta la fecha se han elaborado cuatro protocolos adicionales, que reflejan los tropiezos y puntos irresolubles de la negociación de la Convención: Protocolo adicional mediante el cual se prohíbe la clonación de seres humanos (París, 1998); Protocolo adicional sobre el trasplante de órganos y tejidos de origen humano (Estrasburgo, 2002); Protocolo adicional sobre las investigaciones biomédicas (Estrasburgo, 2005) y Protocolo adicional sobre los tests genéticos con fines médicos (Estrasburgo, 2008).

En el análisis de estos datos, se evidencia que algunos de los países que participaron activamente en la elaboración de la Convención y en el posterior desarrollo de los protocolos no la han ratificado, como

es el caso de Italia, Polonia y los Países Bajos¹⁴; o no la han firmado, como es el caso de Alemania, Austria, Bélgica, Reino Unido, Irlanda y Rusia. Si la Convención es un instrumento internacional único en materia de bioética¹⁵ y puede servir de base para todos los estados sobre asuntos bioéticos, ¿por qué no cuenta con la adhesión de al menos todos los estados miembros y los observadores? A continuación se expondrán los temas que causaron más dificultad durante las negociaciones, mismos que pueden dar un indicio de respuesta a la pregunta planteada.

Los puntos difíciles: ¿cuestión de valores?

La Convención cuenta con XIV capítulos. Varias disposiciones del texto causaron debates apasionados tanto en el CDBI como en la Asamblea Parlamentaria. No se pretende estudiar todos los artículos, sino mencionar aquellos que presentaron dificultades de diversa índole. Estas cuestiones complicadas corresponden en su mayoría a los protocolos elaborados posteriormente.

La dignidad y la primacía del ser humano

El artículo 1.º enuncia una protección de la dignidad y la identidad del ser humano que garantiza a toda persona el respeto de su integridad y de sus otros derechos y libertades fundamentales. Algunos delegados esperaron que la dignidad fuera vista como la calidad que el individuo obtiene a la vez de su valor único e irremplazable y de su valor universal de hombre, llevando consigo el respeto de derechos imprescriptibles, indivisibles y universales, que pueden ser opuestos tanto al Estado como a los otros individuos¹⁶. Sin embargo, la Convención comienza con un despliegue lírico exaltando la dignidad del ser humano y envía después a la buena voluntad de los estados signatarios el cuidado de definir de manera operacional y de tomar posición sobre el comienzo de la vida y de la dignidad humana¹⁷.

La discusión generada por este artículo se puede abordar en dos sentidos: primero, por la protección de la dignidad y la identidad del ser humano y por la garantía de derechos e integridad «a toda persona». En segundo lugar, por la protección de la dignidad y la integridad del ser humano, extendidas al embrión humano.

Si bien había por lo menos dos debates diferentes, sobre el comienzo de la vida y sobre la dignidad

humana, durante la negociación en ocasiones se confundieron por la insistencia de algunas delegaciones de incluir al embrión humano en la protección al ser humano¹⁸. Concepciones tan diferentes respecto al comienzo de la vida hicieron que un acuerdo sobre el tema fuera imposible, pues las divergencias son las más profundas. El debate se polarizó en función de las sensibilidades culturales de cada país. Tampoco hubo acuerdo sobre la definición de un solo concepto de dignidad de la vida humana¹⁹.

El consentimiento, las personas que no son capaces de consentir y la libertad de la ciencia

El capítulo sobre el consentimiento provocó un gran debate. Los países, a veces sumergidos en consideraciones históricas, tuvieron dificultades al ponerse de acuerdo sobre los grandes principios a aplicar en la Convención. Las discusiones se refirieron sobre todo al artículo 6, sobre el consentimiento, y al artículo 17, sobre la investigación médica en personas que no son capaces de consentir. Este último tema implica cuestiones de autonomía de la voluntad, quedando directamente ligada a la dignidad de la persona.

El artículo 17 estuvo al centro del debate durante la primera parte de las negociaciones, lo que permitió una discusión más profunda y modificaciones del texto de la Convención, reforzando las medidas de protección²⁰. El problema que subsiste es el de las posiciones más conservadoras de países que argumentan que sus legislaciones son más protectoras²¹. Sin embargo, el texto de la Convención no prohíbe disposiciones más estrictas.

Otra cuestión a resolver fue la distinción entre la investigación científica y la terapéutica, que ocasionó problemas en los artículos sobre el consentimiento. Las medidas de carácter general no hacían distinción entre experimentación con fines terapéuticos y no terapéuticos en las personas capaces de dar su consentimiento, por lo que se buscó establecer las diferencias en lo concerniente a personas incapaces de dar su consentimiento. En el centro de la discusión estuvo la posibilidad de permitir investigaciones completamente científicas con sujetos incapaces, establecida en el artículo 17.2²².

Por su parte, en el debate sobre la extracción de órganos y tejidos en personas que no son capaces de dar su consentimiento (art. 20 de la Convención), se trataron consideraciones sobre la pertinencia o no de extracciones en personas que no tienen capacidad

de consentir²³. Las diferencias entre las legislaciones provocaron un debate difícil²⁴. El acuerdo logrado se vio posteriormente plasmado en el Protocolo Adicional sobre Trasplantes de Órganos y Tejidos de Origen Humano²⁵.

Por último, estuvo la discusión sobre el artículo 2, que establece que la primacía y el bienestar del ser humano deben prevalecer sobre el interés de la ciencia o de la sociedad, así como el artículo 15, que enuncia la libertad de la investigación científica. La Convención fue creada para proteger al hombre contra posibles desviaciones, pero no se opone a la ciencia, cuyo principio de libertad es proclamado. No obstante, la Convención no quiso entrar en la discusión conceptual sobre el tema de la libertad de la investigación²⁶. El tema se torna más complicado cuando los progresos científicos involucran al hombre, que puede convertirse en sujeto de investigación de un ensayo o experimentación²⁷. O más delicado aún, al embrión.

La vida privada, los exámenes genéticos y el derecho a la información

La vida privada y el derecho a la información están contenidos en el artículo 10 de la Convención, que enuncia el derecho al respeto de la vida privada tratándose de informaciones relativas a la salud. Igualmente, se define el derecho de cada uno a conocer estas informaciones y paralelamente un derecho de «no saber». Puede haber restricciones a estos derechos por razones previstas en las leyes nacionales y por las condiciones previstas en el artículo 26, párrafo primero²⁸.

Visto el lazo entre la genética y la protección de la vida privada, hay divergencias sobre la forma de abordar esta cuestión, si se liga a los exámenes genéticos tratados en el artículo 12. En el mismo se incluyen los exámenes médicos que tienen por objeto detectar la presencia de rasgos hereditarios patológicos o la predisposición a alguna patología en una persona, analizando su patrimonio genético. Los exámenes serían benéficos para detectar enfermedades y realizar tratamientos preventivos. Sin embargo, un gran número de enfermedades aún no tienen tratamiento; en este marco, el derecho de saber y de no saber, así como la condición del consentimiento informado, cobran una importancia particular²⁹.

Por otro lado, la cuestión sobre la utilización de los resultados de exámenes genéticos para los seguros o los empleos fue también evocada durante la elaboración de la Convención. Sobre este tema, no hay

un consenso sobre los límites a establecer. El artículo 12 prohíbe realizar un examen predictivo por otra razón que no sea médica o de investigación médica. Sin embargo, la ley nacional puede permitir la realización de exámenes predictivos de una enfermedad genética fuera del campo de la salud, por alguna razón indicada en el artículo 26 párrafo 1³⁰.

Finalmente, la cuestión de comunicar los resultados de los exámenes genéticos tanto a los pacientes como a sus seres cercanos provocó debates apasionados. Lo anterior, tomando en cuenta tanto el derecho a saber y no saber, como la importancia dada al individuo o a un grupo y su relación con el respeto a la vida privada, que puede entrar en conflicto con los intereses de terceros. El artículo sobre la comunicación de resultados tuvo que ser retirado del texto de la Convención, vista la imposibilidad de un consenso sobre este tema³¹, pues los contextos culturales de los diversos países son diferentes. En unos se privilegia una visión comunitaria y paternalista, mientras que en otros una más de tipo individualista³².

El genoma humano y la terapia génica

Los progresos de la ciencia concernientes al conocimiento del genoma humano y sus aplicaciones pueden aportar grandes beneficios a la humanidad. Sin embargo, un mal uso de tales evoluciones podría poner en peligro al individuo y a la especie humana³³. Uno de los argumentos en contra de la manipulación genética, y, concretamente, la terapia génica, es que puede suscitar la tentación de su uso para cuestiones como la elección del color de los ojos, el cabello, el sexo y el nivel intelectual, entre otros, entrando así en el terreno de la eugenesia tomada en su acepción negativa. Dichas actitudes podrían ser moralmente cuestionables³⁴. Si la terapia génica fuera utilizada para eliminar o reducir la carga genética de enfermedades hereditarias, aparentemente no habría nuevos aspectos éticos a debatir. Sin embargo, actualmente existe una amplia discusión respecto a la eugenesia terapéutica³⁵.

La opinión general sobre la prohibición de discriminación por el patrimonio genético de alguna persona mencionada en el artículo 11 de la Convención³⁶ no causó conflicto. Sin embargo, el artículo 13 de la Convención acepta una intervención que busque modificar el genoma humano para propósitos preventivos, de diagnóstico o terapéuticos. Por su parte, el acuerdo sobre la terapia génica germinal no fue unánime³⁷. Algunos consideraron ese tipo de intervención contraria

a la ética, en tanto que otros opinaban que, moralmente, la erradicación de patologías graves debía ser deseada si pudiera ser científicamente posible³⁸. El principal argumento en la negociación de la Convención para la prohibición de la terapia germinal fue la consideración del riesgo, pues los científicos no conocían entonces sus efectos de manera exacta³⁹. La discusión sobre la terapia génica encuentra una situación confusa, dados los problemas científicos, técnicos, políticos y éticos que presenta. Estos problemas son un desafío para las comunidades científicas, los grupos de biotecnologías y la industria farmacéutica, entre otros⁴⁰.

La cuestión del embrión

En una primera versión, el artículo sobre la experimentación con embriones estipulaba que la investigación *in vitro* sólo podía ser autorizada en embriones de menos de 14 días⁴¹. La falta de consenso obligó a negociar este artículo de manera constante. Se trata de un problema de diferencia entre las legislaciones y las filosofías predominantes concernientes al inicio de la vida⁴².

Uno de los problemas fundamentales fue decidir si la Convención debía otorgar derechos al embrión. Según la lógica conservadora de algunos miembros, la negación de derechos humanos al embrión conllevaría la aceptación de procedimientos de fertilización *in vitro* que podrían implicar la destrucción de embriones y la experimentación con éstos y con fetos. Se presentaron entonces dos posturas: los países que no consideraban al embrión como una persona con derechos y aquellos que le reconocían derechos parciales al menos hasta el nacimiento⁴³.

En efecto, se tornaba extremadamente difícil concretar un acuerdo internacional que tuviera el apoyo del conjunto de participantes. Unos apoyaban la prohibición de la investigación con embriones y la clonación terapéutica y otros abogaban por su autorización⁴⁴. Estas cuestiones presentan posiciones irreconciliables⁴⁵.

Finalmente, se decidió introducir el artículo referente al embrión, reforzando las condiciones bajo las cuales se puede efectuar la investigación con embriones *in vitro*. La discusión entre los parlamentarios y los estados miembros llevó a la conclusión de que la creación de embriones humanos con fines de investigación debía ser prohibida. Es esta disposición del artículo 18 párrafo 2⁴⁶ la que causa dudas entre los gobiernos⁴⁷ y que impide la firma y/o ratificación

de la Convención hasta que se tengan más certezas sobre el tema⁴⁸.

En una sociedad plural y democrática que se rige por un estado de derecho, las condiciones para llegar a un consenso sobre el estatus del embrión son más necesarias en el plano jurídico que en el moral. Los aspectos intrínsecos del derecho como medio de control social facilitan este consenso. Un consenso sobre el estatus moral del embrión no es una condición necesaria para un consenso razonado sobre el estatus jurídico del mismo, aunque la incertidumbre filosófica sobre el estatus del embrión da lugar a una reglamentación relativamente flexible de las prácticas relativas a éste⁴⁹. Sin embargo, la evolución de las negociaciones de la Convención mostró el desfase entre el cuadro normativo buscado sobre la base de criterios objetivos y el sistema de preferencias evolutivas de las diferentes partes. Para evitar estas dificultades, se decidió dejar un trato más específico sobre el embrión para un protocolo posterior. No se ha elaborado ningún protocolo específico sobre el embrión⁵⁰.

La restricción al ejercicio de derechos y las reservas

Las excepciones posibles a los derechos contenidos en las disposiciones de la Convención no reunieron un consenso al principio de las negociaciones. Se necesitó un gran número de debates para llegar al artículo 26 sobre las restricciones posibles al ejercicio de los derechos, así como para el artículo 36 sobre las reservas a las disposiciones de la Convención.

Para facilitar la tarea, los negociadores decidieron tomar algunas restricciones ya consagradas por un precedente, como las del artículo 8 de la Convención Europea sobre los Derechos Humanos (CEDH)⁵¹. Durante este debate fue difícil decidir sobre qué bases legales se podrían aplicar excepciones y qué disposiciones se beneficiarían de estas restricciones. Finalmente, se decidió limitar las restricciones al ejercicio de los derechos de algunos artículos⁵².

En lo referente a las reservas, algunos participantes se mostraron reticentes a aceptar que éstas pudieran emitirse. Se decidió seguir el modelo del artículo 64 de la CEDH, que permite reservas sobre una disposición particular de la Convención en la medida en que una ley nacional en vigor no sea conforme con ésta. Es decir, los estados no pueden emitir reservas sobre cualquier artículo. Esta restricción es una de las causas de la falta de adhesión a la Convención, pues los estados consideran pertinente dotarse

primero de una legislación nacional que trate sobre los temas de la Convención, estableciendo claramente las orientaciones concernientes al avance de la ciencia, para después comprometerse en el ámbito internacional con todo conocimiento de causa. Sin embargo, el desarrollo de la biomedicina ha demostrado ir más deprisa que la elaboración de leyes, pudiendo dejar a éstas obsoletas.

Intereses en juego

El análisis del contenido de la negociación ha permitido hasta ahora descubrir su objeto y establecer las características de los principales puntos de debate, lo que lleva al estudio de los «intereses en juego»⁵³ globales de la negociación. Dichos intereses se pueden trasponer a otras negociaciones de bioética que posiblemente se desarrollarán en un futuro⁵⁴. Los acuerdos internacionales a los que se llegue estarán directamente ligados a las preocupaciones reales y a los problemas que involucren a la sociedad internacional. Los intereses que se defiendan en una negociación serán un fiel reflejo de esto.

La noción de interés en juego es un indicador de la importancia que cada parte atribuye a la negociación, determinando así el nivel de voluntad y motivación de los actores⁵⁵. En una negociación, hay varios tipos de intereses en juego. En la mayoría de los casos, los intereses provienen de valores o necesidades humanas muy enraizados pero que pueden cambiar con el tiempo⁵⁶. En negociaciones sobre bioética, no se trata de la importancia material del objeto de la negociación sino del ámbito de los «principios» y de sistemas de valores que los hacen vivir, ligados a la cultura, a la ética, a las convenciones, al vocabulario, etcétera. Cuando se trata de decisiones de valores sociales o políticos, los intereses en juego se vuelven más difíciles de reconciliar⁵⁷.

Los intereses en juego que se presentaron durante la negociación de la Convención son aplicables a las negociaciones de valores. De ahí su dificultad⁵⁸. Algunos de esos intereses identificados siguen presentándose a día de hoy. Se enumeran de manera no limitativa a continuación.

«Intereses en juego» políticos

La política de un país se traduce en un conjunto de reglas que regirán las acciones de su gobierno y de la vida social en general. De esta forma, se crea un sistema jurídico para atribuir derechos y obligaciones

respondiendo a una necesidad de orden común. La elaboración de un sistema jurídico está así ligado a la política, que le da un fundamento social.

Dado que la bioética toca valores sociales profundos, el debate se desliza rápidamente al terreno de la política: las políticas públicas se inscriben en matrices normativas que son sistemas de interpretación de lo real. Se vuelve difícil separar los modos de acción de los actores públicos de las normas sociales, de los sistemas de valores, de las creencias y de las representaciones en vigor de una sociedad en un momento dado. La bioética es una forma de integración de este referencial social en el campo político⁵⁹. De esta forma, el contexto político determina las opiniones sobre los temas de bioética. En ocasiones los políticos, los gobiernos y sus ideologías se apropian de estos temas. Lo anterior no significa que no respondan al menos a una parte de la ideología de la población⁶⁰. Diversas opiniones refuerzan este argumento⁶¹: «es una tarea fundamentalmente política decidir, tomando en cuenta la evolución de la sociedad, medidas a tomar para conciliar normas morales generalmente admitidas, investigación científica y explotación comercial»⁶².

Como es costumbre en este tipo de negociaciones, los consensos nacionales e internacionales están estrechamente ligados. Es en efecto el consenso nacional el que se traduce en posición estatal en la negociación internacional, y es el consenso internacional el que produce un texto que se traducirá en política nacional.

«Intereses en juego» morales y sociales

Para un gran número de expertos participantes de las negociaciones de la Convención y que se ocupan de cuestiones de bioética, los principales intereses en juego serían la moral y los valores. Algunos incluyen la religión⁶³. El horizonte normativo⁶⁴ de una persona está constituido por valores, religión, convencionalismos sociales, derecho y por exigencias normativas morales individuales y públicas, así como por una jerarquía en ambos niveles. Así, este horizonte presenta una dimensión cultural, en tanto que variable compleja, sometida a tensiones internas, variables plurales, facetas múltiples y rupturas⁶⁵. A la bioética le importa encontrar un espacio social común que permita una moral con significaciones prácticas y con fuerza, lo que daría a la moralidad la significación que tiene en la vida de las personas: la cohesión social es una condición necesaria para la existencia y la estabilidad

de los estados. Por tanto, toda fisura en el edificio de la moral perjudicaría la integridad del orden y del sistema. Importa, por tanto, que el derecho se convierta en el mínimo moral a ser respetado.

Así, cada estado y cada sistema es impregnado en la conciencia colectiva de una cultura, de una moral que determina el «bien» y el «mal». Esto resulta de un consenso social en el que la cultura y la religión tendrán incidencias sociales, la cultura estando al centro del funcionamiento del sistema social. Por su parte, la religión está dotada de valores que pueden tener una eficacia propia en el sistema de intereses que se ha construido y encontrar su origen en los valores mismos. Lo anterior les permitirá transformarse en otros valores, que a su vez estarán en el origen de nuevos sistemas de interés⁶⁶.

El objetivo consistiría entonces en acercarse a una ética que deberá estar fundada en la búsqueda de principios universales. Dichos principios frenarían eventuales desviaciones científicas e intereses económicos incontrolados, siendo las consideraciones morales el límite a la explotación de ciertas técnicas en el campo de la biología⁶⁷. Sin embargo, ciertos procedimientos asociados a una cuestión ética pueden estar limitados en el tiempo, al igual que el derecho o las normas que los regulen. Con el perfeccionamiento de la tecnología, estos aspectos éticos pueden variar –como lo tendrá que hacer el mismo derecho–. Es así que uno de los retos de la bioética es el de conjugar ética, moral y ciencia para la protección de los derechos humanos en referencia a los avances biomédicos.

«Intereses en juego» científicos

Otro de los intereses en juego subyacentes en la elaboración de la Convención tiene que ver con el desarrollo de la ciencia. Éste fue uno de los problemas principales, pues el debate giró en torno a posturas restrictivas y liberales. La cuestión se tornó aún más difícil cuando se trató de un debate sobre prácticas que no estaban perfeccionadas y que no lo estarán en un futuro cercano⁶⁸.

Los científicos han opinado sobre los temas más delicados de la bioética. Uno de los más evocados ha sido el relativo a la investigación con embriones y la creación de éstos para la investigación. Esto implica la clonación terapéutica y sus consecuencias⁶⁹, además de la utilización de los embriones sobrantes de la fecundación *in vitro*. Finalmente, la aceptación social o, en su caso, la no aceptación social de estas

investigaciones proviene de la cuestión filosófica sobre el estatuto del embrión.

Otro tema invocado es el de la investigación científica. Durante las discusiones del texto de la Convención, el estado de la investigación hizo el debate más complicado, pues se hablaba de hipótesis y experimentos cuyos resultados no eran aún precisos⁷⁰. Así, entre incertidumbre científica, cuestiones morales y evolución de la ciencia, los debates y decisiones tomados hace 14 años pueden parecer obsoletos; de ahí el recurso a las moratorias⁷¹.

«Intereses en juego» económicos

Muchos factores influyen en la elaboración del derecho. El caso de la bioética no es diferente. Particularmente, además de otros factores, es el estado del conocimiento científico el que tendrá una fuerte incidencia en su elaboración, junto con los intereses en juego del mercado, que llevan a construir un derecho a escala de la economía mundial y en función de sus intereses⁷².

Ciertamente, los intereses en juego económicos estuvieron presentes durante las negociaciones de la Convención. La economía actúa puesto que la revolución médica es igualmente una revolución industrial⁷³. Primeramente se trata de no restringir la investigación; enseguida, se percibe la importancia de las nuevas terapias celulares, pues las razones de esta evolución no son solamente terapéuticas, sino que corresponden a intereses ligados al conjunto de las terapias celulares, en las cuales intervienen laboratorios, hospitales y grupos farmacéuticos⁷⁴. Así, los legisladores no pueden hacer abstracción de la realidad económica internacional en la que la investigación en las células madre se inscribe, es decir, deben tomar en cuenta este aspecto a la hora de elaborar el derecho.

Algunos negociadores de la Convención advierten que no se le puede atribuir un carácter económico a dichas negociaciones, dado el recinto en el que se llevó a cabo este instrumento⁷⁵. Esto quiere decir que, dentro del Consejo de Europa, prevalecen las ideas respecto a lo concerniente a la ética y a la medicina, quedando dentro de las problemáticas de los derechos humanos. Sin embargo, se pueden dejar en el tintero ciertas cuestiones: ¿Quién determina la utilidad social de las investigaciones genéticas? ¿La administración pública? ¿El mercado? La tendencia va incontestablemente en el sentido del segundo, por razones que involucran a la lógica del neoliberalismo económico que se vive en el mundo actual⁷⁶.

Sin embargo, esta tendencia no se desarrollará sin cuestionamientos morales.

La posición de México

La Ley General de Salud (LGS) norma lo referente a algunos temas que forman parte de la Convención. En primera instancia, sobre el consentimiento, las personas que no son capaces de consentir y la libertad de la ciencia, se observa que la legislación mexicana protege tanto a los sujetos de investigación como al desarrollo de la ciencia. En el artículo 100 de la LGS, se establecen los parámetros para realizar investigación en seres humanos, que están dentro de lo expresado en el artículo 16 sobre la protección a personas que se someten a un experimento de la Convención, como el consentimiento informado.

En lo referente al consentimiento de personas incapaces, la Convención dedica un artículo completo a estas previsiones (art. 17), que garantizan una mayor salvaguarda de los derechos de estas personas. El protocolo adicional a la Convención sobre la investigación biomédica, refuerza aún más las previsiones adoptadas. En el caso de México, la LGS y su reglamento en materia de investigación para la salud establecen seis artículos que en general coinciden con lo estipulado en la Convención y en el protocolo adicional⁷⁷.

En lo referente a la donación de órganos, tejidos y células, la LGS establece las condiciones tanto de donantes vivos como después de muertos⁷⁸. Sobre el tema, el artículo 19 de la Convención establece la extracción de órganos y tejidos de donantes vivos para trasplantes, de una manera muy general y con el consentimiento informado al que hace referencia el artículo 5 del mismo instrumento. Se profundiza sobre el tema en el protocolo adicional sobre trasplantes de órganos y tejidos de origen humano⁷⁹. Respecto a la donación de personas que no tienen capacidad de consentir, la LGS no valida dicho consentimiento; no se podrá disponer de sus componentes ni en vida, ni después de su muerte⁸⁰. Así, la legislación mexicana es congruente con lo planteado en el artículo 20 de la Convención, que no permite disponer de componentes en personas que no pueden consentir en los términos del artículo 5⁸¹. De cualquier manera, la legislación mexicana da una mayor protección que la estipulada en el texto de la Convención⁸².

En lo correspondiente al genoma humano, la terapia génica, los exámenes genéticos y el derecho a la información no se ha establecido un marco jurídico

integral para regular el impacto de la genómica en la sociedad⁸³. Sin embargo, como un buen inicio, la reforma de la LGS, publicada en el Diario Oficial de la Federación (DOF) el 16 de noviembre de 2011, adiciona un título quinto bis y su capítulo único denominado «El genoma humano». En el mismo, se observa coincidencia con la Convención respecto al artículo 10 sobre vida privada y derecho a la información, en el sentido de garantizar el respeto a la información o no sobre los resultados de exámenes genéticos y sus consecuencias (art. 103 bis 4). La Convención permite la restricción a ese derecho en casos excepcionales.

Con respecto al genoma humano, tanto la Convención como la LGS prohíben la discriminación con motivo de sus caracteres genéticos⁸⁴. Sin embargo, la LGS no trata asuntos más específicos sobre exámenes genéticos o sobre la prohibición de seleccionar el sexo de futuros niños concebidos mediante reproducción asistida, como lo hace la Convención. La LGS solamente se limita a dejar sujeto al marco normativo respectivo la investigación científica, desarrollo o aplicaciones del genoma humano, bajo el respeto a los derechos humanos, la libertad y la dignidad del individuo⁸⁵.

En lo referente a la clonación, ni la LGS ni las disposiciones reglamentarias hacen mención a dicho proceso en ninguna de sus facetas⁸⁶. Sin embargo, se han presentado diversas iniciativas para prohibir la investigación, manipulación o intervención que tuviera como fin realizar cualquier tipo y forma de clonación humana⁸⁷. También, se presentaron iniciativas de ley para regular la investigación con células madre⁸⁸. Ninguna de estas iniciativas ha sido aprobada. En la actual LXI legislatura, se presentaron varios proyectos de decreto para reglamentar las técnicas de reproducción asistida (TRA), las células progenitoras y su disposición. Todas las iniciativas están pendientes de dictamen⁸⁹.

Conclusiones: la efectividad del derecho internacional sobre la bioética

A lo largo de este trabajo se describieron brevemente los puntos de debate respecto a la negociación de la Convención sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina de 1997, que dificultaron su elaboración y, hasta la fecha, la firma y/o ratificación por parte de los estados participantes.

Primero, en las negociaciones con fuerte componente de valores, las preferencias de los actores serán variables según el peso atribuido a los intereses percibidos

en la negociación. Sin embargo, la primera dificultad será de tipo moral, cuando se tratará de negociar temas como el del embrión y cuestiones de tipo filosófico sobre el inicio de la vida. El mismo argumento moral se percibe en lo referente a las técnicas que permitirán la modificación del ser humano, el desarrollo de la ciencia, la protección de la investigación científica y de sujetos de investigación, donde se encontrarán posiciones conservadoras y liberales, quedando un margen muy limitado para la conclusión de acuerdos sobre posiciones intermedias, que es sin embargo el lugar donde se podrán concretar con mayor facilidad⁹⁰. Y no se puede dejar de lado un elemento que desempeña un papel determinante en el posicionamiento de este tipo de negociaciones: las capacidades científicas e industriales se presentarán como una dificultad de carácter económico en el proceso de las negociaciones internacionales. Si la lógica material está ausente de los debates en el presente, los intereses en juego económicos serán determinantes en el futuro y se manifestarán de forma más explícita a la hora de los intercambios. Se volverán factores que determinarán las posiciones de los estados al menos en un primer tiempo.

Segundo, sobre temas como la protección de la vida privada, el derecho a la información, los exámenes genéticos y la comunicación de sus resultados, los intereses que desempeñarán un papel importante en la conclusión de las negociaciones parecen ser de tipo económico, con un componente político. De esta forma, la dificultad de la elaboración de un derecho internacional en materia de bioética y de valores está ligada a estos intereses que llegan a confundirse entre sí, haciendo difícil una negociación y un consenso sobre estos temas. Un consenso sobre cuestiones que tienen que ver con valores es difícil de obtener. Debe entonces tratarse de hallar una posición aceptable por medio de una revaloración de preferencias nacionales con una mayor implicación de los poderes públicos garantes del orden y del interés común.

Pero la cuestión que trasciende el marco de la negociación es precisamente político, por lo que implica un contexto cultural, valores y la filosofía del Estado. Esta mayor implicación de los poderes públicos está también motivada por el hecho de que están en juego cuestiones fundamentales: en primer lugar, por la importancia de la biomedicina para la salud, y con ello, las necesidades sociales; en segundo, por la necesidad evidente de no quedarse rezagados en lo concerniente a descubrimientos científicos y sus beneficios,

cuya incidencia social y económica abrirá el camino a la definición del hombre y del futuro de la humanidad.

El Consejo de Europa y el CDBI han buscado tender puentes mediante una normativa de alcance universal y poner fronteras para salvaguardar los derechos humanos y el respeto de las libertades fundamentales a las cuestiones bioéticas que se están desarrollando, pretendiendo adecuar la bioética a un contexto internacional, global y universal⁹¹.

Es indispensable apoyar y reforzar un texto internacional, que sirva como base para los temas bioéticos. Siendo el único instrumento legal en su género, y aunque no muy conocido, su firma y ratificación por parte del gobierno mexicano daría una base sobre la cual partir para una legislación nacional integral, protegiendo los derechos de toda la población. De los pocos artículos de la Convención revisados en el presente texto, se desprende que dicho instrumento estaría acorde con la defensa de la dignidad de las personas y con la libertad de la ciencia que se plantea México como país.

Las disposiciones de la LGS y sus reglamentos no contravienen las disposiciones de la Convención. Tampoco hay contradicciones con los códigos penales mencionados. Así, de adherirse, el país se beneficiaría de un marco para completar su propia legislación. La Convención da las líneas generales y permite a los gobiernos adecuar la protección a partir de sus legislaciones nacionales. Los temas bioéticos son importantes en tanto que tocan al ser humano en lo más fundamental. Por esta razón, derivado de un consenso nacional, se debe reglamentar para establecer una protección general e integral, permitir el desarrollo de la ciencia y, al mismo tiempo, estar acorde con los instrumentos internacionales que protegen a ambos.

Bibliografía

1. Se creó en 1949. Actualmente cuenta con 47 estados miembros. México participa como observador, junto con Canadá, EE.UU., Israel, Japón y el Vaticano.
2. Desde entonces ha emitido recomendaciones que deben ser adoptadas por todos sus miembros. En la elaboración de las mismas participan comités y subcomités de la Asamblea Parlamentaria (órgano parlamentario del Consejo de Europa, conformado por 318 representantes divididos por cada estado miembro dependiendo de su población. Los parlamentos de Canadá, Israel y México tienen estatus de observadores), así como el Comité de Ministros (órgano gobernante del Consejo de Europa), a través de sus comités directores, principalmente los de Salud Pública, de Asuntos Jurídicos y de Derechos Humanos. www.coe.int.
3. En un principio se le encomendó elaborar recomendaciones sobre los problemas concernientes a la manipulación del ADN, de los embriones en la fecundación *in vitro* y los problemas relativos a los diagnósticos genéticos. Posteriormente, se extendió su mandato para estudiar, desde un punto de vista ético, legal, social y de bioseguridad, las consecuencias de la utilización de las técnicas mencionadas. Uno de los temas principales fue el de la procreación artificial, que finalizó en 1987 en un proyecto de recomendación, conteniendo algunos puntos que,

- desde una perspectiva religiosa o filosófica, no eran aceptables para algunas delegaciones, particularmente por la falta de reconocimiento de derechos humanos al embrión o feto, traducida en la permisividad de experimentos con y la destrucción de embriones humanos. El proyecto no fue aprobado por falta de unanimidad y fue publicado 2 años después como un simple documento de información intitulado «La procreación artificial humana». Página electrónica del Consejo de Europa: www.coe.int.
4. Como lo muestra la declaración del ministro de Justicia del Reino Unido: pertenece a cada Estado definir las reglas del juego en el campo de la bioética. Direction Générale des Affaires Juridiques. Note d'information, «CAHBI, 12e réunion, Strasbourg, 10-12 décembre 1990. Rapport de réunion». CAHBI (90) 3 (14 enero 1991), Punto 3 del orden del día. Estrasburgo, COE. Quintana-Trías O. Los puntos conflictivos en el Convenio de Oviedo. Documento otorgado en mano propia. Dooley M. 1992 Bioethics Report. Documento otorgado en mano propia.
 5. En 1985, el Comité de Ministros decidió reemplazar al CAHGE por el CAHBI, con el mandato de elaborar directrices sobre áreas específicas de la investigación y la tecnología biomédica. Dooley M. *Op. cit.* Por su parte, el CDBI estaba compuesto de alrededor de 60 miembros, designados por los estados miembros, a los que se les sumaron representantes de la Asamblea Parlamentaria, así como observadores de estados no miembros y de organizaciones internacionales.
 6. Directorate of Legal Affairs. Explanatory report to the convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: convention on human rights and biomedicine. DIR/JUR. (97) 5, Council of Europe. Strasbourg, May 1997, p. 3-4.
 7. Las negociaciones de la Convención se llevaron a cabo en dos grandes etapas: de marzo de 1992 hasta la primera discusión del texto durante la sesión del 2 de febrero de 1995 en la Asamblea Parlamentaria, y de esa fecha hasta su adopción por el Comité de Ministros en 1996.
 8. Una negociación internacional es generalmente iniciada con el acuerdo de la voluntad soberana de las partes. Así, está en el origen de una prolongación institucional de los órganos del Estado, que delegan a sus representantes la misión de defender intereses bien definidos, intereses que derivan de demandas sociales que los gobiernos deben procurar y proteger. Una vez iniciada, la negociación adquiere su propio dinamismo y crea un sistema autónomo abierto al flujo de información externa, de interacciones entre grupos, de lazos entre los representantes, los medios de comunicación, los observadores, etcétera. Se verá entonces una evolución y transformación de los intereses o de la percepción de éstos. Kremenjuk V. The emerging System of International Negotiations. In: Kremenjuk V, ed. International negotiation. analysis, approaches, issues. San Francisco, CA: Jossey-Bass Publishers; 1991. p. 37. Para todo lo referente a teoría de negociación y negociación multilateral, se puede consultar a autores como H. Raiffa, F. Iklé, J. Sawyer, H. Guetzkow, H. Kelman, W. Zartman, J. Salacuse, A. Plantey, G. Faure, J. Rubin, M. Berman, entre otros.
 9. En las negociaciones participaron los 38 países miembros, aunque no todos con la misma intensidad. Destacan Alemania, Andorra, Bélgica, España, Finlandia, Francia, Irlanda, Italia, Liechtenstein, Lituania, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Polonia, Reino Unido, Suecia, Suiza y Turquía. Rusia igualmente tuvo participación, pese a que se adhirió a la organización apenas en 1996. De los observadores, se destaca sobre todo la participación de la Santa Sede y de EE.UU. Este último ingresó a la organización en 1995, sin embargo fue un participante activo en el proceso. México no participó en el proceso, pues adquirió un estatus de observador hasta 1999. Ningún otro país latinoamericano es observador, ni participó en los trabajos de la organización. Pese a que la Convención está abierta a firma y ratificación para todos los estados, ningún otro país fuera del Consejo de Europa se ha adherido. Cabe señalar que este trabajo de investigación contiene información derivada de entrevistas personales y cuestionarios respondidos por los representantes de los estados que participaron durante los trabajos de elaboración de la Convención. Las entrevistas tuvieron lugar durante el año 2002. Algunos no tuvieron inconveniente en que sus nombres aparecieran dentro de la investigación. Sin embargo otros pidieron confidencialidad. A fin de uniformizar y respetar dicha confidencialidad, se utilizará el genérico de «entrevista con los negociadores» para hacer referencia a la procedencia de la información. Negociadores entrevistados de: Bélgica, España, Francia, Italia, Reino Unido y Santa Sede. Cuestionarios respondidos de participantes en la negociación de: Alemania, Bélgica, España, Francia, Italia, Liechtenstein, Lituania, Luxemburgo, Malta, Polonia, Reino Unido, Santa Sede y Suiza. De Alba Ulloa J. Une contribution à la théorie générale des négociations sur les valeurs: le cas de la Convention d'Oviedo (Convention sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine). Thèse pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Paris Sud-XI. Discipline: Sciences politiques. Sceaux, France, 17 septembre 2003.
 10. Dubois L. La Convention sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine. En: Revue de Droit Sanitaire et Social, Dalloz. 1998;2:212.
 11. Byk C. La Convention Européenne de Bioéthique. Revue Internationale de Droit Comparé. 1993;45(1):52.
 12. Rogers A, Durand de Bousingen D. Une bioéthique pour l'Europe. Estrasburgo: Les éditions du Conseil de l'Europe; 1995. El CDBI creó cuatro grupos especializados, cada uno encargado de actividades específicas, aunque las decisiones se tomaban durante las sesiones plenarios. Un grupo de trabajo tenía a su cargo la elaboración de la Convención y los demás trataban los temas de los protocolos adicionales a la misma.
 13. Actualmente el CDBI está trabajando sobre la predictibilidad y los exámenes genéticos en el campo de los seguros, en vistas a elaborar un nuevo instrumento legal www.coe.int. Cabe mencionar que los protocolos son instrumentos complementarios que están dentro del marco de la Convención. Su finalidad es abordar y regular a profundidad temas específicos mencionados en el documento principal. Un estado no puede ratificar un protocolo si, anteriormente o de manera simultánea, no ha ratificado la Convención (art. 31).
 14. Francia solamente ratificó la Convención a finales de 2011.
 15. Existen declaraciones universales de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO): sobre el genoma humano y los derechos humanos (1997); sobre los datos genéticos humanos (2003); sobre bioética y derechos humanos (2005), y de la Organización de las Naciones Unidas (ONU): Declaración de las Naciones Unidas sobre la clonación humana (2005).
 16. Guillaume-Hofnung M. Les droits de l'homme, indispensable boussole de l'éthique (extrait). En: Guillaume-Hofnung M. (réalisateur). Droits des malades. Vers une démocratie sanitaire? Collection Problèmes politiques et sociaux, n° 885. Paris: La Documentation Française; 2003. p. 13.
 17. Guillaume-Hofnung M. Chose ou personne? Sciences et Avenir, hors-série L'éthique du vivant: L'embryon est-il humain? 2002;130:83.
 18. Entrevista con los negociadores.
 19. Varios países han integrado la dignidad de la persona humana en sus constituciones: Alemania, Austria, Italia, España, Grecia, Portugal y Suiza. Este último ha desarrollado una protección más dinámica, pues extiende el concepto al patrimonio germinal y genético humano. Alemania le reconoce un valor supraconstitucional. Exceptuando a este país y a Italia, los textos constitucionales se remontan a una treintena de años, lo que confirma la emergencia de una nueva categoría jurídica en el seno de los derechos fundamentales ligada al progreso científico. Fraisseix P. La protection de la dignité de la personne et de l'espèce humaine dans le domaine de la biomédecine: l'exemple de la Convention d'Oviedo. Revue Internationale de Droit Comparé. 2000;2:384. Bertrand M. La recherche sur l'embryon au regard des droits fondamentaux constitutionnels. P. 2-5. http://www.cfjd.org/www/articles/embryon_et_droits_fondamentaux_professeur_mathieu.doc.
 20. Avis sur le projet de Convention pour la Protection des Droits de l'homme et de la Dignité de l'Être Humain à l'égard des applications de la Biologie et de la Médecine: Convention sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine. M. Schwimmer (rapporteur). Doc. 7654, Assemblée Parlementaire, Conseil de l'Europe, 24 septembre 1996, p. 2.
 21. Entrevista con los negociadores.
 22. Artículo 17.2. De modo excepcional y en las condiciones de protección previstas por la ley, podrá autorizarse un experimento cuyos resultados previstos no supongan un beneficio directo para la salud de la persona si se cumplen las condiciones enumeradas en los párrafos I, III, IV y V del apartado anterior, así como las condiciones suplementarias siguientes: a) el experimento tenga por objeto, mediante una mejoría significativa del conocimiento científico del estado de la persona, de su enfermedad o de su trastorno, contribuir a lograr en un determinado plazo resultados que permitan obtener un beneficio para la persona afectada o para otras personas de la misma categoría de edad o que padezcan la misma enfermedad o el mismo trastorno, o que presenten las mismas características, y b) el experimento sólo represente para la persona un riesgo o un inconveniente mínimo. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (CETS 164). Consejo de Europa, Oviedo, España, 1997. Si dicho artículo es aplicado de manera estricta, significa que habría muy pocas investigaciones científicas con menores, incapaces físicos y pacientes inconscientes; una interpretación más amplia permitiría efectuar investigaciones netamente científicas con personas incapaces. En este tema, cabe resaltar la importancia del Protocolo Adicional sobre Investigación Biomédica. Dicho protocolo cuenta con 40 artículos, mientras que la Convención cuenta con 38 que incluyen todos los temas. Esta comparación permite constatar el interés de los estados por afinar los detalles con respecto a la investigación en personas que no son capaces de consentir, a fin de fijar límites y salvaguardas a la misma, sin coartar el desarrollo de la ciencia. Lo único que no abarca el protocolo es la investigación en embriones *in vitro*. El protocolo entró en vigor en 2007, aunque solamente lo han ratificado seis países miembros del Consejo de Europa: Bosnia-Herzegovina, Bulgaria, Georgia, Hungría, Eslovaquia y Eslovenia.

23. Avis sur le projet de Convention... *Op. cit.*
24. Entrevista con los negociadores.
25. En dicho protocolo se da la misma protección brindada a las personas que no son capaces de consentir, más otras disposiciones adicionales.
26. Alonso C. Investigación experimental en el contexto de la Convención Europea para la Protección de los Derechos Humanos. En: Palacios M, ed. Ponencias. I Congreso Mundial de Bioética; junio 2000; Gijón, España. España: SIBI; 2001. p. 100.
27. Michaud J. La Convention d'Oviedo. *Droit & Economie, Association Nationale des Docteurs en Droit (ANDD)*. 2000;87:52.
28. Artículo 26. Restricciones al ejercicio de los derechos. 1. El ejercicio de los derechos y las disposiciones de protección contenidos en el presente Convenio no podrán ser objeto de otras restricciones que las que, previstas por la ley, constituyan medidas necesarias, en una sociedad democrática, para la seguridad pública, la prevención de las infracciones penales, la protección de la salud pública o la protección de los derechos y libertades de las demás personas. *Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being... Op. cit.*
29. Rapport explicatif à la Convention sur les Droits de l'Homme et la Bio-médecine. *Direction des Affaires Juridiques, Conseil de l'Europe. DIR/JUR*. 1997;97(5):17.
30. Sin embargo, aunque se excluya la realización de exámenes genéticos en el contexto de exámenes médicos de precontratación, en el informe explicativo de la Convención se abre una ventana: establece que cuando las condiciones de trabajo puedan tener consecuencias perjudiciales para la salud de la persona en razón de su predisposición genética, podrían proponerse exámenes médicos predictivos. *Ibid.* En lo referente a los seguros, el mismo informe establece que un asegurador no estará en derecho de pedir la realización de un examen médico predictivo como condición preliminar a la conclusión o modificación de un contrato de seguro. Al respecto, el Gobierno británico anunció en 2001 que iba a permitir a las aseguradoras de salud y de vida utilizar los exámenes genéticos para calcular el precio de los seguros. Olave J. Bioética y medios de comunicación. En: Palacios M, ed. Ponencias I Congreso Mundial de Bioética; 2000; Gijón, España. España: SIBI; 2001. p. 88. Sin embargo, 4 años después y con el acuerdo de las compañías de seguros en el Reino Unido, el Departamento de Salud anunció una moratoria en el uso de información de pruebas genéticas. The postponement, announced by the Department of Health, will last until after 2011. El aplazamiento se extendería hasta después de 2011.
31. Quintana-Trias O. Los puntos conflictivos en el Convenio de Oviedo... *Op. cit.*
32. El interés sobre estos temas llevó al Consejo de Europa a redactar el protocolo adicional concerniente a los tests genéticos con fines terapéuticos. Dentro del mismo, se incluyó un artículo con respecto a la vida privada y al derecho a la información, en el que se establece que el deseo «a no saber» debe ser respetado, aunque pueden existir casos excepcionales en los que el derecho a la información y a la no información pueden sufrir restricciones cuando sea necesario, tomando en cuenta el interés de la persona. Sólo cinco países han firmado el Protocolo y el único país que lo ha ratificado es Eslovenia, en 2009. Por tanto, no ha entrado en vigor.
33. *Direction des affaires juridiques. Rapport explicatif à la Convention... DIR/JUR*. 1997;97(5):22. *Op. cit.*
34. El neurobiólogo J. Tsien y un grupo de científicos de la Universidad de Princeton crearon hace más de una década, por medio de manipulación genética, un nuevo tipo de animal más inteligente. Se trata de un ratón con más capacidad de memoria. *Diario Médico*, 2 septiembre 1999. Cabe mencionar que, en 2010, *Fertility Institutes*, una clínica con filiales en California, Nueva York, EE.UU. y en México, dirigida por J. Steinberg, anunciaba en su sitio de internet el servicio de «diseño de bebés», en el que los futuros padres podían elegir el sexo del bebé, el color de ojos, de cabello, su complejión y un diagnóstico de enfermedades mortales y tendencias de cáncer (*Wall Street Journal*, 12/02/2009. <http://online.wsj.com/article/SB123439771603075099.html>). Sin embargo, el mismo J. Steinberg puso en espera dicho servicio. Por otra parte, un trabajo publicado por la revista científica británica *Nature* reveló que unos investigadores estadounidenses lograron proteger ratones contra el virus del SIDA utilizando una estrategia análoga a la terapia génica (*AFP*, 30 noviembre 2011). Más recientemente, según el *New England Journal of Medicine* (NEJM), un extenso grupo de científicos dirigidos por A. Nathwami, del *University College Cancer Institute* de Londres, probaron que la terapia génica puede ser eficaz en los pacientes que sufren la variante B de la hemofilia (*EIMundo.es*, 12 diciembre 2011).
35. El debate actual se observa en la eugenesia moderna, también llamada neo-eugenesia o eugenesia terapéutica, relacionada —entre otros temas— con el diagnóstico genético preimplantacional. Cf. Agar N. *Liberal eugenics*. In *Defence of Human Enhancement*. EE.UU.: Blackwell Publishing; 2004. Leroi AM. The future of neo-eugenics. *EMBO Reports*. 2006;7:1184-7. Galton DL. Eugenics: some lessons from the past. *Reproductive BioMedicine Online*. 2005;10:133-6.
36. Entrevista con los negociadores.
37. Terapia génica: modificación en el genoma de la descendencia. Actualmente, la manipulación genética no es una posibilidad real, por lo que en la época de la redacción de la Convención lo era mucho menos. La evolución a la que se ha llegado es a la posibilidad de una selección de embriones mediante un diagnóstico genético preimplantacional, a la selección del sexo o de gametos. Cf. Robertson JA. *Ethics and the future of preimplantation genetic diagnosis*. *RBM Online*. 2005;10:97-101. De Alba J. ¿Un mundo feliz? México: Excélsior, Global; 2010. De Alba J. *Down, genocidio y FIV*. México: Excélsior, Global; 2010.
38. Hottis Gt. Bioética europea: un acercamiento laico pragmático. En: Palacios M, coord. *Bioética 2000*. España: Nobel; 2000. p. 84.
39. Entrevista con los negociadores.
40. Vale la pena mencionar otro punto fundamental ligado al desarrollo de la genómica: la posible apropiación de la información contenida en los genes, sus secuencias, los productos genéticos y sus aplicaciones. Hoy se perfila la necesidad de lograr una mejor protección en el área de investigaciones biotecnológicas, debido al mayor nivel de inversiones económicas realizadas por empresas privadas. Por ejemplo, un juez del distrito de Nueva York invalidó patentes de genes humanos en respuesta a la demanda interpuesta por varias asociaciones. El juez anuló las patentes sobre los genes *BRCA1* y *BRCA2* relacionados con el cáncer de mama y de ovarios, otorgadas a la empresa de biotecnología Myriad Genetics. El juez R. Sweet estipuló que las mutaciones de los genes no se diferencian de genes encontrados en la naturaleza y, por tanto, no constituirían una innovación. <http://genepatents.info/>. La empresa recurrirá ante la Corte Federal de Apelaciones. Si las patentes son ratificadas, no habrá freno a la posibilidad de inscribir genes humanos en una oficina de patentes. En caso contrario, será el fin de la posibilidad de patentar genes humanos en dicho país y suponemos que será un punto a favor para la humanidad en su conjunto. http://graphics8.nytimes.com/packages/pdf/national/20100329_patent_opinion.pdf.
41. Durante esta etapa de la negociación, se utilizó el término «preembrión» dentro del proyecto de la Convención y se manejaba comúnmente por parte de las delegaciones nacionales. Entrevista con los negociadores. Dooley M. 1992 *Bioethics Report*. Documento otorgado en mano propia. El término ha caído en desuso y no logró consenso entre la comunidad científica. Por dicha razón, no se utiliza en el presente escrito. Cabe mencionar que el término proviene de la tesis de la bióloga inglesa J. McLaren, que afirmó que hasta el día 14 de la concepción no podía hablarse propiamente de embrión, pues solamente a partir de ese día se producía la anidación del embrión en el útero. El concepto fue introducido en el informe Warnock de 14 de julio de 1984, que definió las implicaciones éticas de la fecundación *in vitro* y fue la base de la legislación inglesa al respecto. *Department of Health & Social Security. Report of the Committee of Inquiry into Human Fertilisation and Embryology*. Chairman: Dame Mary Warnock DBE, July, 1984. London. Her Majesty's Stationery Office. <http://www.hfea.gov.uk/2068.html>.
42. Durante toda la primera etapa de la negociación, dos objeciones mayores que se presentaron fueron: primero el artículo sobre la experimentación con embriones (en aquella época, artículo 15 del proyecto de Convención), que reconocía la existencia jurídica de un preembrión, autorizando la investigación en embriones *in vitro* de menos de 14 días. En las diferentes versiones del proyecto de Convención, hubo sugerencias de supresión total del artículo para no afectar a la negociación. Cf. Borrador de la Convención de julio de 1994 presentada a la Asamblea Parlamentaria de la Organización. Entrevista con los negociadores.
43. Dooley M. *Op. cit.* El tema durante la negociación se dividió entre las posturas extremas conservadoras y liberales. Los primeros no estaban de acuerdo en dejar desprotegido al embrión, para evitar que la ciencia tomara más importancia por medio de la investigación. Si bien no darle derechos al embrión no significa automáticamente permitir procedimientos y manipulaciones en éste, durante las negociaciones las posturas se polarizaron dejando poco espacio en un inicio a las posturas intermedias.
44. Deech R. Regulation of therapeutic cloning in the UK. *Reproductive BioMedicine Online*. 2002;5(1):8.
45. El lenguaje utilizado en temas de bioética invoca nociones de sentido común del «bien» y del «mal», incrustadas en las imágenes culturales contemporáneas. Los principios morales evocados repetidamente dan la apariencia de ser atemporales. Sin embargo, el discurso público y las fronteras morales que lo acompañan no lo son. La construcción de temas de bioética se mueve a través de tiempo, al compás de los actores sociales que quieren dar forma al discurso moral, ejerciendo grados de influencia variables en el lenguaje y la imagen públicos. Su éxito o fracaso toma forma en un contexto más vasto, en el flujo de movimientos sociales, institucionales y culturales más amplios, que afectan a la legitimidad y el carácter de la imagen cultural utilizada de forma retórica, así como el acceso de estos competidores a influir en el discurso público. Esto es válido para los temas de bioética en general, pero sobre todo es palpable en la discusión sobre el estatus del embrión. Halpern S. *Constructing Moral Boundaries*. *Public Discourse on Human Experimentation in Twentieth-Century America*. In: Hoffmaster B,

- ed. Bioethics in Social Context. Philadelphia (PA): Temple University Press; 2001. p. 86.
46. Artículo 18. Experimentación con embriones *in vitro*. 1. Cuando la experimentación con embriones *in vitro* esté admitida por la ley, ésta deberá garantizar una protección adecuada del embrión. 2. Se prohíbe la constitución de embriones humanos con fines de experimentación.
 47. Para algunos, en el espíritu de las disposiciones del artículo 18 respecto a la investigación con embriones, los gametos y los embriones humanos no son considerados como elementos de la vida humana, sino únicamente como material de experimentación. La concepción cristiana del hombre, que comparten igualmente muchos no practicantes, fija límites a las posibilidades técnicas que no deben ser sobrepasadas. El derecho más fundamental que debe ser protegido por la Convención es el derecho a la vida y a la integridad física. Es necesario, entonces, oponerse a la investigación con embriones humanos porque esto es incompatible con la dignidad humana. Avis sur le projet de Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain... *Op. cit.* Dicha opinión no era compartida ni dentro del CDBI ni en la Asamblea Parlamentaria. Entrevista con los negociadores.
 48. Algunos países no están seguros de esta prohibición, lo que conlleva un argumento de tipo económico y científico. Con este tema se presenta otro dilema: la clonación de células madre embrionarias. Hasta el momento, ningún científico la ha logrado y aún se debate si ésta es la técnica más apropiada para la investigación.
 49. Lang W. Conditions d'un consensus sur l'embryon dans les sociétés pluralistes. Actes III Conférence Internationale du Conseil de l'Europe: Medically Assisted Procreation and the Protection of the Human Embryo and Fetuses, 15-18 diciembre 1996.
 50. Sin embargo, en 1998 se elaboró el Protocolo Adicional a la Convención con respecto a la Prohibición de la Clonación de Seres Humanos. En su artículo primero, establece que cualquier intervención que tenga por objeto la creación de un ser humano genéticamente idéntico a otro está prohibida. Faltaría ponerse de acuerdo sobre la consideración del embrión como ser humano. El protocolo no menciona nada al respecto. Hasta el 14 de diciembre de 2011, eran 21 de 47 países los que lo habían firmado y ratificado. Los aspectos éticos no son negociables. Se vuelve absurdo tratar de llegar a un acuerdo, como en el caso del embrión. Según una declaración de un delegado nacional durante la elaboración de la Convención: «El estatus del embrión no puede resolverse por medio de negociaciones». Entrevista con los negociadores. El debate sigue siendo difícil, delicado y sobrepasa los límites partidistas conocidos de mayoría-oposición, derecha-izquierda. En este ámbito, cada país regulará, entonces, tomando en cuenta su propia historia y sus valores culturales, religiosos y éticos.
- Huriet C. Recherche sur l'embryon: comment redéfinir des règles? Débat à la Cité des sciences et de l'industrie de la Villette, Paris, 20 novembre 1999. http://www.cite-sciences.fr/francais/ala_cite/evenemen/bioethiq/programme.htm.
- Knoppers B. Nature and Status of the embryo: legal aspects. Actes III Conférence Internationale du Conseil de l'Europe... *Op. cit.* p. 62. La legislación también responderá a una lógica de mercado y de desarrollo científico. Con objeto de centrar mejor este debate, es interesante mencionar los puntos de vista de algunos participantes en la negociación.
- La Iglesia católica: posición tradicional filosófica y teológica del mundo occidental a propósito del embrión; filósofo y teólogo del siglo II: *Hommo est et qui est futurus* (Tertulio) (Ya es hombre aquel que lo será). Ésta es la posición clásica adoptada por el Vaticano, proclamada por el papa Juan Pablo II en su encíclica de 1995 *Evangelium vitae*, que especifica que la utilización de embriones y de fetos humanos como objeto de experimentación constituye un crimen contra su dignidad de seres humanos.
- Italia: una posición liberal del Estado vendría junto con un debilitamiento de la posición de la Iglesia pero no podría adoptar otra sin un riesgo de ruptura social (Byk C. La bioéthique en Europe: un paysage éclaté? La semaine juridique, JurisClasseur périodique, Doctrine, 65^e année, 1991;40:293-8). Durante las negociaciones de la convención, el experto italiano privilegió siempre las consideraciones morales. Sin embargo, donde hubo un vacío por la falta de legislación se presentó un cambio de actitud elaborando leyes de las más restrictivas en Europa: el senado aprobó reglas que restringen los tratamientos de reproducción asistida y prohíben –entre otros– tanto la congelación de embriones como la experimentación y la clonación de éstos (Associated Press, 12 de diciembre de 2003). Sin embargo, en 2009, la Ley italiana de 19 de febrero de 2004, n. 40, de *procreazione medicalmente assistita* sufrió una reforma por parte del Tribunal Constitucional italiano (Sentencia n.º 151 de 2009). Así, la «nueva» norma italiana permite la producción del número de embriones necesarios en cada caso sin obligación de única y simultánea transferencia. Por lo tanto, la Ley se revela menos rígida de lo que pretendía ser (Penasa S. La frágil rigidez de la ley italiana de reproducción asistida contra la rígida flexibilidad del modelo español: contenido vs procedimiento. Revista de Bioética y Derecho. 2010;18. París: UNESCO).
- Francia: la elaboración de normas comenzó en 1975 pero no fue sino hasta 1994 que se adoptaron las leyes «bioéticas» que fueron reexaminadas en 2001, 2003 y 2010. La Ley relativa a la bioética, publicada el 8 de julio de 2011, continúa con la prohibición de realizar investigaciones en embriones, aunque se permiten excepciones (Loi n° 2011-814, du 7 juillet 2011, relative à la bioéthique. Version consolidée au 9 juillet 2011. Legifrance.gouv.fr). De la misma forma, se mantiene la prohibición de crear embriones para experimentación, como lo define el artículo L.2151-2 del Código de Salud Pública (France: Vers la création d'embryons pour l'industrie de la fécondation? 15 febrero 2011, <http://www.zenit.org/article-26986?l=french>).
- Dinamarca, Noruega y Alemania: la presión de la opinión pública o de la parte más activa de ésta hizo que los poderes públicos actuaran para responder de manera más precisa. En el caso de Dinamarca, se adoptó una moratoria para la investigación de embriones humanos, pero en septiembre de 2003 la Ley 535 estableció la posibilidad de experimentación con embriones «sobrantes» de la FIV (The Scientist, 28/10/03; ESHRE-European Society of Human Reproduction and Embryology, Danish legislation <http://www.eshre.eu/01/default.aspx?pageid=365>). En Noruega y Alemania existe también una prohibición de efectuar investigaciones con embriones (ESHRE-European Society of Human Reproduction and Embryology, German and Norway legislations <http://www.eshre.eu/>).
- España: este país tiene una amplia reglamentación a este respecto, elaborada durante los años de gobierno socialista de la década de 1990. Durante el gobierno del Partido Popular, las actitudes fueron más conservadoras. Sólo los embriones «sobrantes» de tratamientos de FIV podían ser utilizados para experimentación, con el consentimiento de los padres. Aunado a esto, las leyes respecto a la fertilización *in vitro* se reforzaron, pues sólo se permitiría la fertilización de tres embriones a la vez, lo que reduciría el número de embriones congelados (Reuters, 25 julio 2003). Sin embargo, sin asegurar que fuera por el regreso del gobierno del Partido Socialista Obrero Español en 2004, la Ley 14/2006 revierte la reforma de 2003, porque el artículo 15 permite la investigación o experimentación con preembriones sin el límite temporal establecido en 2003 y desapareciendo el requisito de la no viabilidad para los preembriones sobrantes como condición de su empleo con fines científicos (Penasa, 2010).
- Portugal: aunque la Iglesia católica ha representado durante mucho tiempo la principal autoridad moral en este país, los poderes han estado conscientes de que el debate no podía ser únicamente jurídico o religioso o basado en limitaciones sociales o en la fuerza de la costumbre, sino fundado en los deberes naturales de los hombres. Así, la Ley sobre tecnologías de reproducción asistida de 2006 prohíbe la creación de embriones para investigación, pero acepta ésta en embriones ya creados (ESHRE, Portuguese Law on Assisted Reproductive Technologies <http://www.eshre.eu/>).
- Europa central: en estos países, bruscamente abiertos a las nuevas técnicas y a las influencias exteriores, no hace «ni frío ni calor» y su ética debe obedecer a este principio de vida, si bien toda su cultura está fundada en la búsqueda de un equilibrio (Durand de Bousingen D. Voyages aux pays des comités d'éthique. En: Dossier bioéthique: naissance de la vie; Forum; Conseil de l'Europe, Strasbourg, février 1993).
51. Tales como la protección de intereses colectivos, la seguridad pública, la prevención de infracciones penales, la protección de la salud pública y la protección de derechos y libertades de terceros. Direction des affaires juridiques. Rapport explicatif à la Convention... DIR/JUR. (97) 5. *Op. cit.*
 52. El artículo 26 establece que no se aplican restricciones al ejercicio de los derechos de los artículos 11 (No discriminación), 13 (Intervenciones en el genoma humano), 14 (No selección de sexo), 16 (Protección de personas que se prestan a una investigación), 17 (Protección de personas que no son capaces de consentir a una investigación), 19 y 20 (Extracción de órganos y tejidos en donadores vivos con fines de trasplante) y el artículo 21 (Prohibición de beneficios). Direction des affaires juridiques. Rapport explicatif... DIR/JUR. (97) 5. *Op. cit.*
 53. La definición de «intereses en juego» no alcanza unanimidad ni traducción literal. Es un elemento capital de la negociación. Se puede considerar como todo lo que va a tener incidencia y peso sobre el conjunto de «intereses, preocupaciones, necesidades, aspiraciones, dificultades de acción y riesgos» percibidos más o menos explícitamente por los negociadores. Este conjunto se sitúa en niveles diferentes y está ligado en parte a la situación de interdependencia, característica de la negociación. Es evolutivo, a veces intangible, relativo en el tiempo y a las circunstancias. Es gracias a esta posibilidad de plasticidad relativa que se puede obtener la convergencia necesaria a la conclusión de un acuerdo en una situación donde, al principio, se confrontan divergencias. Dupont C. La négociation. Conduite, théorie, applications. 4^e ed. Paris: Dalloz; 1994. p. 33-4.
 54. De Alba J. La modélisation des négociations sur les valeurs: conclusions sur la Convention d'Oviedo. Journal International de Bioéthique (Paris). 2004;15(2-3):89-99.

55. Zartman W, Berman M. The practical negotiator. Capítulos 2 y 3. EE.UU.: Yale University Press. Nueva York; 1982.
56. Lewicki R, Saunders, Minton J. Essentials of negotiation. 2nd ed. EE.UU.: McGraw-Hill; 2001. p. 96-7.
57. Leroux M. Les dimensions cachées de la négociation. Savoir préparer pour pouvoir conclure. Paris: INSEP Editions; 1992. p. 16-8.
58. De Alba J. La modélisation des négociations sur les valeurs... *Op. cit.*
59. De Cheveigne S, Boy D, Galloux JC. Les biotechnologies en débat. Pour une démocratie scientifique. Paris: Balland; 2002. p. 198 y 201.
60. Entrevista con los negociadores.
61. Entrevista con los negociadores.
62. Cita del diputado belga Monfils ante el Consejo de Europa. A. Rogers y D. Durand de Bousingen. *Op. cit.* p. 101.
63. Respuestas de expertos participantes en la negociación representantes de Alemania, Bélgica, España, Francia, Italia, Liechtenstein, Lituania, Luxemburgo, Malta, Polonia, Reino Unido, Santa Sede y Suiza.
64. Un sistema normativo es un sistema que, a partir de la realización de conductas humanas significadas por el sistema, se crea en términos de sí mismo. Cossio Díaz JP. Derecho y análisis económico. Col. Política y Derecho. México: ITAM-FCE; 1997. p. 28-36.
65. Harpes J. Bioéthique, éthique et morale. Journal International de Bioéthique. 2000;11(3-5):46.
66. Kutty O. La négociation des valeurs. Introduction à la sociologie. Paris: De Boeck Université; 1997. p. 97.
67. De Cheveigne S, Boy D, Galloux JC, et al. *Op. cit.* p. 168.
68. Entrevista con los negociadores.
69. En cuanto al riesgo de explotación del cuerpo de la mujer, el tráfico de óvulos, la definición jurídica del embrión y su utilización como materia prima, tocando el problema del aprovisionamiento, en caso de autorización de esta investigación. Expertos entrevistados: M. Cavazzana, M. Peschanski, A. Kahn, J. Testart, J. Mattei, E. Gluckman y D. Sicard. Cellules souches: thérapies du futur. Repères collection. Francia: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm); 2002.
70. Por ejemplo, las células madre embrionarias humanas fueron descubiertas en 1998, 2 años más tarde de la apertura a firma de la convención y con ellas se abrieron grandes posibilidades en la terapia celular.
71. Como lo menciona la declaración de J. Michaud, experto francés: La prohibición de constituer embrions para la investigación puede significar un perjuicio para el progreso científico. Recherche sur l'embryon: comment redéfinir des règles? Débat à la Cité des sciences. *Op. cit.* Por su parte, la revista *Science (New Scientist, 1997)*, el argumento avanzado fue que la clonación humana necesitaba de una moratoria, más que de una prohibición.
72. A este respecto, J. Rifkin enumera algunas características que determinan la estructura operacional de lo que llama el «siglo *biotech*»: la posibilidad de aislar, identificar y recombinar los genes, que serán materia prima para la actividad económica futura, permitiendo a científicos y a la industria de la biotecnología la manipulación y explotación de recursos genéticos con fines económicos; las patentes de genes, líneas celulares, tejidos de la ingeniería genética, de órganos, organismos, procedimientos usados para su transformación; la posibilidad de terapias génicas somáticas, de ingeniería genética de células reproductivas y embrionarias con el objeto de alterar la especie humana, cuyo resultado podría ser el comienzo de una civilización eugénica conducida comercialmente. Rifkin J. The biotech century. How genetic commerce will change the world. Phoenix, Arizona: Putnam; 1999. p. 8-9.
73. Entrevista con los negociadores.
74. Cuando las células madre extraídas son genéticamente transformadas antes de su reinyección, la cuestión es de saber si se trata de células o bien de medicamentos. En este último caso, la reglamentación de los ensayos clínicos sería modificada y se verían estos elementos del cuerpo humano integrados en una lógica de mercado. Cellules souches: thérapies du futur. Repères collection. *Op. cit.* Igualmente, las condiciones de la eventual comunicación de resultados de los exámenes genéticos para las aseguradoras afectarían a intereses económicos temibles. No fue gratuito que el artículo sobre la comunicación de resultados de exámenes genéticos fuera borrado de la Convención. Entrevista con los negociadores.
75. Por ejemplo, en Bruselas, la directiva 98/44 sobre la protección de investigaciones biotecnológicas, los programas del presupuesto de la Unión Europea, etc. O bien a nivel de la ONU, organización en la que se observa la intervención en el debate de una problemática fundada en las relaciones Norte-Sur con respecto a la necesidad de una protección de donadoras potenciales de ovocitos, principalmente de países en vías de desarrollo y con riesgo de ver a países industrializados obtener un monopolio sobre los beneficios de las nuevas terapias celulares derivadas de la transferencia de núcleo, si éstas se perfeccionaran. Albert A. Vers une interdiction mondiale du clonage des êtres humains? McLaren A, coord. Le clonage. Strasbourg: Ed. Conseil de l'Europe; 2002. p. 177.
76. Las teorías del neoliberalismo económico comienzan a aplicarse a finales de la década de 1970. Sin embargo, el proceso se acelera después del desmembramiento de la Unión Soviética y el fin de la Guerra Fría. Se puede tomar como parámetro del comienzo de una economía abierta desde 1990, cuando cae el comunismo como sistema político y comienza la formulación del llamado «Consenso de Washington». Este proceso, cuya primera formulación se atribuye a J. Williamson, estuvo encaminado a orientar a los gobiernos de países en desarrollo y a los organismos internacionales como el Fondo Monetario Internacional (FMI) y el Banco Mundial (BM), intentando formular un único paradigma de economía capitalista. Si bien hay una vasta discusión sobre el consenso, se puede apuntar que entre las grandes líneas se comienza con disciplina presupuestaria, reformas fiscales, liberalización financiera y comercial, privatizaciones, entre otros. Comienza entonces una nueva era neoliberal en países occidentales, capitalistas y en las economías en transición, como las pertenecientes al bloque soviético. Cf. Williamson J. Latin American adjustment: how much has happened. Washington, DC: Institute for International Economics; 1990; Stiglitz JE. Globalization and its discontents. New York: W.W. Norton; 2002; World Bank. Economic growth in the 1990s: learning from a decade of reform. Washington, DC: World Bank; 2005.
77. LGS: establece que el consentimiento para investigación en sujetos incapaces lo podrá dar el representante legal. Esta disposición se refuerza en el reglamento de la LGS en materia de investigación para la salud. Capítulo III.
78. Capítulo II, artículo 323. Se requiere el consentimiento expreso por escrito cuando la donación es en vida.
79. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Transplantation of Organs and Tissues of Human Origin, Council of Europe. Strasbourg, 24.I.2002, EST N° 186.
80. Ley General de Salud, texto vigente, reforma DOF 16-11-2011. En el artículo 326 fracción I, establece que el consentimiento «tácito o expreso otorgado por menores de edad, incapaces o por personas que por cualquier circunstancia se encuentren impedidas para expresarlo libremente, no será válido [...]»; el artículo 332 protege igualmente a los menores y a las personas incapaces.
81. Sin embargo, el mismo artículo permite excepciones, mismas que también se plasman en el protocolo adicional, aunque no se establece si es posible disponer de componentes de personas menores o incapaces fallecidas.
82. Con respecto a trasplantes, el último decreto que reforma y adiciona diversas disposiciones de la LGS ha dotado de mayores competencias a las instancias de salud, reforzándose la protección al individuo. Secretaría de Salud. Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación, 12 de diciembre de 2011, primera sección, p. 33-39. Puesto que dicho instrumento no prohíbe una legislación más protectora de los derechos de las personas, México podría sin problema aceptar las disposiciones sin tener que modificar su legislación.
83. Si bien en el año 2000 se creó en México por decreto presidencial la Comisión Nacional para el Genoma Humano, Diario Oficial de la Federación, 23 de octubre de 2000, y posteriormente el Instituto Nacional de Medicina Genómica.
84. Cf. LGS Título Quinto bis, Capítulo único, artículo 103 bis 2. Convención sobre Derechos Humanos y Biomedicina, Capítulo IV, artículo 11.
85. Cf. LGS Título Quinto bis, Capítulo único. Cabe señalar que el Código Penal para el Distrito Federal sí regula cuestiones relativas al genoma humano: Título Segundo, Capítulo II «Manipulación genética», artículo 154. Se establecen sanciones para quienes manipulen genes humanos alterando su genotipo, cuando sea con finalidades distintas a las de eliminación o disminución de enfermedades y para quienes realicen procedimientos de ingeniería genética con fines ilícitos.
86. Cabe mencionar que la Ley General de Salud es un código que regula la prestación de servicios sanitarios, por lo que lo relacionado con la clonación sería materia de un código penal. Sin embargo, si se han presentado iniciativas en la Cámara de Diputados para adicionar algunos artículos de la LGS para prohibir la clonación de seres humanos. La citada ley contiene algunos artículos donde se encuentran elementos que se ven involucrados en la clonación o en el manejo de las células madres, pero no hacen referencia directa a la clonación (arts. 98, 100 y 314).
87. Iniciativa con proyecto de decreto que adiciona los artículos 100-bis y 100-ter, y reforma el artículo 465 de la Ley General de Salud, para prohibir la clonación de seres humanos, Dip. R. Hernández Martínez (PAN), sesión de la Comisión Permanente del 30 de julio de 2004; Iniciativa que adiciona el Capítulo VI bis a la Ley General de Salud, en relación con la atención de la pareja infértil, Dip. M.C. Díaz Salazar (PRI), 10 de mayo de 2005; Iniciativa que reforma y adiciona diversas disposiciones de la Ley General de Salud, Dip. M.E. Domínguez (PAN), 26 de abril de 2006. También se presentó una iniciativa con proyecto de nueva Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, Dip. J.E. Martínez Álvarez (Convergencia), 7 de febrero de 2006, en la que se propone la prohibición de la clonación reproductiva de seres humanos. www.gaceta.diputados.gob.mx. Ninguna ha sido aprobada. Por otro lado, cabe mencionar que el Código Penal del Distrito Federal, en el citado artículo 154, establece sanciones para quienes creen seres

- humanos por clonación. Otros estados que la han prohibido, ya sea en la codificación civil, en la penal o en ambos ordenamientos, son el Estado de México, Chiapas y Coahuila: Código Penal para el Distrito Federal en el Libro Segundo, Parte Especial, Título Segundo «Procreación asistida, inseminación artificial y manipulación genética, Capítulo II, artículo 154, fracción III. Código Penal para el Estado Libre y Soberano de Chiapas, Libro Segundo, Título Primero «Delitos contra la vida y la integridad corporal», Capítulo VI bis «Procreación asistida, inseminación artificial y manipulación genética», artículo 137 SEPTER, fracción III. Código Civil del Estado de México, Libro Cuarto «Del derecho familiar», Título Cuarto «Del parentesco y los alimentos, Capítulo I «Disposiciones generales», artículo 4.114. Código Penal para el Estado de Coahuila de Zaragoza, Libro Segundo, Parte Especial, Apartado Cuarto «Delitos contra las personas», Título Segundo «Delitos contra la libertad y seguridad personal», Capítulo VI «Violación a la intimidad personal o familiar y a derechos de la personalidad», artículo 383, fracción VII y Código Civil para el Estado de Coahuila de Zaragoza, Libro Primero «Del derecho de las personas», Título Segundo «De las personas físicas», Capítulo VIII «De los derechos de la personalidad», en su artículo 94. Hernández Licona JM. Clonación humana. Diversas apreciaciones y propuestas de regulación. Quorum legislativo (s/f). Igualmente, se puede subrayar el hecho de que México adoptó la resolución 59/280 de la Asamblea General de las Naciones Unidas del 23 de marzo de 2005, mediante la cual se adoptó la Declaración de las Naciones Unidas sobre la Clonación Humana, aunque no es precisa en cuanto a clonación terapéutica o reproductiva. Asamblea General ONU, A/RES/59/280 (23 marzo 2005).
88. Iniciativa de ley con proyecto de decreto por el cual se modifica la Ley General de Salud, creando un Título Quinto bis, denominado «Sobre la investigación con células madre», y los artículos 103 bis 1a 103 bis 3, presentada en la sesión martes 13 de diciembre de 2005. Establece que sería facultad de la Secretaría de Salud el evaluar, apoyar, estimular y controlar la investigación con células madre, dándose preferencia a las células obtenidas de tejidos embrionarios y a las obtenidas de tejidos de adultos. Más recientemente, se presentó una iniciativa para establecer un instituto o laboratorio de investigación de células madre. Presentó: Diputado G.E. Robles Medina (PAN), publicada en la Gaceta el 12 de abril de 2011. http://www.foroconsultivo.org.mx/asuntos/legislativos/seguimiento_legislativo/pdfs/s_leg_282.pdf.
89. En el caso de la TRA, se propone facultar a la Secretaría de Salud para regular y controlar la aplicación de dichas técnicas y establece las condiciones para que se puedan llevar a cabo. Menciona igualmente que los «preembriones que científicamente carezcan de cualquier oportunidad de vida podrán ser utilizados para fines de investigación», entendiéndose por «preembrión» al «estado de desarrollo que se inicia una vez completada la fecundación o fertilización y termina con la implantación». Gaceta Parlamentaria, Cámara de Diputados, número 2984-I, jueves 8 de abril de 2010. <http://gaceta.diputados.gob.mx/Gaceta/61/2010/abr/20100408-I.html#Ini20100408-17>.
- Sin embargo, el proyecto de decreto presentado por los diputados G.E. Robles Medina y M.A. Osuna Millán, del grupo parlamentario del Partido Acción Nacional (PAN) con respecto a los bancos de células, establece que «solamente podrán procesarse, criopreservarse y trasplantarse las unidades de células progenitoras obtenidas de la sangre, incluyendo la sangre placentaria y la médula ósea. Queda prohibido hacer disposición de células progenitoras de origen embrionario». Gaceta Parlamentaria, Cámara de Diputados, número 2999 A-II, jueves 29 de abril de 2010. <http://gaceta.diputados.gob.mx/Gaceta/61/2010/abr/20100429-A-II.html#Ini20100429-36>.
- Otra iniciativa más completa presentada por el diputado MA Osuna Millán (PAN) y publicada en la Gaceta del Congreso el 12 de abril de 2011 propone regulaciones sobre las células progenitoras, sobre todo en lo referente a su uso terapéutico. Se permite la investigación en materia de células madre y se establecen las disposiciones para la obtención de las células progenitoras, que podrá ser «de la sangre, de la sangre placentaria, de cordón umbilical, de la médula ósea y de otros tejidos en los que se demuestre, mediante los avances científicos, que son ricos en estas células, cuya extracción u obtención represente bajos riesgos para la salud del donante. Quedan exceptuados de lo anterior los embriones y fetos humanos». Gaceta Parlamentaria, año XIV, número 3240-VII, martes 12 de abril de 2011 <http://gaceta.diputados.gob.mx/Gaceta/61/2011/abr/20110412-VII.html#Iniciativa24>.
- Una última iniciativa conjunta presentada por varios grupos parlamentarios el 13 de julio de 2011 y publicada en la Gaceta el 20 del mismo, que se refiere también a la reproducción asistida, propone la prohibición de la clonación con fines reproductivos y plantea –aunque de manera poco clara– los destinos que podrán darse a las células germinales y óvulos fertilizados crioconservados. Éstos pueden ser la fertilización homóloga y heteróloga y la investigación. A este respecto señala que, para autorizar la investigación con óvulos fertilizados, éstos deben provenir de una donación y no deben haberse desarrollado *in vitro* más allá de 14 días después de la fecundación. Gaceta Parlamentaria, año XIV, número 3308, miércoles 20 de julio de 2011. <http://gaceta.diputados.gob.mx/Gaceta/61/2011/jul/20110720.html#Iniciativa1>.
90. Para un estudio sobre las posturas conservadoras, liberales e intermedias de la negociación de la Convención de Oviedo, cf. De Alba J. La modélisation des négociations sur les valeurs... *Op. cit.*
91. López de la Vieja MT. Bioética. El final del consenso. Revista de Filosofía Azafea. 2008;10:53-4.

Charcot y su Legado a la Medicina

José Francisco Camacho Aguilera*

Resumen

Jean-Martin Charcot (1825-1893) fue un médico francés cuya vida profesional se divide en dos fases: la primera estuvo dedicada a la neurología y la segunda, al área psiquiátrica. A Charcot se le considera el padre de la neurología moderna. Inició su labor de investigación sobre enfermedades neurológicas en el Hospice de la Salpêtrière, fundó un laboratorio de patología, que incluía microscopía y fotografía, e impartió clases hospitalarias basadas en el modelo de anatomía patológica relacionada con la clínica de los enfermos en el campo de la neurología. Sus investigaciones derivaron en la descripción y estudio de distintas enfermedades neurológicas, como la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, la neuropatía motora y sensitiva hereditaria, la ataxia motora, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Gilles de la Tourette, la epilepsia y la afasia y la agnosia visuales, por mencionar algunas. Algunos signos y enfermedades llevaron su nombre como epónimo, y algunos de ellos todavía son mencionados en la actividad médica actual, pero otros han caído en el olvido.

PALABRAS CLAVE: Jean-Martin Charcot. Epónimos. Historia.

Abstract

Jean-Martin Charcot (1825-1893) was a French physician whose professional life is divided into two phases: the first dedicated to neurology, and the second dedicated to the psychiatry area. Charcot is considered the father of modern neurology. In the Hospice de la Salpêtrière he began his research on neurological diseases, founded a laboratory of pathology (including microscopy and photography), and gave hospital classes based on pathological anatomy related to clinical manifestations based in the field of neurology. His research led to the description and study of different neurological diseases, such as multiple sclerosis, lateral amyotrophic sclerosis, hereditary motor and sensory neuropathy, motor ataxia, Parkinson's disease, Gilles de la Tourette syndrome, epilepsy, visual aphasia and agnosia, to name a few. Some signs and diseases took their name as an eponym, and some are still mentioned in the current medicine, while others are left in oblivion.

KEY WORDS: Jean-Martin Charcot. Eponym. History.

Es cosa común, en el momento de iniciar el estudio de la ciencia quirúrgica, toparse tarde o temprano con una tríada famosa, la tríada de Charcot. También es posible que nos encontremos con el término *pie de Charcot*, cosa que puede observarse en los pacientes con diabetes *mellitus* (DM) mal controlada y de larga evolución. Sin embargo, esto no es lo único que Jean-Martin Charcot legó a la medicina, por lo que a continuación

se presenta una breve biografía de este primer neurólogo francés del siglo XIX, así como algunas aportaciones famosas (y otras muy poco recordadas) que hay tras los epónimos que lo evocan.

Vida personal de Jean-Martin Charcot

Jean-Martin Charcot (Fig. 1) nació el 29 de noviembre de 1825 en París, Francia, en el seno de una familia modesta¹. Junto con sus tres hermanos, acudió a la escuela con el entendimiento de que sólo uno de ellos, el que lograra un mayor grado académico, podría

Correspondencia:

*José Francisco Camacho Aguilera
Alfonso Reyes, 125
Col. El Tintero, C.P. 76134, Querétaro, Qro.
E-mail: scientia_medica@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 24-01-2012

Fecha de aceptación: 06-02-2012



Figura 1. Jean-Martin Charcot, de Images from History of Medicine, U.S. National Library of Medicine, de dominio público.

continuar hasta el adiestramiento profesional; fue Jean-Martin quien lo logró². Inició sus estudios de medicina en 1844, y en 1848 completó su entrenamiento, convirtiéndose en interno del *Hôpital de Paris*, en la *Salpêtrière*³. Durante ese periodo tuvo como mentores y profesores a Pierre Rayer, decano de la Facultad de Medicina y médico del emperador Napoleón III², y a Guillaume Duchenne, quien lentamente lo induciría al terreno de la neurología⁴. En 1853 realizó una tesis para obtener su doctorado titulada *Étude pour servir à l'histoire de l'affection décrite sous le nom de goutte asthénique primitive nodosités des jointures, rhumatisme articulaire chronique (forme primitive)* (Estudio para utilizar, en la historia de la afección descrita con el nombre de gota asténica primitiva, nodularidades en las articulaciones, reumatismo articular crónico [forma primitiva]), en la cual estableció la distinción entre artritis reumatoide crónica y gota³. Poco tiempo después fue nombrado *chef de clinique* (jefe de clínica) e inició, a la vez, su práctica privada. En su gran obra se pueden distinguir dos fases de estudio: una primera dedicada a la neurología (motivo por el cual se considera a Charcot como el padre de la neurología moderna) y una segunda, más breve y al final de su carrera, dedicada a algunos aspectos dentro del área psiquiátrica⁵.

La vida personal de Charcot incluye un matrimonio celebrado en 1862 con una joven viuda, *madame Durris*, con quien tuvo dos hijos, Jeanne, que nació en 1865, y Jean-Batipste, nacido en 1867. Este segundo hijo sería el único en seguir los pasos de su padre en la medicina, además de ser explorador. Jean-Martin Charcot fue amante de la música, el arte, la escultura, la lectura de Shakespeare y de escritos en griego y latín. Fue un médico de personalidad dominante, honesto y transparente, entusiasta maestro e incansable investigador. Estos últimos dos aspectos de su vida son los que dejaron grandes enseñanzas y aportaciones a la medicina⁶.

Vida profesional de Charcot

Charcot fue elegido en 1856 *médecin des Hôpitaux de Paris* (médico de los hospitales de París) y en 1860 fue nombrado *professeur agrégé* (profesor agregado), elaborando una tesis acerca de las neumonías crónicas. En 1862, a los 37 años, fue nombrado superintendente médico del *Hospice de la Salpêtrière*^{3,4}, donde inició su labor de investigación sobre enfermedades neurológicas¹. El *Hospice de la Salpêtrière* no era más que un asilo convertido en hospital con una población de más de 5,000 pacientes de todas las edades, con problemas crónicos de todos los tipos, mayoritariamente enfermedades neurológicas. No es raro que Charcot encontrara allí una mina de oro para ampliar el conocimiento del área neurológica^{2,6}. De esta situación derivan las siguientes palabras de Charcot: «Estamos en posesión de una clase de museo de patología viviente de recursos casi inagotables»⁴.

Entre sus primeras labores en el *Hospice de la Salpêtrière* estuvo la fundación de un laboratorio de patología, que incluía microscopía y fotografía⁶, tras lo cual pronto comenzó a impartir concurrencias hospitalarias basadas en el modelo de anatomía patológica relacionada con la clínica de los enfermos¹. Aunque este método anatomoclínico había sido instaurado por el patólogo italiano Giovanni Morgagni y refinado por el clínico francés René Laennec⁴, Charcot lo adoptó en el campo de la neurología; consistía en el examen de grandes números de pacientes con signos neurológicos similares y la documentación de la evolución de la enfermedad, con fotografías y hallazgos obtenidos con técnicas de electrofisiología, neurooftalmología y neuropsicología. Una segunda fase del método consistía en el análisis *post mortem* de estos pacientes, identificando lesiones anatómicas y correlacionándolas con las manifestaciones clínicas^{4,7}. Esto

le hizo acreedor de otros dos títulos de la historia de la medicina: el de primer profesor de enfermedades del sistema nervioso y el de uno de los principales investigadores del siglo XIX en el campo de la neurología clínica. Sus investigaciones derivaron en la descripción y estudio de distintas enfermedades neurológicas, como la esclerosis múltiple (denominada por Charcot como *esclerosis en placas*), la esclerosis lateral amiotrófica (o enfermedad de Charcot), la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (o neuropatía motora y sensitiva hereditaria), la ataxia motora, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Gilles de la Tourette, la epilepsia, la afasia y la agnosia visuales, etc.^{5,6}. Charcot desarrolló el primer sistema de clasificación mayor de las enfermedades neurológicas, intentando dividirlas anatómicamente (por ejemplo, lesiones corticales vs de tallo cerebral, mielopatías vs lesiones de nervios periféricos), más que fenomenológicamente; este método constituye el pilar de la práctica neurológica actual, aun con un número mayor de enfermedades⁷. Otras enfermedades que también llamaron especialmente su atención fueron la enfermedad de Basedow y su exoftalmos, las úlceras por decúbito en pacientes encamados por lesiones neurológicas, el reflejo vasovagal, etc.⁵.

Hacia 1869 fue nombrado agregado del servicio hospitalario de la Facultad de París y en 1872 obtuvo la cátedra de Anatomía Patológica, y realizó trabajos relacionados con enfermedades hepáticas, pulmonares, renales y en pacientes ancianos, dando un impulso al uso de la termometría¹. Su pasión por la enseñanza y la investigación haría que fundara la revista *Archives de Neurologie* y que fuera editor de otras revistas de la misma área⁸. Dado que las enfermedades de la médula espinal llamaron enormemente la atención de Charcot, en 1873 publicó el *Essai de physiologie pathologique de la moelle épinière* (Ensayo de la fisiología patológica de la médula espinal), donde hace un estudio importante de la esclerosis en placas, y en 1875 publicó, junto con Albert Pitres, *Critique de la doctrine des localisations motrices dans l'écorce des hémisphères cérébraux* (Crítica de la doctrina de las localizaciones motrices en la corteza de los hemisferios cerebrales), donde se sugiere la doctrina de las localizaciones cerebrales y sus consecuencias clínicas¹.

Aunque en 1868 había hecho la descripción de la columna de Charcot (también conocida como articulación de Charcot) relacionada con el tabes dorsal (en la neurosífilis), esta fue relacionada mundialmente como una artropatía relacionada con la ataxia motora durante el *7th International Medical Congress* realizado en Londres

en 1881. Posteriormente, en 1883, Charcot y Charles Féré publicaron un estudio sobre el pie tabético^{5,6}.

En 1878 se inicia la fase de estudios psiquiátricos de Charcot: comenzó con el estudio científico de la histeria (a la cual prefería llamar *neurosis*), describiéndola ampliamente y dando a conocer sus grandes manifestaciones, así como las señales o estigmas de su estado latente. También realizó aportaciones al estudio del hipnotismo¹, del desorden somatomorfo y del desorden obsesivocompulsivo, particularmente en pacientes con síndrome de la Tourette⁵.

En 1882 se creó la cátedra de Clínica de Enfermedades Nerviosas en el *Hospice de la Salpêtrière*, especialmente diseñada para Charcot y desde donde brindó enseñanzas a alumnos cuyos nombres también serían recordados en los anales de la medicina: Pierre Marie, Gilles de la Tourette, Fulgence Raymond, Joseph Babinsky, Édouard Brissaud, Alexis Joffroy, Gilbert Ballet, Georges Maurice Debove, Mathis Duval, Désiré-Magloire Bourneville, Sigmund Freud, Georges Guinon, Achilles Souques y Charles Bouchard (quien se convirtió en el principal antagonista de Charcot)^{3,4,8}. Estas cátedras se vieron enriquecidas por la enseñanza original de Charcot, quien imitaba los signos clínicos de ciertas enfermedades (como la parálisis facial, la enfermedad de Parkinson, etc.) para dejar más clara la enseñanza².

Charcot adoptó al *Salpêtrière* como su segundo hogar durante más de 30 años (de ahí el sobrenombre de *césar del Salpêtrière*), hasta que una vida poco saludable, exenta de cualquier ejercicio físico y con un consumo excesivo de tabaco habría de conducirlo a la muerte⁶. Su fallecimiento ocurrió de forma repentina, el 16 de agosto de 1893, a la edad de 68 años y a causa de un edema pulmonar tras un ataque cardíaco, tan sólo tres años después del inicio de los síntomas de enfermedad miocárdica^{3,8}.

Epónimos relacionados con Charcot

A continuación, se enumeran los epónimos relacionados con Jean-Martin Charcot, una breve explicación de cada uno de ellos y algunos datos agregados:

- Tríada de Charcot. Aunque ampliamente referida en textos de cirugía general, se debe aclarar que, en realidad, hay dos tríadas de Charcot: la I, o tríada cerebral, y la II, o tríada biliar. La tríada de Charcot II consiste en dolor abdominal recurrente en el cuadrante superior derecho, ictericia fluctuante y fiebre intermitente, los cuales son datos asociados con la presencia de colangitis. Esta

tríada fue reportada por Charcot en 1877 en su célebre libro *De la fièvre hépatique symptomatique* (Sobre la fiebre hepática sintomática). Clásicamente se ha usado para establecer el diagnóstico de colangitis, aunque se sabe que sólo un 50-70% de los pacientes con colangitis poseen estos tres síntomas. Cabe comentar que en 1959 Benedict M. Reynolds y Everett L. Dargan acuñaron la no menos conocida péntada de Benedict M. Reynolds, que no es más que la tríada de Charcot (la biliar, por supuesto) a la que se agregan datos de choque y un nivel de conciencia disminuido. Esta péntada hace referencia a una colangitis aún más grave y sólo se observa en el 10% de los pacientes con colangitis⁹.

Por su parte, la tríada de Charcot I hace referencia a la presencia de lenguaje espasmódico, temblor de intensión y nistagmus en la esclerosis múltiple. Sin embargo, esta tríada sólo se encuentra en el 15% de los pacientes con esta enfermedad¹⁰.

- Fiebre de Charcot. También conocida como fiebre hepática, se trata de la fiebre que acompaña a la colangitis (junto con el dolor abdominal y la ictericia, conformaría la tríada de Charcot II) y que se caracteriza por ser intermitente e ir acompañada de escalofríos¹¹.
- Enfermedad de Charcot. Se trata de la esclerosis lateral amiotrófica (también conocida como enfermedad de la neurona motora o enfermedad de Lou Gehring), que consta de un espectro de síndromes neurodegenerativos caracterizados por una degeneración progresiva de las neuronas motoras. Su prevalencia es de 2.7-7.4 casos por 100,000 habitantes en Europa y EE.UU., y clínicamente se manifiesta principalmente por debilidad muscular focal en forma distal o proximal de extremidades superiores e inferiores, insidiosa y con distribución asimétrica, para finalmente presentarse una espasticidad en las extremidades atroficas debilitadas¹².
- Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Las neuropatías hereditarias conforman un amplio grupo de enfermedades con distintas características genéticas que afectan al sistema nervioso periférico. La más común de ellas es la neuropatía motora y sensitiva hereditaria, también conocida como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. En 1886, Jean-Martin Charcot y Pierre Marie, su residente, en Francia, y de forma independiente Howard Henry Tooth, en Inglaterra, realizaron las primeras descripciones de la enfermedad, llamándola *atrofia*

muscular peroneal. La prevalencia de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth oscila entre 10 y 30 casos por 100,000 habitantes y se caracteriza por una degeneración o un desarrollo anormal de los nervios periféricos. En la mayoría de los casos aparece en la infancia y se caracteriza por una marcha torpe por una atrofia muscular de predominio distal en extremidades y deformidad del pie en la forma de pie caído. Actualmente se conocen más de una docena de variantes de esta enfermedad que varían según el mecanismo de herencia (autosómica dominante o recesiva, o ligada al cromosoma X), en sus manifestaciones electrofisiológicas (desmielinizante o axonal), según el gen mutante causal, etc.¹³.

- Síndrome de Souques-Charcot. Se trata de una variante de la enfermedad de Hutchinson-Gilford (progeria) consistente en piel seca y brillante, con atrofia subcutánea, aspecto eunucoide y retraso mental⁵.
- Reumatismo de Charcot. De esta forma se conoció por mucho tiempo a la artritis reumatoide en Europa, debido a que Charcot la describió y distinguió de la gota³.
- Articulación o columna de Charcot. Se trata de una artropatía de la columna descrita en los pacientes con tabes dorsal (neurosifilis) o en la ataxia motora progresiva⁵, poco común y descrita en 1868 por Charcot. Se caracteriza por una deformidad debida a una destrucción ósea y compresión subsecuente de los cuerpos vertebrales con dislocación anterior o posterior. Se limita a 1-2 vertebras y se localiza en la columna dorsal baja y lumbar, lo que ocasiona molestia y dolor por la compresión de la médula espinal y las raíces nerviosas¹⁴.
- Pie de Charcot. El pie de Charcot es otra artropatía progresiva degenerativa asociada con varios tipos de enfermedades neuropáticas, aunque se presenta con mayor frecuencia en la neuropatía producida por DM. Esta artropatía afecta al pie y produce deformidades estructurales con la posibilidad de presentar úlceras y osteomielitis⁵.
- Microaneurismas de Charcot-Bouchard. En 1864 y 1865 el patólogo Charles Bouchard trabajó en el *Hospice de la Salpêtrière* siendo residente de Jean-Martin Charcot y recibiendo sus enseñanzas¹⁵. Ambos médicos describieron estos microaneurismas, aún reconocidos como una de las principales causas de hemorragias intracerebrales primarias⁵.

- Síndrome de Charcot-Wilbrand. Este síndrome es definido como el «cese global de los sueños», es decir, la pérdida de todos o parte de los sueños después de una lesión cerebral¹⁶. En 1883, Charcot describió a un paciente con una pérdida en la capacidad para recordar las imágenes de sus sueños en asociación con un déficit en la revisualización durante el acto de despertar (irriminiscencia visual). En 1887, Hermann Wilbrand presentó un caso de cese global de los sueños en asociación con prosopagnosia (incapacidad para reconocer caras familiares) después de un infarto en la región occipitotemporal. El síndrome de Charcot-Wilbrand o anoneira es la forma más común de cambios del sueño, con una tendencia a la cronicidad particularmente en las lesiones del lado derecho, y se puede encontrar en el 35-75% de las lesiones cerebrales focales (por ejemplo, ictus o lesión cerebral traumática)¹⁷.
- Parálisis de Charcot. Es causada por una sífilis espinal que produce déficits sensitivos, paresia espástica y amiotrofia⁵.
- Síndrome de Charcot-Weiss-Baker. Se llamó así al síncope causado por la compresión del seno carotídeo, ahora conocido como síndrome de hipersensibilidad del seno carotídeo. Se trata de la inducción de bradicardia, hipotensión y pérdida del estado de conciencia (síncope) producida por la aplicación de presión en el cuello a nivel de la bifurcación de la arteria carótida, la rotación súbita del cuello o el uso de un collar ajustado⁵.
- Angina crural de Charcot. Es el cuadro caracterizado por dolor, malestar, debilidad o calambres en las piernas, los cuales son más frecuentes durante el ejercicio y desaparecen con el descanso. Esto es resultado de la obstrucción arterial de la aorta terminal y las arterias ilíacas, causando una reducción en la circulación de los músculos de las piernas⁵.
- Edema de Charcot. Se trata simplemente de un edema doloroso y azuloso descrito en mujeres con parálisis por histeria, actualmente con una importancia meramente histórica⁵.
- Vértigo de Charcot. Este fenómeno fue observado por Charcot durante sus estudios sobre el reflejo vasovagal, y consiste en un ataque de tos que provoca un espasmo laríngeo o cierre de la glotis seguida de vértigo y finalmente síncope (por eso también se conoce como síncope por tos)⁵.
- Migraña oftalmopléjica de Charcot. Se trata de una parálisis del nervio oculomotor en pacientes con migraña clásica⁵.
- Síndrome de Charcot-Joffroy. Descrito inicialmente por Charcot y su pupilo Alexis Joffroy³, hace referencia a una forma rara de mielopatía cervical conocida como paquimeningitis cervical hipertrófica idiopática⁵, caracterizada por un engrosamiento inflamatorio crónico y circunscrito de la dura, la pia y la aracnoides. Es excesivamente rara y afecta principalmente a la región cervical, comprimiendo la médula espinal y las raíces nerviosas y produciendo paraparesias, dolor, parestesias, pérdida sensitiva y amiotrofia de las extremidades superiores¹⁸.
- Enfermedad de Charcot-Erb. Es un síndrome raro que consiste en sífilis espinal con parestesia y debilidad espástica de las piernas asociada a reflejos profundos exacerbados, atrofia muscular, alteraciones sensitivas y paraplejía¹⁹.
- Estigmas de Charcot. Dentro del estudio sobre la histeria, Charcot describió cinco estigmas que se encuentran en el estado latente de la enfermedad: la hemianestesia sensitiva, el fenómeno ovárico (un fenómeno de provocación del ataque histérico al ejercer presión directa sobre un ovario), la existencia de puntos histérogénicos cuya función es similar a la del ovario a la hora de provocar ataques de histeria y cuya localización varía de un histérico a otro, la manifestación de una serie definitiva de etapas en los ataques histéricos y la parálisis parapléjica o hemipléjica²⁰.
- Cristales de Charcot-Leyden o cristales de Charcot-Robin. Los cristales de Charcot-Leyden son estructuras microscópicas formadas por la agregación de material derivado de eosinófilos destruidos (identificado como la enzima lisofosfolipasa) y forman unas estructuras incoloras con apariencia de dos pirámides hexagonales dispuestas base con base. Estos cristales se forman donde hay grandes cantidades de eosinófilos, como en el esputo de pacientes con asma, en la ascaridiasis pulmonar y en la eosinofilia pulmonar. En la disentería amebiana, la infestación por *Trichuris trichuria* o la colitis ulcerativa estos cristales se observan en las muestras de heces. En muestras de tejidos, los cristales de Charcot-Leyden se observan en los granulomas eosinofílicos de hueso y en los granulomas asociados con helmintos invasores de tejidos, particularmente la larva *migrans* visceral. Aunque fueron previamente

percibidos por Friederich Albert von Zenker en 1851, Charcot y Charles-Philippe Robin los describieron en 1853 y Ernst Victor von Leyden confirmó esta descripción en 1872²¹.

- Cristales de Charcot-Neumann. Son cristales de fosfato que se han descrito en muestras de semen⁵.

Palabras finales

De esta forma terminamos el breve viaje histórico por la vida de Charcot, a quien la neurología debe su existencia como disciplina. En nuestra área quirúrgica lo recordamos en el momento de repetir la tríada biliar de Charcot, su más famoso legado para el cirujano. Pero no sólo eso. El uso del método anatomoclínico debe ser un ejercicio constante en todo médico, sea cual sea el área de la medicina al que pertenezca. Como bien dijo Charcot, «un médico sólo es un buen clínico en tanto sea un patólogo»⁶.

Bibliografía

1. Barquin CM. Historia de la medicina, su problemática actual. 5.ª ed. México: Ed. Librería de Medicina; 1980. p. 300-1.
2. Jay V. The legacy of Jean-Martin Charcot. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:10-1.
3. Miller H. Three great neurologist. *Proc R Soc Med.* 1967;60:399-405.
4. Tan SY, Shigaki D. Jean-Martin Charcot (1825-1893): pathologist who shaped modern neurology. *Singapore Med J.* 2007;48:383-4.
5. Teive HAG, Puppi MR, Reis BE. Little-known contributions of J-M Charcot. *Clinics.* 2007;62:211-4.
6. Lennox TA. Jan-Martin Charcot, 1825-1893. An appreciation. *Brit J Vener Dis.* 1967;43:77-80.
7. Goetz CG. Jean-Martin Charcot (1825-1893). *J Neurol.* 2005;252:374-5.
8. Parry JW. «Caesar of the Salpêtrière» J.-M. Charcot's impact on psychological medicine in the 1880s. *Bul Royal Coll Psychiatrists.* 1987;11:150-3.
9. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute colangitis and cholecystitis: Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:15-26.
10. Gjessing HGA. The value of eye symptoms in the diagnosis of general diseases. *Brit Med J.* 1934;1(3821):567-71.
11. Muira F, Takada T, Kawarada Y, et al. Flowcharts for the diagnosis and treatment of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:27-34.
12. Wijesekera LC, Nigel LP. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:3.
13. Banchs I, Casasnovas C, Alberti A, et al. Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *J Biomed Biotech.* 2009;2009:985415.
14. Campbell DJ, Doyle JO. Tabetic Charcot's spine. *Brit Med J.* 1954;1(4869):1018-20.
15. Contrepoint A. The clinician, germs and infectious diseases: The example of Charles Bouchard in Paris. *Med History.* 2002;46:197-220.
16. Bresch D. Beyond Wernicke's: A lexicon of eponyms in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(2):155-60.
17. Bassetti CL, Bischof M, Valko P. Dreaming: a neurological view. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 2005;156:399-414.
18. Victor M, Ropper AH. *Adams and Victor's principles of neurology.* 7.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2001. p. 673.
19. Jost WH. A tribute to Wilhelm H. Erb. *J Neurol.* 2006;253(Suppl 1):1/1-12.
20. Codell CK. Germ theory, hysteria, and Freud's early work in psychopathology. *Med Hist.* 1980;24:259-74.
21. El-Hashimi W. Charcot-Leyden crystals. *Amer J Pathol.* 1971;65:311-24.

65.^a Asamblea Mundial de la Salud, Reunión de Alto Nivel: Liderazgos y Alianzas contra las Enfermedades No Transmisibles y Foro Mundial contra las Drogas

Salomón Chertorivski Woldenberg*

Secretario de Salud

Hace unos días comentaba con un grupo de distinguidos miembros de la Academia Nacional de Medicina sobre el prestigio que la medicina mexicana tiene a nivel internacional y sobre mi reciente participación en diversos foros donde pude constatar lo anterior. Al comentar con ellos, me propusieron que compartiera con un público más amplio mi experiencia. Es así que lo hago con gran gusto a través del órgano de difusión de tan prestigiada academia.

Con ese ánimo, en estas líneas vierto algunas reflexiones sobre el enriquecedor intercambio de experiencias y aprendizajes realizado dentro del marco de la 65.^a Asamblea Mundial de la Salud, la Reunión de Alto Nivel: Liderazgos y Alianzas contra las Enfermedades No Transmisibles y el Foro Mundial contra las Drogas, eventos realizados durante los días 21 y 22 en Ginebra, y el 23 de mayo en Estocolmo, respectivamente.

La Asamblea Mundial de la Salud es el máximo órgano de gobierno de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se celebra anualmente; a ella asisten delegaciones de todos los estados miembros de la OMS. En esta 65.^a edición, durante la ceremonia inaugural, el ministro de Salud de Suiza, P. Strupler, se refirió al liderazgo de México a nivel mundial en materia de cobertura universal de salud, así como al foro que sobre este tema se llevó a cabo en nuestro país a principios del pasado mes de abril con la participación de M. Chan, directora general de la OMS, así como de 30 países de distintas regiones del mundo. También es de destacar que el tema eje de la Asamblea Mundial de la Salud este año fue justamente la cobertura universal en salud.

M. Chan, en su discurso de aceptación de la renovación del cargo como directora general de la OMS,

elogió el trabajo que ha llevado a cabo nuestro país con respecto al tema de la cobertura. En este sentido, dijo: «Agradezco al Gobierno de México la invitación que me ha hecho para asistir a una reunión del Grupo de los 20 en la que se manifestará el reconocimiento a la OMS por su contribución a la salud del mundo. Habida cuenta de los logros alcanzados por México, será un lugar ideal para hablar de la cobertura universal».

Por supuesto, M. Chan se refería a la reunión del Grupo de los 20 países más industrializados, llevada a cabo en Los Cabos, B.C., durante los días 18 y 19 de junio de este año. Cabe señalar que, en el marco de esta reunión, M. Chan recibió de manos del presidente F. Calderón la condecoración del Águila Azteca. En esta ceremonia, la directora de la OMS reiteró el reconocimiento del organismo que dirige a las políticas de salud de nuestro país.

Posteriormente, en la Reunión de Alto Nivel: Liderazgos y Alianzas contra las Enfermedades No Transmisibles organizada por la OMS, la Unión Internacional de Lucha Contra el Cáncer (UICC), la *American Cancer Society*, entre otras instancias, mi intervención se enfocó en los temas prioritarios para la integración de programas nacionales que incluyan las estrategias sobre la información, la prevención, el tratamiento y los cuidados paliativos para los enfermos con cáncer. También se destacó la cobertura universal para atender todos los cánceres a todos los niños y menores de 18 años, así como el cáncer de mama, cervicouterino, de próstata y testicular para adultos. En este sentido, pudimos ejemplificar las acciones que en la materia se han llevado a cabo en México, muchas veces en alianza con organizaciones no gubernamentales.

Adicionalmente, en la Reunión de Alto Nivel se llegó a diversas conclusiones sobre las acciones a seguir

Correspondencia:

*Salomón Chertorivski Woldenberg

Lieja, 7, PB

Col. Juárez, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06696, México, D.F.

Fecha de recepción en versión modificada: 04-07-12

Fecha de aceptación: 04-07-12

por parte de los estados para prevenir y controlar las enfermedades no transmisibles. Algunas de ellas son el acceso a cuidados paliativos; la disponibilidad de productos de diagnóstico y medicamentos básicos; la detección del cáncer cervicouterino; la terapia multimedicamentosa para la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular; las políticas de eliminación de las grasas trans; las políticas encaminadas a la promoción de dietas balanceadas en niños; la vacunación contra la hepatitis B; y la vacunación contra el virus del papiloma humano.

Por otra parte, también tuve la oportunidad de reunirme con algunos ministros de Salud de varios países como Canadá, Reino Unido, Brasil, República de Indonesia, Italia y EE.UU. para intercambiar experiencias y puntos de vista sobre temas bilaterales de salud, así como otros temas de gran importancia dentro de la agenda de salud internacional. En dichos encuentros firmamos acuerdos bilaterales que tienen como objetivo el desarrollo de diversos planes de acción en los temas de interés común.

Considerando la importancia epidemiológica y de salud pública que tienen enfermedades como el VIH/SIDA, la tuberculosis y la malaria, sostuve reuniones con el director ejecutivo del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el SIDA (ONUSIDA), M. Sidibé, quien reconoció el esfuerzo que el Estado mexicano realiza por brindar cobertura con antirretrovirales al cien por ciento de los afectados con VIH/SIDA así como las campañas aplicadas para evitar nuevos contagios.

Por otro lado, en una reunión con G. Jaramillo, gerente general del Fondo Mundial de lucha contra el SIDA, la tuberculosis y la malaria, pudimos discutir sobre la posibilidad de que México apoye a otros países en la lucha contra el VIH/SIDA, tuberculosis y malaria financieramente o en especie, y que promueva en foros multilaterales el abordaje a temas cruciales como la lucha contra la discriminación, la homofobia y la estigmatización de los enfermos de VIH/SIDA.

Luego de esas actividades en Ginebra, el día 23 de mayo asistí al Foro Mundial contra las Drogas, evento que se celebra cada 2 años en Estocolmo, y es organizado por la Federación Mundial contra las Drogas.

En este foro, tuve el honor de participar en la sesión de clausura, llamada *Grand Finale*. En esta sesión, mi intervención cerró los trabajos realizados durante los 3 días que duró el evento. Durante mi alocución pude plantear los avances y retos de México en el tema del tratamiento a personas adictas a las drogas, así como la prevención de las adicciones, sobre todo en edades tempranas.

Asimismo, hice mención del trabajo que se ha realizado en los últimos años para combatir el uso de drogas en México; en particular, el fuerte impulso a la creación de infraestructura destinada a la atención de jóvenes adictos. Durante estos últimos 5 años y medio, se han creado más de 335 nuevos centros de tratamiento, los cuales, con los más de 110 centros de tratamiento de jóvenes que ya existían y las organizaciones de la sociedad civil, han formado una fuerte red destinada a cerrar la brecha de tratamiento.

Este tipo de intercambios internacionales son, sin duda, de gran importancia debido a la posibilidad de promover los avances que México ha logrado en materia de salud, y también, porque gracias al diálogo que se establece con representantes de otros países es posible conocer y difundir las experiencias que constituyen las mejores prácticas internacionales en materia de salud pública.

Con orgullo y satisfacción puedo decir que, frente al panorama internacional y después de compartir puntos de vista con varios de mis pares, México, siguiendo una ya larga tradición, está posicionado como un líder en materia de políticas públicas de salud. Somos ejemplo para otros países, se reconoce el esfuerzo realizado, y varias son las naciones interesadas en seguir el exitoso camino de nuestro país para alcanzar la cobertura universal en salud. Como podrán observar, estas son noticias muy positivas para todos los mexicanos.