

ECOS desde las fronteras del conocimiento, año 13, No. 21, enero-julio 2018 es una publicación semestral editada por Centro Cultural Universitario Justo Sierra, A.C. a través de la Dirección de Posgrado e Investigación, Av. Acueducto de Guadalupe 914, Colonia La Laguna Ticomán, Delegación Gustavo A. Madero, C.P. 07340. Tel. 57479254, 57479255. Editores responsables: Directora General: Mtra. Socorro Jaramillo Ríos. Editora: Dra. María Esther Chamosa Sandoval. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2011-041208314400-102. Número de ISSN 2007-2848, ambos otorgados por el Instituto Nacional de Derechos de Autor. Responsable de la última actualización de este número, Mtra. Socorro Jaramillo Ríos, fecha de última modificación julio 2018. Eje Central Lázaro Cárdenas 1150, Col. Nueva Industrial Vallejo, México, D.F., Delegación Gustavo A. Madero, C.P. 07700. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de Centro Cultural Universitario Justo Sierra, A.C.

Enero-Julio 2018

Vol. 7, Año 13, Número 21

ECOS

Desde las fronteras del conocimiento

TABLERO DE CONTENIDOS

LA ACTIVIDAD FÍSICA ESTÁ ASOCIADA CON UN MENOR RIESGO A DESARROLLAR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Alondra Jiménez Bernal

DETERMINACIÓN DE CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA

Brian Rangel García, Rubiraida Molina Aguilar.

USO DE IMATINIB, NILOTINIB Y DASATINIB EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON CROMOSOMA PH+: EFICIENCIA, EFECTIVIDAD Y ESPECIFICIDAD

Karla Eridani Aldrete Contreras

VERIFICACIÓN DEL MÉTODO IVD TRINDER DE LA MARCA SPINREACT PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE GLUCOSA GOD-POD EN SUERO EN EL LABORATORIO CLÍNICO CQS PARA EL EQUIPO Spin 200E.

Contreras Gil Edgar Alonso, Arvizu Amador Fernando Salvador, Molina Aguilar Rubiraida, Xhotlanihua Flores Alfonso.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE OSELTAMIVIR COMO TRATAMIENTO DE LA INFLUENZA TIPO A

Cortés Moreno Thelma Noemi, González Cerón Axel, Pérez Polanco Paola

INCORPORACIÓN DE HERRAMIENTAS TECNOLÓGICAS EN EL PROCESO DE EVALUACIÓN

Claudia Dorado Martínez

DISEÑO DE UNA ESCALA DE ACOSO ESCOLAR Y ESTUDIO EMPÍRICO DE ACOSO EN PREPARATORIANOS

Limón Aguilera Héctor Miguel, Ledezma Valencia José Antonio, Vargas Salomón Fabiola del Carmen, Sosa Hernández Melissa, García Gatica Rosa Isela, Dueñas Juárez Giselle, Camarena Camarena Fernanda, Bernal Colín María Elena, Herman Frank Littlewood Zimmerman

LA INVESTIGACIÓN EN LA FORMACIÓN Y CONFORMACIÓN DEL POSGRADO EN EDUCACIÓN

Dra. Dolores Vélez Jiménez, Dr. José Ángel Pejenaute Pejenaute

APROXIMACIÓN A LAS REACCIONES DE UNIVERSITARIOS ANTE ESTÍMULOS DE VIOLENCIA DE GÉNERO

María Esther Chamosa Sandoval

LA ACTIVIDAD FÍSICA ESTÁ ASOCIADA CON UN MENOR RIESGO A DESARROLLAR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

AUTOR: Alondra Jiménez Bernal

Adscripción: Licenciatura en Químico Fármaco Biólogo

Fecha de recepción: 3 junio 2018

Fecha de aceptación: 22 julio 2018

RESUMEN

La inactividad física es considerada como uno de los principales factores de riesgo de mortalidad en México y está asociada con la aparición y falta de control con diversas enfermedades crónicas degenerativas, por lo tanto, es importante investigar el papel de la actividad física y su relación con los niveles séricos de algunos analitos bioquímicos. Analizar la relación que existe entre los niveles séricos de glucosa, triglicéridos y colesterol, y la actividad física. Este trabajo se realizó en la Universidad Justo Sierra, en 137 personas voluntarias, a las cuales se les aplicó un cuestionario para evaluar la actividad física y se les extrajo una muestra sanguínea por punción venosa para la determinación de los niveles séricos de glucosa, triglicéridos y colesterol. Se obtuvieron asociaciones negativas entre las concentraciones séricas de glucosa, colesterol y triglicéridos con las horas de actividad física. Sin embargo, la asociación entre las concentraciones de triglicéridos y las horas de actividad física fue significativa. **Conclusión:** La

actividad física adecuada posiblemente este asociado a una disminución de los niveles séricos de los triglicéridos, colesterol y la glucosa, obteniendo beneficios para la salud, como un menor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

Palabras clave: Actividad física, enfermedades cardiovasculares, perfil de lípidos, gasto energético.

ABSTRACT

Physical inactivity is considered one of the main risk factors for mortality in Mexico and is associated with the appearance and lack of control with various chronic degenerative diseases, therefore, it is important to investigate the role of physical activity and its relationship with the serum levels of some biochemical analytes. Analyze the relationship between serum glucose, triglycerides and cholesterol levels, and physical activity. This work was carried out in the Justo Sierra University, in 137 volunteers, to whom a questionnaire was applied to evaluate the physical activity and a blood sample was taken by venous puncture for the determination of serum glucose, triglycerides and serum levels. cholesterol. Negative associations were obtained between the serum concentrations of glucose, cholesterol and triglycerides with hours of physical activity. However, the association between triglyceride concentrations and hours of physical activity was

significant. Conclusion: The appropriate physical activity is possibly associated with a decrease in the serum levels of triglycerides, cholesterol and glucose, obtaining health benefits, such as a lower risk of developing cardiovascular and metabolic diseases.

Key Words: Physical activity, cardiovascular diseases, lipid profile, energy expenditure.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas son enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta. Las enfermedades cardíacas, los infartos, el cáncer, las enfermedades respiratorias y la diabetes son las principales causas de mortalidad en el mundo, siendo responsables del 63% de las muertes. En 2008, 36 millones de personas murieron de una enfermedad crónica, de las cuales la mitad era de sexo femenino y el 29% era de menos de 60 años (OMS). La inactividad física es considerada como uno de los factores de riesgo de mortalidad más importantes en México y está asociada con la aparición y falta de control de diversas enfermedades crónicas como obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemias, osteoporosis y ciertos tipos de cánceres. Por ello, promover la actividad física fue reconocido en el Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria (ANSA) como el primer objetivo de una política para la prevención y control del sobrepeso en el ámbito nacional. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que la inactividad física en adultos ha tenido un incremento del 14% en los

últimos tres años en el ámbito mundial. (Medina, 2012)

En México según la ENSANUT 2012 determinó a partir de resultados de actividad física y sedentarismo que el 58.6% de los niños y adolescentes de 10 a 14 años no refieren haber realizado alguna actividad física organizada (participación en deportes organizados) durante los últimos 12 meses previos a la encuesta, 38.9% realizó uno o dos actividades y 2.5% más de tres actividades; la actividad más frecuente para este grupo de edad es el fútbol soccer. De acuerdo con la clasificación de la OMS en México 22.7% de los adolescentes entre 15 y 18 años son inactivos (menos de 30 min por día), 18.3% son moderadamente activos (al menos 30 min, pero no más de 60 min por día) y 59% son activos (al menos 60 min por día). Por otro lado, se estimó que, en adultos mexicanos de 20 a 69 años de edad, la prevalencia de inactividad física aumentó significativamente 47.3% en los últimos seis años (2006-2012). Este fenómeno es similar al observado en otros países. (Medina, 2012)

La glucosa en sangre es el sustrato clave para la producción de energía durante los períodos perinatal, neonatal y postnatal. (Güemes, 2016)

Se ha demostrado que los niveles altos de glucosa en sangre, incluidos los valores que están por debajo del límite para el diagnóstico de diabetes, están asociados con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Esta relación se aplica no solo a valores de ayuno sino también a otros marcadores de homeostasis de glucosa, que reflejan el control de

glucosa en sangre en el período postprandial (después de una carga de glucosa o comida) o en un marco de tiempo más prolongado, incluyendo condiciones de ayuno y postprandial prolongadas período (hemoglobina glicosilada, HbA1c) (Russell et al, 2016)

Por otro lado, los triglicéridos son fracciones lipídicas utilizadas para el almacenamiento de energía que se sintetizan intrínsecamente en el hígado y se derivan de fuentes externas a través de la captación en el intestino.(McBride, 2007). Múltiples estudios epidemiológicos, que incluyen una serie de análisis genéticamente basados, han demostrado que el riesgo cardiovascular está relacionado con los triglicéridos independientemente del colesterol LDL y esto ha llevado a una serie de nuevos agentes terapéuticos diseñados específicamente para reducir los triglicéridos en plasma. (Sniderman et al, 2018)

Por otra parte, el colesterol es un componente de vital importancia presente en la membrana plasmática de todas las células del organismo, es esencial para el crecimiento tisular y la síntesis de hormonas esteroideas. Puede obtenerse a través de la dieta (vía exógena) o de la síntesis de *ново* en las células del organismo (vía endógena). El hígado es el órgano responsable de la regulación de homeostasis del colesterol.(Pujol, 2014). Sin embargo, la acumulación excesiva de colesterol en nuestros tejidos y altas concentraciones en sangre (hipercolesterolemia), pueden tener consecuencias patológicas altamente prevalentes en la población mexicana. Esto es particularmente cierto para las

células endoteliales que forman la pared arterial, donde la acumulación de colesterol inicia la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. (Maldonados Saavedra, 2012)

Se ha demostrado que no todas las personas con obesidad presentan alteraciones metabólicas. La obesidad que no está asociada con anomalías cardiometabólicas se denomina obesidad metabólicamente sana (MHO), mientras que la obesidad con alteraciones metabólicas se llama obesidad metabólicamente insalubre (MUO). En particular, las personas de peso normal también pueden exhibir un perfil MUO, que también aumenta el riesgo de enfermedad para esta población, independientemente de la obesidad (Phillips, 2017).

Posteriormente, otro estudio formuló la hipótesis de que la forma en que el cuerpo canaliza el exceso de energía, que surge de una combinación de una ingesta calórica excesiva, actividad física reducida y un mayor tiempo dedicado al comportamiento sedentario, puede determinar la predisposición de un individuo a la MHO o MUO (Phillips, 2017). También se han observado altas tasas de niños con riesgo de enfermedad cardiovascular y renal asociado a la inactividad física, altos niveles de colesterol sérico y una dieta rica en calorías (da Silva et al, 2016). Se analizó la asociación entre la actividad física y las concentraciones séricas de glucosa, colesterol y triglicéridos en pacientes que acudieron al evento “Check-up” de la Universidad Justo Sierra.

DESARROLLO

Materiales y Métodos

Muestra

Se realizó un estudio descriptivo y estadístico dentro de las instalaciones de la Universidad Justo Sierra plantel Acueducto, en donde asistieron de manera voluntaria 137 participantes a dicho evento.

Como criterios de inclusión en este estudio fueron los siguientes: Pertenecer a cualquier sexo (femenino ó masculino) y edad. Por su parte, se excluyeron del análisis los individuos con no contaban con datos personales completos.

Procedimiento

Los participantes recibieron instrucciones de ayunar entre 8 a 12 h antes de la extracción de sangre. La obtención de la muestra se realizó por punción venosa con una aguja hipodérmica en un sistema de tubos con vacío, se depositó la muestra sanguínea en un tubo sin anticoagulante y se centrifugó por 3500 rpm durante 5 min para la obtención de suero. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado sobre el uso de su sangre.

Las concentraciones séricas de glucosa, triglicéridos y colesterol, se determinaron con reactivos spinreact, de manera manual.

Determinación cuantitativa de glucosa

Para determinar la concentración sérica de glucosa, se utilizó el suero de los 137 participantes y se empleó el kit GLUCOSE-TR (SPINREACT) como indican las instrucciones del fabricante, primero se

calibró el espectrofotómetro utilizando un blanco a 505 nm. Una vez calibrado se prepararon las 137 muestras en tubos de ensaye en los cuales se le añadió 1 ml de reactivo y 10 µl de suero, posteriormente se mezclaron e incubaron a 37 °C durante 10 min, para el control de igual forma se preparó en un tubo de ensaye y se le añadió 1 ml de reactivo y 10 µl de glucose Cal. Una vez finalizada la incubación de las muestras y del control se leyeron las absorbancias en el espectrofotómetro y se analizaron los resultados.

Determinación cuantitativa de triglicéridos

Para la determinar de la concentración sérica de triglicéridos, se utilizó el suero de los 137 participantes y se empleó el kit TRIGLYCERIDES (SPINREACT) como indican las instrucciones del fabricante, primero se calibró el espectrofotómetro utilizando un blanco a 505 nm. Una vez calibrado se prepararon las 137 muestras en tubos de ensaye en los cuales se le añadió 1 ml de reactivo y 10 µl de suero, posteriormente se mezclaron e incubaron a 37 °C durante 5 min, para el control de igual forma se preparó en un tubo de ensaye y se le añadió 1 ml de reactivo y 10 µl de triglycerides cal. Cal. Una vez finalizada la incubación de las muestras y el control se leyeron las absorbancias en el espectrofotómetro y se analizaron los resultados.

Determinación cuantitativa de colesterol

Para la determinar de la concentración sérica de colesterol, se utilizó el suero de los 137 participantes y se empleó el kit CHOLESTEROL (SPINREACT)

como indican las instrucciones del fabricante, primero se calibró el espectrofotómetro utilizando un blanco a 505 nm. Una vez calibrado se prepararon las 137 muestras en tubos de ensaye en los cuales se le añadió 1 ml de reactivo y 10 µl de suero, posteriormente se mezclaron e incubaron a 37 °C durante 5 min, para el control de igual forma se preparó en un tubo de ensaye y se le añadió 1 ml de reactivo y 10 µl de colesterol cal. Una vez finalizada la incubación de las muestras y el control se leyeron las absorbancias en el espectrofotómetro y se analizaron los resultados.

Determinación de la actividad física

Para analizar la actividad física de los voluntarios, aplicamos un cuestionario en el que se incluyeron las siguientes preguntas entre otras: ¿Realizas alguna actividad física durante el día? y ¿Cuánto tiempo realizas esa actividad física durante el día? La obtención de estos datos se maneja de manera confidencial y como indudables por parte del voluntario.

Análisis estadístico

La normalidad de las variables se evaluó con fines estadísticos utilizando la prueba D' Agostino-Pearson, correlaciones de las variables con la prueba de Spearman y regresiones lineales para ver si existe dependencia entre variables que se relacionen. Todos los análisis y el procesamiento de datos se realizaron con el software GraphPad Prism 5. En todos los casos las diferencias se consideraron significativas cuando p es <0.05 .

RESULTADOS

La actividad física tiene gran relevancia en la salud de las personas, ya que se ha visto que ayuda en mejorar y prevenir enfermedades cardiovasculares, estas patologías son multifactoriales, sin embargo, los niveles anormales de lípidos están estrechamente relacionados.

Para realizar el presente trabajo, analizamos la química sanguínea de 137 personas (52 hombres y 86 mujeres) de 5 a 78 años (promedio 36 años), a los cuales se les aplicó un cuestionario referente al tiempo invertido en actividad física, por lo tanto obtuvimos que el 69 % (94 de 137) de los pacientes no realizan ninguna actividad física, 9.5% (13 de 137) realizan una hora al día de actividad física, 18.2% (25 de 137) realizan dos horas al día de actividad física, 2.2% (3 de 137) realizan 3 horas al día, 0.7% (1 de 137) informó efectuar 4 horas al día de actividad física y 0.7% informó actividad física 6 horas al día.

Una vez hecho esto, analizamos la distribución de variables, por medio del método D' Agostino-Pearson, y observamos que el colesterol presentó una distribución normal (paramétrica) y las demás variables presentaron una distribución del tipo no paramétricas (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de variables.

Variable	Distribución	Centroid	p
Glucosa	No paramétrico	99 mg/dL.	<0.0001 *
Colesterol	Paramétrico	172.9 mg/dL.	<0.0001 *

Triglicéridos	No paramétrico	124 mg/dL.	<0.0001 *
Horas de actividad física	No paramétrico	0.0hrs	<0.0001 *

La distribución de las variables se realizó por la prueba de D'Agostino- Pearson $p < 0.05$: *valor significativo.

Posteriormente, analizamos la correlación entre los niveles séricos de los triglicéridos y las horas de actividad física y observamos que existe una correlación negativa significativa entre estos (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis de correlación entre las horas de actividad física y los diferentes parámetros bioquímicos sanguíneos.

Variable	r	P
Glucosa	-0.1491	0.0819
Colesterol	-0.0222	0.7963
Triglicéridos	-0.2192	0.0100*

Se utilizó la prueba de Spearman. r: coeficiente de correlación. p: evaluación de la correlación. $p < 0.05$: * valor significativo

Así mismo, las correlaciones entre la glucosa y el colesterol, con las horas de actividad física mostraron correlaciones negativas, sin embargo, ninguna de estas relaciones fue significativa (Tabla 2).

Tabla 3. Análisis de regresión lineal entre las horas de actividad física y los diferentes parámetros bioquímicos sanguíneos

Variable	Ecuación	r^2	p
Glucosa	$y = -3.9474x + 107.52$	0.0230	0.0768
Colesterol	$y = -2.1853x + 174.17$	0.0029	0.5345
Triglicéridos	$y = -16.916x + 146.35$	0.0507	0.0081*

r^2 : Coeficiente de regresión. $p < 0.05$: * valor significativo.

Finalmente se analizaron las regresiones lineales entre las concentraciones séricas de glucosa, colesterol y triglicéridos, y las horas de actividad física, mostrando una asociación negativa entre esas variables (Tabla 3). Sin embargo la relación entre las horas de actividad física y los niveles séricos de triglicéridos fue negativamente significativa (Tabla 3).

En la figura se observa la regresión lineal entre las concentraciones séricas de glucosa y la actividad física, teniendo a las 0 h de actividad física una mayor concentración de glucosa, que desciende conforme las horas de actividad física aumentan (Fig. 1).

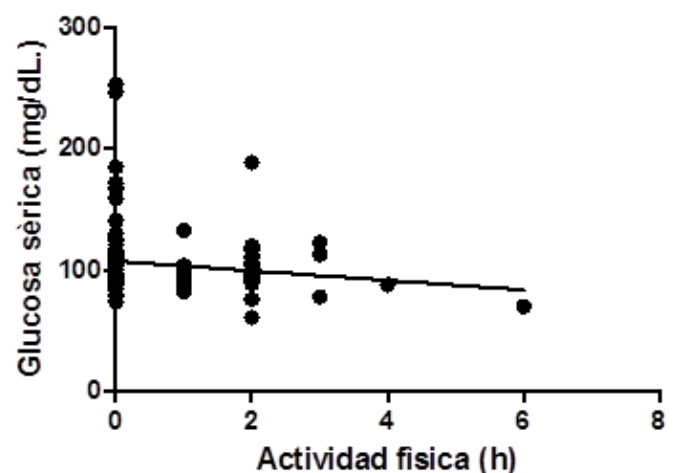


Figura 1. Relación de concentraciones séricas de glucosa (mg/dL.) y la actividad física (h). Determinación de la concentración de glucosa en el suero de los 137 pacientes voluntarios, utilizando el software Graph Prism 5.0.

En la figura se observa la regresión lineal entre las concentraciones séricas de colesterol y la actividad física, teniendo a las primeras 3 h de actividad física

una mayor concentración de colesterol, que desciende conforme aumenta la actividad física (Fig. 2).

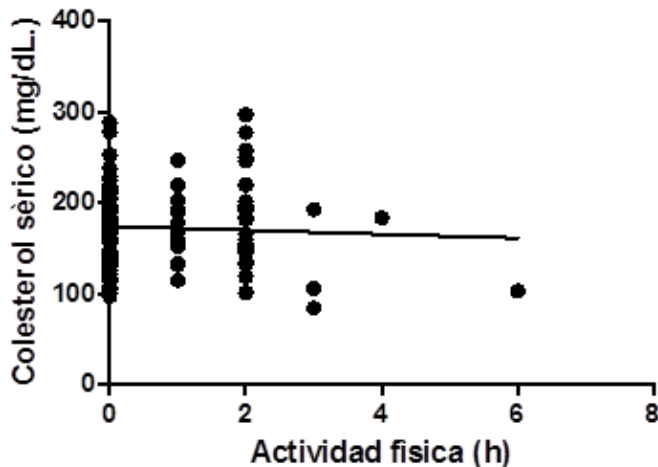


Figura 2. Relación de concentraciones séricas de colesterol (mg/dL.) y actividad física (h). Determinación de la concentración de colesterol en el suero de los 137 pacientes voluntarios, utilizando el software Graph Prism 5.0.

En la figura se observa la regresión lineal entre las concentraciones séricas de triglicéridos y la actividad física, teniendo a las 0 h de actividad física una mayor concentración de colesterol, que descienden conforme las horas de actividad física aumentan (Fig. 3).

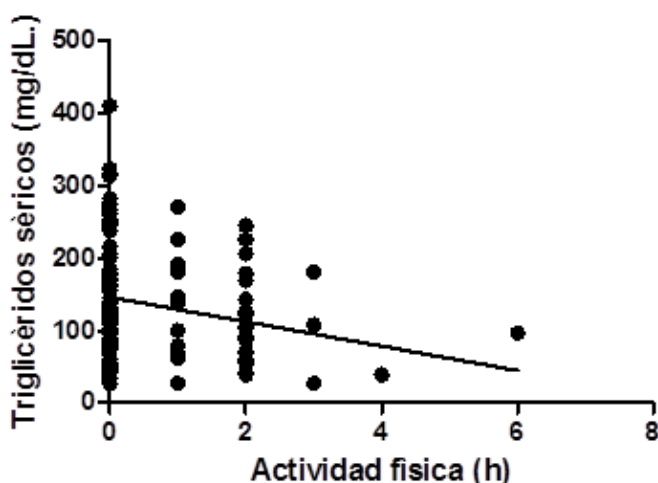


Figura 3. Relación de concentraciones séricas de triglicéridos (mg/dL.) y actividad física (h). Determinación de la concentración de triglicéridos en suero de los 137 pacientes voluntarios, utilizando el software Graph Prism 5.0.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El aumento de las concentraciones séricas de lípidos, esta relacionado a un estilo de vida poco saludable como lo es la ingesta de alimentos ricos en grasas y ser físicamente inactivo, estos son algunos factores de riesgo para desarrollar una enfermedad coronaria, ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular.

Los resultados de este estudio mostraron una correlación negativa entre los niveles séricos de glucosa, triglicéridos y colesterol y las horas de actividad física, sin embargo, la relación entre las concentraciones séricas de triglicéridos y las horas de actividad física, presentaron una correlación negativa significativa (Tabla 2). Similarmente se observó que en la regresión lineal simple existe una asociación negativamente significativa (Tabla 3), entre las concentraciones séricas de los triglicéridos y las horas de actividad física, sugiriendo que entre mayor es el tiempo (1h aproximadamente) de actividad física la concentración de triglicéridos en la sangre disminuye y así se evitan problemas cardiovasculares. En un estudio se concluyó que la actividad física puede tener un impacto positivo en los síntomas y la salud física a través de la investigación de múltiples análisis sobre el ejercicio y los perfiles lipídicos (Pedersen, 2006), en otro estudio se demostró que no hubo una diferencia significativa entre el ejercicio aeróbico continuo y la

eficacia en una sola sesión de ejercicio para reducir los niveles de triglicéridos en ayunas (Siegrist, 2012), también se encontró que el ejercicio durante 4 días dio como resultado cambios significativos de los restos postprandiales de triglicéridos, colesterol LDL y colesterol VLDL (Sabaka, 2015), así como también en un estudio de escala mundial se encontró que entre todos los factores de riesgo modificables, los niveles anormales de lípidos se asociaron con el mayor riesgo atribuible de la población (aproximadamente 50%) para la ocurrencia de infarto de miocardio (Wadhera et al, 2016). Pasar menos tiempo en comportamientos sedentarios y participar en niveles medios de actividad física intensa puede estar asociado con un perfil alto de lípidos en la sangre, particularmente con respecto a los niveles de HDL y triglicéridos (Crichton & Alkerwi, 2015).

En este estudio observamos que al disminuir las horas de actividad física la concentración de glucosa sérica aumenta (Fig. 1) y también observamos que la regresión lineal entre estas dos variables fue similar a la correlación, donde el valor de la pendiente es negativo. Este fenómeno se dio tanto en la correlación como en la regresión lineal en los demás análisis bioquímicos, colesterol y triglicéridos, sugiriendo que la actividad física es de vital importancia para la disminuir las concentraciones de dichos parámetros. Distintas investigaciones son consistentes con lo observado en este estudio; en una población de adultos en Malasia se observó una asociación negativa significativa entre la actividad física y glucosa en sangre (Teh et al, 2015). Esto se

debe a que cuando se realiza algún tipo de ejercicio físico, implica que se contraigan los músculos y por lo tanto se genere un gasto energético y se requiera así un aporte de energía, la cual puede ser la glucosa sérica o los triglicéridos almacenados en los adipocitos.

La actividad física adecuada posiblemente está asociada a una disminución de los niveles séricos de los triglicéridos, colesterol y la glucosa, obteniendo beneficios para la salud, como un menor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

Es importante empezar a realizar más estudios sobre esta relación para tener conclusiones adecuadas que expliquen este fenómeno para que sea tomado en cuenta en el diagnóstico clínico.

REFERENCIAS

1. Crichton GE, Alkerwi A (2015) Physical activity, sedentary behavior time and lipid levels in the Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg study. *Lipids in health and disease* **14**: 87
2. Da Silva AC, de Sousa Tavares M, Penido MG (2016) Prevalence of risk factors for cardiovascular and kidney disease in Brazilian healthy preschool children. *World journal of nephrology* **5**: 507-516
3. Güemes MR, Sofia; Hussain, Khalid; (2016) What is a normal blood glucose? *BMJ* **101**

4. Maldonados Saavedra O (2012) Cholesterol: Biological function and medical implications. *Sciences pharmaceuticals* **42**
5. McBride PE (2007) Triglycerides and risk for coronary heart disease. *Jama* **298**: 336-338
6. Medina C. (2012) Evidencia para la política pública en salud. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición*, Morelos, México.
7. Phillips CM (2017) Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1391**: 85-100
8. Pujol MC (2014) Mecanismos básicos. Absorción y excreción de colesterol y otros esteroides. *Elsevier Doyma*: 41 - 47
9. Russell WR, Baka A, Bjorck I, Delzenne N, Gao D, Griffiths HR, Hadjilucas E, Juvonen K, Lahtinen S, Lansink M, Loon LV, Mykkanen H, Ostman E, Riccardi G, Vinoy S, Weickert MO (2016) Impact of Diet Composition on Blood Glucose Regulation. *Critical reviews in food science and nutrition* **56**: 541-590
10. Sniderman AD, Couture P, Martin SB, DeGraaf J, Lawler PR, Cromwell WC, Wilkins JT, Thanassoulis G (2018) Hypertriglyceridemia and Cardiovascular Risk: A cautionary note about metabolic confounding. *Journal of lipid research*
11. Spinreact. Colesterol CHOD-POD líquido. Determinación cuantitativa de colesterol IVD
12. Spinreact. Glucosa Trinder. GOD-POD. Determinación cuantitativa de glucosa IVD
13. Spinreact. Triglicéridos GPO-POD. Líquido. Determinación cuantitativa de triglicéridos IV
14. Teh CH, Chan YY, Lim KH, Kee CC, Lim KK, Yeo PS, Azahadi O, Fadhli Y, Tahir A, Lee HL, Nazni WA (2015) Association of physical activity with blood pressure and blood glucose among Malaysian adults: a population-based study. *BMC public health* **15**: 1205
15. Wadhera RK, Steen DL, Khan I, Giugliano RP, Foody JM (2016) A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *Journal of clinical lipidology* **10**: 472-489

DETERMINACIÓN DE CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA

AUTORES: Brian Rangel García, Rubiraida Molina Aguilar.

Adscripción: Licenciatura en Químico Fármaco Biólogo

Fecha de recepción: 3 junio 2018

Fecha de aceptación: 22 julio 2018

RESUMEN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo crónico (SMPC) de naturaleza clonal. El tratamiento de la LMC es el uso de inhibidores de tirosin cinasa. Se ha descrito una relación entre células del sistema inmune y las células tumorales, fenómeno denominado "inmunoección"; donde se observa un aumento de las células inmunosupresoras y disminución de las subpoblaciones citotóxicas. Se determinaron leucocitos, linfocitos, hemoglobina, las subpoblaciones linfoides CD8+, CD4+, CD3+, CD8reg, CD4reg, NK, linfocitos B, Tgd y plaquetas. Se analizaron 33 pacientes con diagnóstico de LMC tratados en el hospital de especialidades del CMNR. Se colectó sangre periférica con EDTA, posteriormente se utilizaron anticuerpos monoclonales para identificar cada población, se realizaron en un citometro de flujo; los resultados mediante ANOVA no paramétrica.

Se observó diferencia significativa para leucocitos totales en el grupo con imatinib (10560/ uL) vs grupo con dasatinib (3900/ uL), en linfocitos totales en el grupo con imatinib (2289/ uL) vs grupo con dasatinib (1315/ uL), hemoglobina en pacientes control (15.08 g/dL) vs con imatinib (13.60 g/dL) y con dasatinib (12.60 g/dL), para los linfocitos NK entre pacientes tratados con imatinib (266/ uL) vs tratados con dasatinib (154/ uL), en linfocitos CD8+ entre los pacientes sanos (298.4/ uL) vs tratados con dasatinib (154/ uL).

Palabras clave: Leucemia mieloide crónica, linfocitos, inmunoección, inhibidores de tirosin cinasa.

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) is a chronic myeloproliferative syndrome (PCMS) of clonal nature. The treatment of CML is the use of tyrosine kinase inhibitors, with imatinib being recommended. A relationship between immune system cells and tumor cells has been described as a phenomenon called "immunoedition"; where increase of the immunosuppressive cells and a decrease of the cytotoxic subpopulations are observed. Total leukocytes, total lymphocytes, hemoglobin, lymphoid subpopulations CD8+, CD4+, CD3+, CD8reg, CD4reg, NK, B lymphocytes, Tgd and

platelets. Thirty-three patients diagnosed with CML treated at the specialty hospital "Dr. Antonio Fraga Mouret" of the CMN La Raza were analyzed. Peripheral blood was collected by a venipuncture method in EDTA tubes. Monoclonal antibodies were used for CD8 +, CD4 +, CD3 +, CD8reg, CD4reg, NK, B lymphocytes and Tgd to be determined in a flow cytometer. Finally, the results were analyzed through non-parametric ANOVA. A significant difference was observed for total leukocytes in the group with imatinib (10560 / uL) vs group with dasatinib (3900 / uL), in total lymphocytes in the group with imatinib (2289 / uL) vs group with dasatinib (1315 / uL), hemoglobin in control patients (15.08 g / dL) vs imatinib (13.60 g / dL) and with dasatinib (12.60 g / dL), for NK lymphocytes between patients treated with imatinib (266 / uL) vs treated with dasatinib (154 / uL), and in CD8 + lymphocytes between healthy patients (298.4 / uL) vs dasatinib treated (154 / uL).

Key Words: Chronic myeloid leukemia; lymphocytes; immunoedition, tyrosine kinase inhibitors.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo crónico (SMPC) de naturaleza clonal, con origen en una célula madre pluripotencial. Representa del 15 al 20 % del total de leucemias y la edad mediana de su aparición es de alrededor de 53 años y la incidencia máxima es entre los 30 y los 40. 1,2

En 1960, Nowell y Hungerford detectaron una anomalía cromosómica conocida como cromosoma de Filadelfia (Ph), en pacientes con un tipo de leucemia granulocítica; la misma fue identificada como 22q-. Más adelante, en 1973, Rowley describió que el cromosoma Ph resultaba de la translocación recíproca que implica también al cromosoma 9, el gen de fusión resultante es Bcr/Abl desregula la actividad cinasa intracelular, confiriendo a la célula tumoral capacidad proliferativa y antiapoptótica. 3,4,5

La enfermedad se caracteriza por un curso bifásico o trifásico y transita a través de diferentes fases. Una fase crónica (FC), caracterizada por una expansión de células mieloides con una maduración normal; el 90 % de los pacientes se diagnostican en esta etapa y de ellos, el 15 o 20 % son asintomáticos al diagnóstico. 6,7

De la fase crónica evoluciona a una etapa más agresiva que sigue 2 grandes patrones clínico-hematológicos: la fase acelerada (FA) y la crisis blástica (CB). En las fases tardías, las células leucémicas pierden la capacidad para una diferenciación terminal y el resultado es una leucemia aguda, la cual es muy resistente a la quimioterapia.

La crisis blástica consiste en el paso, frecuentemente sin solución de continuidad, de la fase crónica a un cuadro semejante al de la leucemia aguda, con la invasión más o menos rápida de la médula ósea, la sangre periférica y a veces otros órganos por blastos. 7

El estándar de oro para el tratamiento de la LMC es el uso de inhibidores de tirosin cinasa, siendo el imatinib el recomendado como tratamiento de primera línea para pacientes en fase crónica. La expectativa de supervivencia global (SG) informada para los pacientes con LMC en fase crónica tratados con ITK es superior al 90%. En el caso de personas con resistencia a Imatinib se sugiere incrementar la dosis.⁸

Y al proponer el uso de inhibidores de 2ª generación, el dasatinib es 300 veces más efectivo que el imatinib; sin embargo, se desconoce la fisiopatología de la mayoría de las reacciones adversas, como la toxicidad hematológica.^{9,10}

El objetivo inmediato del tratamiento de los pacientes con LMC es estabilizar las cifras sanguíneas y alcanzar una respuesta hematológica y citogenética. La respuesta hematológica consiste en reducir la leucocitosis hasta los valores normales, eliminar las células mieloides inmaduras de la sangre periférica y erradicar los signos y síntomas de la enfermedad. La respuesta citogenética se basa en el análisis de los aspirados de médula ósea, en la reducción o eliminación de las células Ph⁺ en sangre o médula ósea y una respuesta citogenética parcial, como la presencia de un 1-35% de células Ph⁺ detectadas mediante técnicas citogenéticas habituales. En conjunto, las respuestas completas y parciales constituyen una respuesta citogenética mayor. También se pueden usar análisis moleculares para controlar la evolución de la enfermedad, pero no está claro el valor pronóstico de estas técnicas. Las opciones terapéuticas para el tratamiento de la LMC

consisten en: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH), tratamiento con interferón alfa y quimioterapia con hidroxiurea o busulfán.¹¹

Se ha descrito una estrecha relación entre células del sistema inmune y las células tumorales, fenómeno denominado “inmunoedición”; donde se observa un aumento de las células inmunosupresoras y disminución de las subpoblaciones citotóxicas, este ambiente anti-inflamatorio colabora con el expansión de la clona tumoral y el progreso de la enfermedad.

En este estudio se evaluó el número de leucocitos totales, hemoglobina y las subpoblaciones linfoides CD8⁺, CD4⁺, CD8reg, CD4reg, NK, NKT, CD19, 3gd, 3αB, células dendríticas (RDC), DC1 y DC2, en pacientes con LMC en tratamiento con inhibidores de tirosin cinasa

DESARROLLO

Métodos

Se analizaron 33 pacientes con diagnóstico de LMC tratados en el hospital de especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del CMN La Raza. Se colectó sangre periférica por método de venopunción en tubos con EDTA, posteriormente se ocuparon anticuerpos monoclonales fluorocromados para la inmunofenotipificación de cada subpoblación linfóide, CD8⁺, CD4⁺, CD8reg, CD4reg, NK, NKT, CD19, 3gd, 3αB, células dendríticas (DC's), DC1 y DC2, estas determinaciones se realizaron en un citómetro de flujo, para posteriormente realizar en análisis estadístico.

De los 33 pacientes con diagnóstico de LMC, de los cuales 48% fueron mujeres y 52% hombres, con una mediana de edad de 52 años.

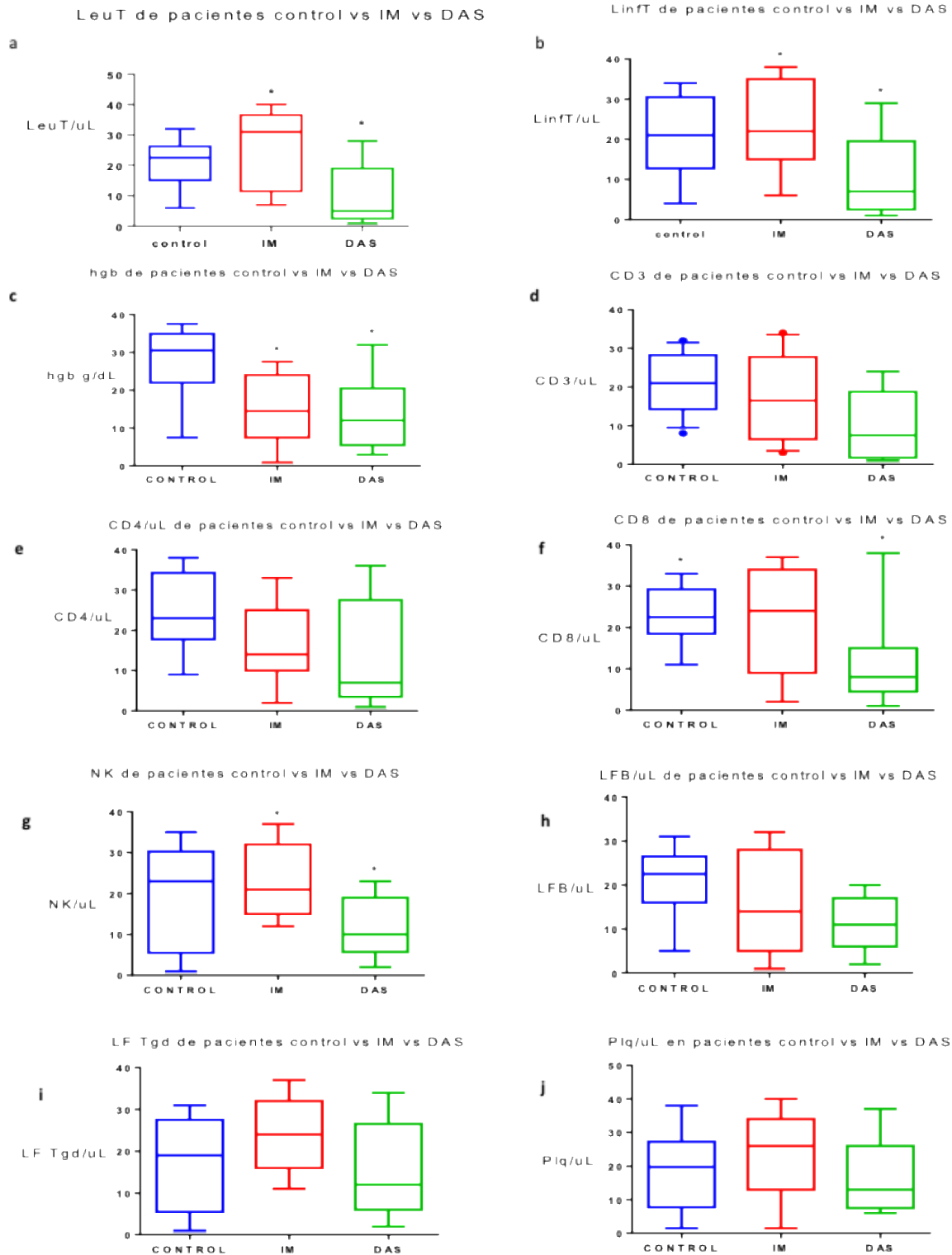
Se agrupó a los pacientes de acuerdo con el tratamiento recibido, 52% eran tratados con imatinib y 48% tratados con dasatinib, los resultados se compararon con un grupo control, conformado por donadores clínicamente sanos.

Tabla 1. Medianas de las subpoblaciones linfoides de donadores sanos y pacientes tratados con imatinib y dasatinib.

Variable	Grupo control	Imatinib	Dasatinib
Leucocitos totales/uL	7110	10560	3900
Linfocitos totales/uL	2275	2289	1315
Hemoglobina g/dL	15.08	13.60	12.60
CD3/uL	1380	1187	712.6
CD4/uL	724.9	506	429.5
CD8/uL	509.9	574.9	253.4
NK/uL	298.4	266	154
LFB/uL	173.8	137.8	119.8
Tgd/uL	144.1	187.5	112.7
Plaquetas/uL	131.0	167	87

A continuación, se presentan los gráficos obtenidos (Fig. 1), donde se realizó la comparación de cada tipo celular, de pacientes control y tratados con imatinib y dasatinib. Se puede observar que en la figura 1a, una disminución de leucocitos totales (LeuT) en pacientes control y pacientes tratados con dasatinib vs imatinib (10560/uL vs 3900/uL), donde se obtuvo una mediana de 10560 uL para imatinib y de 3900 uL para pacientes tratados con dasatinib, con una diferencia significativa ($p=0.0059$). Si hubo diferencia significativa en los pacientes con tratados con imatinib y dasatinib

Fig. 1 comparación de medianas de subpoblaciones celulares entre pacientes control, tratados con imatinib y pacientes tratados con dasatinib.



En la figura 1b, se muestra la comparación de los linfocitos totales (LinfT) de pacientes control vs pacientes tratados con imatinib vs pacientes tratados con dasatinib, donde se obtuvo una mediana de 2289/uL para pacientes en tratamiento con imatinib y de 1315/uL para pacientes tratados con dasatinib ($P=0.0165^*$). Se observó diferencia significativa entre los pacientes con tratados con imatinib y dasatinib.

En la figura 1c. Se muestra la comparación de la concentración de Hemoglobina g/dL de pacientes control vs tratados con imatinib vs tratados con dasatinib, donde se obtuvo una mediana de 15.08 g/dL para los pacientes control, para pacientes en tratamiento con imatinib fue de 13.20 g/dL y para pacientes tratados con dasatinib fue de 12.60 g/dL ($p=0.0017^*$). En esta determinación se observó diferencia significativa en la comparación del grupo control vs dasatinib y también del control vs imatinib.

En la figura 1d. Se muestra la comparación de la concentración de LT CD3/uL de pacientes control vs tratados con imatinib vs tratados con dasatinib, donde se obtuvo una mediana de 1380/uL para los pacientes control, para pacientes en tratamiento con imatinib fue de 1187/uL y para pacientes tratados con dasatinib fue de 712.6/uL ($p=0.0736$) En esta determinación no se observó diferencia significativa en la comparación del grupo control vs dasatinib vs imatinib.

En la figura 1e. Se muestra la comparación de la concentración de LT CD4/uL de pacientes control vs tratados con imatinib vs tratados con dasatinib,

presentarom una mediana de 724.9/uL en los pacientes control, pacientes en tratamiento con imatinib fue de 506/uL y en pacientes tratados con dasatinib fue de 429.5/uL ($p=0.0628$). En esta determinación no se observó diferencia significativa en la comparación del grupo control vs dasatinib vs imatinib.

En la figura 1f se muestra la comparación de la concentración de LT CD8/uL de pacientes control vs pacientes tratados con imatinib vs pacientes tratados con dasatinib, donde la mediana para los pacientes control fue de 509.9/uL, para los pacientes tratados con imatinib fue de 574.9/uL y para los pacientes tratados con dasatinib fue de 253.9/uL ($p=0.0411^*$). Se observó diferencia significativa en los pacientes control vs dasatinib.

En la figura 1g se muestra la comparación de la concentración de LT NK/uL de pacientes control vs pacientes tratados con imatinib vs pacientes tratados con dasatinib, donde la mediana para los pacientes control fue de 298.4/uL, para los pacientes tratados con imatinib fue de 266/uL y para los pacientes tratados con dasatinib fue de 154/uL ($p=0.0452^*$). Se observó diferencia significativa en los pacientes tratados con imatinib vs pacientes tratados con dasatinib.

En la figura 1h se muestra la comparación de la concentración de LFB/uL de pacientes control vs pacientes tratados con imatinib vs pacientes tratados con dasatinib, donde la mediana para los pacientes control fue de 173.8/uL, para los pacientes tratados con imatinib fue de 137.8/uL y para los pacientes

tratados con dasatinib fue de 119.8/uL ($p=0.573$); no se observó diferencia significativa.

En la figura 1i se muestra la comparación de la concentración de LF Tgd/uL de pacientes control vs tratados con imatinib vs tratados con dasatinib, presentaron una mediana de 144.1/uL en los pacientes control, pacientes en tratamiento con imatinib fue de 187.5/uL y pacientes tratados con dasatinib fue de 112.7/uL ($p=0.0937$). En esta determinación no se observó diferencia significativa en la comparación del grupo control vs dasatinib vs imatinib.

En la figura 1j se muestra la comparación de la concentración de plaquetas de pacientes control vs tratados con imatinib vs tratados con dasatinib, donde se obtuvo una mediana de 131/uL para los pacientes control, para pacientes en tratamiento con imatinib fue de 167/uL y para pacientes tratados con dasatinib fue de 87/uL ($p=0.2537$). En esta determinación no se observó diferencia significativa en la comparación del grupo control vs dasatinib vs imatinib.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa de origen clonal caracterizada por la proliferación desordenada y el bloqueo madurativo de células de linaje mieloide, donde diferentes estudios han demostrado la presencia del cromosoma Ph en los compartimentos mieloide, monocítico, eritroide y megacariocítico, entre las células “natural killer” (NK) y los linfocitos B y rara vez, en linfocitos T. Lo que apoyaría la noción de que la t(9;22) ocurre en una

célula progenitora hematopoyética pluripotencial con capacidad de diferenciación hacia las diferentes líneas celulares hematopoyéticas.^{12,13,14}

Es importante mencionar que esta enfermedad cursa por 3 fases, la fase crónica que cursa con leucocitosis, basofilia y eosinofilia y el recuento de blastos es menor al 2%, el periodo de la fase crónica a la fase acelerada puede ser de más o igual a un año, donde la crisis blastica cursa de 3-18 meses, los pacientes empiezan a manifestar infecciones, trombosis y/o hemorragia. Estos casos tienen evidencia molecular de evolución clonal, con alteraciones de genes reguladores del ciclo celular y/o la apoptosis como P53, RAS, c-MYC, P16, y JAK2, entre otros y por ultimo una fase blastica .¹⁵

Los pacientes analizados se encontraban en fase crónica, es decir que se caracteriza por un incremento en la proliferación celular de células maduras. En el transcurso de la enfermedad se lleva a cabo el fenómeno de inmunoección en donde se observa un aumento en las células inmunosupresoras como son los linfocitos CD4 reg, CD3 reg y una disminución de las subpoblaciones citotóxicas, como se observa en los resultados hay una disminución de linfocitos CD8+, linfocitos NK, lo que nos comprueba que se lleva a cabo este fenómeno.

Para poder comprobar esto fue necesario realizar las determinaciones de las subpoblaciones linfoides, además de realizar la comparación de los pacientes con tratamiento imatinib y dasatinib, estos medicamentos presentan un mecanismo de acción de bloquear el dominio funcional tirosina quinasa y el

dominio de unión a ATP de BCR-ABL. El imatinib induce remisión hematológica en el 95% y remisión molecular en el 60% de los pacientes en fase crónica como (en pocos casos) fase acelerada o Blástica. Fue el primer inhibidor de tirosina quinasa cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la actividad quinasa de BCRABL uniéndose a los aminoácidos adyacentes donde se une el ATP en el sitio activo. Esta inhibición permite la disminución en la proliferación celular e induce el proceso de apoptosis.

La resistencia a imatinib se define como la ausencia de respuesta hematológica, molecular o citogenética significativa, que a menudo se debe a mutaciones puntuales en el dominio tirosina quinasa de ABL.^{16,17}

Diferentes pacientes presentaban esta resistencia a imatinib por lo que fue necesario utilizar el dasatinib el cual es un medicamento de segunda generación y más potente que el imatinib. En los resultados se muestra que para leucocitos totales y linfocitos totales hubo una disminución muy significativa en los pacientes tratados con dasatinib en comparación con el grupo control esto debido a que este medicamento es más potente que el imatinib induce a la apoptosis a una mayor cantidad de células, además de que también es específico para linfocitos provocando leucopenia y linfopenia en la mayoría de los pacientes.

En el caso de las células citotóxicas de igual forma hubo una disminución significativa en los pacientes tratados con dasatinib en comparación con el grupo

de imatinib y el control, lo que indica que al ser un medicamento más potente y no solo es específico para los linfocitos CD4 y linfocitos B sino que también ataca directamente a las células citotóxicas.

Para el caso de la hemoglobina la mielotoxicidad es evidente en el grupo de imatinib y dasatinib ya que atacan a células de la médula ósea como son los eritrocitos provocando así anemia en los pacientes.

Los pacientes tratados con dasatinib en comparación con los de imatinib y el grupo control presentan disminución de leucocitos totales, linfocitos totales, linfocitos NK. En el grupo de imatinib y dasatinib en comparación con el grupo control presentan disminución de hemoglobina, además los pacientes tratados con dasatinib presentan leucopenia, anemia y disminución de subpoblaciones linfoides, lo que sugiere disfunción de la hematopoyesis normal en médula ósea.

REFERENCIAS

1. Melo J, Hughes TP, Apperly JF. Chronic myeloid leukemia. Am Soc Hematol 2004;132-52.
2. Goldman J, Melo J. Chronic myeloid leukemia. Advances in biology and new approaches to treatment. N Engl J Med 2003;349:1451-64.
3. Cortés J, Kantarjian H. Advanced phase chronic myeloid leukemia. Sem Hematol 2004;40:79-86.
4. Cortés J, Giles F, O'Brien S, Thomas D, García-Manero G, Ríos MB, et al. Result of high dose Imatinib mesylate in patients with Philadelphia

chromosome positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon alfa. Clinical observations interventions and therapeutical trials. Blood 2003;102:83-6.

5.- Goldman J, Melo J. Chronic myeloid leukemia. Advances in biology and new approaches to treatment. N Engl J Med 2003;349:1451-64

6.- Cortés J, Kantarjian H. Advanced phase chronic myeloid leukemia. Sem Hematol 2004;40:79-86

7.- Cortés J, Giles F, O'Brien S, Thomas D, García-Manero G, Ríos MB, et al. Result of high dose Imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon alfa. Clinical observations interventions and therapeutical trials. Blood 2003;102:83-6.

8.- Góngora-Bianchi R, Selva-Pallares J, Gómez-Almaguer D, Meillón-García L, Vela-Ojeda L, Espinosa-Larrañaga F. Grupo Colaborativo AMEH/LMV. Declaración Mexicana de posición para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica. Revista de Hematología 2005; 6: S1-S11

9.- Copland M, Hamilton A, Elric L, Baird J, Allan E, Jordanides N, et al. Dasatinib (BMS-354825) targets an earlier progenitor population than imatinib in primary CML but does not eliminate the quiescent fraction. Blood 2006; 107: 4532-9.

10.- O'Hare T, Walters D, Stoffregen E, Jia T, Manley P, Mestan J, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against

clinically relevant imatinib-resistant abl kinase domain mutants. Cancer Res 2005; 65: 4500-05.

11.- Carretero, M. (2002). Tratamiento de la leucemia mieloide. Barcelona: Vocal de Distribución del COF de Barcelona.

12.- Radich Jerald P. The Biology of CML Blast Crisis. American Society of Hematology, 2007; 384-391.

13.- Melo Junia V, Hughes Timothy P, Apperley Jane F. Chronic Myeloid Leukemia. American Society of Hematology. 2003; 132- 152.

14. Primo Daniel, Flores Juan, Quijano Sandra, et al. Impact of BCR/ABL gene expression on the proliferative rate of different subpopulations of haematopoietic cells in chronic myeloid leukaemia. British journal of haematology, 2006; 135(1): 43- 51.

15.- Vardiman James W. MD. Chronic Myelogenous Leukemia, BCR-ABL1+. American journal of clinical pathology, 2009; 132(2): 250-260.

16. Zhang Jianming, Yang Priscilla, Gray Nathanael S. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. Nature reviews cancer, 2009; 9(1): 28-39.

17. Kantarjian Hagop, Melo JV, Tura S, Giralt S, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: disease biology and current and future therapeutic strategies. American Society of Hematology, 2000:90-109.

USO DE IMATINIB, NILOTINIB Y DASATINIB EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON CROMOSOMA PH+: EFICIENCIA, EFECTIVIDAD Y ESPECIFICIDAD

AUTORA: Karla Eridani Aldrete Contreras

Adscripción: Licenciatura en Químico Fármaco Biólogo

Fecha de recepción: 3 junio 2018

Fecha de aceptación: 22 julio 2018

RESUMEN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad que afecta principalmente a adultos ya que del 12 al 30% de los casos son diagnosticados en mayores de 60 años. Esta se asocia a una anormalidad cromosómica denominada cromosoma Filadelfia (Ph+), dando origen a un gen anormal llamado bcr-abl que codifica para una proteína anormal nombrada BCR/ABL, la cual presenta una actividad modificada de tirosin-cinasa, siendo considerada como una oncoproteína. La actividad descontrolada de esta oncoproteína produce que las células de la estirpe mieloide proliferen. La enfermedad presenta tres fases: crónica, acelerada y blástica; cada una de ellas difiere en evolución, presentación clínica y respuesta al tratamiento. Tanto la fase acelerada, como la fase blástica son consideradas fases avanzadas de la leucemia, y el 15 % de los pacientes con LMC se encuentra en alguna de estas fases en el momento del diagnóstico. El imatinib es el primer inhibidor de la actividad

tirosina cinasa sintético, la actividad de este fármaco se resume en la asociación homóloga al sitio de unión de ATP en la conformación inactiva de la cinasa BCR-ABL, logrando una inhibición del crecimiento e induciendo la apoptosis. Aproximadamente 30% de los pacientes tratados con imatinib presentan intolerancia al tratamiento. De igual forma nilotinib y dasatinib son inhibidores de la actividad tirosina cinasa de segunda generación de la oncoproteína BCR-ABL, tanto de células normales como de células leucémicas primarias portadoras del cromosoma Ph+. Los inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación, se unen con gran afinidad al dominio de unión al ATP, de forma que resultan potentes inhibidores de BCR-ABL y mantienen su actividad contra las formas mutadas de BCR-ABL resistentes al imatinib.

Palabras clave: LMC, proteína BCR/ABL, gen bcr/abl, cromosoma Filadelfia, imatinib, dasatinib y nilotinib.

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) is a disease that mainly affects adults since 12 to 30% of cases are diagnosed in people over 60 years of age. This is associated with a chromosomal abnormality called Philadelphia chromosome (Ph +), giving rise to an

abnormal gene called bcr-abl that codes for an abnormal protein named BCR / ABL, which has a modified activity of tyrosine kinase, being considered as a oncoprotein. The uncontrolled activity of this oncoprotein causes the cells of the myeloid lineage to proliferate. The disease has three phases: chronic, accelerated and blastic; each of them differs in evolution, clinical presentation and response to treatment. Both the accelerated phase and the blast phase are considered advanced phases of leukemia, and 15% of patients with CML are in some of these phases at the time of diagnosis. Imatinib is the first inhibitor of synthetic tyrosine kinase activity, the activity of this drug is summarized in the homologous association to the ATP binding site in the inactive conformation of the BCR-ABL kinase, achieving growth inhibition and inducing apoptosis . Approximately 30% of patients treated with imatinib have intolerance to treatment. Similarly, nilotinib and dasatinib are inhibitors of the second generation tyrosine kinase activity of the BCR-ABL oncoprotein, both normal cells and primary leukemic cells carrying the Ph + chromosome. The second generation tyrosine kinase inhibitors bind with great affinity to the ATP binding domain, so that they are potent inhibitors of BCR-ABL and maintain their activity against the mutated forms of BCR-ABL resistant to imatinib.

Key Words: CML, BCR/ABL protéin, bcr/abl gen, Philadelphia chromosome, imatinib, dasatinib y nilotinib.

INTRODUCCIÓN

En 1961 Nowell y Hungerford en Filadelfia observaron en un grupo de pacientes con leucemia mieloide crónica que el cromosoma 22 presentaba un tamaño pequeño, denominándolo cromosoma Filadelfia (Ph +). Doce años más tarde, en 1973 Janet Rowley determinó por medio de la técnica de bandeo que el cromosoma Filadelfia era el resultado de la recombinación genética entre los cromosomas 9 y 22 (t 9;22) (Catalina, 2010). Como resultado de esta translocación 9;22, se encuentran dos genes involucrados, uno en el cromosoma 9 denominado gen abl y otro en el cromosoma 22 conocido como el gen bcr. Estos dos genes al recombinarse crean un gen híbrido llamado bcr/abl el cual codifica para una proteína híbrida denominada BCR/ABL que varía de tamaño dependiendo del sitio de ruptura del gen bcr. Entre las isoformas presentan dos tamaños 190 kd y 230 kd, siendo esta última la responsable de la mayoría de las anormalidades fenotípicas en la fase crónica. La isoforma de 230 kd presenta actividad tirosina cinasa: los pacientes que la expresan tendrán una enfermedad sin dolor, mientras que los pacientes que presentan la isoforma de 190 kd presentan una probabilidad mayor a desarrollar cáncer (Catalina, 2010).

Melo y colaboradores en 1996 describieron tres sitios de ruptura en el gen bcr y solo un sitio de ruptura para el gen abl. El sitio más común de ruptura se denomina región de ruptura principal (M-BCR por sus siglas en ingles) que da como resultado a la isoforma de 210 kd, propia de la leucemia mieloide

crónica, el segundo sitio es la región de ruptura menor (m-BCR por sus siglas en inglés) que produce la isoforma de 190 kd característica de la leucemia linfoblástica aguda y el tercer sitio menos frecuente es la región de ruptura micro (μ -BCR por sus siglas en inglés) que se observa en casos de leucemia mieloide crónica (Ph-) que expresa a la isoforma de 230 kd.

La proteína de fusión bcr/abl de 210 kd es la predominante en LMC y está involucrada en la transmisión de señales mutagénicas (Magaly, 2010), adherencia defectuosa de las células hematopoyéticas a las células del estroma medular como a proteínas de la matriz extracelular y una disminución de la respuesta a los estímulos apoptóticos. La función tirosina cinasa de BCR/ABL activa la transmisión de señales mediante la liberación del ATP de un grupo fosfato que se une con las diferentes proteínas que le sirven de sustratos. Se han caracterizados a un gran número de sustratos que pueden ser fosforilados por la proteína BCR/ABL. Adicionalmente, debido al proceso de autofosforilación de la proteína BCR/ABL, múltiples proteínas citosólicas y nucleares pueden interactuar físicamente con bcr/abl induciendo su activación (Magaly, 2010).

DESARROLLO

Leucemia mieloide crónica (LMC)

La LMC es una enfermedad cancerígena de la médula ósea caracterizada por un aumento descontrolado en la producción de algunas de las

células que esta produce. La enfermedad se incluye dentro de un grupo denominado neoplasias mieloproliferativas, cuya característica común es la de una evolución lenta (Gutiérrez, 2017).

Por lo general, el diagnóstico suele hacerse en una fase asintomática y poco agresiva denominada fase crónica. Hasta la llegada de los fármacos actuales, la evolución natural de la enfermedad era la de permanecer en fase crónica por un periodo de tiempo aproximado de 3 a 5 años, evolucionando posteriormente a una fase acelerada y posteriormente a una fase blástica. La presencia de estas fases acelerada o blástica se consideran como las fases avanzadas de la enfermedad y con mal pronóstico. En estas fases el tratamiento tiene menor eficacia y la progresión de la enfermedad es mayor (Gutiérrez, 2017).

La forma frecuente en la que se presenta esta enfermedad es por el hallazgo casual de una alteración analítica en estudios de rutina, dicha alteración suele consistir en un incremento marcado de los leucocitos y/o plaquetas. En torno a un 30% de los pacientes, acompañados a estas alteraciones analíticas, puede sufrir cansancio generalizado, pérdida de peso, sudoración, dolor óseo, sangrados, infecciones de repetición o molestias abdominales consecuencia de un incremento en el tamaño del bazo (Gutiérrez, 2017).

Tras estas alteraciones es necesario realizar un diagnóstico confirmatorio para detectar la presencia de un cromosoma anormal llamado Filadelfia por medio de la técnica de hibridación in situ

fluorescente (FISH) para el gen *bcr/abl* que corresponde al intercambio genético que se produce entre estos dos genes (Ryan, 2008).

Fases de la leucemia mieloide crónica

Conocer la fase de la enfermedad ayuda a los médicos a determinar el tratamiento adecuado y a predecir el pronóstico del paciente. Las tres fases de la leucemia mieloide crónica son: fase crónica, fase acelerada y fase blástica (Beligoy Luis, 2012).

La determinación de la fase de la enfermedad contempla variables como la cantidad de blastos en circulación y en médula ósea, número de basófilos e infiltración extrademular. A continuación se presentan los criterios de estratificación:

- **Fase crónica**

Tiene una duración variable, con una media entre cuatro y seis años y se caracteriza por:

- a) Clínicamente se puede presentar asintomática o sintomática (Fatiga, anorexia, pérdida de peso, plenitud gástrica, esplenomegalia, hepatomegalia).
- b) En sangre periférica: leucocitosis, neutrofilia, con precursores mieloides (mielocitos y metamielocitos), blastos 1-3%, eosinofilia, basofilia, plaquetas normales o aumentadas ($>450,000 \times \text{mm}^3$), fosfatasa alcalina (FA) ausente o disminuida, LDH aumentada.
- c) En médula ósea: hiperplasia, disminución de tejido adiposo, hiperplasia de la serie leucopoyética, aumento de la relación

mieloide eritroide (M/E), escasos blastos ($<2\%$) predominio de mielocitos y metamielocitos. Leve aumento de fibras de reticulina en MO (Beligoy Luis, 2012).

- **Fase acelerada**

Se presentará con una duración de 18 meses, aunque puede tener en algunos casos una rápida progresión hacia la fase blástica de solo seis meses, se caracteriza por:

- a) Presentar sintomática con fiebre, dolores óseos, sudores nocturnos, esplenomegalia progresiva resistente al tratamiento.
- b) En sangre periférica: anemia, trombocitopenia ($<100,000$) y leucocitosis resistente al tratamiento, basofilia $>20\%$ y blastos de 10% a 19%.
- c) En médula ósea: Hiperplasia y blastos 10% a 19% (Beligoy Luis, 2012).

- **Fase blástica**

Tiene una sobrevida de dos a cuatro meses, tiene un curso fatal y presenta: Clínicamente se puede presentar sintomática con fiebre, diaforesis, dolor, pérdida de peso y aumento en el tamaño de los nódulos linfáticos, hígado y bazo.

En médula ósea: 30% o más de células blásticas (Beligoy Luis, 2012).

Epidemiología

En Estados Unidos, la leucemia mieloide crónica representa 15% de las leucemias en el adulto, con incidencia de 1 a 2 casos/100,000 adultos, con 6,660 nuevos casos reportados en 2015, y una prevalencia en el 2010 de 70,000 casos y se espera que haya un incremento de 112,000 para el año 2020. En 2015 se calculó una mortalidad de 1,140 pacientes (Alvaro Ibarra M., 2016).

En México, las leucemias en general representan 4% (6,325 casos) de incidencia de todos los cánceres, con una mortalidad de 5% (4,264 casos) y una supervivencia de cinco años del 2% (6,100), reportado por GLOBOCAN en 2012.

En México la LMC es la enfermedad oncológica más frecuente ya que produce un exceso de células malignas con crecimiento y tiene una relación aproximada de 3 a 1 en comparación con la leucemia linfoblástica crónica. La incidencia de la enfermedad es menor a 1 por cada 100,000 habitantes por año (Alvaro Ibarra M., 2016).

En el hospital de especialidades del IMSS de la ciudad de Puebla, México, en 2013 se diagnosticaron y trataron 236 pacientes nuevos con neoplasias hematológicas, de los cuales, 11 pacientes (4%) presentaron leucemia mieloide crónica. Este hospital reportó una incidencia de 13 casos en promedio por año, en 2008, 10 casos nuevos; en 2009, 13 casos nuevos; en 2010, 15 casos nuevos; en 2011, 14 casos nuevos; en 2012, 16 casos nuevos; en 2013, 11 casos nuevos) (Alvaro Ibarra M., 2016).

Diagnóstico

Para el diagnóstico y seguimiento de la LMC se emplean diferentes métodos basados en el estudio de las células de sangre periférica y médula ósea. Las técnicas utilizadas son: hemograma, bioquímica clínica, citometría de flujo, análisis citogenéticos y las pruebas confirmatorias para la LMC son: reacción de la cadena de la polimerasa (PCR), hibridación in situ con fluorescencia (FISH) (Kohrt, 2013).

Tratamiento

El tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa apunta a las proteínas específicas de la leucemia. Este tratamiento inhibe el crecimiento y la proliferación de las células cancerosas y a la vez limita el daño a las células sanas. En México los inhibidores de tirosina cinasa que están aprobados por la FDA para tratamiento de la LMC son: imatinib, dasatinib y nilotinib.

Mecanismo molecular

Imatinib

El mecanismo molecular del imatinib actúa inhibiendo la actividad de tirosina cinasa por competición al sitio de unión del ATP de las proteínas BCR-ABL, CD117 (c-Kit) y el receptor PDGF, (Fig. 1). Diferentes estudios demuestran que la unión al sitio de ATP inhibe la actividad tirosina cinasa del ABL con alta selectividad utilizando concentraciones $> 0.3 \mu\text{mol/L}$. En estudios *in vivo*, se necesitan concentraciones $\geq 1 \mu\text{mol/L}$ para normalizar los parámetros hematológicos.

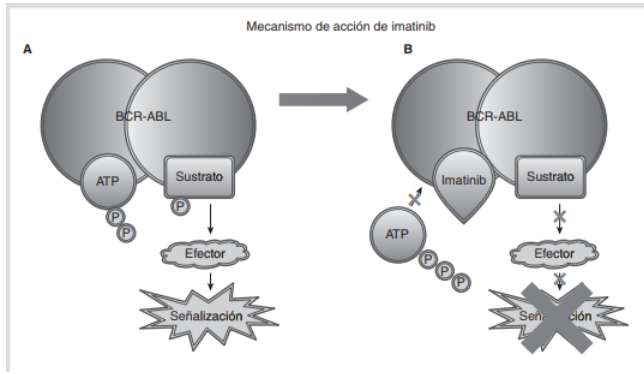


Fig. 1. Mecanismo de Imatinib. A) Señalización mediada por proteína tirosin cinasa BCR-ABL. B) Inhibición de proteína BCR-ABL mediante molécula de imatinib. Tomada de Avilés Vazquez, 2013.

Dasatinib

Es un inhibidor de múltiples tirosina cinasas: bcr/abl, Src, c-KIT, EPHA2 Y PDGFRB, uniéndose con alta afinidad tanto a la conformación activa como inactiva de dominio cinasa. De esta forma, bloquean la fosforilación de las tirosinas en las proteínas involucradas en transducción de señales de bcr/abl, inhibiendo selectivamente la proliferación e induciendo la apoptosis de células cancerígenas. La unión más fuerte de dasatinib a bcr/abl se refleja en una respuesta citogenética completa con respecto a imatinib, ya que esta no la alcanza (Fig. 2) (Avilés Vázquez, 2013).

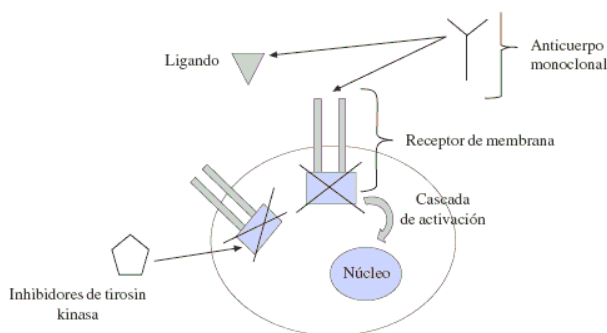


Fig. 2. Mecanismo de Dasatinib. Tomada de Castellanos, 2014.

Nilotinib

El Nilotinib inhibe la actividad de tirosina-cinasa Abl del oncogén Bcr-Abl tanto en líneas celulares como en células leucémicas primarias cromosoma Ph⁺. Nilotinib se une a la forma activa e inactiva de la proteína impidiendo su fosforilación, compite con el sitio de unión al ATP de BCR-ABL impidiendo su activación y, por lo tanto, bloqueando diversas vías bioquímicas esenciales para las células malignas (Fig. 3). La principal consecuencia del nilotinib es la inhibición selectiva de la proliferación y la inducción de la apoptosis en células leucémicas primarias, cromosoma Ph⁺, en pacientes con LMC. Este fármaco es efectivo para 32 de las 33 mutaciones posibles de Bcr-Abl resistentes a imatinib (Ma. del Pilar Gomzalez Macías, 2009).

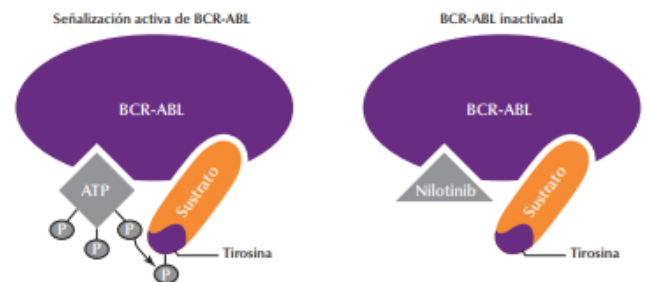


Fig. 3. Mecanismo de Nilotinib. Tomada de Javier, 2010.

Justificación

La leucemia mieloide crónica inicia con una alteración monoclonal en sangre de médula ósea al producirse una aberración genética en células mieloides inmaduras, este cambio ocasiona la expresión de una proteína anormal nombrada BCR-ABL, que convierte a la célula mieloide normal en una célula cancerígena, estas crecen, se dividen y se acumulan en la médula ósea y se extienden a la

sangre. Unas de las principales características de estas células es la sobreexpresión y la activación de BCR/ABL responsable de catalizar la fosforilación de residuos de tirosina en diferentes proteínas relacionadas con la señalización intracelular, controlando así la actividad enzimática, localización celular y la interacción entre moléculas que desencadenan los procesos de malignidad característicos de la leucemia. En la actualidad se han desarrollado diferentes fármacos como imatinib, dasatinib y nilotinib; inhibidores de tirosina cinasa, evitando así, la proliferación de las células cancerígenas, cada uno de estos fármacos presenta diferente especificidad por el receptor, por lo tanto, es importante conocer la eficiencia y efectividad de estos fármacos para poder seleccionar la mejor opción terapéutica en pacientes con LMC y por lo tanto mejorar su calidad de vida. Se comparó la eficacia, especificidad y efectividad de los inhibidores de tirosina cinasa: (imatinib, nilotinib y dasatinib) usados en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica cromosoma Ph+.

Materiales y métodos

Revisión bibliográfica sobre la LMC y en Pubmed se buscarán tres casos diferentes con LMC de los diferentes inhibidores de tirosina cinasa lo cual se recopilará datos del paciente, diagnóstico, clínica, tratamiento, respuesta al tratamiento y conclusión para así demostrar que inhibidor es más eficaz para la LMC.

Resultados

Caso 1

Paciente femenino de 75 años con leucodermia, referida a consulta de oncología, fue diagnosticada con LMC en fase crónica en abril de 2003, después de pruebas de rutina, estudio de médula ósea compatible y citogenética demostraron la presencia del cromosoma Filadelfia clásico que implica la translocación recíproca de cromosoma 9 y 22. Los resultados completos de laboratorio en abril 2003 Hb. 11.7 g/L, WBC $29.9 \times 10^9/L$, blastos $0.32 \times 10^9/L$, mielocitos $0.32 \times 10^9/L$, metamielocitos $2.6 \times 10^9/L$, neutrófilos $18.51 \times 10^9/L$, linfocitos $6.17 \times 10^9/L$, monocitos $0.32 \times 10^9/L$, eosinófilos $1.62 \times 10^9/L$, basófilos $0 \times 10^9/L$ y plaquetas $370 \times 10^9/L$. En enero 2005 son: Hb. 12.1g/L, WBC $24.0 \times 10^9/L$, blastos $0 \times 10^9/L$, mielocitos $1.53 \times 10^9/L$, metamielocitos $0.65 \times 10^9/L$, neutrófilos $13.30 \times 10^9/L$, linfocitos $2.83 \times 10^9/L$, monocitos $0.65 \times 10^9/L$, eosinófilos $0.65 \times 10^9/L$, basófilos $4.36 \times 10^9/L$ y plaquetas $132.1 \times 10^9/L$. En mayo 2013 Hb. 13.7 g/L, WBC $8.59 \times 10^9/L$, blastos $0 \times 10^9/L$, mielocitos $0 \times 10^9/L$, metamielocitos $0 \times 10^9/L$, neutrófilos $5.25 \times 10^9/L$, linfocitos $2.70 \times 10^9/L$, monocitos $0.59 \times 10^9/L$, eosinófilos $0.03 \times 10^9/L$, basófilos $0.02 \times 10^9/L$ y plaquetas $282.0 \times 10^9/L$. La historia clínica no fue relevante y el examen físico no reveló esplenomegalia o síntomas constitucionales. En ese momento comenzó con hidroxiaurea 500 mg/día e interferón alfa 3 millones de unidades/ 5 veces por semana, con una respuesta hematológica completa (RHC) 3 meses más tarde. La repetición del estudio

de médula ósea en diciembre de 2003 mostró una respuesta citogenética completa (RCC), y un año después del diagnóstico, BCR/ABL fue positivo.

La paciente continuó la terapia inicial hasta enero 2005 cuando reveló signos de progresión de la enfermedad y falta terapéutica. Comenzó con imatinib a una dosis de 300 mg/día, obteniendo una respuesta citogenética parcial (BCR/ABL p210- 4.3% en la escala internacional (IS) en junio 2007. Un estudio de médula reveló cierto grado de fibrosis, sin infiltración de la enfermedad.

En enero 2010, BCR/ABL p210 fue positiva (máximo 0.98%) y se detectó un aumento (máximo 2.07%), en diciembre de 2010, lo que motivó su derivación a la consulta de hematología en febrero 2011. Aunque la médula ósea se mantuvo en remisión, el número de BCR/ABL p210 se incrementó persistentemente (máximo 2.63%), lo que se llevó a aumentar la dosis de imatinib de 300 a 400 mg/día.

Después de 6 meses de aumento de la dosis de imatinib, el número de transcritos de BCR/ABL p210 disminuyó (0.53%) y, dadas las buenas respuestas hematológicas y moleculares, se mantuvo la dosis de imatinib.

En octubre 2012, aunque el paciente mantuvo una RHC, nunca se logró una respuesta molecular importante, con aumento progresivo en el porcentaje de transcritos de BCR/ABL (2.74%). Se demostró una mutación en el aminoácido 280, resultando en la sustitución de valina (V) por glicina (G), presente en todas las transcripciones (mutación c-

839T>GV280G) y negativa en muestras de ADN de la mucosa de la encía.

En febrero 2013, BCR/ABL p210 fue positivo (8.0%), imatinib se interrumpió debido a la resistencia primaria y el paciente comenzó con nilotinib 400 mg/día.

En mayo 2013, el paciente obtuvo buena respuesta clínica y de laboratorio ya que presentó respuesta citogenética completa.

Actualmente el paciente mantiene la misma dosis de nilotinib, sin evidencia de pérdida de respuesta hematológica y molecular, con una buena tolerancia al tratamiento.

En conclusión, una muestra de ADN de mucosa de la encía fue negativa para la mutación c-839T>GV280G), lo que les permitió concluir que la variante V280G adquirida era de hecho una característica del clon leucémico, más que un polimorfismo. Este hallazgo llevó a la hipótesis de que esta mutación podría estar asociada con la resistencia de *novo* al tratamiento con imatinib. Los parámetros clínicos y hematológicos favorables para nilotinib también respaldan esta afirmación (Azevedo, 2017).

Caso 2

Varón de 22 años ingresó en el Hospital de la Universidad Nacional de Chonbuk para la evaluación y tratamiento del mareo y la leucocitosis grave en julio 2011. El paciente presentó hepatoesplenomegalia al ingreso, sin ninguna otra enfermedad crónica conocida. El hemograma

completo inicial mostró hemoglobina 6.6 g/dl, plaquetas $492.0 \times 10^9/L$ y leucocitos $90.8 \times 10^9/L$ con 8.0% de mieloblastos, 71.6% de neutrófilos, 4.5% de linfocitos, 4.5 % de monocitos, 9.1% de eosinófilos y 2.3% de basófilos. La aspiración de médula ósea y los hallazgos de la biopsia fueron indicativos de LMC en fase crónica con 8.0% de mieloblastos que demuestran hiperplasia granulocítica. El cariotipo del paciente fue 46, XY, t (9;22;11) (q34; q11.2; q24) en todas las células en metafásicas analizadas. Una fluorescencia de análisis de hibridación in situ (FISH) separado de LML no mostró ninguna reordenación. El análisis de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción de polimerasa múltiple (RT-PCR) se realizó con el fin de detectar translocaciones.

El ARN se extrajo de muestra de médula ósea, detectándose la transcripción de fusión BCR/ABL tipo b3a2. Por lo tanto, el paciente fue diagnosticado con LMC en fase crónica y se reinició el tratamiento con imatinib. El paciente había demostrado una respuesta hematológica completa 1 año después del inicio del tratamiento, suspendió el tratamiento. El paciente fue readmitido por encontrar niveles altos de leucocitos en la prueba de laboratorio. Los hallazgos en médula ósea mostraron que el diagnóstico inicial y el cariotipo no habían cambiado. Análisis de FISH reveló que el cromosoma Ph se derivó de una variante simple t (9;22) a través de un mecanismo de una etapa, que el protooncogén 1 de ABL 8c-ABL;9q34, rojo) se movió a un BCR (22q11.2, verde) y formo una fusión Ph, BCR se

movió a 11q24 se movió a 9q34, mientras que parte de c-ABL permaneció.

En conclusión, El diagnóstico inicial se detectó una variante de tres vías t (9; 22; 11) que involucraba 11q24, y las muestras de recaída indicaron que la LMC estaba en fase crónica en los diagnósticos iniciales y de recaída por lo tanto el tratamiento era el adecuado (LEE, 2016).

Caso 3

Un varón de 66 años presentó LMC en fase crónica con hiper celularidad característico en médula ósea.

La citogenética reveló la presencia del t (9; 22) (q34; q 11.2) en 20/20 metafases. En la QT-PCR estandarizada se detectó las transcripciones variables constantes con una fusión de e13a3 BCR-ABL1. La secuenciación de Sanger de los productos de PCR de diagnóstico confirmo esta fusión variante. El paciente comenzó con imatinib 400 mg/día.

A los 3 meses del diagnóstico, el paciente había alcanzado una respuesta citogenética parcial (6/50 Ph +) y una reducción mayor que un registro en los transcritos BCR/ABL1 de sangre periférica. (BCR/ABL1 de 6.8%). A los 6 meses, se observó una remisión cada vez más intensa citogenética (1/50 Ph +) con un nivel de BCR-ABL1/ABL1 de 0,7%. El paciente continuó el tratamiento con la misma dosis de imatinib, logrando una reducción de tres logaritmos en las transcripciones BCR/ABL1 (BCR/ABL1/ABL1 0,09%), aproximadamente 14 meses con una disminución lenta adicional observada en los meses siguientes.

En conclusión, el seguimiento de la respuesta molecular en la terapia con inhibidores de tirosina cinasa en pacientes con LMC componente esencial del tratamiento moderno de la enfermedad con el logro de respuestas moleculares tempranas que juegan un papel cada vez más importante en la decisión terapéutica.

Un pequeño número de pacientes expresan la variante BCR-ABL1 los tipos de la transcripción cuya la fusión e13a3 es rara con las respuestas moleculares cuantitativas divulgadas raramente en este genotipo. En general, los pacientes con LMC con una fusión e13a3 BCR-ABL1 son hematológicos y citogenéticos sensibles a la terapia, pero de vez en cuando se ha informado de una enfermedad agresiva. Bajo pautas actuales, el paciente descrito arriba sería considerado un respondedor óptimo en 3 y 6 meses, pero no alcanzó un BCR-nivel de ABL1/ABL1 de b 0.1% hasta después de 12 meses del tratamiento. (McCarron, 2014)

Caso 4

Varón de 43 años presentó leucocitosis y esplenomegalia que conducía a un diagnóstico de CP-CML. La terapia inicial del imatinib logró una respuesta hematológica completa dentro de los primeros 3 meses y una respuesta citogenética parcial en 12 meses. Después de 37 meses de terapia, una respuesta citogenética completa no podría ser alcanzada. Dasatinib se inició en 70 mg, dos veces al día. En el plazo de 2 meses de la iniciación de este tratamiento de segunda línea de inhibidores de tirosina cinasa, una respuesta citogenética importante

fue alcanzada, y por 9 meses una respuesta citogenética completa (RCC) fue alcanzada. Una vez que la prueba molecular de sangre periférica para el análisis cuantitativo de BCR-ABL llegó a estar disponible en la clínica, una respuesta molecular mayor (RMM) de la reducción de 5 registros en la transcripción P210 de la fusión de BCR-ABL del paciente la sangre periférica fue confirmada. Mientras que el tratamiento continuó, los acontecimientos adversos de dasatinib, sobre todo artralgias, mialgias, y edema periférico, se desarrollaron y progresaron gradualmente en niveles acumulados de los grados 2-3 de la toxicidad. Estos eventos adversos disminuyeron significativamente la tolerabilidad del dasatinib que conducen al uso de diuréticos y analgésicos opiáceos para el alivio de los síntomas y las interrupciones frecuentes del tratamiento.

Veinticuatro meses después con dasatinib, la dosis fue reducida a 100 mg diariamente. Las toxicidades del grado 2 llevaron a otra reducción de la dosis a 70 mg una vez diariamente sin la mejora importante y una interrupción del tratamiento de la duración de 1 mes. Curiosamente, durante todo este tiempo, su análisis cuantitativo de la polimerización en cadena permanecía en 4 reducción del registro, revelando el RMM continuado. El desafío para la tolerabilidad en la dosis diaria de 70 mg no tuvo éxito. Con la enfermedad tan bien controlada, con todo con los acontecimientos adversos persistentes intolerables, otro intento de la reducción de la dosis a 50 mg

diariamente fue hecho sin la relevación importante en sus síntomas de la intolerancia.

Por último, una reducción de dosis más bien audaz a 20 mg una vez al día resultó ser la dosis más tolerable para este paciente en particular. Interesante, él no sólo mantiene su respuesta molecular importante en este nivel muy bajo de la dosis, pero después de un año de RMM, su análisis cuantitativo de BCR-ABL reveló niveles indetectables de proteína de la fusión de BCR-ABL. El paciente sigue siendo actualmente en 20 mg una vez al día de dasatinib y en seguimientos continuos con la evaluación molecular de la respuesta restante indetectable en los intervalos de seis meses. (Jamison, 2016)

Caso 5

Paciente de 53 años presentando leucocitosis y esplenomegalia con diagnóstico de CP-CML. El tratamiento inicial con 400 mg de imatinib diario dio lugar a la respuesta citogenética completa (RCC) en 18 meses, pero se suspendió debido a enfermedades gastrointestinales, toxicidad, pancreatitis y síntomas de insuficiencia cardíaca. Debido a esto se cambió a dasatinib 70 mg dos veces al día con RHC continuado.

Después de 19 meses iniciales de la terapia, la dosis dasatinib fue disminuida a 100 mg una vez por día debido a la erupción y a la pancreatitis maculopapular dolorosas. Después de 5 meses de la interrupción del tratamiento, ella intentó comenzar en una dosis de 50 mg dos veces al día. Incapaz de tolerar esta dosis debido al dolor abdominal, a los

síntomas de la pancreatitis, y al edema de la pierna más baja, ella intentó un 50 mg una vez al día. Curiosamente, durante todo este tiempo, su transcripción de fusión BCR-ABL p 210 permaneció entre 4 y 5 reducciones de registro a niveles indetectables. Ella está actualmente en 50 mg una vez por día con dasatinib con indetectable BCR-ABL P210 fusión transcripción.

En conclusión, los dos casos prestan la eficacia comparable del dasatinib de la baja dosis al dasatinib estándar de la dosis con efectos secundarios más tolerables. Dasatinib puede ser una estrategia segura y eficaz antes de recurrir a opciones costosas de segunda línea o de tercera línea. A pesar de las respuestas clínicas acertadas en ambos de nuestros pacientes, las conclusiones que se pueden extraer de esta experiencia se deben interpretar con la precaución y considerar tentativas hasta que los estudios controlados prospectivos más grandes definan la dosis eficaz mínima y horario para este tratamiento. Si las dosis más bajas son prescritas debido a los efectos secundarios intolerables, la supervisión molecular cercana se recomienda fuertemente. (Jamison, 2016)

Caso 6

Mujer de 32 años fue diagnosticada con BCR/ABL-positivos crónico de la fase BCR 6 meses antes de la admisión al hospital. A la hora de diagnóstico inicial, el análisis in situ de hibridación de la fluorescencia demostró el gen de fusión de BCR-ABL en 94% de las células mononucleares derivadas de la médula ósea. El análisis citogenético de la médula ósea

reveló el desplazamiento clásico de Filadelfia y ningunas otras anormalidades cromosómicas.

La paciente comenzó con imatinib de la estándar dosis (400 mg/día) dando por resultado una reducción de 2 trancos del nivel de la transcripción de BCR-ABL con un cociente de BCR-ABL de 1,33% medido por PCR cuantitativa en tiempo real (RQ-PCR) según la escala internacional (IS) 6 meses más tarde, el paciente reingresó con ictericia, náusea y dolor epigástrico. Los resultados del laboratorio revelaron la disfunción aguda del hígado con la aminotransferasa elevada de la alanina (1638 u/l), la aminotransferasa del aspartato (1182 u/l), la transpeptidasa gamma glutamil (69 u/l), la fosfatasa alcalina (94 u/l) y la bilirrubina total (2,8 mg/dl). Después de descartar hepatitis viral y autoinmune por análisis de laboratorio adicionales y un acontecimiento vascular cerca Doppler-ultrasonido, la toxicidad droga-relacionada debido al imatinib fue sospechada y la terapia con el TKI fue cesada.

Así, el tratamiento sistémico con imatinib disminuyó a 100 mg por día por, 3 días en los resultados de laboratorio mejoraron gradualmente al punto de la normalización completa. Cuatro semanas después de la descarga, el tratamiento con dasatinib (100 mg/día) fue iniciado y las pruebas subsecuentes de la función hepática permanecían dentro de la gama normal. El paciente desarrolló trombocitopenia suave, durante las primeras 4 semanas del tratamiento del dasatinib sin la necesidad del ajuste de la dosis. Durante la interrupción del tratamiento, antes de comenzar el tratamiento dasatinib, la

relación BCR-ABL aumentó a 17,36%. Sin embargo, el análisis subsecuente de la sensibilidad reveló respuesta óptima al tratamiento de la segunda línea dasatinib según los criterios europeos de la red de la leucemia (ELN) con los cocientes de BCR-ABL de 2,24% después de 3 meses y de 0,52% después de 6 meses del tratamiento.

En conclusión, se demostró que el inicio de la hepatotoxicidad imatinib inducido, puede dar lugar a la recuperación hepática rápida y completa. Además, se observó que el dasatinib representa una opción para mantener respuestas terapéuticas en los pacientes en quienes la continuación del imatinib no es posible debido a su toxicidad hepática (Harbaum, 2013).

Caso 7

Divulgamos dos casos de los pacientes de LMC que llevan la transcripción p230, que alcanzó respuesta molecular completa rápida y profunda (RMC), definida como la ausencia de transcripciones *BCR/ABL* perceptibles por RQ-PCR, después del tratamiento de primera línea con nilotinib.

El primer paciente era un varón de 40 años diagnosticado con CML en fase crónica en octubre de 2010. La examinación de su sangre periférica demostró un nivel de la hemoglobina (HB) de 13,2 g/dl, cuenta blanca del glóbulo (WBC) de $59 \times 10^9/L$, y una cuenta de plaqueta de $236 \times 10^9/L$. El análisis citogenético reveló 46, XY, t (9; 22) (q34; q 11.2) cariotipo en 100% de metafases. La PCR cualitativa detectó la presencia única de la transcripción e19a2.

Él fue comenzado en nilotinib 600mg por día. Después de 3 meses, él alcanzó la respuesta citogenética completa (RCC) y RMC, confirmado por RT-PCR jerarquizado. Actualmente, 31 meses después del inicio del tratamiento, el paciente continúa teniendo 600mg nilotinib por día; se siente bien y la RMC está confirmada (Greco, 2013).

Caso 8

Segundo paciente, mujer de 41 años, con LMC en fase crónica en noviembre 2010. Su examinación de la sangre demostró los parámetros hematológicos siguientes: HB 12.5 g/dl, WBC $60 \times 10^9/L$, y plaquetas $1796 \times 10^9/L$. El cariotipo clásico del pH fue confirmado en todas las metafases.

RT-PCR detectó la presencia de la transcripción e19a2. Después de comenzar el tratamiento de primera línea con nilotinib 600mg por día, el paciente alcanzó RCC y RMC en 6 y 8 meses, respectivamente. Actualmente, después de 30 meses, está bien y en CMR.

En conclusión, los pacientes tratados con nilotinib de primera línea alcanzó una respuesta molecular favorable, a pesar de varias interrupciones del tratamiento y reducciones de la dosis, Curiosamente, el uso de nilotinib ha inducido una RMC rápida también en nuestros dos pacientes que mantuvieron una respuesta molecular completa por más de tres años hasta hoy (Greco, 2013).

Caso 9

Varón de 32 años en junio de 2014 con pérdida de peso y esplenomegalia. El análisis de sangre

periférico rutinario demostró glóbulos blancos (WBC) de $310.10 \times 10^9/L$ (ráfagas del 2%, 2% promielocitos, 25% mielocitos, 9% metamielocitos, 19%, neutrófilos en banda, 26% neutrófilos segmentados, 5,0% basófilos, 9% eosinófilos y 3% linfocitos), hemoglobina de 8.7 g/dl y plaqueta de $130 \times 10^9/L$. Se diagnosticó con LMC, se le realizó un aspirado de médula ósea, que demostró hiper celularidad con un predominio mieloide marcado. Las células mononucleares de la médula fueron cultivadas según métodos estándar y los cariotipos fueron analizados por el G- Banding, que demostró 46, XY, t (9, 22) en 20/20 metafases. El positivo para *BCR-ABL* disminuyó a 0% después de 3 meses con nilotinib, indicando una respuesta citogenética completa.

En conclusión, CML con un gen de fusión de *BCR-ABL* a3 es una enfermedad rara y desafiadora, que podría llevar a los resultados RT- qPCR negativos y ser interpretado erróneamente. Según las pautas de la práctica de la red comprensiva nacional del cáncer (NCCN), la citogenética, y el RT- qPCR se recomiendan como el diagnóstico inicial para la LMC adulta de la fase crónica, pues cada ensayo puede proporcionar la información única. La citogenética estándar puede identificar las translocaciones *BCR-ABL* infrecuentes que se pueden faltar por RT- qPCR. El cariotipo identifica otras anomalías citogenéticas que pueden tener significado pronóstico. Una vez que una remisión citogenética completa se ha obtenido, las pautas NCCN recomiendan RT- qPCR cada 3 a 6 meses,

que pueden no ser eficaces para los pacientes con los puntos de desequilibrio raros. Otros estudios se requieren para interpretar frecuencia natural y manifestaciones clínicas únicas de esta fusión BCR-ABL rara en pacientes con LMC (LIU, 2016).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La LMC fue el primer tipo de cáncer para el que se encontró un marcador genético; el cromosoma Filadelfia, en la actualidad es uno de los mejores resultados que han arrojado en cuanto a la respuesta de los pacientes al tratamiento. Esto último se debe, al reciente desarrollo de una serie de moléculas (inhibidores de tirosina cinasa) diseñadas específicamente para interferir y bloquear la biología de la enfermedad en el sitio de unión del (ATP) en el sitio catalítico de la molécula e inhibir la fosforilación de sus respectivos sustratos. Dichos fármacos son capaces de inducir respuestas hematológicas completas (RHC), respuestas citogenéticas, remisiones moleculares mayores (RMM) y remisiones moleculares completas (RMC) (Avilés Vázquez, 2013).

Estudios mostraron que dasatinib y nilotinib inducen respuestas citogenéticas y moleculares superiores y menores tasas de progresión a fase acelerada o fase blástica en comparación con imatinib, aunque este último sigue siendo recomendado como opción de primera línea para pacientes en fase crónica, con reciente diagnóstico, la selección de inhibidores de tirosina cinasa de primera línea depende de la experiencia del médico, el perfil de toxicidad, la edad

del paciente, la tolerancia y otros trastornos (Azevedo, 2017). El uso de inhibidores de tirosina cinasa se ve obstaculizado por el desarrollo de resistencia o intolerancia en algunos pacientes, lo que resulta en una pérdida de la respuesta o interrupción del tratamiento (Azevedo, 2017). Comúnmente esto se asocia a las mutaciones puntuales en el dominio cinasa de la proteína BCR-ABL, que promueven el atascamiento del imatinib en dicho dominio (Azevedo, 2017). La selección del tratamiento es de acuerdo con factores tales como el paciente, estado de la enfermedad, de las terapias anteriores, tipo de mutación, comorbilidades y toxicidad del tratamiento. Una revisión de la literatura demuestra que las mutaciones pre existentes de fondo confieren un fenotipo más agresivo de la enfermedad y por lo tanto los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad a menudo no responden a la terapia y presentan varias recaídas (Azevedo, 2017). Soverini describió en 2011 una mutación en la misma posición de un codón, implicando la sustitución de diversos aminoácidos, asociados a la resistencia del imatinib en pacientes con LMC. La mutación presentada en el caso 1 muestra una substitución de una valina por una glicina en el aminoácido 280, en el dominio activo de la cinasa, siendo la única alteración encontrada en este paciente después del análisis de mutaciones en BCR-ABL. Las translocaciones variantes pueden afectar posiblemente el curso de la enfermedad alterando la estructura del sitio de unión al ligando de la tirosina cinasa. El seguimiento de la respuesta molecular a la terapia con inhibidores de tirosina cinasa en pacientes con LMC es un componente

esencial para el tratamiento moderno de esta enfermedad con el logro de respuestas moleculares tempranas que juegan un papel cada vez más importante en la decisión terapéutica (LEE, 2016).

Un pequeño número de pacientes expresan la variante BCR-ABL1, los tipos de la transcripción cuya fusión **e13a3** es rara con las respuestas moleculares cuantitativas divulgadas raramente para este genotipo. El exón a2 de ABL1 codifica la parte del dominio de SH3 pensado para contribuir a la leucogénesis por la inhibición del dominio de la cinasa y por la activación del STAT5 (LEE, 2016). Otro estudio de BCR-ABL1 demostró que los tipos de la transcripción que carecen de ABL1 en el exón a2 incluyen e14a3 y e1a3 y han demostrado también respuestas clínicas favorables al tratamiento con la progresión de la enfermedad rara (LEE, 2016). Aunque se han establecidos esfuerzos en la colaboración para establecer metodologías moleculares que cuantifican el e13a3 común y el e14a2 BCR. El consenso y la estandarización eficaz de los análisis de qPCR para analizar los perfiles de expresión para la variante BCR-ABL1 son indispensables ya que el tratamiento para la LMC con inhibidores de BCR-ABL requiere plena afinidad al tratamiento (LEE, 2016). Debido a la mala afinidad por los factores relacionados con el paciente, el fármaco y la enfermedad, una proporción significativa de los pacientes puede no aprovechar al máximo las nuevas y mejores opciones del tratamiento para la LMC. Dasatinib es una de las terapias actuales más eficaces en los pacientes con

LMC que son insensibles o intolerantes al imatinib. Aunque el dasatinib es generalmente tolerado, las toxicidades serias pueden ocurrir en algunos pacientes incluso en dosis mucho más bajas que las recomendadas (McCarron, 2014). Las interrupciones frecuentes del tratamiento disminuyen la eficacia terapéutica y el desarrollo de la resistencia temprana de la droga. Para mejorar esto se ha planteado una estrategia de dosificación y personalizada para el dasatinib, para ayudar a prevenir la recurrencia de efectos secundarios intolerables y aumentar la eficacia (LEE, 2016). En un análisis retrospectivo, se ha demostrado que la programación alterna de dasatinib de dosis bajas con descanso de 2 o 3 días aumenta la eficacia junto con el exitoso control de enfermedades a largo plazo, estos resultados se deben principalmente a dos factores: primero, el tratamiento continuo que dura semanas o a veces meses sin interrupciones de toxicidad y en segundo lugar, aumentar la dosificación diaria de dasatinib para alcanzar la inhibición transitoria de BCR-ABL que inducen apoptosis irreversiblemente. La mayoría de los pacientes con LMC tratados con imatinib recaen si se retira el tratamiento, se ha propuesto que el imatinib se pueda suspender sin recaída molecular al menos en algunos pacientes con LMC, se sabe poco acerca de si esta hipótesis podría ser explotable para los inhibidores de cinasa de segunda generación como el dasatinib (Jamison, 2016). Para comprobar esto se realizó un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico para determinar si el dasatinib se podría suspender sin la ocurrencia de una recaída molecular en pacientes con LMC, demostrando que

esto podría ser posible en una proporción de pacientes con LMC con respuesta molecular completa y estable para mínimo un año, siempre que se realice un monitoreo molecular frecuente (Jamison, 2016). Estos resultados son constantes con nuestros dos casos 4 y 5, en donde se demuestra patrones a la respuesta y sensibilidad al restablecer el tratamiento con dasatinib después de algunas interrupciones del tratamiento. Las altas concentraciones pudieron resultar de la inhibición del 3A4 del citocromo P450 (CYP), que está implicado en el metabolismo del imatinib y la toxicidad. Por lo tanto, la inhibición o inducción de CYP3A4 modula los niveles séricos de imatinib (Jamison, 2016). Recientemente, el tratamiento con nilotinib otro inhibidor de la tirosina cinasa de segunda generación se ha suministrado para ser una opción en pacientes con LMC después del trasplante de hígado y en presencia de cirrosis hepática postnecrótica (Harbaum, 2013). De manera similar, se han reportado bajas incidencias de disfunción hepática bajo tratamiento con dasatinib. Sin embargo, los eventos adversos de bajo grado como derrame pleural o retención de líquidos parecen ocurrir con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con dasatinib (Harbaum, 2013). El único paciente tratado con nilotinib de inicio alcanzó una respuesta molecular favorable, a pesar de varias interrupciones del tratamiento y reducciones de la dosis (Greco, 2013). Curiosamente, el uso de nilotinib induce una rápida RMC, como se observa en los pacientes de los casos 7 y 8 que mantuvieron una respuesta molecular completa por más de tres

años hasta la fecha. Por lo tanto, se recomienda el uso de nilotinib como fármaco de inicio para el tratamiento de esta variante de la LMC, según la evidencia de una respuesta molecular profunda y rápida obtenida en nuestros pacientes. Con estos resultados se ayuda a clínicos a decidir en un futuro el tratamiento del inhibidor de tirosina cinasa en pacientes con la mutación e19a2. Por otro lado, se describe en el caso 9 un paciente con un problema crónico de la LMC con una aberración genética BCR- ABL e13a3, para poder solucionar este caso se le administro al paciente 800 mg de nilotinib diariamente y usando citogenética clásica, las metafases de (Ph+) disminuyeron a partir del 100% antes del tratamiento del nilotinib a 0% por 3 meses. El paciente respondió rápidamente y totalmente al nilotinib, con una respuesta rápida de la remisión hematológica y citogenética completa. Finalmente, al dominio SH3 se le considera por tener un papel regulador negativo en el dominio de la cinasa (SH1). Por lo tanto, la carencia de un dominio SH3 puede dar lugar a una forma más agresiva de LMC (Ph+) (LIU, 2016). Por el contrario, el dominio SH3 se requiere para la activación de la señalización y el activador de la transcripción 5 para la proteína BCR- ABL, finalizando en una leuconeogénesis.

El desarrollo de los inhibidores de tirosina cinasa ha revolucionado el tratamiento de la LMC, ofreciendo a los pacientes mejor calidad de vida y convirtiendo una neoplasia en un padecimiento controlable. Sin embargo, se puede observar que solo en pocos casos estos inhibidores representan una cura real para estos

pacientes ya que en la mayoría de los casos la enfermedad reaparece en el momento en que el tratamiento se suspende. Esto quiere decir que, aunque dasatinib y nilotinib sean inhibidores de segunda generación y tengan mayor eficacia, sensibilidad y especificidad en la respuesta molecular que imatinib no eliminan la clona leucémica, sino que solo la mantienen inhibida.

REFERENCIAS

1. Alvaro Ibarra M., C. S. (17 de Enero de 2016). *Revista de Hematología*. Obtenido de Consenso de la leucemia mieloide crónica por hematología del ISSSTE: <http://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2016/re161e.pdf>
2. Avilés Vázquez, S. (19 de Septiembre de 2013). *Gaceta Médica de México*. Obtenido de Inhibidores de cinasas de tirosina (ICT): la nueva revolución: https://www.anmm.org.mx/GMM/2013/n6/GMM_149_2013_6_646-654.pdf
3. Azevedo, A. P. (27 de Enero de 2017). *Pubmed*. Obtenido de BCR-ABL V280G Mutation, Potential Role in Imatinib: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5395261/>
4. Beligoy Luis, B. J. (2012). Recuperado el 06 de Diciembre de 2017, de Leucemia mieloide crónica: http://sah.org.ar/docs/203-230.4.SAH_GUIA2012_LeucemiaCronica.pdf
5. Catalina, M. V. (Junio de 2010). *Revista CES Medicina*. Obtenido de Leucemia Mieloide Cronica: diagnostico y tratamiento: <http://www.redalyc.org/pdf/2611/261119491009.pdf>
6. Greco, M. (13 de Junio de 2013). *Pubmed*. Obtenido de Early Complete Molecular Response to First-Line: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3728508/>
7. Gutiérrez, D. V. (Diciembre de 2017). *Fundación Josep Carreras, contra la leucemia*. Obtenido de Leucemia mieloide crónica: <http://www.fcarreras.org/es/leucemiamieloidecronica>
8. Harbaum, L. (13 de Noviembre de 2013). *Pubmed*. Obtenido de Treatment with dasatinib for chronic myeloid leukemia following: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12185-013-1474-x>
9. J., D. G. (22 de marzo de 2018). *Sociedad de leucima y linfoma*. Obtenido de Leucemia mieloide crónica : www.lls.org/sites/default/files/file_assets/PS31S_CML%20Booklet_Spanish_FINAL_Dember2017_Insert.pdf
10. Jamison, C. (2016). *Pubmed*. Obtenido de What Is the Optimal Dose and Schedule for Dasatinib in Chronic Myeloid:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802644>

11. Kohrt, D. H. (2013). *Fundación contra el cancer* . Obtenido de LEUCEMIA MIELÓGENA CRÓNICA: UNA GUÍA PARA PACIENTES: <https://www.esmo.org/content/download/6599/114997/file/ES-LMC-Guia-para-Pacientes.pdf>

12. LEE, J. (16 de Diciembre de 2016). *Pubmed*. Obtenido de A novel t(9;22;11) translocation involving 11q24 in a patient with chronic myeloid leukemia: A case report: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5403192/>

13. LIU, B. (26 de Enero de 2016). *Pubmed*. Obtenido de Complete cytogenetic response to Nilotinib in a chronic: <https://www.spandidos-publications.com/mmr/13/3/2635>

14. Ma. del Pilar Gomez Macías, M. G. (Junio de 2009). *Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía*. Obtenido de Nilotinib en Leucemia Mieloide Crónica : <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/321/html/Nilotinib%20LMC.pdf>

15. Magaly, M. G. (2010). *Facultad de Ciencias*. Obtenido de Vías de señalización asociadas a BCR/ABL en la progresión de Leucemia

Mieloide Crónica:
<https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/8702/tesis648.pdf;sequence=1>

16. McCarron, S. L. (14 de Diciembre de 2014). *Pubmed*. Obtenido de Molecular response to imatinib in chronic myeloid leukaemia: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12032-014-0452-3>

17. Ryan, J. (2008). *Pub Med*. Obtenido de Metodología de pruebas genéticas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132206/>

VERIFICACIÓN DEL MÉTODO IVD TRINDER DE LA MARCA SPINREACT PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE GLUCOSA GOD-POD EN SUERO EN EL LABORATORIO CLÍNICO CQS PARA EL EQUIPO Spin 200E.

AUTORES: Contreras Gil Edgar Alonso, Arvizu Amador Fernando Salvador, Molina Aguilar Rubiraida, Xhotlanihua Flores Alfonso.

Adscripción: Licenciatura en Químico Fármaco Biólogo

Fecha de recepción: 6 junio 2018

Fecha de aceptación: 24 julio 2018

RESUMEN

En la actualidad los laboratorios clínicos han implementado Sistemas de Gestión de Calidad que les permiten demostrar su habilidad para entregar resultados que cumplan con los requerimientos de sus clientes. En México, en 2017, surgió un proyecto de norma oficial la PROY-NOM-007-SSA3-2017, la cual, al ser publicada en el diario oficial, será de carácter obligatorio. En este proyecto se incluye que los laboratorios clínicos únicamente podrán utilizar métodos analíticos normalizados para estudios cuantitativos, para lo cual deberán estar validados por los fabricantes o por el laboratorio en forma documentada en los siguientes puntos: precisión, linealidad, veracidad, incertidumbre e intervalos de referencia, obligándolos a verificar los métodos analíticos para conocer el desempeño del método y que estos sean en condiciones estables, obteniendo así resultados seguros y confiables. Por lo anterior se

llevó a cabo la validación de un método analítico, aplicando los protocolos de verificación publicados por la Entidad Mexicana de Acreditación (EMA.AC) con el objetivo de verificar el correcto rendimiento del método IVD Trinder, marca SPINREACT para la determinación cuantitativa de glucosa GOD-POD en suero en el Laboratorio Clínico CQS para el equipo Spin 200E, se evaluaron los parámetros de desempeño antes mencionados y se observó que el método es lineal $R^2 = 0.99981$, preciso utilizando muestras control normal (91.4 a 123.0 mg/dL); en la repetibilidad el valor obtenido fue %CV 0.50. Se obtuvo un intervalo de reporte de 11.2 a 529.8 mg/dL. Para la valoración de la veracidad se obtuvo un porcentaje relativo de 1.77% y un porcentaje de recuperación de 98.1%. Finalmente se obtuvo una incertidumbre de medida de ± 4.1 mg/dL con un margen del 95.9 % de confiabilidad. Se estableció que las características de desempeño analítico de la prueba cumplen con las especificaciones estipuladas por el fabricante.

Palabras clave: Glucosa Trinder, GOD-POD, Linealidad, Precisión, Veracidad, Incertidumbre, Verificación, Spin 200E.

ABSTRACT

Currently, clinical laboratories have implemented Quality Management Systems that allow them to demonstrate their ability to deliver results that meet the requirements of their clients. In Mexico, in 2017, an official standard project was created PROY-NOM-007-SSA3-2017, which, when published in the official gazette, will be mandatory. This project includes that clinical laboratories can only use standardized analytical methods for quantitative studies, for which they must be validated by the manufacturers or by the laboratory in a documented manner in the following points: precision, linearity, veracity, uncertainty and intervals of reference, forcing them to verify the analytical methods to know the performance of the method and that these are in stable conditions, thus obtaining safe and reliable results.

Therefore, the validation of an analytical method was carried out, applying the verification protocols published by the Mexican Accreditation Entity (EMA.AC) with the objective of verifying the correct performance of the IVD Trinder method, SPINREACT brand for the quantitative determination of glucose GOD-POD in serum in the CQS Clinical Laboratory for the Spin 200E equipment, the aforementioned performance parameters were evaluated and it was observed that the method is linear $R^2=0.99981$, accurate using normal control samples (91.4 to 123.0 mg/dL); in the repeatability the value obtained was %CV 0.50. A reporting interval of 11.2 to 529.8 mg/dL was

obtained. For the assessment of the veracity, a relative percentage of 1.77% and a recovery percentage of 98.1% were obtained. Finally, a measurement uncertainty of ± 4.1 mg / dL was obtained with a 95.9% reliability margin. It was established that the analytical performance characteristics of the test comply with the specifications stipulated by the manufacturer.

Key Words: Trinder Glucose, GOD-POD, Linearity, Precision, Veracity, Uncertainty, Verification, Spin 200E.

INTRODUCCIÓN

Actualmente en países desarrollados, 70% de los diagnósticos emitidos, en países desarrollados, se basan en resultados de laboratorios, por lo que, la exigencia en los laboratorios clínicos se ha incrementado, especialmente en la implantación de sistemas de calidad ISO y el reconocimiento de la competencia técnica para reportar resultados con alto índice de confianza se ha incrementado (ILAC, 2011).

La importancia de emitir resultados confiables, y que sean de utilidad hace necesario verificar el funcionamiento y rendimiento de los métodos cuantitativos que se utilizan en la rutina diaria en un laboratorio clínico.

Esto es opcional para aquellos laboratorios que requieran acreditarse siguiendo la Norma Internacional ISO 15189:2015 (NMX-EC-15189-IMNC-2015) “*Medical laboratories - Requirements*

for quality and competence” o su nombre en español “Laboratorio clínicos – Requisitos de calidad y competencia”(Quintana, 2015). La norma ISO 15189:2015 surgió como una norma de referencia para aquellos laboratorios que realizan actividades de análisis clínicos y que pretenden demostrar:

- Operación con un sistema de gestión eficaz y en mejora continua. Que tiene implementado un sistema de gestión que le permite administrar, controlar y utilizar la documentación del laboratorio, tanto administrativa como técnica.
- Competencia técnica. En donde se demuestra la competencia técnica del personal, instalaciones y condiciones ambientales adecuadas, métodos o procedimientos validados, equipo y patrones confiables con trazabilidad a las unidades del Sistema Internacional de Unidades.
- Capacidad de producir resultados de examen confiables. En los cuales se implementan programas de aseguramiento de la calidad de los resultados a fin de generar resultados técnicamente válidos (METRyCAL, 2017).

En México existe un nuevo proyecto de Norma Oficial Mexicana (NOM) para la organización y funcionamiento de laboratorios clínicos (PROY-NOM-007-SSA3-2017), la cual presenta ciertos cambios en su contenido con respecto a la NOM-007-SSA3-2011, por ejemplo: en el sub-apartado 5.5.4 menciona únicamente se podrán utilizar métodos analíticos normalizados para los estudios

cuantitativos, para lo cual deberán estar validados por los fabricantes o por el laboratorio en forma documentada. En el caso de métodos validados por el fabricante, el laboratorio deberá verificar que sus resultados cumplan las recomendaciones del fabricante en los siguientes puntos: precisión, linealidad, veracidad, incertidumbre y en los valores o intervalos de referencia (Federación, 2018), a diferencia de su antecesora que mencionaba en el mismo sub apartado los puntos que deberá de cubrir la bitácora de mantenimiento y calibración de equipo quedando este último en el sub-apartado 5.5.5.

Hasta ahora los laboratorios no debían validar o verificar las pruebas cuantitativas, con la validación realizada por el fabricante para comercializar el producto era suficiente, sin embargo, se ha demostrado que existen variaciones entre laboratorios que pueden afectar el desempeño de la prueba y la significancia clínica, el nuevo proyecto de norma propone que se realicen las validaciones o verificaciones a métodos cuantitativos que se utilicen en cada laboratorio, por lo que en cuanto sea publicada y entre en vigor su implementación será de carácter obligatorio para todos los laboratorios clínicos del país (Federación, 2012).

La tendencia del PROY-NOM-007-SSA3-2017 es la búsqueda de la acreditación para mejorar la calidad en los laboratorios clínicos en México, y que estos sean capaces de generar resultados confiables para el diagnóstico y/o tratamiento del paciente.

Actualmente existe confusión del lenguaje de validación o verificación de métodos analíticos a

consecuencia de la interpretación de los conceptos, que suele ser errónea. Es preciso aclarar que la validación o verificación de métodos son herramientas analíticas que proporcionan suficiente información para realizar una adecuada gestión de la tecnología, desempeño, eficacia y características de operación, por lo que estas se convierten en excelentes herramientas para garantizar la información del método antes de generar resultados de pacientes (Quintana, 2015).

Las herramientas estadísticas son las más utilizadas en el laboratorio clínico moderno que surgen entre otras fuentes, de la planificación del control de calidad interno (CCI). Para llegar a dicha planificación se deben tener conocimientos acerca del desempeño de los métodos en condiciones de trabajo del laboratorio (Burtis, Ashwood, & Bruns, 2006). El fabricante de reactivos incorpora en las especificaciones técnicas, el desempeño del método, el cual ha sido evaluado con protocolos de validación aceptados internacionalmente (Parvin & Gronowski, 1997).

La mayoría de las ocasiones, estas especificaciones no pueden reproducirse en el laboratorio de rutina, ya que hay variabilidad intrínseca que depende del equipo, del operador, de condiciones de trabajo, y también de protocolos de evaluación de los métodos empleados por el fabricante para alcanzar dichas metas (Krouwer, 2002).

La validación es la confirmación mediante el suministro de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos del método para una

utilización o aplicación específica prevista (SINCAL, 2014), mientras que la verificación consiste en evaluar, mediante la aportación de evidencia objetiva, el desempeño del método para demostrar que cumple con los requisitos para el uso previsto, que fueron especificados como resultado de su validación (SINCAL, 2014).

Analizando los conceptos de validación y verificación encontramos que cuando son definiciones similares, existen dos términos que establecen diferencia entre validación y verificación: la validación es para el “uso previsto” y la verificación es para los “requisitos especificados”. De tal forma que la validación de métodos analíticos es un procedimiento que permite saber qué se utilizará o cual será el uso previsto del sistema de medición; mientras que la verificación, a través del empleo de protocolos, permite obtener evidencia objetiva de que los requisitos especificados han sido cumplidos (SINCAL, 2014).

En el proceso de verificación de métodos se obtienen datos del rendimiento del sistema de medición en condiciones de trabajo del laboratorio. Con los datos de desempeño del método se obtienen estadísticos tales como: coeficiente de variación (CV), con el que se evalúa la imprecisión o el error aleatorio, y el sesgo, que mide la veracidad o error sistemático; con ambos parámetros se puede calcular el error total del método en el laboratorio (ET_L) que es cotejado con el error total permitido elegido (ET_p) (Parvin C, 1997). Los datos obtenidos de este proceso de verificación son útiles para el seguimiento de

metodologías de análisis y para detectar pequeños desvíos y tendencias en el tiempo. De esta forma podemos anticipar alguna inestabilidad en el sistema de medición que pueda afectar la calidad de los resultados emitidos por el laboratorio (Westgard & Groth, 1979).

Los criterios para la aceptación de aptitudes para un rendimiento analítico aceptable se realizan de la siguiente manera:

1. Elaborando una comparación con las tablas *CLIA Requirements for Analytical Quality*.
2. Realizando una comparación contra las características del método del fabricante descritas en el inserto.

En la búsqueda del material de apoyo para la realización de la verificación de métodos analíticos, el profesional de laboratorio encontrará dos opciones. La primera son los documentos publicados por el *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI): la guía EP15-A2, diseñada para la verificación de precisión y veracidad de un método que previamente fue validado por el fabricante, la guía EP06-A, diseñado para verificar la linealidad, la guía EP17-A2, para la verificación del límite de detección y la guía EP28-A3C para la verificación de los valores de referencia. La segunda opción es la *Guía para la Validación y la Verificación de los procedimientos de Exámenes Cuantitativos Empleados por el Laboratorio Clínico*, publicada por la Entidad Mexicana de Acreditación (EMA.AC) en la cual vienen todos los puntos a verificar y que está autorizada por la ISO 15189:2015 para ser apoyo en

la validación y verificación de métodos cuantitativos (CENAM, 1998).

El CLSI es una organización de desarrollo de normas impulsada por voluntarios, con membresía y sin fines de lucro, que promueve el desarrollo y el uso de normas y pautas voluntarias de consenso de laboratorio dentro de la comunidad de atención médica. Fue creada en 1968 por 31 clínicos y científicos de laboratorio que representaban a 15 organizaciones que se reunieron para analizar las formas de “mejorar lo que estamos haciendo con los pacientes” y desarrollar un proceso formal de consenso para la estandarización, actualmente el CLSI se ha convertido en una asociación global de más de 1,500 organizaciones miembro y miembros individuales, así como más de 2,000 voluntarios, todos trabajando juntos para mejorar la calidad en las pruebas de atención médica. El CLSI se encuentra en West Valley Road, USA y elabora guías para la validación de métodos analíticos con exhaustivos protocolos, los cuales generalmente son los utilizados por el fabricante de reactivos; además, hay disponibles guías de verificación con protocolos accesibles al laboratorio de rutina (CLSI, 2018).

La EMA.AC es la primer entidad de gestión privada en México que tiene como objetivo acreditar a Organismos de la Evaluación de la Conformidad que son los laboratorios de ensayo, laboratorios de calibración, laboratorios clínicos, unidades de verificación (organismos de inspección) y organismos de certificación, Proveedores de ensayos de Aptitud y a Organismos

Verificadores/Validadores de Emisión de Gases Efecto Invernadero, Productores de materiales de referencia y la autorización de Buenas Prácticas de Laboratorio. Actualmente la EMA.AC se encuentra en Mariano Escobedo No.564 Col. Anzures delegación Miguel Hidalgo en la Ciudad de México (EMA, 2017).

Para fines de acreditación, la EMA.AC acepta ensayos con cualquiera de las dos aproximaciones, las guías del CLSI o la guía elaborada por la EMA.AC, es competencia del profesional de laboratorio tomar en cuenta los costos y la complejidad de las dos propuestas para tomar una decisión correcta.

Con referencia a lo descrito en PROY-NOM-007-SSA3-2017, todos los laboratorios clínicos que realicen pruebas cuantitativas tendrán que validar o verificar estas, lo cual ayudará a cumplir la mejora de la calidad, principal objetivo de los laboratorios clínicos que desean promover y garantizar la excelencia, eficiencia y efectividad de los resultados emitidos.

Para la validación y/o verificación de un método analítico es indispensable conocer las características del método que estamos utilizando y su error analítico, para comparar con las especificaciones de calidad descritas por el fabricante (Ramírez & López, 2006).

En el Laboratorio Clínico están comprometidos con la calidad en los resultados emitidos y con la calidez en la atención a sus pacientes, por lo mismo se eligió

el método cuantitativo de glucosa trinder GOD-POD para realizar la verificación de su desempeño en cuanto a precisión, linealidad, veracidad e incertidumbre, debido a que es una de las determinaciones de mayor demanda a nivel de laboratorio clínico, y por su importancia en el diagnóstico de la Diabetes Mellitus; que de acuerdo a los datos estadísticos en el año 2016 en México el 9.4% de los adultos encuestados refirieron tener un diagnóstico médico previo de diabetes, lo cual se traduce que en México existen 10.6 millones de personas que sufren diabetes. Comparado con encuestas previas, se observó ligero aumento en la prevalencia con respecto a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012 (9.2%) y aumentó con respecto a la ENSANUT 2006 (7%) (ENSANUT, 2016).

El compromiso que tiene el Laboratorio Clínico con la calidad en los resultados emitidos nos impulsa a realizar la verificación del método IVD para la determinación cuantitativa de glucosa GOD-POD, marca SPINREACT, en suero dentro de sus instalaciones, siguiendo las recomendaciones de la guía publicada por la EMA.AC, verificando el desempeño del método en linealidad, precisión, veracidad e incertidumbre.

DESARROLLO

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación se realiza dentro del Laboratorio Clínico CQS para la verificación de un método analítico en el que se analizan los parámetros de desempeño para la determinación de glucosa

trinder GOD-POD de la marca SPINREACT en suero en el equipo Spin200E siguiendo la *Guía para la validación y la verificación de los procedimientos de examen cuantitativos empleados por el laboratorio clínico*, publicada por la EMA.AC.

El Laboratorio Clínico CQS se encuentra ubicado dentro del Hospital Centro Quirúrgico Satélite en Naucalpan, Estado de México, se fundó en el año 2003 y hasta la fecha se ha caracterizado por ofrecer un servicio de excelencia, calidad y precisión en todos los resultados emitidos, calidad y calidez en la atención a todos sus pacientes (CQS, 2018). Políticas que impulsaron a iniciar un proceso de acreditación bajo la norma ISO 15189-2015.

Se efectúa esta investigación con la finalidad de que se convierta en un proyecto piloto, en el que se describe el protocolo de verificación de métodos analíticos que incluye procedimientos paso a paso, igualmente se considerara una herramienta útil para el laboratorio y/u otros laboratorios que quieran acreditarse por esta norma y en el futuro no muy lejano como cumplimiento obligatorio del PROY-NOM-007-SSA3-2017.

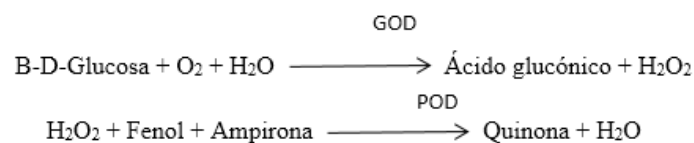
Auto analizador y reactivos: Para realizar las determinaciones se utilizó un auto analizador Spin200E de Mindray Bio-Medical Electronics (Shenzhen, República popular de China). Para realizar la verificación del método se utilizaron controles liofilizados SPINTROL Normal, lote: 1827NP, fecha de caducidad: 2020/09 y SPINTROL Patológico, lote: 1282PAI, fecha de caducidad: 2019/08 ambos de origen bovino provistos por el

fabricante (SPINREACT) como material de referencia.

Las mediciones de glucosa fueron realizadas por el principio de fotometría de absorbencia con reactivo de Glucosa-TR trinder GOD-POD de la marca SPINREACT presentación liofilizado 4 x 250 mL.

Principio del método GOD-POD.

La glucosa oxidasa (GOD) cataliza la oxidación de glucosa a ácido glucónico. El peróxido de hidrogeno (H_2O_2) producido se detecta mediante un aceptor cromogénico de oxígeno, fenol-ampirona en presencia de peroxidasa (POD). La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de glucosa presente en la muestra ensayada (MEXICO, 2018b).



Preparación de Materiales.

Para iniciar con el proceso de verificación del método IVD trinder de la marca Spinreact para la determinación cuantitativa de Glucosa GOD-POD en suero en el Laboratorio Clínico CQS para el equipo Spin 200E se rectificó que el equipo se encontrara dentro de las condiciones de trabajo ideales reportadas por el fabricante, dentro del Laboratorio Clínico CQS, en cuanto a fuente de alimentación,

temperatura ambiente y humedad relativa (MEXICO, 2018c).

Los materiales de referencia se reconstituyeron con agua bidestilada, disolviéndolos con agitación suave evitando formar espuma y dejando reposar por 30 min. a temperatura ambiente antes de su uso, los volúmenes de reconstitución se describen a continuación: SPINTROL CAL: 5.0 mL, SPINTROL Normal: 5.0 mL, SPINTROL Patológico: 2.5 mL (se reconstituyó a la mitad para obtener una mayor concentración de glucosa) (MEXICO, 2018a).

Se realizó la calibración del analito de glucosa en el equipo Spin 200E conforme al manual de usuario del equipo con el SPINTROL CAL obteniendo una curva de calibración de 2 puntos aprobada, se corren controles patológico y normal para la validación de la curva de calibración ambos quedando dentro de la primer desviación estándar (DS) por lo consiguiente se aprueba el uso de la prueba para su verificación, en este punto se realizó la calibración como normalmente se realiza de forma rutinaria en el Laboratorio Clínico CQS.

Método de Verificación de los parámetros de desempeño de los procedimientos de examen.

Se utilizó la *Guía para la validación y la verificación de los procedimientos de examen cuantitativos empleados por el laboratorio clínico*, publicada por la EMA.AC. para el propósito de esta verificación se incluyeron los siguientes parámetros:

- Precisión
- Veracidad
- Incertidumbre

Linealidad.

Para la verificación de la Linealidad se prepararon disoluciones patrón en 5 niveles de concentración de los sueros control SPINTROL Normal y SPINTROL Patológico para esta prueba se necesita tener una concentración baja de glucosa (lo más cercano a cero) realizando una dilución 1:10 del SPINTROL Normal para alcanzar una concentración aproximada de 10.7 mg/dL de glucosa y una concentración alta (lo más cercano a lo reportado como límite de linealidad del fabricante 500 mg/dL) reconstituyendo el control patológico a la mitad de lo que dice el fabricante para alcanzar una concentración aproximada de 560.0 mg/dL de glucosa. Una vez definidas las muestras se procedió a la medición, realizando tres réplicas de cada una de las disoluciones, la preparación de las disoluciones patrón se muestran en la Tabla 1. Con los resultados se obtuvieron los centroides de la concentración. Se construyó una gráfica con la media aritmética de las réplicas sobre el eje Y, en función de la concentración sobre el eje X empleando los siguientes criterios:

- a) Se marcaron sobre el eje X, las concentraciones 0%, 25%, 50%, 75% y 100%.

- Linealidad (intervalo analítico)

- b) Se marcó sobre el eje Y, la escala apropiada al intervalo de valores de las medias obtenidas para las disoluciones.
- c) Se graficaron las coordenadas de los puntos: (0%, media de la disolución 1), (25%, media de la disolución 2), (50%, media de la disolución 3), 75%, media de la disolución 4), (100%, media de la disolución 5).

Se calculó la ecuación de la recta para los puntos dados, así como el coeficiente de correlación empleando una planilla de cálculo de Excel.

Tabla 1. Preparación de las disoluciones.

Número de disolución	Proporción en volumen de la muestra 1	Proporción de volumen de la muestra 2
1	Usar sin diluir	0
2	3	1
3	2	2
4	1	3
5	0	Usar sin diluir

(M1) SPINTROL Normal dilución 1:10, **(M2)** SPINTROL Patológico reconstituido a la mitad. Fuente: EMA, 2008.

Validación del intervalo reportable.

Se calcularon los valores teóricos de las disoluciones y a continuación se graficaron los valores obtenidos teóricamente en el eje X y el valor de las medias de concentración en el eje Y, se obtuvo la pendiente, la ordenada al origen y se calculó la ecuación de la línea.

Con los datos anteriores se procedió a la obtención del sesgo y el porcentaje de error para cada una de las disoluciones.

Precisión y veracidad.

Para la verificación de la precisión se realizó un análisis intraserial o intracorrida del SPINTROL Normal realizando 20 mediciones, obteniendo de estas el cálculo de la media ($\bar{x}$), la desviación estándar (S), el coeficiente de variación (%CV) y la varianza (S^2).

La verificación de la veracidad se realizó por medio del cálculo de % de recuperación.

Incertidumbre.

En el proceso de la verificación de la incertidumbre se utilizaron los resultados del Puntuación del Índice de Varianza obtenido durante seis meses en el control de calidad externo (CCE) y el resultado del Coeficiente de Variación (%CV) obtenido del control de calidad interno (CCI) del último mes correspondientes al analito de glucosa.

Para los fines de la verificación se utilizan mediciones estadísticas, que ayudan a establecer si el método se encuentra dentro de un parámetro aceptable como

RESULTADOS.

Los resultados obtenidos para cada uno de los parámetros de desempeño analítico para la determinación de glucosa trinder GOD-POD de la marca SPINREACT en suero en el equipo Spin200E son los detallados a continuación:

Linealidad.

La prueba de linealidad involucro una serie de disoluciones del material de referencia. Los valores de los ensayos reportados son comparados con los valores de dilución. En este estudio se tomaron en cuenta 5 disoluciones en diferentes porcentajes de concentración, cada una se midió por triplicado, los resultados obtenidos se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados obtenidos de glucosa.

NÚMERO DE DILUCIÓN	RESULTADOS DE LA CONCENTRACIÓN mg/dL			%	Valor teórico mg/dL	Valor obtenido mg/dL (Centroeide)	SESGO	% ERROR
	1	2	3					
1	11.3	11.1	11.1	0	10.7	11.2	0.5	4.4
2	147.1	146.6	146.8	25	148.0	146.8	-1.2	-0.8
3	273.4	273.5	270.9	50	285.4	272.6	-12.8	-4.5
4	404.6	406.0	405.7	75	422.7	405.4	-17.2	-4.1
5	529.8	530.0	529.5	100	560.0	529.8	-30.2	-5.4

Prueba: Glucosa Tínder GOD-POD. M1: SPINTROL Normal Dil. 1:10. M2: SPINTROL Patológico reconstituido a la mitad.

Prueba: Glucosa Tínder GOD-POD. **M1:** SPINTROL Normal Dil. 1:10. **M2:** SPINTROL Patológico reconstituido a la mitad.

Con estos datos se graficó la recta en función a las concentraciones (Gráfico 1). Cada punto de la gráfica es el promedio de la concentración de los valores obtenidos para cada disolución, al realizar la regresión lineal simple se obtuvo la siguiente ecuación lineal: $y = 5.183x + 14.000$ siendo y la concentración de las medias obtenidas para las diluciones y x las concentraciones en función de M₂ (0%, 25%, 50%, 75% y 100%). obteniendo un coeficiente de determinación (R^2) de **0.999** que indican una correlación positiva entre las diferentes concentraciones y la media de la concentración de los valores obtenidos.

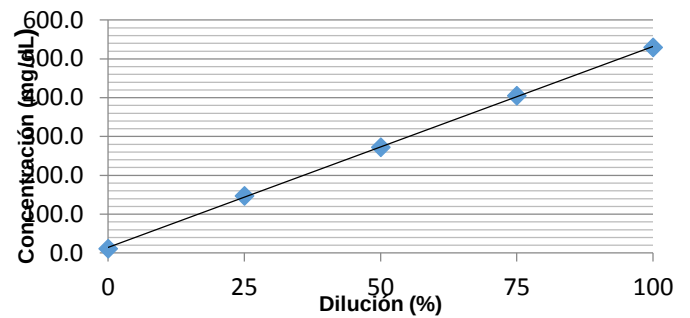


Gráfico 1. Evaluación de Linealidad del método.

Coeficiente de determinación obtenido $R^2 = 0.999$.

Intervalo reportable: Con los resultados del valor teórico y el valor obtenido, se graficó la recta en función de los valores obtenidos teóricamente (Gráfico 2). Cada punto de la gráfica (y) es el promedio de la concentración de los valores obtenidos para cada disolución, siendo x los valores obtenidos teóricamente, al realizar la regresión lineal se obtuvo la siguiente ecuación lineal: $y = 0.943x + 3.903$.

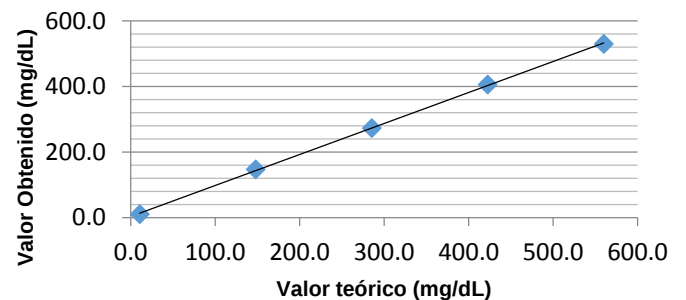


Gráfico 2. Evaluación del intervalo reportable.

Resultado obtenido de la pendiente 0.943 y de la ordenada al origen 3.903.

En la Tabla 3 se describe la comparación del sesgo y % de Error obtenido para cada disolución versus el sesgo y % de error reportados por el fabricante así como el porcentaje aceptado para glucosa en una corrida intraserial en las tablas de CLIA,

Requerimientos para la Calidad Analítica para el analito de glucosa al realizar esta comparación por lo que se determina aceptar que la prueba cumple con la linealidad y el intervalo de reporte, según los resultados, para la glucosa en el Laboratorio Clínico CQS es de **11.2 mg/dL a 529.8 mg/dL**.

Tabla 3. Evaluación del % de Error obtenido vs rendimiento reportado por el fabricante y el rendimiento aceptable para glucosa CLIA.

SESGO obtenido	SESGO del fabricante	% ERROR obtenido	% ERROR del fabricante	Rendimiento aceptable para Glucosa según CLIA
0.5	-0.5	4.4	-4.9	± 10 %
-1.2	16.9	-0.8	11.4	± 10 %
-12.8	23.0	-4.5	8.1	± 10 %
-17.2	37.2	-4.1	8.8	± 10 %
-30.2	41.6	-5.4	7.4	± 10 %

Precisión.

Para conocer el valor de la magnitud se empleó un procedimiento de medición, y los resultados obtenidos son una estimación del valor del analito. Dicha estimación contiene un error de medida que es la diferencia entre el valor obtenido y el valor verdadero del analito. En este error se encuentra involucrado el efecto de dos componentes el error aleatorio y el error sistemático. La precisión se especificó en términos de desviación estándar en una corrida intraserial de 20 repeticiones del SPINTROL Normal bovino obteniendo un %CV de **0.50** menor al reportado por el fabricante de 0.54 (MEXICO, 2018c).

Veracidad.

De los resultados obtenidos para la precisión se incluyeron para este estudio solo los diez primeros

resultados obteniendo un error relativo de **1.77 %** y un porcentaje de recuperación de **98.1%**.

Incertidumbre.

La incertidumbre es un parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de los valores atribuidos a un analito a partir de la información que se utilizó (EMA, 2008).

El resultado del Error Cuadrático Medio (EMC) se obtuvo de la media de la Puntuación del Índice de Varianza (PIV) obtenido en el Control de Calidad Externo (CCE) y la desviación estándar obtenida durante el mes de marzo en el Control de Calidad Interno (CCI) para una concentración de 107.0 mg/dL fue de **±4.1 mg/dL**, el cual corresponde al valor de la incertidumbre para la medición de glucosa sérica en el Laboratorio Clínico CQS con un margen de confiabilidad del **95.9%**.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El proceso de verificación es un requisito necesario para alcanzar la acreditación de un sistema de calidad bajo la norma ISO 15189:2015. Bajo este contexto, la evaluación de métodos es esencial para mejorar el servicio del laboratorio, mantener la práctica de mejora continua, cumplir con requerimientos internacionales de calidad, así como, lograr acreditaciones que permitan mejorar la confiabilidad de los resultados emitidos por los laboratorios clínicos. En el nuevo Proyecto de norma para la organización y funcionamiento para los laboratorios clínicos ya viene descrito de forma obligatoria con el

fin de mejorar la calidad y la confiabilidad de los resultados para que el apoyo al diagnóstico y/o tratamiento cumpla su fin.

El elegir la “*Guía para la Validación y la Verificación de los procedimientos de Exámenes Cuantitativos Empleados por el Laboratorio Clínico*”, publicada por la EMA.AC sobre los documentos publicados por el CLSI tiene ventajas importantes, el CLSI tiene publicadas varias guías cada una de ellas para cumplir un punto de la verificación del método analítico, cada una de estas guías se pueden obtener fácilmente por internet en la página del CLSI, son guías que se encuentran en el idioma inglés, aún que es un inglés muy técnico podríamos tener problemas con la interpretación si este no se domina, cada una de ellas tiene un costo, son más complejas y esto aunado al costo que conlleva el realizar la verificación del método significa una inversión importante para el laboratorio, a diferencia de la guía publicada por la EMA.AC es una guía que viene de forma concisa y clara, tiene como base las guías publicadas por el CLSI, se encuentra fácilmente en internet, esta publicada en español, no tiene costo y además está autorizada por ISO 15189 como guía para la verificación de los métodos. Las guías del CLSI son protocolos con mayor solidez metrológica, sin embargo el modelo propuesto por la EMA es más sencillo y no menos confiable, por lo que considero que es una muy buena opción utilizar esta guía para la verificación de los métodos.

En el PROY-NOM-007-SSA3-2017 no se especifica la herramienta a utilizar para la validación y/o verificación de los métodos cuantitativos, esto ayuda a los laboratorios a escoger la guía que más se acople a sus necesidades.

Con respecto a los resultados obtenidos para los parámetros de desempeño analítico para la determinación de glucosa trinder GOD-POD de la marca SPINREACT en suero en el equipo Spin200E en la linealidad se obtuvo una gráfica con un coeficiente de determinación (R^2) de 0.999 el cual es mayor a 0.99, permitido en la guía EMA.AC para su aceptación, y cercano a 1, lo cual demuestra que el método, antes mencionado, es capaz de ofrecer resultados que son directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra y que el 99.98% de la variación total de la variable y esta explicada por la variable x de esta manera se demuestra un modelo de regresión ajustado. En el resultado del intervalo reportable se obtuvo una pendiente de 0.943 y una ordenada al origen de 3.903 lo cual establece que la pendiente es muy cercana a 1 y la ordenada al origen es muy cercana a 0 como lo indica la guía por lo que la curva se aprueba demostrando que la variabilidad del método es mínimo. Al realizar el comparativo del sesgo y %CV obtenido contra el reportado por el fabricante, en el caso de este reactivo, el inserto no incluye estos cálculos por escrito por lo que se tuvo que realizar mediante la ecuación de la recta de regresión obtenida por el fabricante los cálculos sustituyendo x con las concentraciones obtenidas por nosotros, esto

explica el sesgo y el %CV obtenido por el fabricante si las concentraciones obtenidas fueran iguales, el comparativo de estas obtuvo una prueba aprobada sin embargo el realizar la verificación del método por esta vía podría generar un error al realizar los cálculos y aprobar la verificación del método sin que esta cumpla .

El intervalo de reporte para la Glucosa Trinder GOD-POD de la marca SPINREACT presentación liofilizado 4 x 250 mL medida en el equipo Spin 200E en las condiciones de trabajo para el laboratorio clínico CQS son mínimo 11.2 mg/dL y máximo 529.8 mg/dL de glucosa, valores por debajo de este intervalo no deben de ser reportados debido al tipo de estudio realizado este sería el límite de detección documentado para el laboratorio, y valores por encima de este intervalo tendrán que ser diluidos para que su concentración se encuentre dentro del intervalo y que este sea un punto que toque la recta de una forma lineal. En la práctica diaria sería poco común encontrarse con niveles de glucosa por debajo de 11.2 mg/dL debido a que con esas concentraciones la vida del paciente ya estaría muy comprometida sin embargo la prueba que se realiza es para verificar la sensibilidad del reactivo por lo cual el valor debe de ser lo más cercano al rango de medida del fabricante: de 0.0 mg/dL hasta el límite de linealidad de 500 mg/dL.

La precisión del método en condiciones de trabajo del Laboratorio Clínico CQS fue aprobada, debido a que el %CV obtenido es menor al reportado por el fabricante, en caso de que este valor sea mayor se

tendrá que realizar una prueba de F para determinar si la varianza entre ambos resultados es significativa; esto aún no queda suficientemente claro, ya que en la guía se permite la utilización de los criterios de la CLIA, si el resultado del %CV obtenido es menor al error total permitido intraserie por esta dependencia, de manera similar si fuera por un criterio de variabilidad biológica.

La veracidad demuestra el grado de concordancia que existe entre la media aritmética de diez datos y el valor de referencia, está relacionada con la presencia de errores de tipo sistemático también llamado sesgo o desviación. Al evaluar este parámetro se evidenció la relación existente entre las concentraciones medidas y el valor verdadero el resultado de estas mediciones arrojó un error relativo de 2.49% es decir que no es significativo el margen de error obtenido en el procedimiento de medida. Entre menor sea el error relativo mayor es la veracidad del método. El porcentaje de recuperación fue del 97.5% el cual es aceptable al encontrarse dentro del intervalo establecido ($100 \pm 5\%$) es decir que existe mayor cantidad recuperada del analito cuantificado en comparación con el fabricante. El realizar estos dos cálculos es la forma más fácil y menos costosa de verificar este punto debido a que una comparación de dos métodos analíticos es más costosa al enviar a otro laboratorio a realizar las pruebas, sin embargo esta se puede realizar utilizando la ecuación de la recta que el fabricante nos otorga ya que de esta ecuación podemos obtener

los resultados de las concentraciones que de acuerdo a las concentraciones que nosotros obtuvimos.

El valor de la incertidumbre obtenido para el método de glucosa Trinder GOD-POD de la marca SPINREACT presentación liofilizado 4 x 250 mL en el equipo Spin 200E fue de ± 4.1 mg/dL, lo cual significa que los resultados emitidos a los pacientes se distribuyen del valor obtenido $\pm$ el valor de la incertidumbre. La incertidumbre es un tema muy extenso y que debería de tomarse por independiente sin embargo es un parámetro importante que se debería de reportar junto con los resultados de laboratorio emitidos, de esta forma el médico tendría mejor referencia de la distribución del resultado de su paciente ya que esta varía dependiendo el método y el analito.

El método analítico IVD Trinder de la marca SPINREACT para la determinación cuantitativa de glucosa GOD-POD en suero en el Laboratorio Clínico CQS para el equipo spin 200E cumple la verificación en los parámetros de linealidad, precisión, veracidad e incertidumbre, por tal motivo permiten obtener resultados seguros y confiables.

El método Trinder GOD-POD para la determinación de glucosa de SPINREACT en la presentación liofilizado 4 x 250 mL en el equipo Spin 200E dentro del Laboratorio Clínico CQS es preciso en términos de reproducibilidad, es decir, que existe alto grado de concordancia entre los resultados de mediciones sucesivas del mismo analito en una prueba intraserial al compararlos con los valores descritos por el fabricante.

El método Trinder GOD-POD, para la determinación de glucosa antes mencionado, presentó un comportamiento lineal para las concentraciones obtenidas; el coeficiente de determinación (R^2) de 0.999 además la línea recta toca la mayor cantidad de puntos de decisión clínica. Tomando en cuenta los criterios de aceptación, los resultados que pueden ser reportados en el Laboratorio Clínico CQS para la determinación de glucosa con este método no deberán ser menores de 11.2 mg/dL y máximo de 529.0 mg/dL sin realizar dilución de la muestra.

La veracidad del método refleja que la presencia de error relativo de 2.49% por lo que el resultado se encuentra dentro de los criterios de aceptación.

REFERENCIAS

Burtis, C. A., Ashwood, E. R., & Bruns, D. E. (2006). *TIETZ Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* *TIETZ Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* (4a ed., pp. 353-407). St. Louis, Missouri: Elsevier-Saunders.

CENAM. (1998). Métodos analíticos adecuados a su proposito. Guía de Laboratorio para la Validación de Métodos y Temas Relacionados *Eurachem*, 6-12.

CLSI. (2018). Clinical and Laboratory Standards Institute Retrieved 23 de Marzo, 2018, from <https://clsi.org/>

CQS, L. C. (2018). ¿Quiénes somos? Retrieved 02 de Abril, 2018, from <http://www.laboratoriocqs.com/empresa.html>

EMA, A. (2008). Guía para la validación y verificación de los procedimientos de examen cuantitativos empleados por el laboratorio clínico (pp. 47).

EMA, A. (2017). entidad mexicana de acreditación, a.c. Retrieved 04 de Marzo 2018, from http://www.ema.org.mx/portal_v3/

ENSANUT. (2016). Diabetes en número, estadísticas en México. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016* Retrieved 03 de Febrero, 2018, from <http://fmdiabetes.org/category/diabetes-en-numeros/>

Federación, D. O. d. l. (2012). NOM-007-SSA3-2011, Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos Retrieved 02 de Marzo, 2018, from http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5240925&fecha=27/03/2012

Federación, D. O. d. l. (2018). PROY-NOM-007-SSA3-2017, Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos Retrieved 20 de Marzo, 2018, from http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5511878&fecha=31/01/2018

ILAC. (2011). Ventajas en el Uso de un Laboratorio Acreditado. *global trust*. Retrieved from <https://ilac.org/language-pages/spanish/>

Krouwer, J. S. (2002). Setting performance goals and evaluating total analytical error for diagnostic assays. *Clin Chem*, 48(6 Pt 1), 919-927.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE OSELTAMIVIR COMO TRATAMIENTO DE LA INFLUENZA TIPO A

AUTORES: Cortés Moreno Thelma Noemi,
González Cerón Axel, Pérez Polanco Paola

Adscripción: Escuela de Medicina

Fecha de recepción: 2 mayo 2018

Fecha de aceptación: 24 junio 2018

RESUMEN

La influenza es una enfermedad altamente contagiosa producida por la familia de virus *Orthomixovirus*, que son virus de ARN de sentido negativo agrupados en cinco géneros: a) influenzavirus A, b) influenzavirus B, c) influenzavirus C, d) thogotovirus, y e) isavirus. Los virus de influenza tipo A son antigénicamente muy variables, con lo que consiguen eludir al sistema inmunológico de sus huéspedes y están implicados con mayor frecuencia en los brotes epidémicos y pandemias. Además, tiene la propiedad de circular por diversos reservorios biológicos como son: el hombre, cerdos y aves, entre otros. Para el tratamiento farmacológico de este padecimiento se tienen dos familias de fármacos: los bloqueadores de los canales iónicos M2 y los inhibidores de la neuroaminidasa, de esta última familia se tiene al fármaco Oseltamivir que ha sido aprobado y recomendado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos. Para conocer acerca del tratamiento farmacológico, se realizó una revisión bibliográfica de los principales fármacos utilizados para esta patología. Por las características farmacocinéticas, farmacodinámicas y análisis de eficacia se encontró que Oseltamivir es el fármaco de elección para tratar la influenza tipo A.

Palabras clave: Influenza, Virus, Oseltamivir

ABSTRACT

Influenza is a highly contagious disease produced by the Orthomixoviridae family, RNA sense negative viruses, grouped into five genera: a) influenza virus A, b) influenza virus B, c) influenza virus C, d) thogotovirus, and e) isavirus. Influenza type A viruses are antigenically highly variable, skilfull eluding the immune system of their hosts and are more frequently involved in epidemic outbreaks and pandemics. In addition, they have the property of circulating through various biological reservoirs such as: man, pigs and birds, among others. The pharmacological treatment for this condition are two families of drugs: the blockers of the M2 ion channels and the neuroaminidase inhibitors, of this last family we have Oseltamivir, drug that has been approved and recommended by the Food and Drug Administration. United States drugs. To know about the pharmacological treatment, a bibliographic review of the main drugs used for this pathology was carried out. Researching about pharmacokinetic, pharmacodynamic characteristics and efficacy analysis, it was found that Oseltamivir is the drug of choice to treat type A influenza

Key Words: Influenza, Virus, Oseltamivir

INTRODUCCIÓN

La influenza es una enfermedad provocada por el virus de la influenza, el cual es un virus RNA de la familia *ortomixoviridae*, que puede ser de tres tipos A, B o C. El tipo A muta más rápidamente y por lo tanto muestra mayor flexibilidad antigénica y mayor virulencia que los tipos B y C. Este virus contiene en su cápside diversas glucoproteínas, destacando dos glucoproteínas: hemaglutinina (HA), encargada de unirse a los receptores de ácido siálico del epitelio respiratorio y la neuroaminidasa (NA), que se encarga de eliminar los restos del ácido siálico para que así los virus puedan brotar de la célula e infectar. El virus de la influenza se puede considerar como un “virus inteligente” ya que tiene dos mecanismos de alta relevancia denominados *shift* y *drift*, los cuales permiten tener una alta tasa de mutabilidad y hacen que este virus esté presente en nuestro entorno como la famosa influenza estacional y con las temidas pandemias. (Carrada, 2012)

Aunque los virus de la influenza tipo A, B y C tienen una dinámica ecoepidemiológica constante, los virus de la influenza tipo A (con todos sus subtipos) afectan a humanos, puercos y aves, son los mayores causantes de epizootias, endozootias, zoonosis y grandes pandemias y epidemias humanas que tienden a variar constantemente en el tiempo. Además, estos virus circulan por todo el mundo porque su diseminación se favorece a través de las migraciones humanas y animales, así como por la globalización, la pobreza, el hacinamiento, los conflictos sociales y el cambio climático. (Gutierrez et al., 2016)

Las estructuras de los virus de la influenza A, B y C son muy similares entre sí. El virus tiene una forma esférica con diámetro de 80 a 120 nanómetros; sin embargo, el virus tipo C puede mostrar una estructura filamentosa de

hasta 500 micrómetros de longitud en la que los virus están asociados entre sí formando una estructura semejante a un cordón en la superficie de las células infectadas. A pesar de estas variaciones, todos los tipos de virus tienen una composición igual entre sí. (Figura 1). (Thompson et al., 2014)

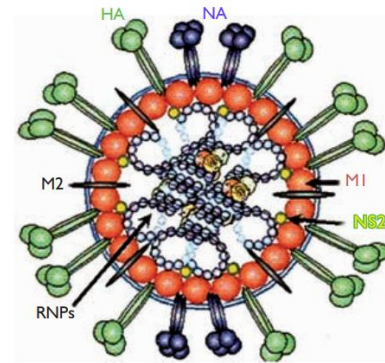


Figura 1. Virus de la influenza mostrando sus proteínas estructurales (M1 y M2), proteínas no estructurales (NS2 y NS1), sus glicoproteínas de superficie (HA y NA) y sus ribonucleoproteínas (RNPs).

En este trabajo se hablará de la influenza causada por los virus de la influenza tipo A. La sintomatología que presenta es similar a la del resfriado común, pero con síntomas más exacerbados, con inicio brusco de temperatura, donde se destaca la fiebre que puede llegar a 39.0 °C con la sensación de cuerpo cortado, además esto no es lo grave, lo complicado que puede presentarse es que esta infección propicia la aparición de enfermedades oportunistas en vía aérea inferior, sobre todo en aquellas generadas por bacterias como *haemophilus influenzae*, *micoplasma pneumoniae*, entre otros. (Solózano, F & Miranda, M 2009)

Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SISVEFLU) reportó que durante los años 2010 a 2016 se presentaron 37,780 casos de influenza en México, el

53.5% de los casos reportados correspondieron a mujeres, el 77% de esas mujeres no tenían antecedente de vacunación y el 36% presentaba una o más comorbilidades. Con respecto a las defunciones se reportaron 2,075 casos, de los cuales el 55% corresponden al sexo masculino, el 85% no había sido vacunado y el 71.5% presentaba una o más comorbilidades. (Ruiz-Matus, Kuri, y Narro, 2017).

El virus de la influenza se propaga rápido mediante brotes estacionales que se repiten anualmente, especialmente en otoño e invierno, así mismo al ser un “virus inteligente” y contar no solo con el mecanismo de drift (causante de la influenza estacional), si no del shift, (puede llegar a causar pandemias), por lo que es importante comprender la importancia de la prevención y en el caso de que la prevención falle, el correcto y adecuado tratamiento farmacológico. (Osores, 2009)

En este sentido, el objetivo con que se trabajó fue: Realizar una investigación bibliográfica de las características farmacológicas de oseltamivir como tratamiento farmacológico de la influenza.

DESARROLLO

Se realizó una búsqueda bibliográfica del tratamiento farmacológico de la influenza en los siguientes buscadores: Pubmed, Scielo, Medigraphic y Cochrane. A través de estos buscadores se encontraron alrededor 20,594 artículos (Figura 2).

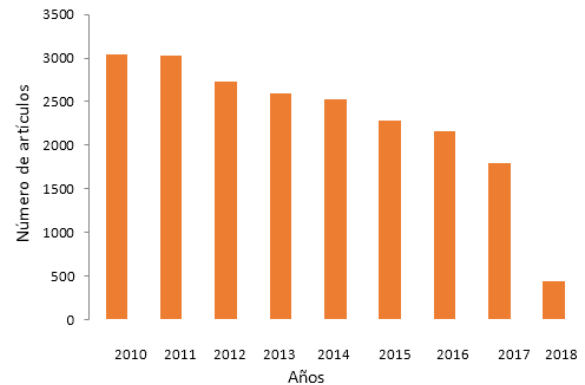


Figura 2. Distribución anual de artículos del tratamiento farmacológico de la influenza.

La diferente literatura reporta que para el tratamiento de la influenza se pueden utilizar antivirales aprobados por la Food and Drug Administration (por sus siglas en inglés FDA) que han sido clasificados en dos categorías: Bloqueadores de los canales iónicos M2 o también conocidos como adamantanos y los llamados inhibidores de la neuroaminidasa. (Gutiérrez et al., 2016)

Los bloqueantes M2, amantadina y rimantadina, son eficaces contra los virus influenza A pero no contra la influenza B. Sin embargo, su uso ha sido asociado con una rápida aparición de resistencia. De hecho, un estudio reciente ha informado una resistencia del 100% a los adamantanos para el virus H1N1, por lo que no resultan útiles en su tratamiento o profilaxis. (Carrada, 2012)

Dos fármacos que pertenecen a la familia de los inhibidores de la neuroaminidasa (oseltamivir y zanamivir) han sido aprobados por la FDA para su uso contra las infecciones por influenza de tipo A y B. Si bien ambos fármacos tienen mecanismos de acción similares, cuentan con propiedades estructurales y bioquímicas diferentes que influyen en sus vías de administración. Ambos requieren dos dosis diarias, pero el zanamivir se administra por vía inhalatoria, mientras que el oseltamivir se indica por vía oral. Un tercer fármaco perteneciente a

esta familia es el peramivir, el cual tiene formulación para uso por vía intravenosa y aún se encuentra en etapa de ensayos clínicos. De los tres fármacos mencionados Oseltamivir es el más utilizado. (Gutiérrez et al., 2016)

¿Qué le ocurre a Oseltamivir cuando entra a nuestro organismo?

Oseltamivir tiene una presentación oral, por lo que su vía de entrada al organismo es vía oral, o en pacientes complicados mediante una sonda nasogástrica, ya que este fármaco se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal. Después de la administración oral de oseltamivir fosfato (profármaco) pasa por hígado y se encuentra con las esterasas hepáticas que lo transforman ampliamente en su metabolito activo (oseltamivir carboxilato). Como mínimo, el 75 % de la dosis oral llega a la circulación sistémica en forma del metabolito activo. La exposición al profármaco representa menos del 5 % de la exposición al metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo son proporcionales a la dosis y no se alteran con la administración concomitante de los alimentos. (Quimefa, 2011)

En cuanto a su distribución, podemos decir que su volumen medio de distribución en estado de equilibrio de oseltamivir carboxilato es de aproximadamente 23 litros en el ser humano. Puesto que la actividad de la neuraminidasa es extracelular, oseltamivir carboxilato se distribuye a todos los lugares de diseminación del virus de la influenza. La unión de oseltamivir carboxilato a las proteínas del plasma humano es de aproximadamente 42% (Pardo et al., 2017). Los estudios *in vitro* han demostrado que ni oseltamivir ni el metabolito activo son sustratos, ni tampoco inhibidores de las principales isoformas del citocromo P450. No se han identificado *in vivo* conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos

(Quimefa, 2011). Finalmente, la eliminación de nuestro fármaco se da principalmente en riñón en donde la fracción absorbida de oseltamivir se elimina principalmente (> 90 %) mediante su conversión en oseltamivir carboxilato que ya no se metaboliza más, sino que se elimina en la orina. Las concentraciones plasmáticas máximas de oseltamivir carboxilato disminuyen con una semivida de 6 a 10 horas en la mayoría de las personas. El metabolito activo se elimina exclusivamente por excreción renal. El aclaramiento renal (18,8 l/h) es superior a la tasa de filtración glomerular (7,5 l/h), lo que indica que la filtración glomerular tiene lugar en la secreción tubular. Menos del 20 % de la dosis oral marcada radiactivamente se elimina en las heces. (Pardo et al., 2017)

Acción del virus de la influenza en la infección.

El virus ingresar a nuestro sistema por vía oral y conjuntival, teniendo como primer mecanismo de replicación viral en el epitelio alveolar mediante las ya antes mencionadas glucoproteínas de superficie hemaglutinina y neuroaminidasa, en donde la hemaglutinina estará logrando que el virus se adhiera a los receptores de ácido siálico de nuestro epitelio alveolar para que así el virus de la influenza pueda penetrar a la célula y seguir su ciclo de replicación viral para que finalmente la neuroaminidasa pueda estar eliminando los residuos del ácido siálico que quedaron como restos de la destrucción para llevar a cabo la adherencia realizada por la hemaglutinina, una vez infectada nuestra células del epitelio alveolar las células de la respuesta inmune innata como los monocitos, los macrófagos y los granulocitos van a esta actuando contra el patógeno, sin embargo se debe de hacer un especial énfasis en el papel que juega nuestro macrófago alveolar (MAC2), ya que este en especial contiene en su membrana receptores de tito

TLR-2, dichos receptores permiten al macrófago reconocer con rapidez a las glucoproteínas y a los peptidoglicanos presentes en la superficie de diferentes patógenos, una vez activado el TLR-2 induce la expresión de citocinas y otras moléculas coestimuladoras de la respuesta proinflamatoria (IL1, IL6, IL8, TNF α entre otras), lo cual nos correlaciona de manera muy clara la fuerte sintomatología que se presenta en el caso específico de la gripe. (Carrada, 2012)

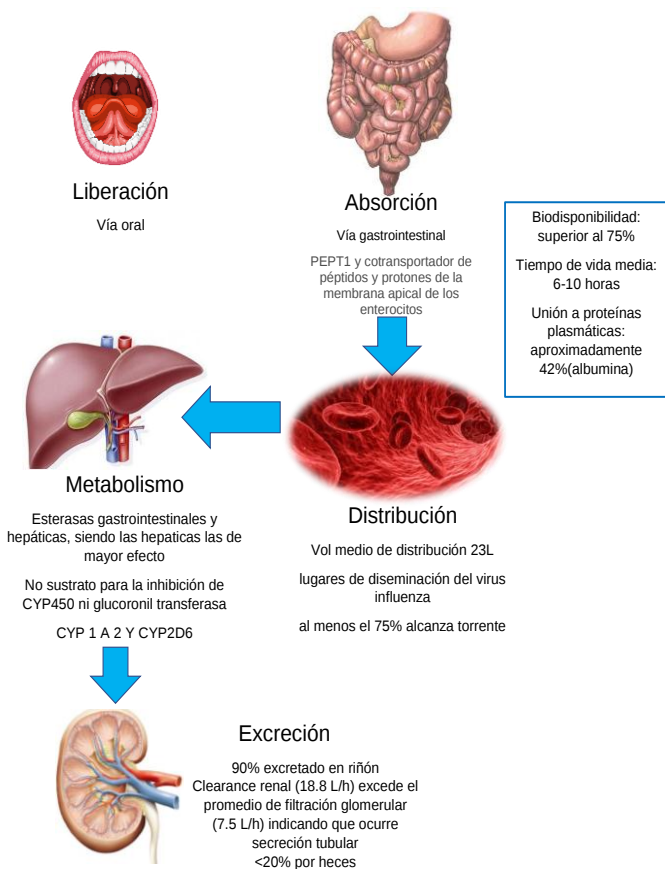


Figura 3. Farmacocinética de Oseltamivir.

¿Cómo actúa Oseltamivir en nuestro organismo?

Una vez que Oseltamivir fosfato alcanza torrente sanguíneo se dirige a la enzima neuraminidasa del virus influenza, que son glucoproteínas que se encuentran en la superficie del virión (Figura 4). La actividad de la neuraminidasa viral es importante

para la entrada del virus en la célula no infectada y para la liberación de las partículas virales recién formadas a partir de las células infectadas, y para la diseminación posterior del virus infeccioso por el organismo. Oseltamivir carboxilato inhibe *in vitro* las neuraminidasas del virus influenza A y B. Oseltamivir fosfato inhibe *in vitro* la infección y replicación del virus influenza. Oseltamivir administrado oralmente inhibe la replicación y la patogenicidad del virus influenza A y B *in vivo*, en modelos animales de infección de gripe, con exposiciones a antivirales similares a las alcanzadas en humanos con 75 mg dos veces al día. La actividad antiviral de oseltamivir frente al virus influenza A y B se demostró con ensayos experimentales en voluntarios sanos. Los valores de oseltamivir para la neuraminidasa en las cepas de virus influenza A aisladas clínicamente estaban comprendidos entre 0,1 nM a 1,3 nM, y en las de influenza B fue 2,6 nM (Quimefa, 2011).

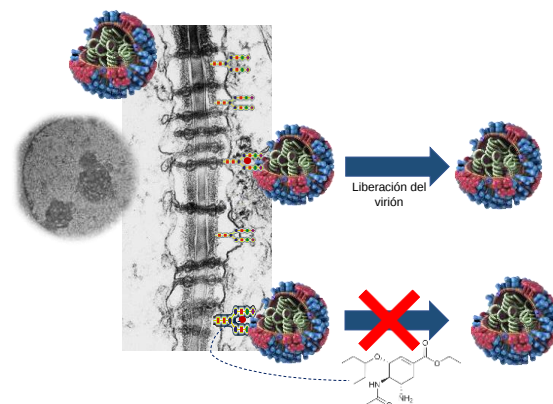


Figura 4. Mecanismo de acción de Oseltamivir.

Se observa en la parte superior de la figura, el mecanismo de infección del virus de la influenza y en la parte inferior se observa la inhibición de la neuroaminidasa producida por Oseltamivir.

¿Puede generar resistencia Oseltamivir?

Antes de hablar de la resistencia de oseltamivir brevemente podemos decir que resistencia a los antivirales significa que el virus de la influenza cambio de tal forma que ahora los medicamentos son menos eficaces para tratar o prevenir la influenza. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recibió informes sobre la resistencia a Oseltamivir, se reportó que en África del Sur, 90 virus de la influenza tipo A han sido aislados durante el 2008 hasta ahora, y los 23 virus de la influenza A (H1N1), probados a través de la técnica de inhibición enzimática de neuraminidasas en los centros colaboradores de Londres y Melbourne, demostraron resistencia al oseltamivir. Una de las razones por las cuales se está presentando la resistencia a Oseltamivir es porque los virus contienen una mutación específica en la neuraminidasa (H274Y) que confiere la resistencia en N1. En niños se ha reportado una resistencia cercana al 4%. En cepas de influenza A circulantes en 2007-2009, la mutación H275Y se ha asociado con disminución de la susceptibilidad del virus influenza al oseltamivir, pero mantiene la susceptibilidad al zanamivir. Durante la pandemia del virus influenza A H1N1 en 2009, se reportó la probable transmisión de cepas virales resistentes entre pacientes manejados en instituciones hospitalarias y en pacientes inmunocomprometidos; las cepas resistentes mantuvieron el mismo patrón de virulencia y transmisibilidad que las cepas silvestres. En comparación, estudios in vivo de modelos animales, las mutaciones en la neuraminidasa conllevan a una disminución de la viabilidad viral, con la consecuente disminución en la virulencia (Vargas, 2016)

¿El consumo de Oseltamivir me produce toxicidad?

El oseltamivir en general es bien tolerado. Los efectos adversos secundarios más reportados con son cefalea,

náusea y vómito que se presentan entre 8 a 15% de los pacientes tratados. Algunos efectos como diarrea, mareo, dolor abdominal son muy frecuentes (Tabla 1). En estudios iniciales hechos en Japón se observaron algunas alteraciones del comportamiento y trastornos neuropsiquiátricos que limitaron su uso en menores de 19 años; sin embargo, estudios recientes no señalan relación entre estos efectos adversos y oseltamivir (Vargas, M. 2016)

Frecuencia	Efecto adverso reportado
Muy frecuentes (>1/10)	Vómitos, náuseas, congestión nasal, toso y cefaleas.
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Infecciones (bronquitis, rinofaringitis, otitis media, neumonía, sinusitis, infecciones respiratorias altas, exacerbación del asma), trastornos gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, dispepsia), manifestaciones cutáneas (dermatitis), fiebre, mareos, epistaxis.
Poco frecuentes (> 1/1.000 a <1/100)	Manifestaciones cutáneas (hipersensibilidad, eccema, dermatitis, rash, urticarias). Aumento de transaminasas hepáticas. Arritmias. Manifestaciones neurológicas (alteración de conciencia, convulsiones, vértigo) Otolgia.
Raras (≥ 1/10.000)	Manifestaciones neurológicas (confusión, agitación, ansiedad, delirio, alucinaciones, pesadillas). Trastornos oculares (deterioro visual, conjuntivitis). Manifestaciones digestivas y hepáticas: hemorragia digestiva, hepatitis fulminante, insuficiencia hepática. Manifestaciones cutáneas (edema angioneurótico, eritema multiforme, sx de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica). Trombocitopenia. Reacciones anafilácticas y anafilactoides.
Muy raras (< 1/10.000)	No se han presentado

Tabla 1. Efectos adversos reportados de Oseltamivir.

(Pardo et al., 2017)

CONCLUSIONES

La vacunación sigue siendo la mitad más efectiva para disminuir la morbilidad por influenza (Ruiz-Matus et al., 2017). Entre los beneficios que conlleva vacunar a los trabajadores sanitarios frente a la gripe se encuentran la

protección personal, la disminución del ausentismo laboral y la reducción de la morbilidad de los pacientes que atienden. (Ruiz-Matus et al., 2017)

Ruiz- Matus y colaboradores en el 2017 refiere que existe una correlación positiva entre el nivel de conocimiento y la aceptación de la vacuna. Éste autor menciona que con respecto al conocimiento sólo el 85% del personal de salud conocían el modo de transmisión respiratorio, y el periodo de contagiosidad del virus de la influenza, mientras que el 66% sabía que la vacuna existía, incluso había trabajadores que se sentían inmunes a la influenza A H1N1 sólo por el hecho de ser trabajadores de la salud, además de desconocer el periodo de incubación. (Ruiz-Matus et al, 2017)

La respuesta inmunitaria es menos intensa y duradera que en el caso de las vivas y fundamentalmente, de tipo humoral. Se necesitan varias dosis para la primovacunación y para mantener un nivel adecuado de anticuerpos séricos. En general la primera dosis no genera inmunidad, es decir no produce anticuerpos protectores, solamente “pone en alerta” al sistema inmune, la protección se desarrolla recién después de la segunda o tercera dosis.

En México se dosifica a partir de los primeros 6 meses, la segunda un mes posterior, el sistema de vacunación nacional menciona la revacunación anual a partes de los 24 meses y se administra mediante inyección intramuscular en el muslo izquierdo (Córdoba-Villalobos, 2017). Es importante vacunarse como manera de prevención para evitar que se repita nuevamente una pandemia como la ocurrida en 2009 en nuestro país.

REFERENCIAS

- Carrada, T. (2012). Influenza humana: Avances recientes en la patogenia e histopatología. Descripción del brote pandémico en México 2009-2010 Rev Mex Patol Clin, Vol. 58, Núm. 2, pp 60-10.
- Cordova-Villalobos J, Macias A, Hernández M, Domínguez G, López H, Alpuche C, Ponce de León S. (2017). The 2009 pandemic in Mexico: Experience and lessons regarding national preparedness policies for seasonal and epidemic influenza. *Gaceta Médica de México*, 153, 102-110.
- *Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la influenza*. (2015). IMSS, México.
- Gutiérrez-Salinas J, Mondragón-Terán P, García-Ortiz L, Hernández Rodríguez S, Romero-Domínguez E, Ramírez-García S5, Núñez-Ramos N. (2016). Virus de la influenza humana como ejemplo de enfermedad emergente en México, *Revista de medicina interna de México*, Vol.32(2); 213-224-
- Osorio F. (2009). Un nuevo virus A/H1N1, una nueva pandemia: Influenza un riesgo permanente para una humanidad globalizada, *Acta Med Per* 26(2) p.p. 97-130.
- Pardo L, Robino L, Notejane M, Koziol S, Methol G, Giachetto G. (2017). Uso racional de oseltamivir, eficacia e impacto junto a la evidencia actual. *Archivos de pediatría de Uruguay*. 88(1), 39-43.
- Ruiz-Matus, C, Kuri P, Narro J. (2017). Comportamiento de las temporadas de influenza

en México de 2010 a 2016, análisis y prospectiva.

Gaceta Médica de México. 153, 205-213.

- Solózano F, Miranda M. (2009). Influenza, Boletín médico del hospital infantil de México, Vol. 66(5).
- Thompson, M y cols. Thompson M, Lara M, Moreno H, Piña C, Merino J, Rosas G, Rangel S, Morán E, Rodríguez J, Gabina R, Salazar J, Núñez R, González J. (2014). Epidemiología molecular de las infecciones respiratorias por influenza en derechohabientes del ISSSTE durante el periodo 2009-2013. *Rev Esp Médico Quirúrgicas* ;19 (1) :69-79.
- Vargas M. (2016). *Virología Médica*. Colombia: Manual Moderno.

INCORPORACIÓN DE HERRAMIENTAS TECNOLÓGICAS EN EL PROCESO DE EVALUACIÓN

AUTORA: Claudia Dorado Martínez

Adscripción: Escuela de Medicina

Fecha de recepción: 5 junio 2018

Fecha de aceptación: 24 julio 2018

RESUMEN

El propósito de esta investigación fue conocer el perfil, hábitos de uso de redes sociales y preferencias de evaluación entre alumnos que estudian el curso propedéutico de Medicina en la Universidad Justo Sierra y profesores de dicho curso. Se buscó relacionar las preferencias de evaluación y la percepción de confiabilidad de diferentes formas de evaluación entre estudiantes y profesores, con la finalidad fue proponer la introducción de herramientas tecnológicas en el proceso de evaluación. Con este fin se aplicaron dos cuestionarios “Preferencias sobre el uso de redes sociales y perfil de gamer en estudiantes del curso propedéutico de la escuela de Medicina de la UJS” a 108 estudiantes y “Uso de redes sociales y herramientas tecnológicas como estrategia pedagógica en la escuela de Medicina de la UJS” a 12 profesores, obteniéndose los siguientes resultados: en general los estudiantes tienen más confianza en los instrumentos de evaluación que los profesores y ambos demandan instrumentos más formativos en la evaluación que orienten la construcción de los conocimientos.

Palabras clave: Palabras clave: Evaluación, herramientas tecnológicas

ABSTRACT

The purpose of this work was to study the profile, usage of social networks and preferences of evaluation among propaedeutical course students of medicine at the University Justo Sierra and teachers of this course. Sought to relate the evaluation preferences and perception of reliability of different forms of assessment between students and teachers, in order to was to propose the introduction of technological tools in the assessment process. For this purpose two questionnaires 'Preferences about the use of social networks and profile of gamer in students from the preparatory course at the school of Medicine of the watches' were applied to 108 students 'use of social networks and technological tools such as strategy teaching in the school of Medicine of the watches' 12 professors, obtained the following results: in general students have more confidence in the assessment instruments that teachers and both demand instruments.

Key Words: Evaluation, technological tools

INTRODUCCIÓN

Entre los nativos digitales, con acceso permanente a la información, cada vez resulta más anticuado el término de “alumno” como el que va a ser iluminado o nutrido “cómo educar en una sociedad digital” es una inquietud presente en todas las aulas del mundo.

Las diferencias entre las nuevas generaciones y sus padres deben ser motivo de crecimiento, evolución y una mejor comprensión de nuestro entorno que lleve a nuevas propuestas. En años recientes ha habido un considerable avance en la investigación, aplicación y modificación de nuevas teorías pedagógicas que buscan la construcción de una educación humanista centrada en el estudiante, buscando que este tenga un papel activo en la construcción e introyección de un aprendizaje significativo, que le dé las herramientas necesarias para adaptarse exitosamente a las demandas del mundo moderno. Esto no ha ocurrido con la misma velocidad en los procesos de evaluación, ya que representan una parte administrativa que busca cuantificar un proceso complejo y de consolidación individual (Moreno Olivos, 2016, p. 47-85)

El objeto o “sujeto” de investigación para este estudio fueron alumnos y profesores del curso propedéutico de la Escuela de Medicina de la Universidad Justo Sierra del ciclo 2018-1.

El objetivo general de este estudio fue; conocer la experiencia entre alumnos y profesores del uso de herramientas tecnológicas, y sobre la validez de diferentes tipos de evaluación con la finalidad de proponer la incorporación de herramientas tecnológicas en el proceso de evaluación para favorecer el aprendizaje entre nativos digitales que estudian la Licenciatura de Médico Cirujano. La pregunta de investigación que se buscó responder con esta investigación fue: ¿La utilización de elementos de gamificación realiza aportaciones al

campo de la evaluación de los aprendizajes? Los objetivos particulares:

- Analizar y comparar la validez que estudiantes y profesores asignan a algunos instrumentos de evaluación.
- Proponer elementos de gamificación útiles en la evaluación.

Con este fin se aplicaron dos cuestionarios realizados en *Google forms*, el cuestionario llamado “Preferencias sobre el uso de redes sociales y perfil de *gamer* en estudiantes del curso propedéutico de la escuela de Medicina de la UJS.” Que se aplicó entre los estudiantes que quisieron responderlo (108 de 155 estudiantes), y el cuestionario llamado “Uso de redes sociales y herramientas tecnológicas como estrategia pedagógica en la escuela de Medicina de la UJS” que se aplicó a 12 profesores de la escuela de Medicina”.

El cuestionario dirigido a estudiantes, consta de 9 secciones

Sección I A. Datos personales

Sección II A. Acceso a internet

Sección III A. Consumo de internet

Sección IVA. Uso de internet.

Sección VA. Uso de redes sociales.

Sección VIII A. Uso de TIC como auxiliares en la educación.

Sección IX A. Preferencias de evaluación.

Y el cuestionario dirigido a profesores consta de 5 secciones.

Sección I B. Datos personales

Sección II B. Uso de redes sociales para comunicarse con los estudiantes

Sección III B. Uso de herramientas tecnológicas en sus cursos

Sección IV B. Capacitación en aplicación de herramientas tecnológicas.

Sección V B. Preferencias de evaluación.

DESARROLLO

El propósito principal de la evaluación no se alcanza si la evaluación no se convierte en autoevaluación tanto para el profesor como para el estudiante. La evaluación, en segundo lugar, debe ser consistente con las concepciones de la enseñanza y del aprendizaje. En tercer lugar, la resolución técnica que se le dé debe permitir evaluar todos los aspectos que están comprometidos con los procesos de aprendizaje. Si el profesor solo tiene libertad para decidir aspectos de su proyecto de enseñanza y no para decidir acerca de su programa de evaluación porque ésta le es impuesta desde el exterior, la evaluación no cumpliría otra función que la de servir de control, minimizados sus efectos positivos de mejoramiento de los procesos y resultados de estos procesos de enseñanza y de aprendizaje.

Ingresa al mundo de los nativos digitales es participar de un espacio de continua creación, trabajo colaborativo, indagación y generación de contenidos nuevos, con estudiantes partícipes, actores centrales

de su proceso de enseñanza, críticos, con habilidades innatas para manejar eficazmente las herramientas digitales que están a su disposición. Para este tipo de estudiantes, es conveniente realizar una evaluación formativa (a través del proceso aprendizaje) y sumativa (al final de cada proceso). Los elementos de gamificación que se pueden incorporar con el uso de herramientas tecnológicas pueden ayudar a mejorar la motivación y compromiso de los estudiantes, dar retroalimentación inmediata, y dinamizar un proceso que en general se percibe como negativo.

Elementos que debe incluir la evaluación y razones para evaluar

Entre los nativos digitales, trabajando dentro de un modelo constructivista, es fundamental que la evaluación incluya los siguientes aspectos: (RED, 2014)

a.- La capacidad de discriminar la información disponible, evaluando las fuentes, contrastándolas y fundamentando su elección. Para desarrollar el pensamiento crítico.

b.- La habilidad para trabajar de manera colaborativa con sus pares, generando una sinergia positiva e intercambio de contenidos e información. Complementando las diferentes capacidades, habilidades que individualmente poseen y que en su conjunto se potencian y retroalimentan.

c.- La creación de nuevos conocimientos, conectando de manera innovadora los conceptos que manejan y

aprenden. Centrándose en la innovación y la creatividad.

Son muchas las razones para la evaluación: una comprobación del aprendizaje, un proceso formativo que proporciona retroalimentación a profesores y estudiantes, y un momento de aprendizaje más dentro de una secuencia de instrucción formal (Barberá Gregori, 2002). Si el profesor busca comprobar si se han conseguido unos conocimientos y en qué grado, entonces la interacción entre profesor y alumno en realidad tendría una forma dialógica desligada y puntual del tipo estímulo-respuesta. Si el profesor hace una evaluación que le proporcione una información que incida en el proceso de aprendizaje de sus alumnos en su propio ajuste docente, entonces la interacción tiene una forma de diálogo, que fomenta el aprendizaje, proporciona retroalimentación tanto para el alumno como para el profesor, documenta el desarrollo de competencias y habilidades, permite que los estudiantes sean calificados y clasificados, valida los procedimientos de certificación y la licencia para el ejercicio profesional, y permite que se establezcan puntos de referencia para la definición del estándar (Fernández Marcha, 2009). Si durante muchos años el principal objetivo de la enseñanza superior ha consistido en formar al alumno en un determinado campo, la creciente producción de nuevo conocimiento científico y el uso de las nuevas tecnologías ha puesto en marcha nuevos métodos pedagógicos orientados a formar al tipo de individuo que demanda actualmente nuestra sociedad: una persona adaptable, autónoma,

que auto-controla su aprendizaje y que es capaz de comunicarse y cooperar con otros (RED, 2014), con unas competencias específicas tanto cognitivas, meta-cognitivas, sociales y afectivas entre las que se incluyen el razonamiento analítico, el uso eficiente de la información, la auto-reflexión y la autoevaluación, el trabajo en grupo, la perseverancia, la motivación interna, la responsabilidad, la independencia. Los estudiantes y sus comportamientos de aprendizaje se ven muy afectados por los requisitos de la evaluación, por lo que una consideración clave para cualquier traspaso de aprendizaje es el uso de la evaluación para mejorar el aprendizaje en lugar de simplemente usarla para medir aprendizaje. Los estudiantes eficaces construyen activamente el conocimiento mediante el establecimiento de objetivos, el análisis de tareas, la planificación de estrategias y la supervisión de su comprensión (RED, 2014). En el caso del uso de elementos de gamificación para fortalecer la evaluación, se ha optado por hacer un planteamiento en el que destaque la evaluación formadora. Es importante una retroalimentación constructiva, más hacia orientar que hacia calificar.

Instrumentos de evaluación

Para que la evaluación logre sus propósitos, es esencial hacer una adecuada elección de los instrumentos de evaluación del aprendizaje que serán utilizados. Escoger el instrumento de evaluación más adecuado no es una tarea fácil. Convergen una serie de consideraciones técnicas, éticas, prácticas, y en ocasiones políticas, que pueden señalar en diferentes

direcciones. La principal consideración a tener en cuenta es que el instrumento escogido debe ser coherente con el objetivo de evaluación que se tiene. Esto puede parecer evidente, pero en muchos casos las personas se ven tentadas a escoger un instrumento por otros motivos. Es necesario hacer un análisis detallado para ver si el instrumento es adecuado para ese contexto particular, aplicar los criterios éticos relacionados para que la prueba sea lo más justa posible. Si se decide que los instrumentos disponibles no cumplen con los requisitos que permitan justificar su uso, es esencial diseñar un nuevo instrumento de evaluación. Esto puede ser una gran oportunidad para desarrollar un instrumento que se ajuste perfectamente a las necesidades del objetivo de la evaluación (Covacevich, 2014).

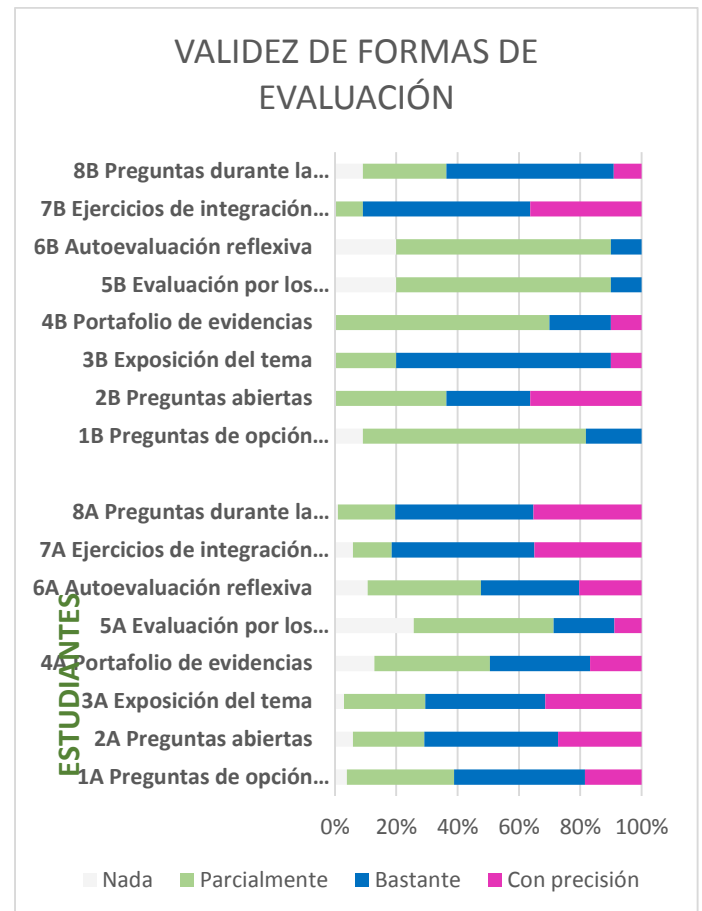
Resultados

Resultados de las secciones IX A y V B. En estas secciones se les preguntó a los estudiantes (A) y a los profesores (B) sobre la validez de algunos instrumentos de evaluación. Los instrumentos de evaluación a calificar fueron:

- ✓ Preguntas de opción múltiple
- ✓ Preguntas abiertas
- ✓ Exposición del tema
- ✓ Portafolio de evidencias
- ✓ Evaluación por los compañeros
- ✓ Autoevaluación reflexiva
- ✓ Ejercicios de integración como casos clínicos
- ✓ Preguntas durante la clase

La elección de los instrumentos de evaluación se basa en que son los más utilizados en la escuela de

medicina, y se les preguntó a los encuestados sobre su percepción sobre la validez de dichos instrumentos. Los resultados se muestran en la siguiente gráfica.



Gráfica Validez de formas de Evaluación. Gráfica que muestra los resultados de la sección IX A y V B sobre la validez de diferentes formas de evaluación. Los tipos de evaluación eran; 1A Preguntas de opción múltiple, 2A Preguntas abiertas, 3A Exposición del tema, 4A Portafolio de evidencias, 5A Evaluación por los compañeros, 6A Autoevaluación reflexiva, 7A Ejercicios de integración como casos clínicos y 8A Preguntas durante la clase, para los estudiantes (A, el 100% representa 104 estudiantes) y 1B Preguntas de opción múltiple, 2B Preguntas abiertas, 3B Exposición del tema, 4B Portafolio de evidencias, 5B Evaluación por los compañeros, 6B Autoevaluación reflexiva, 7B Ejercicios de integración como casos clínicos, 8B Preguntas durante la clase para los profesores (B, el 100% representa 11 profesores), en las ordenadas. Las opciones de validez eran; Nada, Parcialmente, Bastante y Con precisión en las abscisas. Gráfica de elaboración propia.

La gráfica muestra que, en general los estudiantes tienen más confianza en los instrumentos de evaluación que los profesores y que ambos demandan instrumentos más formativos que orienten la construcción de los conocimientos. Con el fin de subrayar los resultados mostrados en la gráfica anterior se hizo el siguiente cuadro asignando un valor de; 1 a nada, 2 a parcialmente, 3 a bastante y 4 con precisión. Los instrumentos de evaluación que arrojaron los resultados de mayor confiabilidad están en verde, y los de menor confiabilidad en rojo.

¿Qué instrumentos de evaluación reflejan mejor los conocimientos adquiridos?	ESTUDIANTES	PROFESORES
Preguntas de opción múltiple	2.8	2
Preguntas abiertas	2.9	3
Exposición del tema	3	2.9
Portafolio de evidencias	2.6	2.4
Evaluación por los compañeros	2.1	1.9
Autoevaluación reflexiva	2.6	1.9
Ejercicios de integración como casos clínicos	3.1	3.3
Preguntas durante la clase	3.2	2.6

Cuadro 1. Comparación de la calificación de la validez de algunos instrumentos de evaluación por estudiantes y profesores. Cuadro de elaboración propia.

En este cuadro, queda más claro que los estudiantes tienen mayor confianza en la evaluación que los profesores (un promedio de 2.8 entre los estudiantes contra 2.5 de los profesores). Ambos coinciden en que los ejercicios de integración como los casos clínicos son una forma de evaluación en la que se reflejan los conocimientos adquiridos y que la evaluación por los compañeros no es un indicador preciso. La propuesta de este trabajo, es fortalecer los instrumentos de evaluación mediante el uso de elementos de gamificación, con el fin de llevar hacia una evaluación formadora. La aportación que pueden dar algunos elementos de gamificación se muestra en el siguiente cuadro.

Aportaciones a la evaluación.	Elementos de gamificación
Evaluación automática , en el sentido que la tecnología contiene bancos de datos que se relacionan entre ellos y se pueden ofrecer a los estudiantes respuestas y correcciones inmediatas. Las pruebas electrónicas tipo test que incluyen respuestas correctas ejemplifican este tipo de aportación	Kahoot Quizlet Google forms
Elaboración de trabajos monográficos de ensayo sobre una temática específica y para el que se cuenta con Internet como un repositorio de información excepcional y muy completa	Aprendizaje basado en problemas Web Quest
Evaluación colaborativa . En este campo, las tecnologías vienen a asistirnos en relación con la visualización de los procesos colaborativos implicados en una evaluación de estas características.	Wikis Whatsapp

Cuadro 2. Relación entre algunos elementos de gamificación y la principal aportación que hacen a la evaluación. Cuadro elaborado a partir de (Momberg, M., 2012) & (Momberg M. , 2012).

En el cuadro 2 se muestran los elementos de gamificación que pueden aportar algunas herramientas tecnológicas para fortalecer diferentes aspectos de la evaluación, una de las ventajas comparativas que presentan los nativos digitales para el sistema educativo, está en la crítica que hacen al sistema y la creación constante de nuevas instancias de aprendizaje y generación de contenidos.

CONCLUSIONES

Para poder transformar la práctica educativa es fundamental cambiar la evaluación, dejar de verla como un fin casi inmediato, alrededor de la cual, se organizan los contenidos curriculares, y que determina los tiempos e importancia que se dedican a cada rubro. La evaluación es una herramienta capaz de orientar y enriquecer el proceso educativo. En un primer momento; la evaluación diagnostica los conocimientos previos, la forma y profundidad con que se integraron, y qué tan sólidos son para construir algo sobre ellos. En este momento inicial es importante recuperar los principios de la evaluación mediadora; el principio ético de valoración de diferencias, enfocado en la concepción de que todos los estudiantes aprenden siempre; el principio pedagógico de la acción docente investigadora, que considera que los estudiantes aprenden más si tienen mejores oportunidades de aprendizaje; y el principio dialéctico de lo provisorio y lo complementario, que establece la existencia de aprendizajes significativos durante toda la vida (Anijovich R., 2010)

El proceso evaluativo debe evolucionar en paralelo al desarrollo del aprendizaje de los estudiantes,

permitiendo al profesor observar y reflexionar, para determinar los cambios necesarios y así ofrecer mejores estrategias de aprendizaje. Al adaptar el proceso a las necesidades de los estudiantes, se posibilita la modificación de secuencias y la adecuación de actividades para responder a las necesidades y dificultades de los estudiantes. En un segundo momento, la evaluación sirve para guiar el proceso de enseñanza y posibilitar que los medios de formación respondan a las características de los estudiantes. Esta evaluación, la evaluación formativa, orienta la regulación de las actuaciones pedagógicas al interesarse más en los procedimientos de las tareas y no en los resultados. La evaluación formativa tiene como objetivos: la regulación pedagógica, la gestión de los errores y la consolidación de los éxitos.

REFERENCIAS

- Anijovich R., C. G. (2010). La evaluación significativa. Buenos Aires: Anijovich R., Cappelletti G., Hofmann J., y otros (2010). La evaluación significativa (1ª ed.). Buenos Aires.
- Barberá Gregori, E. (2002). Evaluación escrita del aprendizaje: la evaluación como escenario educativo. *Revista de Teoría y Didáctica de las Ciencias Sociales*, 247-270.
- Covacevich, C. (2014). Cómo seleccionar un instrumento para evaluar aprendizajes estudiantiles. Madrid: Banco Interamericano de Desarrollo División de Educación.
- Moreno Olivos, T. (2016). Evaluación del aprendizaje y para el aprendizaje. México, DF: UAM.

Referencias digitales

Fernández Marcha, A. (2009). LA EVALUACIÓN DE LOS APRENDIZAJES EN LA UNIVERSIDAD LA EVALUACIÓN DE LOS APRENDIZAJES EN LA UNIVERSIDAD: NUEVOS. Obtenido de Instituto de Ciencias de la Educación: <https://web.ua.es/es/ice/documentos/recursos/materiales/ev-aprendizajes.pdf> Recuperado el 27 de enero de 2018

Momberg, M. (16 de abril de 2012). ¿Cómo evaluar a los nativos digitales? Obtenido de Educacion 2 y redes sociales: <https://marcelamomberg.wordpress.com/2012/04/16/como-evaluar-a-los-nativos-digitales/> Recuperado el 15 de febrero de 2018

Momberg, M. (18 de Septiembre de 2012). Nativos digitales: grandes aliados educativos. Obtenido de Educación 2 y redes sociales.: <https://marcelamomberg.wordpress.com/2012/09/18/nativos-digitales-grandes-aliados-educativos/> Recuperado el 15 de febrero de 2018

Distancia, R. d. (2014). RED. Obtenido de RED: <http://www.um.es/ead/red/43> Recuperado el 22 de enero de 2018

DISEÑO DE UNA ESCALA DE ACOSO ESCOLAR Y ESTUDIO EMPÍRICO DE ACOSO EN PREPARATORIANOS

AUTORES: Limón Aguilera Héctor Miguel, Ledezma Valencia José Antonio, Vargas Salomón Fabiola del Carmen, Sosa Hernández Melissa, García Gatica Rosa Isela, Dueñas Juárez Giselle, Camarena Camarena Fernanda, Bernal Colín María Elena, Herman Frank Littlewood Zimmerman

Adscripción: Psicología, Plantel San Mateo

Fecha de recepción: 18 mayo 2018

Fecha de aceptación: 1 julio 2018

RESUMEN

Con el propósito de diseñar una escala de acoso académico (bullying) de acuerdo a la Teoría Clásica de los Tests, alumnos de Psicología revisaron la literatura y redactaron ítems sobre acoso académico que se aplicaron mediante una encuesta en línea a una muestra de 459 alumnos de preparatoria. Los resultados revelan que se tiene una escala válida y confiable de 8 ítems, que 51 alumnos son acosados (11.6%) y que el acoso se relaciona en el sentido esperado con síntomas psicossomáticos, desempeño académicos, y veces enfermos en el último semestre.

Palabras clave: Acoso, Síntomas Psicossomáticos.

ABSTRACT

In order to design a bullying scale accordingly to the Classical Test Theory, psychology bachelor students reviewed the literature and wrote bullying items and administered an on-line survey to a sample of 459 high school students (11.6%). Results reveal that the 8

items scale is valid and reliable, that 51 students are being bullied, that bullying is related to psychosomatic symptoms, scholastic achievement and times ill.

Key Words: Bullying, Psychosomatic Symptoms.

INTRODUCCIÓN

El *bullying* o acoso, específicamente, en el ámbito escolar, es una problemática que ya se ha ido estudiando desde unas décadas hacia y pocas veces no es diagnosticada de manera correcta. Por lo que, tratando de cumplir con los valores de Justo Sierra, es indispensable entender el fenómeno y proponer intervenciones encaminadas a atender el problema.

Investigaciones sobre intervenciones realizadas en ámbitos escolares, han tenido resultados para disminuir la población estudiantil que sufre de acoso y es objetivo de la investigación diseñar una escala apropiada para nuestro contexto y a partir de ella proponer intervenciones apropiadas.

La generación Y, también conocida como generación milenial, del milenio o milénica, es la cohorte demográfica que sigue a la generación X. Son personas que se adaptan fácil y rápidamente a los cambios, pues ellos pasaron de usar el video Betamax, al VHS, al DVD, al Blu-Ray y navegan con soltura en los sistemas streaming. Por la adicción que padecen hacia la tecnología, los Millennials desarrollan su personalidad con una serie de características que los induce a ser

impacientes, no tolerantes al estrés y en un mundo donde la inmediatez debe ser un elemento esencial. Por esta característica de la inmediatez llega a surgir el acoso a los maestros, debido a que los jóvenes quieren aprender abstractamente y de la manera más rápida posible.

¿Cuál es el uso que le dan los Millennials a la tecnología? Por haber nacido justo en el momento cuando el Internet estaba en desarrollo, la generación entiende naturalmente el proceso para conectarse sin dificultad alguna. Son adictos al móvil y a la tecnología, debido a que tienen uso constante de ésta, lo aplican en casi todas las áreas de su vida como en la parte social, laboral e intelectual. En algunos casos, los Millennials han hecho mal uso de la tecnología, debido a que utilizan sus redes sociales para realizar el acoso, a esta acción se le reconoce como “ciberbullying”.

¿Cuál es su situación social? Las redes han tenido un impacto muy grande debido a que los jóvenes se dejan manipular de una manera rápida y sencilla, afectando su comportamiento social, debido a esta manipulación se generan ideologías narcisistas, egoístas y con derechos sobre evaluados.

Esto se ve reflejado por los medios de comunicación, los cuales han exagerado el prototipo “ideal” y ha creado un mundo narcisista. Generando así el acoso por no ser el prototipo “ideal”.

Por lo anterior se buscó realizar una aportación a la búsqueda de soluciones ante este problema antes descrito; para lo cual se trabajó con el siguiente objetivo: construir un instrumento para estudiar y determinar si el plantel san mateo escuela Justo Sierra cuenta con acoso escolar entre los alumnos. La muestra fue aplicada a 451 alumnos de la preparatoria Justo Sierra. Se realizó el cuestionario a los siguientes grupos:

101, 102, 103, 104, 105, 106

301, 302, 303, 304, 305, 306, 307

501, 502, 503, 504, 505, 506, 507

Se trabajó con el siguiente diseño:

- Realizamos investigaciones acerca del acoso escolar
- Se identificaron cuestionarios sobre el acoso
- Se tomaron los mejores ítems del cuestionario
- Cada alumno propuso y redactó ítems
- El instrumento se conforma por de 48 ítems (ver anexo A).
- Se hizo mención acerca de tablas anexas sobre Psicosomáticos ya diseñada (Anexo A)

DESARROLLO

Acorde a las características de los millennials, intervenir con ellos es mucho más efectivo haciendo uso del humor mismo que forma parte de nuestra cultura, como lo menciona Octavio Paz en su libro Laberintos de la soledad: “El “hijo de la Chingada” es el engendro de la violación, del rapto o de la burla” (Paz, 1950, p.33).

Algo que en repetidas ocasiones nos representa como buenos mexicanos es el gran sentido del humor que presentamos ante diversas situaciones; de igual forma esta característica nos representa como seres muy alegres. Si bien a todos desde niños nos han enseñado el cómo ser sarcásticos y albureros, nos han mostrado como hablar e interpretar las palabras con un doble sentido. Una de las más claras demostraciones para dicha situación se presenta en las primarias, al llegar la aclamada temporada de día de muertos en la que de forma tradicional los niños son enseñados a redactar las famosas calaveritas que sin

duda son una perfecta ejemplificación de cómo el mexicano hace uso del doble sentido.

El bullying o acoso escolar es un problema global evidenciado en la vida de muchos estudiantes que, en los últimos años, ha tenido mayor foco de atención debido a las campañas de difusión y prevención del hostigamiento escolar. El término bullying fue acuñado por Dan Olweus (1993), investigador noruego que en la década de los 70' fue encargado por el gobierno de su país para hacer frente a un aumento explosivo de casos de violencia escolar. Olweus (1983), describe al bullying como una conducta de persecución física y/o psicológica que realiza un estudiante contra otro, al que elige como víctima de repetidos ataques. Bullying viene del vocablo inglés “bull” que significa toro, así mismo se forma por “bully”, que quiere decir “matón o “peleón” más la terminación “ing” que indica la acción o resultado de una acción. En este sentido, bullying es la actitud de actuar como un toro en el sentido de pasar sobre otro u otros sin contemplaciones (Olweus, 1978). Las traducciones más comunes del bullying al español son acoso u hostigamiento.

Este tipo de acoso se caracteriza por optar por un comportamiento cruel, brutal y muchas veces inhumano con el principal objeto de infligir daño a una determinada persona para asustarlo o someterlo. Las consecuencias del acoso escolar son múltiples: baja autoestima, ausentismo escolar, disminución del rendimiento escolar, involucramiento en acciones violentas, uso lúdico de sustancias nocivas y repercusiones en la salud física y mental, entre otras (Baeza Herrera et al., 2010; Rigby, 2003). Incluso, para algunos niños y adolescentes, el acoso escolar produce enfermedades psicosomáticas, ideación suicida o suicidio (Olweus, 1993; Gruber y Fineran, 2007).

En nuestro país, los datos sobre este fenómeno, que concierne a una diversidad de actores (padres, estudiantes, maestros y autoridades educativas) son limitados con respecto a cifras oficiales sobre la problemática o el análisis de la prevalencia y los factores asociados procedentes de encuestas con representatividad nacional. En el trabajo que realizamos, tomamos una muestra significativa para darnos una idea de si en verdad existe el acoso escolar y en qué porcentaje de la población estudiantil de la preparatoria se encuentra presente.

El marco jurídico mexicano relacionado con el fenómeno, viene dado por el artículo 3º constitucional, que proporciona el sustento jurídico para la Ley General de Educación, la que, en sus artículos 7º, fracción VI, y 8º, fracción III, sienta las bases para una educación libre de violencia en cualquiera de sus manifestaciones. Asimismo, dicha ley establece, en su artículo 42, que por parte del Estado mexicano se busca proteger y preservar la integridad física, psicológica y social del menor. Sin embargo, esta directriz general nacional no ha tenido eco importante en las entidades federativas, en lo que al acoso escolar se refiere. En las entidades federativas, sólo Veracruz, Puebla y el Distrito Federal cuentan con una ley concreta que define el acoso o maltrato escolar como tal, enfocándose en la atención de las víctimas, así como en la responsabilidad penal del agresor, de ser el caso, pero sin plantear acciones concretas de prevención de dicha agresión.

Resultados

El procedimiento para recabar los resultados fue: l cuestionario se comenzó a realizar el día 22 de Noviembre del 2017 a las 8:00 a.m. y se finalizó el día 6 de Diciembre del 2017 a las 10:30 a.m.

El instrumento se encuentra en una página de internet:

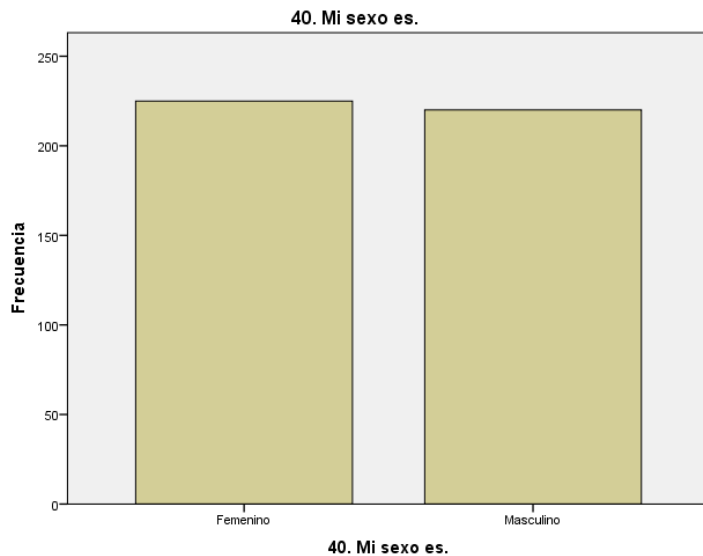
<https://fs11.formsite.com/HermanLittlewood/form12/index.html>

Los alumnos podían acceder a dicha página mediante sus aparatos móviles, la encuesta consta de aproximadamente 15 minutos para realizarla.

1. Sección de Demográficos

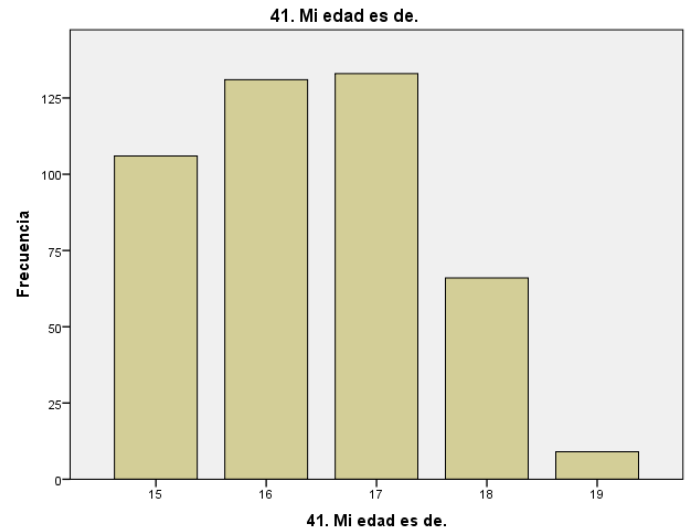
Gráfica 1. Sexo de los participantes

En la Gráfica 1 se reporta el sexo de los alumnos participantes, fueron en total 500 alumnos, 244 mujeres y 215 hombres.



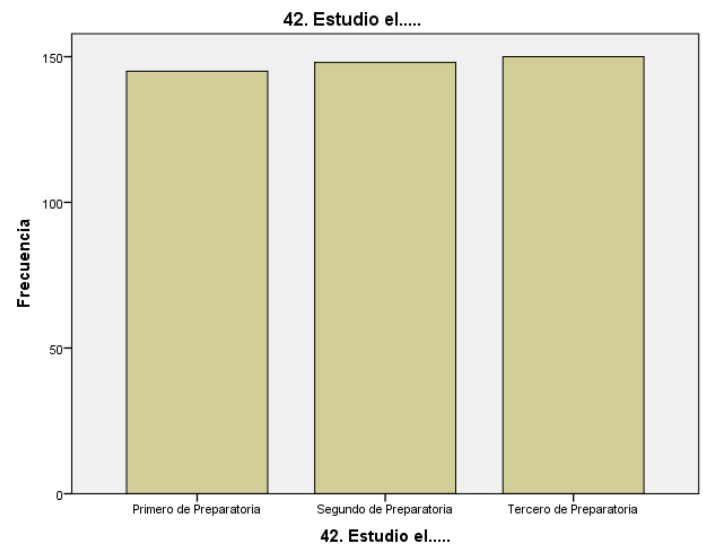
Gráfica 2. Edad de los participantes.

En la gráfica 2 se aprecia que las edades de los participantes varían entre 15 y 19 años, destacando los de 17 años.



Gráfica 3. Nivel de estudios

En la gráfica 3 se interpreta que la cantidad de alumnos en la preparatoria es la misma por cada grado.



Grupos participantes

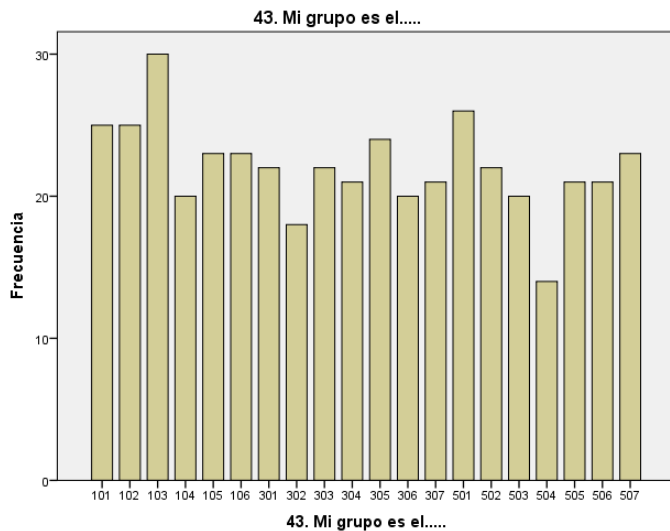
Dentro de la preparatoria Justo Sierra Plantel San Mateo, los 3 grupos con más estudiantes que respondieron la prueba son:

-103

-501

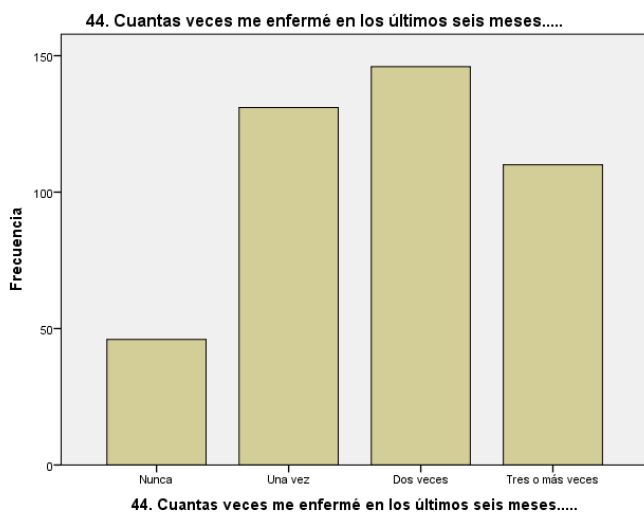
-507

Gráfica 4. A continuación se muestra una gráfica en la que se muestra la población por grupos de los participantes.



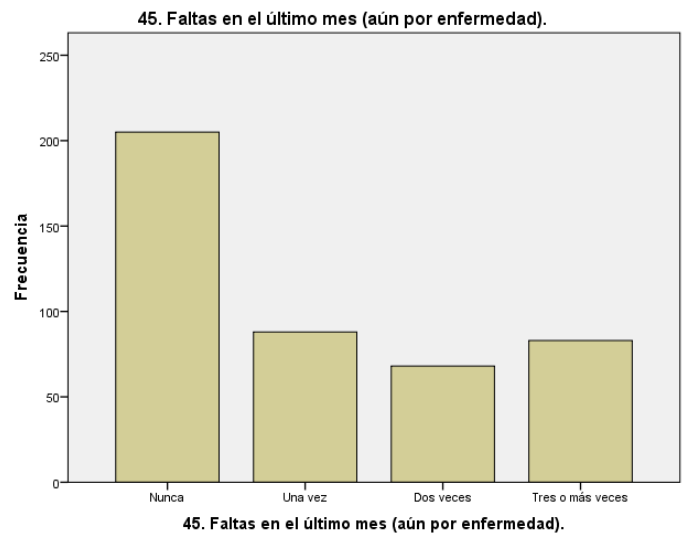
Gráfica 5. Veces enfermo

Se aprecia que los jóvenes se han enfermado mayormente dos veces en el semestre.



Gráfica 6. Faltas en el último mes.

Se presenta por medio de está grafica las veces en las que los alumnos han faltado a clases por causas psicossomáticas.



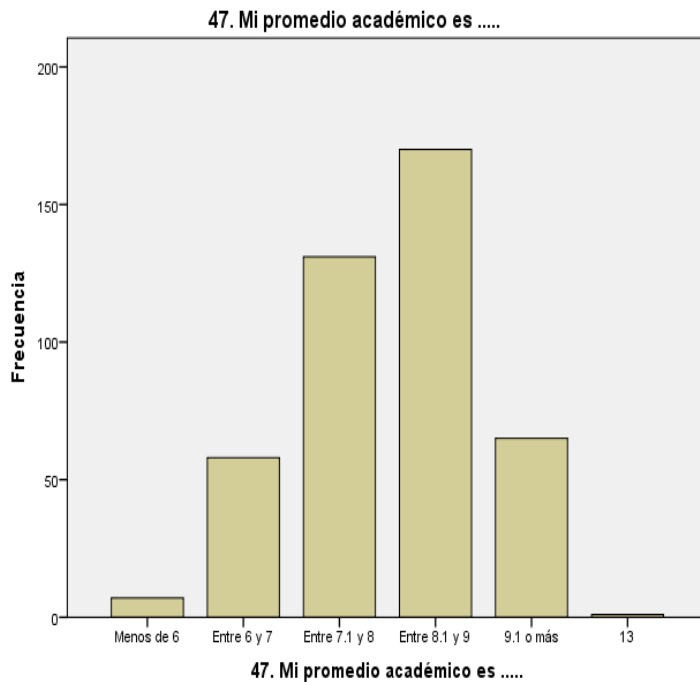
Gráfica 7. Víctimas del Acoso

Por medio de los resultados de la gráfica de barras obtenida del cuestionario aplicado a 459 alumnos, se puede observar que los alumnos que son acosados son 51.



Gráfica 8. Promedio de los participantes

El plantel San Mateo del nivel educativo preparatorio, cuenta con alumnos con calificaciones mayormente de 8.1 y 9.



- Sección de Psicométricos

- Análisis factorial
- Dentro del instrumento se identificaron 8 ítems válidos.

Cabe destacar que los mejores ítems fueron todos propuestos por los estudiantes de la universidad, destacando sobre los elegidos provenientes de autores.

Matriz de componente^a

	Componente 1
23. En la escuela me ridiculizan..	.814
22. No me agrada ir a la escuela por miedo a la agresión.	.740
24. Aquí seguido me insultan.	.716
28. He sido víctima de discriminación.	.670
9. Mis compañeros me ponen en ridículo delante de los demás.	.655
7. Prefiero quedarme en casa que ir a la escuela, porque me molestan..	.620
32. Es mala la convivencia con mis compañeros(as)..	.602
3. Me hostigan mis compañeros(as)..	.600

Método de extracción: análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos.

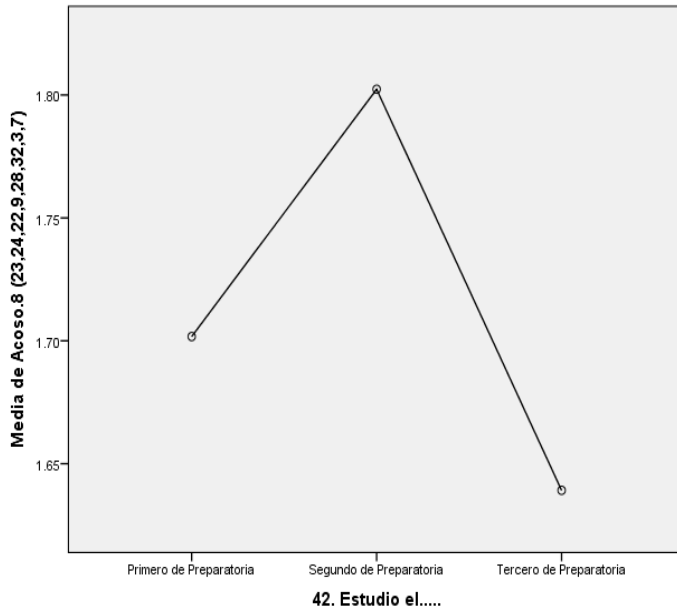
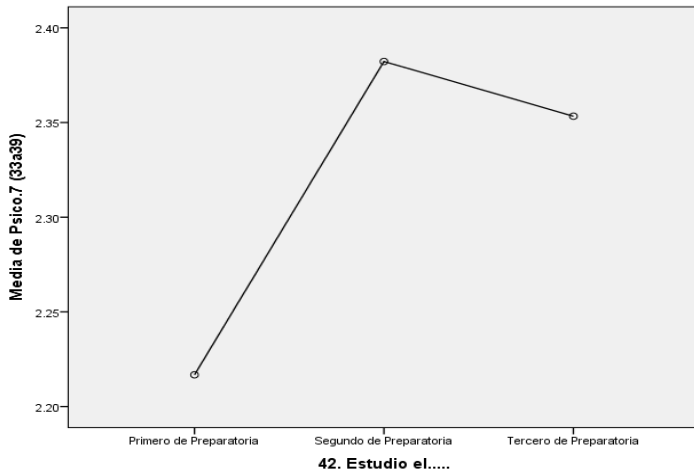
c. Confiabilidad.

Estadísticas de fiabilidad	
Alfa de Cronbach	N de elementos
.824	8

- Sección de Comparativos de medias

Grafica 9. Nivel de acoso por grado

En la gráfica 9 se puede observar la media del acoso escolar en los alumnos de Justo Sierra es mayormente en segundo grado de preparatoria.



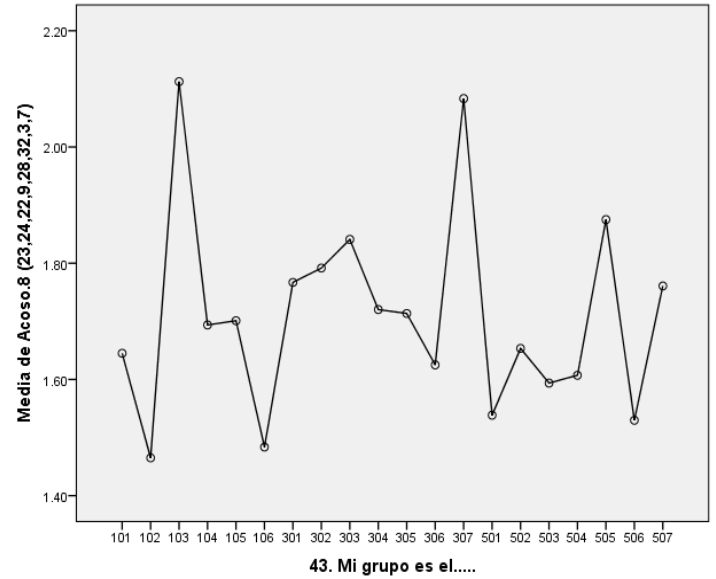
Grafica 10. Niveles de acoso por salón

En la gráfica 10 se muestra los salones que tiene más acoso:

-103

-307

-505



Grafica 11. Enfermedades psicológicas

En la gráfica 11 se muestra a los alumnos de segundo de preparatoria muestran más enfermedades psicológicas a comparación de otros grados.

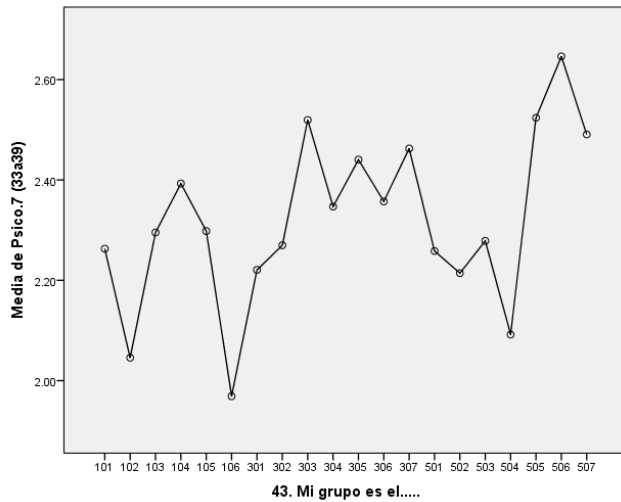
Grafica 12. Salones con más enfermedades psicosomáticas

En la gráfica 12 se puede apreciar los salones con más síntomas psicosomáticos como:

-506

-303

-307



- Prueba T. HE SIDO VÍCTIMA (SI vs NO)

Estadísticas de grupo

		46. He sido víctima de Bullying en esta escuela.	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Acoso.8 (23,24,22,9,28,32,3,7)	Si		51	2.4069	.80616	.11289
	No		389	1.5942	.54635	.02770
Psico.7 (33a39)	Si		51	2.7171	.97289	.15623
	No		389	2.2453	.80789	.04096

Los alumnos que reportan haber sido acosados, salen altos en las escalas de Acoso y enfermedades psicosomáticas.

- Correlaciones.

En la tabla 3, se presenta la relación de acoso, con psicosomáticos, veces enfermo, faltas y promedio, hay relación con todas las variables excepto falta.

Acoso.8
(23,24,22,9,28,32,3,7)

Acoso.8 (23,24,22,9,28,32,3,7)	Correlación de Pearson	1
	Sig. (bilateral)	
	N	447
Psico.7 (33a39)	Correlación de Pearson	.391**
	Sig. (bilateral)	0
	N	447
44. Cuantas veces me enfermé en los últimos seis meses.....	Correlación de Pearson	.106*
	Sig. (bilateral)	0.028
	N	433
45. Faltas en el último mes (aún por enfermedad).	Correlación de Pearson	0.024
	Sig. (bilateral)	0.619
	N	444
47. Mi promedio académico es	Correlación de Pearson	-.150**
	Sig. (bilateral)	0.002
	N	432

Desviación estándar

Media de error estándar

Plan de intervención

1. Objetivo general:

Contener y prevenir el acoso escolar en la preparatoria Justo Sierra San Mateo, mediante la implementación de estrategias específicas con cada sector de la comunidad educativa - alumnos, docentes y padres de familia- formando conciencia respecto a los beneficios de la convivencia social sin violencia.

2. Planificación

Como inicio para el plan de intervención se sugiere un SOCIODRAMA.

Esta propuesta está dirigida a los alumnos, docentes y padres de familia- estos últimos quienes también juegan un importante rol en la intervención de este fenómeno social.

Con el objetivo de atraer con mayor eficacia la atención del público “millennial” la propuesta más adecuada es la presentación de un “sociodrama”, de esta manera captaremos la atención de los adolescentes. Este “sociodrama” comenzará de una manera cómica y se llegará finalmente a la conclusión de cuál es la problemática generando conciencia y estableciendo pautas para su control.

Además de otras estrategias, inicialmente, sugerimos la implementación del sociodrama, que se desarrollará en un principio al estilo de un “monólogo”, “Ted Talk” o “stand up” ya que, como se argumentó anteriormente, a través de esta estrategia que actualmente está inmersa en el contexto juvenil, atraemos la atención de la población escolar, dado que para esta generación millennial su interés parte de una curiosidad humorística que finalmente les permita concluir con una reflexión crítica de los acontecimientos que ocurren a su alrededor; estos jóvenes parten de la necesidad de ser escuchados, de la interacción personal así como del afán de plasmar su jovial identidad en aquello que desean expresar y opinar.

Finalmente, la característica particular de esta estrategia y aquello por lo que se decidió efectuar como propuesta su implementación dentro de un marco educativo, es que finalmente interrumpe presto el factor humorístico del tema en boga, para culminar con una formal y sensata reflexión de la temática atendida, en este caso el acoso escolar, invitando a revertir el enfoque satírico del acontecimiento social que impacta la convivencia y equilibrio inter e intrapersonal.

El fondo de la intención de implementar dicha estrategia, es que la comunidad pueda comprender la relevancia de las repercusiones del abuso escolar, generando un aprendizaje racional, ético y empático de la vida social,

contribuyendo a fomentar un ambiente escolar dentro de un marco de convivencia sin violencia.

Sugerimos esta estrategia con motivo de proyectar una situación cotidiana que pueda dejarles un mensaje a todas las personas que se encuentren presentes, no sólo para la víctima o el acosador, todo ello con la finalidad de que puedan reflexionar y se pueda sensibilizar y hacer a los sujetos más conscientes sobre esta problemática en particular, y así mismo puedan hacerse responsables y puedan pensar en las consecuencias que puede generar el acoso escolar, además de informarles que pueden contribuir a mejorar el ambiente escolar si cada uno pone de su parte y hace lo que debe hacer.

3. Estrategias personalizadas

Posteriormente se realizarán estrategias para cada persona (alumnos, docentes y padres de familia).

- Estrategias de apoyo con padres de familia.

Sociodrama general: En esta estrategia general también participarán los padres de familia, ya que es claro que tienen un papel fundamental en este proceso porque lo que se quiere lograr con este sociodrama es dejar un mensaje o un aprendizaje de ambas partes, tanto de los estudiantes como de los padres de familia

Folletería con información útil: Es importante que los padres estén informados sobre este tema y tener algunos conocimientos del cómo actuar si se llega a presentar una situación así, que sea clara y trate de ser precisa, puede incluir consejos para prevenir estas situaciones, qué temas pueden hablar los padres con los hijos acerca del mismo,

cómo, cuándo y en dónde se pueden presentar este tipo de situaciones

Conferencias para padres de familia: El objetivo de estas conferencias dirigidas específicamente a los padres de familia, es poder brindarles información sobre el fenómeno del acoso escolar, cómo prevenirlo y combatirlo desde casa a través de herramientas prácticas, con ayuda de los docentes y de personas especializadas.

Sugerimos iniciar estas conferencias con los siguientes temas:

- Entendiendo el bullying ¿de qué lado están mis hijos?
- Violencia, ¿te acostumbras a ella?
- Claves para la detección y atención del acoso escolar

Atención particular cuando sus hijos sean detectados dentro de una situación de acoso escolar: Finalmente, cabe recalcar que esta estrategia, únicamente se aplicaría cuando los alumnos sean detectados dentro del plantel educativo (mediante todas las estrategias que se desarrollaron y explicaron anteriormente) y se requiera del apoyo de los padres de familia en conjunto con los departamentos correspondientes para el seguimiento y resolución del conflicto.

- Intervención específica con docentes

Vigilancia. - Que los docentes se mantengan permanentemente en alerta de aquellas situaciones que se presentan entre los alumnos,

las cuales podrían sugerir un caso de acoso escolar.

Comunicación inmediata. - Del alumno acosado al profesor y del maestro con la autoridad correspondiente, al detectar una situación de acoso escolar.

Acompañamiento oportuno del docente con el alumno. - En cuanto sea detectada una conducta de riesgo, que el alumno se sienta en confianza y sepa que no está solo y que se tomarán medidas que solucionen el problema con la confidencialidad pertinente, asistiéndole permanentemente hasta que el conflicto haya sido resuelto.

Trabajar con las familias suscitando medidas de prevención. - Llamar a los padres de familia cuando sea oportuno, para efectuar medidas preventivas o de corrección adecuada para cada caso en particular.

Implementación asertiva de estrategias de resolución de conflictos. - Estableciendo una red de apoyo entre el docente, el alumno, las autoridades correspondientes para el seguimiento (psicopedagógico y disciplina) y los padres de familia, diseñar e implementar estrategias oportunas para la resolución del conflicto particular presentado.

Empatía y sensibilización. - Que en distintos espacios formativos (clases, recesos, campañas publicitarias, folletos informativos, asignaturas

específicas e incluso a los largo del mismo proceso de resolución de una situación de acoso escolar) se desarrollen e implementen estas habilidades continuamente, a fin de mantener un clima de confianza y apertura respetuosa ante la intervención de un conflicto particular.

- Intervención específica con alumnos detectados en situaciones de acoso escolar

Buzón electrónico: Se creará un buzón electrónico de apoyo, el cual será utilizado para denunciar situaciones específicas de acoso escolar que los alumnos estén viviendo. Se utiliza la estrategia del buzón electrónico ya que los alumnos que sufren de acoso escolar comúnmente no tienen el valor para denunciar. De esta manera las autoridades encargadas del seguimiento podrán mantener un control sobre el proceso de atención, seguimiento y resolución del conflicto, favoreciendo el ambiente escolar y contribuyendo además al registro estadístico de las acciones implementadas

Atención y seguimiento: Una vez que se haya detectado esta situación, se comunicará de manera inmediata a la dirección para poder iniciar el proceso de atención y seguimiento de los estudiantes involucrados (acosado/acosador). Se procederá a dar aviso de la situación a los padres de familia sobre lo ocurrido y las estrategias a implementar a través de una entrevista formal, para así poder crear una red de apoyo con los involucrados y sus respectivas familias.

Posteriormente se definirán las estrategias y medidas de solución que se seguirán con las diferentes partes.

Acompañamiento: Se llevará a cabo un seguimiento por parte del área psicopedagógica y de disciplina, en conjunto con el docente/tutor y padres de familia para ambos casos. Durante el proceso, se establecerán las estrategias de solución del conflicto, así como también se determinará, en caso necesario, la asistencia particular con un profesional externo.

Sanciones: Con base en el reglamento escolar y acorde al seguimiento efectuado por la red de apoyo establecida, se determinará la sanción, dependiendo la severidad de la situación.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Plan de intervención

4. Objetivo general:

Contener y prevenir el acoso escolar en la preparatoria Justo Sierra San Mateo, mediante la implementación de estrategias específicas con cada sector de la comunidad educativa - alumnos, docentes y padres de familia- formando conciencia respecto a los beneficios de la convivencia social sin violencia.

5. Planificación

Como inicio para el plan de intervención se sugiere un SOCIODRAMA.

Esta propuesta está dirigida a los alumnos, docentes y padres de familia- estos últimos quienes también juegan un importante rol en la intervención de este fenómeno social.

Con el objetivo de atraer con mayor eficacia la atención del público “millennial” la propuesta más adecuada es la presentación de un “sociodrama”, de esta manera captaremos la atención de los adolescentes. Este

“sociodrama” comenzará de una manera cómica y se llegará finalmente a la conclusión de cuál es la problemática generando conciencia y estableciendo pautas para su control.

Además de otras estrategias, inicialmente, sugerimos la implementación del sociodrama, que se desarrollará en un principio al estilo de un “monólogo”, “Ted Talk” o “stand up” ya que, como se argumentó anteriormente, a través de esta estrategia que actualmente está inmersa en el contexto juvenil, atraemos la atención de la población escolar, dado que para esta generación millennial su interés parte de una curiosidad humorística que finalmente les permita concluir con una reflexión crítica de los acontecimientos que ocurren a su alrededor; estos jóvenes parten de la necesidad de ser escuchados, de la interacción personal así como del afán de plasmar su jovial identidad en aquello que desean expresar y opinar.

Finalmente, la característica particular de esta estrategia y aquello por lo que se decidió efectuar como propuesta su implementación dentro de un marco educativo, es que finalmente interrumpe presto el factor humorístico del tema en boga, para culminar con una formal y sensata reflexión de la temática atendida, en este caso el acoso escolar, invitando a revertir el enfoque satírico del acontecimiento social que impacta la convivencia y equilibrio inter e intrapersonal.

El fondo de la intención de implementar dicha estrategia, es que la comunidad pueda comprender la relevancia de las repercusiones del abuso escolar, generando un aprendizaje racional, ético y empático de la vida social, contribuyendo a fomentar un ambiente escolar dentro de un marco de convivencia sin violencia.

Sugerimos esta estrategia con motivo de proyectar una situación cotidiana que pueda dejarles un mensaje a todas

las personas que se encuentren presentes, no sólo para la víctima o el acosador, todo ello con la finalidad de que puedan reflexionar y se pueda sensibilizar y hacer a los sujetos más conscientes sobre esta problemática en particular, y así mismo puedan hacerse responsables y puedan pensar en las consecuencias que puede generar el acoso escolar, además de informarles que pueden contribuir a mejorar el ambiente escolar si cada uno pone de su parte y hace lo que debe hacer.

6. Estrategias personalizadas

Posteriormente se realizarán estrategias para cada persona (alumnos, docentes y padres de familia).

- Estrategias de apoyo con padres de familia.

Sociodrama general: En esta estrategia general también participarán los padres de familia, ya que es claro que tienen un papel fundamental en este proceso porque lo que se quiere lograr con este sociodrama es dejar un mensaje o un aprendizaje de ambas partes, tanto de los estudiantes como de los padres de familia

Folletería con información útil: Es importante que los padres estén informados sobre este tema y tener algunos conocimientos del cómo actuar si se llega a presentar una situación así, que sea clara y trate de ser precisa, puede incluir consejos para prevenir estas situaciones, qué temas pueden hablar los padres con los hijos acerca del mismo, cómo, cuándo y en dónde se pueden presentar este tipo de situaciones

Conferencias para padres de familia: El objetivo de estas conferencias dirigidas

específicamente a los padres de familia, es poder brindarles información sobre el fenómeno del acoso escolar, cómo prevenirlo y combatirlo desde casa a través de herramientas prácticas, con ayuda de los docentes y de personas especializadas.

Sugerimos iniciar estas conferencias con los siguientes temas:

- Entendiendo el bullying ¿de qué lado están mis hijos?
- Violencia, ¿te acostumbras a ella?
- Claves para la detección y atención del acoso escolar

Atención particular cuando sus hijos sean detectados dentro de una situación de acoso escolar: Finalmente, cabe recalcar que esta estrategia, únicamente se aplicaría cuando los alumnos sean detectados dentro del plantel educativo (mediante todas las estrategias que se desarrollaron y explicaron anteriormente) y se requiera del apoyo de los padres de familia en conjunto con los departamentos correspondientes para el seguimiento y resolución del conflicto.

- Intervención específica con docentes

Vigilancia. - Que los docentes se mantengan permanentemente en alerta de aquellas situaciones que se presentan entre los alumnos, las cuales podrían sugerir un caso de acoso escolar.

Comunicación inmediata. - Del alumno acosado al profesor y del maestro con la autoridad

correspondiente, al detectar una situación de acoso escolar.

Acompañamiento oportuno del docente con el alumno. - En cuanto sea detectada una conducta de riesgo, que el alumno se sienta en confianza y sepa que no está solo y que se tomarán medidas que solucionen el problema con la confidencialidad pertinente, asistiéndole permanentemente hasta que el conflicto haya sido resuelto.

Trabajar con las familias suscitando medidas de prevención. - Llamar a los padres de familia cuando sea oportuno, para efectuar medidas preventivas o de corrección adecuada para cada caso en particular.

Implementación asertiva de estrategias de resolución de conflictos. - Estableciendo una red de apoyo entre el docente, el alumno, las autoridades correspondientes para el seguimiento (psicopedagógico y disciplina) y los padres de familia, diseñar e implementar estrategias oportunas para la resolución del conflicto particular presentado.

Empatía y sensibilización. - Que en distintos espacios formativos (clases, recesos, campañas publicitarias, folletos informativos, asignaturas específicas e incluso a lo largo del mismo proceso de resolución de una situación de acoso escolar) se desarrollen e implementen estas habilidades continuamente, a fin de mantener un

clima de confianza y apertura respetuosa ante la intervención de un conflicto particular.

- Intervención específica con alumnos detectados en situaciones de acoso escolar

Buzón electrónico: Se creará un buzón electrónico de apoyo, el cual será utilizado para denunciar situaciones específicas de acoso escolar que los alumnos estén viviendo. Se utiliza la estrategia del buzón electrónico ya que los alumnos que sufren de acoso escolar comúnmente no tienen el valor para denunciar. De esta manera las autoridades encargadas del seguimiento podrán mantener un control sobre el proceso de atención, seguimiento y resolución del conflicto, favoreciendo el ambiente escolar y contribuyendo además al registro estadístico de las acciones implementadas

Atención y seguimiento: Una vez que se haya detectado esta situación, se comunicará de manera inmediata a la dirección para poder iniciar el proceso de atención y seguimiento de los estudiantes involucrados (acosado/acosador). Se procederá a dar aviso de la situación a los padres de familia sobre lo ocurrido y las estrategias a implementar a través de una entrevista formal, para así poder crear una red de apoyo con los involucrados y sus respectivas familias.

Posteriormente se definirán las estrategias y medidas de solución que se seguirán con las diferentes partes.

Acompañamiento: Se llevará a cabo un seguimiento por parte del área psicopedagógica y de disciplina, en conjunto con el docente/tutor y padres de familia para ambos casos. Durante el proceso, se establecerán las estrategias de solución del conflicto, así como también se

determinará, en caso necesario, la asistencia particular con un profesional externo.

Sanciones: Con base en el reglamento escolar y acorde al seguimiento efectuado por la red de apoyo establecida, se determinará la sanción, dependiendo la severidad de la situación.

REFERENCIAS

1. BBVA Bancomer. (5 de Enero de 2015). BBVA. Obtenido de <https://www.bbva.com/es/quienes-millennials-generacion-unica/>
2. BENVENUTO, S. (s.f.). Vix. Obtenido de <https://www.vix.com/es/btg/curiosidades/7936/que-son-los-millennials-eres-tu-uno-de-ellos>
3. Berger, C. (s.f.). Convivencia escolar. Obtenido de http://portales.mineduc.cl/usuarios/convivencia_escolar/doc/201103041154570.Bullyng.pdf
4. Flores, D. A. (15 de Mayo de 2017). Genwords. Obtenido de <https://www.genwords.com/blog/millennials-comportamiento-internet>
5. Gairín Sallán, J., Armengol Asparó, C., & Silva García, B. P. (2013). EL «BULLYING» ESCOLAR. CONSIDERACIONES ORGANIZATIVAS Y ESTRATEGIAS PARA LA. Madrid, España: Universidad nacional de educación a distancia.

6. Pesci Eguía, A. L. (2015). Prevención del bullying en México: El caso de los niños y adolescentes sobredotados. Revista de El Colegio de San Luis, 104-133. =S1405-66662013000300008&script=sci_arttext&tlng=en
7. Santoyo Castillo, D., & Frías, S. M. (2014). Acoso escolar en México: actores involucrados y sus características. Revista Latinoamericana de Estudios Educativos , 13-41.
8. Gairín Sallán, Joaquín; Armengol Asparó, Carmen; Silva García, Blanca Patricia “EL «BULLYING» ESCOLAR. CONSIDERACIONES ORGANIZATIVAS Y ESTRATEGIAS PARA LA INTERVENCIÓN”. Educación XX1, vol. 16, núm. 1, 2013, pp. 19-38. Universidad Nacional de Educación a Distancia. Madrid, España
9. Santoyo Castillo, Dzoara; Frías, Sonia M. “Acoso escolar en México: actores involucrados y sus características”. Revista Latinoamericana de Estudios Educativos (México), vol. XLIV, núm. 4, 2014, pp. 13-41. Centro de Estudios Educativos, A.C. Distrito Federal, México.
10. Pesci Eguía, Ana Lucía. “Prevención del bullying en México: El caso de los niños y adolescentes sobredotados”. Revista de El Colegio de San Luis, vol. V, núm. 10, julio-diciembre, 2015, pp. 104-133. El Colegio de San Luis, A.C. San Luis Potosí, México.
11. Nashiki, A. G. Julio/Septiembre de 2013). scielo. Obtenido de <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid>

LA INVESTIGACIÓN EN LA FORMACIÓN Y CONFORMACIÓN DEL POSGRADO EN EDUCACIÓN

AUTORES: Dra. Dolores Vélez Jiménez, Dr. José Ángel Pejenaute Pejenaute

Adscripción: Área de Educación

Fecha de recepción: 8 mayo 2018

Fecha de aceptación: 1 julio 2018

RESUMEN

La conformación de todo programa de postgrado debe estar fundamentado en dos grandes pilares: de una parte la ciencia que soporta dicho programa y de otra el área de investigación que, como eje transversal, sirve de unión o enlace de las diversas partes que componen el posgrado. En palabras de la propia Secretaría de Educación Pública, debemos reconocer que en estos estudios prevalecerá el trabajo de investigación sobre cualquier otra actividad. Así y a partir del concepto Pedagogía se construyen cuatro grandes áreas o líneas de investigación (fundamental, condicional, normativa y aplicada) junto a un eje transversal (investigación pedagógica). Áreas en las que debe asegurarse la intervención (inclusión) de los alumnos para su desarrollo. Como cierre se ofrece algunos cuestionamientos sobre el vínculo entre innovación e investigación, así como sobre los diferentes tipos de ésta última.

Palabras clave: investigación, pedagogía, posgrados

ABSTRACT

The formation of any postgraduate program must be based on two main pillars: on the one hand, the science that supports the theory in the program and on the other, the research area that, as a transversal axis, serves as a link or union of the various parts that make up the postgraduate course. In the words of the Secretariat of Public Education itself, I must admit that in these studies the research work of another activity will prevail. Thus, from the Pedagogy concept, four large areas or lines of research are developed (fundamental, conditional, normative, and applied) alongside a transversal axis (pedagogical research). Areas in which the intervention (inclusion) of the students for their development must be included. As closure, some questions are offered about the link between innovation and research, as well as about the different types of the latter.

Key Words: research, pedagogy, postgraduate

INTRODUCCIÓN

Todo posgrado, para asegurar que su plan de estudios guíe al participante en acciones y procesos particulares de aprendizaje y experiencias, debe estar fundamentado en su estructura académica, sobre dos grandes pilares: *la ciencia* a la que se dirige y soporta dicho programa; y *la investigación* que, como eje transversal, sirve de unión o enlace de las diversas partes que componen el posgrado.

Buscando con ello la afirmación como científico e investigador del alumno.

El currículo ha de estar planteado de forma tal que los módulos se interrelacionen y vinculen tanto teórica como prácticamente y, se confirmen o refuercen las experiencias de aprendizaje mediante la aplicación de habilidades, conocimientos, actitudes y valores en el análisis y solución de problemas concretos, de significado para el alumno y de referencia para la sociedad.

A través de la capacidad de síntesis, creatividad y difusión de lo aprendido, el alumno actualiza su aprendizaje aportando a la vez a la comunidad su producción cultural y así enriquecer el acervo y retroalimentar el avance de otras nuevas acciones investigadoras.

Se parte de la definición de investigación, como actividad prioritaria del doctorado, para introducirla en la construcción del programa de estudios. Así se definen e integran las áreas o líneas de investigación pertinentes (cuatro grandes líneas y un área de investigación y apoyo), áreas en las que serán incluidos los alumnos tras cubrir los requisitos de acceso y ser admitidos al programa.

Como no puede ser de otra forma, el cierre del presente escrito es una nueva ruta de partida en la revisión de algunos elementos importantes en la conformación del posgrado de modo general y de modo particular en la conceptualización de la investigación como tal: tensiones entre el binomio investigación-innovación y tipos de investigación

DESARROLLO

La investigación y su importancia en la formación

Para conceder importancia a algo debe tenerse claro qué es ese algo, es decir, se debe definir y delimitar el contenido para considerarlo en su verdadera dimensión.

El término investigación, presenta una gran complejidad para su definición, sobre todo si se le califica como educativa, siendo numerosas las definiciones y prácticas asignadas a la "investigación educativa". Para constatar la gran variedad de acepciones, basta revisar los índices de algunos libros relacionados con el tema, como ejemplo se señala el texto de Rafael Bisquerra (1989).

De forma instantánea además, se enfrentan dos concepciones de investigación: cualitativa y cuantitativa. Ofreciéndose ambas acepciones como antagónicas y sin posibilidades de unión o contacto. En el enfrentamiento de ambos enfoques destacan principalmente dos críticas: mientras los partidarios del enfoque cualitativo consideran a los experimentalistas de *sufrir la estrechez positivista*, estos últimos afirman que los primeros dejan demasiado campo al subjetivismo del evaluador, es decir, *la belleza reside en los ojos del observador, como acertadamente señalan* Stufflebeam D.I. and Shinkfield A.J., al hablar de la evaluación educativa (1987). Ciertamente, y aunque ambas críticas son consideradas extremas frente al problema evaluativo, no por ello han de ser consideradas faltas de una base o fundamento real.

Y si bien ambas posturas parten de supuestos diferentes y aún opuestos, pueden complementarse. Junto a ellos, y entre ellos, se encuentra el planteamiento de Scriven (Gimeno Sacristán J. y Pérez Gómez A.I, 1985), (Stufflebeam D.I. and Shinkfield A.J., 1987), y así superar dicho enfrentamiento. Sin pretender caer en un plano escéptico o conciliador a ultranza, se coincide con Stake citado en Pinilla Roa, A.E. y Páramo, P (2011) cuando señala: "la distinción entre métodos cualitativos y cuantitativos, es una cuestión de énfasis ya que la realidad es la mezcla de unos y otros", se fortalece la señalización "todos los datos cuantitativos se basan en juicios cualitativos y cualquier dato cualitativo puede describirse

y manipularse matemáticamente” (Páramo P. y Otálvaro G, 2006). De este modo se da entrada a otras propuestas denominadas, de modo general, “alternativas o emergentes”.

Junto a esta disyuntiva analizada, se debe considerar el distanciamiento existente entre los profesionales de la educación y los de la investigación, es decir, la distancia entre la investigación educativa planteada desde el laboratorio, con propósitos de amplia generalización y la realidad educativa.

Delorme, h. (1985) al referirse a las posibles causas de este distanciamiento, hace especial hincapié en la adhesión de los involucrados tanto en el proceso de investigación como el proceso activo de llevar a la práctica aquello que nos ofrece la investigación: "La aplicación de la prueba mediante el empleo de la demostración racional sigue siendo insuficiente y quizás inadaptada para provocar la adhesión, la aceptación o el reconocimiento. En materia de educación, más que en otros campos, es posible adoptar una actitud de negación. En la medida en que se puede justificar el interés por establecer sobre bases experimentales un saber pedagógico, puede resultar presuntuoso considerar esta acción como la única seria, a riesgo de erigir en un nuevo dogma sus resultados".

Se considera así vital la adhesión de los profesionales de la educación a una metodología investigadora que les convenza. Esto no parece ser posible de alcanzar si no es comprometiéndolos en el propio proceso de investigación, rompiendo de este modo la dependencia de los profesores activos respecto de los investigadores "profesionales"; para así evitar como señalan Haylen Perines y F. Javier Murillo (2017) a este respecto, “la investigación y la práctica educativas van por caminos

distintos, irreconciliables y casi opuestos, lo que hace que su colaboración se antoje muy complicada”.

Se contempla a la investigación como parte integrante del proceso docente-discente, no como algo separado, adherido, sin conexión con el proceso educativo. Debe ser un punto de llegada y de salida del propio proceso, de tal modo que no tiene sentido la investigación sin la consiguiente retroalimentación, ni una posible retroalimentación sin investigación previa. Por ello, se requiere de la "detección", lo más objetivamente posible de progresos y deficiencias del proceso enseñanza-aprendizaje, para basándose en ello, corregir, modificar o insistir en conductas y actuaciones de los principales integradores del proceso educativo: profesor y alumno (Sánchez A., 1990).

Esa es la verdadera importancia de la investigación, servir de vía o camino para la mejora, el cambio, la adaptación, de modo especial en el mundo actual tan cambiante o como llega a afirmarse, lo único constante en la actualidad es el cambio. Si se ha de cambiar, será en la búsqueda de una mejora y para lograr ésta última debe conocerse (lo más exactamente posible) la realidad de la cual se parte, conocer hacia dónde ir y cuáles son los medios que conducen hasta allí. El camino más confiable para ello es la investigación educativa, de ahí su importancia.

Como cierre de este apartado se define la investigación como ese proceso sistemático de obtención, análisis y revisión de información de una determinada situación (educativa), para tomar decisiones sobre la misma (Pejenaute Pejenaute J.A., 1992). Dicho proceso tiene un sentido perfectivo, es decir, trasciende la información (medición) para ir más allá, hacia la evaluación, la elaboración de un juicio de valor y con ello a la mejora del investigador y de la situación investigada.

La conformación del doctorado

Aceptada la importancia de la investigación en educación, es momento de indagar la presencia de la misma en la currícula del Doctorado en Educación, donde debe tener un correlato a su importancia. Es decir, constatar la presencia de líneas curriculares o de módulos e identificar si en dichas divisiones está presente el área de investigación.

La presencia de la Investigación Educativa, no es exclusiva de los módulos o cursos destinados o denominados como tal, sino, y de modo preeminente, se requiere realizar trabajos de investigación para poder acreditarlos, dando así una continuidad a la formación y capacitación del doctorando-alumno en dicha área.

Se acepta a la investigación educativa como una de las vías más seguras para analizar, desarrollar y mejorar la educación actual. Una investigación llevada a cabo por los interesados del proceso enseñanza-aprendizaje, en el momento en que dicho proceso se produce (Research Action). Vinculando así investigación y docencia, quehacer diario del profesor en el aula. Dando respuesta a uno de los problemas presentes en la investigación educativa, como se mencionaba anteriormente (lejanía o distancia entre investigadores y trabajadores de la educación).

La investigación entonces se concibe como algo inmerso en el proceso, en la educación generada día a día en las aulas, en el despacho, en el centro educativo en general. Toma así su verdadera dimensión el concepto citado en el apartado anterior "proceso sistemático de recolección, análisis y revisión de información de una determinada situación para tomar decisiones sobre la misma". La investigación no está acotada en exclusividad a la clase, sino que compete a todo el Centro Educativo, siendo la situación determinada sobre la que recae la acción de

investigación diferente. De este modo no sólo se encamina a una mejora en la docencia, sino en la dirección del centro, en las relaciones con el entorno, las relaciones entre los miembros de la comunidad escolar, entre otros ámbitos, pero siempre, con la finalidad última de toda investigación, la mejora de la realidad investigada.

El profesional en el doctorado conecta así el proceso educativo (entendido en sentido amplio) con el proceso formal de investigación que, entre otros, tendrá los siguientes principios:

- a) La validez de datos.
- b) Posibilidad de generalización como transferencia de soluciones elaboradas.
- c) El lenguaje, claro y formal requerido para la definición de las ciencias educativas.
- d) Superar la subjetividad sin ignorarla, es decir, dada la necesaria interpretación del fenómeno, una metodología que acepte también un modo particular de entenderlos y comprenderlos con una metodología flexible que no limite analizar la totalidad de la naturaleza del fenómeno y los hechos educativos.

Por todo lo anterior, la investigación más deseable ha de estar cercana al análisis sistemático de la realidad posibilitando acciones eficientes y de mejor excelencia (investigación-acción); sin considerar dicha metodología como única ni exclusiva, se ha de prestar atención a cualquier tipo o método de investigación susceptible de adaptarse al ámbito pedagógico.

En el doctorado, debe investigarse en todos y cada uno de los módulos, para así comprobar que todo lo relativo a la educación es capaz de ser objeto de investigación y mejora, finalidad última de la investigación educativa. Además, y teniendo en cuenta los diferentes cursos de la

currícula del doctorado deben ponerse en práctica los diferentes tipos de investigación, de acuerdo a la ciencia o al objeto propio revisado en cada momento.

En resumen, la presencia de la investigación educativa dentro de la currícula del doctorado, tiene sentido e importancia ya que trata de dar cabida a todos los enfoques y métodos de investigación (el empleo de cada metodología dependerá del tema a investigar), así como a todas las áreas o temáticas planteadas sobre educación (la introducción del área problemática a investigar dependerá de la importancia o relevancia de la misma así como del interés del alumno por investigar sobre ella).

Áreas y líneas de investigación

Se presenta, de este modo, un panorama “muy halagüeño”, al afirmar la posibilidad de investigar sobre cualquier tema relacionado con la educación y ofrecer además, la posibilidad de realizarlo con todo tipo de método de investigación. Para ello deben definirse las líneas de investigación, ejes que nos ayudan a orientar y enmarcar los diferentes trabajos de investigación elaborados por los alumnos y los profesores del posgrado.

Por línea se entiende la "extensión considerada en una sola dimensión. Límite. Raya. Vía. Renglón. Dirección, tendencia, orientación o estilo de un arte o de un saber cualquiera" (Real Academia de la Lengua, 2017). Por su parte, y como ya se citaba anteriormente, investigación es el "proceso sistemático de recogida, análisis y revisión de información de una determinada situación, para tomar decisiones sobre la misma" (Pejenaute Pejenaute J.A., 1992). La unión de ambos términos “línea de investigación” hace referencia a los límites en que se va a llevar a cabo dicha actividad (investigar), nos señala el camino, la vía por la que va a transcurrir, convirtiéndose

en el camino más corto entre la definición de un área problemática y la toma de decisiones sobre dicha área.

Atendiendo la finalidad de todo plan curricular de doctorado, es decir, “preparar al alumno para la generación de conocimientos y su aplicación innovadora. En estos estudios prevalecerá el trabajo de investigación sobre cualquier otra actividad” (SEP-DGESPE, s/f) y teniendo presente uno de los requisitos solicitados en los programas orientados a la investigación “definición de líneas de investigación congruentes con los objetivos del Programa y con las áreas de conocimiento consideradas en el Plan de Estudios que constituyan espacios reales de aproximación a la actividad científica para los estudiantes de posgrado” (SEP-DGESPE, s/f), se señalan cuatro grandes líneas o áreas de investigación, notando o nominando así los cuatro ámbitos globales de la Pedagogía (Larroyo F., 1949) (Ferrandez A. Sarramona J. y Tarín L., 1988) inmersos en la construcción de las áreas curriculares, fundamento de la currícula de todo doctorado: Pedagogía Fundamental, Pedagogía Normativa, Pedagogía Condicional, Pedagogía Aplicada. Finalmente, y de manera transversal, se identifica el área de la Investigación Pedagógica, como actividad vinculadora e integradora de todas ellas, como puede verse en el siguiente gráfico.

Cabe señalar que la Pedagogía, se considera como la ciencia privilegiada dentro de las Ciencias de la Educación (Vélez 2014), por lo tanto, en este texto, la esencia parte desde la llamada Investigación Pedagógica hacia la Investigación Educativa.



Figura 1 Estructura base de las líneas o áreas de investigación del postgrado en Educación. Fuente: Elaboración propia.

A continuación, se revisan, sucintamente el objetivo y los temas de investigación en cada una de las líneas señaladas. De igual forma, se lleva a cabo una revisión de cómo, o de qué forma se establece el apoyo o ayuda por parte del área de investigación (eje transversal como se puede identificar en la gráfica).

Área de investigación: Pedagogía Fundamental.

La presente área de investigación tiene por objeto proveer al alumno de los principios y criterios esenciales con los cuales entender e integrar la ciencia Teleológica, Filosófica y Axiológica en su relación con la Pedagogía. Se revisan los fines, objetivos, ideales y valores que estarán inmersos en el acto educativo. Se proponen entre otras, las siguientes preguntas detonadoras ¿Qué ideales se persiguen en la educación? ¿Para qué se debe educar al alumno? ¿En el acto pedagógico qué dominio ha de tener la formación ética, y... la estética? ¿El fin principal de la educación es la formación científica, artística, moral o espiritual?

Área de investigación: Pedagogía Normativa

Tiene por objeto la reflexión, teorización y orientación del hecho educativo, a partir de una propuesta teórico-histórico-filosófico, cuya finalidad es el establecimiento de normas que regulen y dirijan dicho acto educativo. Se cuestionan desde los medios, los métodos, la estructura, la organización hasta las instituciones educativas. Se destacan como objeto propio de este apartado los sistemas educativos (su comparación) y la política educativa (histórica y presente).

Área de investigación: Pedagogía Condicional

El objeto de esta área es revisar los factores individuales y sociales de la educación, la estructura psíquica del educando y del educador (como sujetos primarios) en su necesaria vinculación con el proceso educativo, los procesos de aprendizaje.

Área de investigación: Pedagogía Aplicada

Tiene por objeto la profundización en el conocimiento, aplicación y puesta en práctica de las llamadas ciencias propias de la pedagogía. Así, en esta área se llevan a cabo investigaciones sobre orientación, didáctica y organización de la educación, de todo ello interrelacionado en el proceso de enseñanza-aprendizaje.

Es pues un área dedicada a la formulación de nuevos parámetros a partir de los cuales interpretar, mejorar o fundamentar, de modo especial, el quehacer diario del profesor, sin olvidar que dicha actividad está inmersa en una comunidad educativa determinada

con un proceso de evolución y desarrollo determinado.

Un área de investigación y apoyo: Investigación Pedagógica

El área de investigación, tiene como objeto que el estudiante del posgrado vincule la teoría con la práctica en un contexto de aplicación concreto, encauzar las investigaciones. Apoyo no sólo teórico (a través del curricular del programa), sino en la selección de una metodología determinada, en la planificación y organización de la investigación, de tal modo que sus decisiones sean las más adecuadas a su área problemática. Es a través de esta área, cuando se comprende la verdadera interdisciplinariedad, propuesta para la educación.

De entre las diversas modalidades de investigación, destaca por su demanda la denominada Investigación-Acción, de forma preeminente en las relacionadas con la investigación educativa (Piña Osorio, 2013) (revisión sistemática del acto educativo como tal, desde su planeación hasta su realización) frente a la investigación institucional (revisión de aquellos factores que intervienen en el funcionamiento y los resultados educativos de la institución).

Lo hasta aquí considerado pierde valor si el alumno no se involucra en todo este entramado, es decir, si el agente principal del proceso enseñanza-aprendizaje, no está incluido en la formulación, diseño, elaboración y desarrollo de las investigaciones que se realizan. Se prevalecerá, como se consideraba previamente, “el trabajo de investigación sobre cualquier otra actividad” (SEP-DGESPE, s/f), por lo que es necesario articular un mecanismo para la inclusión de los alumnos del doctorado

en las líneas de investigación que se ofrecen desde su inscripción o en su defecto a lo largo de los primeros módulos. Toma especial importancia cuando, desde la dirección del doctorado, se distingue entre acceso y admisión al programa de posgrado, es decir entre cubrir los requisitos “legales” que debe cubrir el aspirante o candidato para acceder a los estudios y cubrir los criterios “académicos” establecidos por el comité doctoral, para la plena incorporación al programa doctoral.

La selección y aceptación inicial de un campo de investigación para ser desarrollado a lo largo del programa permite el constante enriquecimiento a partir de la interacción con los diferentes profesores titulares de las materias como de los asesores y de esta forma perfilar con mayor precisión su trabajo de investigación.

La inclusión en un área no implica necesariamente la restricción de llevarse a cabo y finalizarse bajo dicha área o línea, puede, y de hecho así sucede, alternar entre ellas, dependiendo de la orientación final otorgada al trabajo. Así se encontrarán investigaciones que finalizan bajo la misma línea asignada, sin excluir la posibilidad de cambio e incluso, de estar a caballo entre dos o más, en momentos puntuales de la investigación, resaltándose así la tan necesaria e imprescindible, aunque en ocasiones tan ausente, interdisciplinariedad de la investigación educativa.

Para hacer efectiva la inclusión del tema de investigación en una de las áreas, el alumno debe presentar un primer anteproyecto del protocolo avalado por un asesor de investigación al consejo de tesis, quien aprobará dicho proyecto de investigación y procederá a la adscripción del mismo en el área correspondiente. Proceso que se replicará ante cualquier modificación de línea o área temática a investigar.

Resaltar, siquiera sucintamente, la importancia del acompañamiento y guía del asesor de tesis para la realización adecuada del trabajo de investigación, entendido como ese proceso de enseñanza-aprendizaje con profunda significación y repercusión humana unipersonal, directa e individualizada. Dicho acompañamiento parte o tiene su fundamento en el reconocimiento del prestigio y autoridad del asesor (Morillo Moreno, 2009).

CONCLUSIONES

La conclusión del presente escrito más que un puerto de llegada es una base de avituallamiento para continuar con renovados bríos la ardua búsqueda del saber y del conocimiento, representados en este caso por la deliberación llevada a cabo en la construcción de la investigación dentro de los programas de doctorado en educación. Por ello se proponen dos elementos para la reflexión.

Un primer elemento de atención en todo este andamiaje especulativo es sin lugar a duda, la correlación que se establezca en el binomio investigación-innovación, dicho de otra manera y a partir de las combinaciones de estos dos conceptos podemos ofrecer tres resultados: se investiga porque se innova, se innova porque se investiga, se innova e investiga de forma simultánea. Escenarios que si bien pueden presentarse como excluyentes e incluso antagónicos, son eminentemente complementarios. Así podríamos plantear que las actividades de innovación pueden ser incorporadas al proceso de investigación o descansar en otras actividades distintas, paralelas a, o posteriores a la investigación (Vielle D., J.P. y Pallán Figueroa, C., 1979). Una representación gráfica de esta reflexión se encuentra en la ponencia *Relaciones entre investigación e innovación educativa: las concepciones*

de los agentes del cambio (Suárez Téllez, Luna Acevedo, Torres Guerrero, & Ortega Cuenca, 2010).

En segundo lugar, deben considerarse los diferentes tipos de investigación, y en este momento relacionados a la innovación. De acuerdo al planteamiento desarrollado anteriormente, se pueden identificar los siguientes tipos: Investigación de la investigación o metodológica o epistemológica, Investigación de la ciencia o científica o disciplinaria o educativa e Investigación para la planeación o institucional. Todas ellas inmersas o enmarcadas por las metodologías más pertinentes al problema (cuantitativo, cualitativo o crítico-social) a investigar.

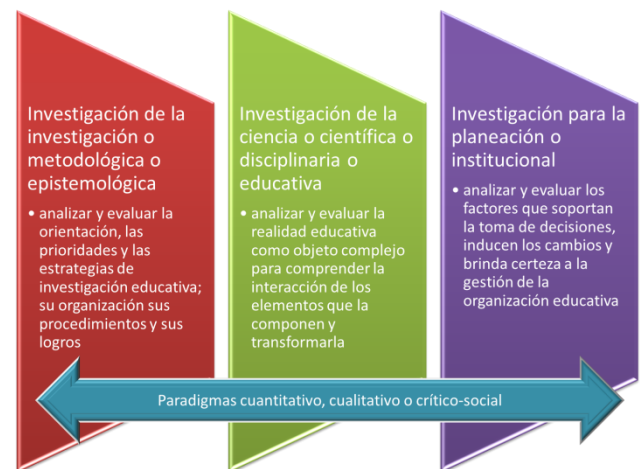


Figura 2. Tipos de investigación. Fuente: Elaboración propia.

REFERENCIAS

- Bisquerra R (coord). (1989). *Métodos de investigación educativa. Guía práctica*. Barcelona: CEAC.
- Delorme CH. (1985). *De la animación Pedagógica a la Investigación-Acción*. Madrid: Narcea Editores.
- Ferrandez A. Sarramona J. y Tarín L. (1988). *Tecnología didáctica, teoría y práctica de la programación escolar*. Barcelona: CEAC.
- García Hoz V. y Pérez Juste R. (1984). *La investigación del profesor en el aula*. Madrid: Escuela Española S.A.
- Gimeno Sacristán J. y Pérez Gómez A.I. (1985). *La enseñanza: su teoría y su práctica*. Madrid: AKAL/Universitaria.
- House R. (1986). *New directions in educational evaluation*. The Falmer Press: London.
- Larroyo F. (1949). *La ciencia de la educación*.
- Morillo Moreno, M. (2009). Labor del tutor y asesor de trabajo de investigación. Experiencias e incentivos. *Educere*, vol. 13, núm. 47, octubre-diciembre, pp. 919-930.
- Páramo P. y Otálvaro G. (2006). Investigación Alternativa: Por una distinción entre posturas epistemológicas y no entre métodos. *Cinta moebio* 25, 1-7.
- Pejenaute Pejenaute J.A. (1992). *Curriculum e investigación. Primer Encuentro Interinstitucional sobre Docencia e Investigación*. León, Gto.: Instituto Tecnológico de León.
- Perines H y Murillo F.J. (2017). ¿Cómo mejorar la investigación educativa? sugerencias docentes. *Revista de la Educación Superior* 46(181), 89-104.
- Pinilla Roa A.E. y Páramo P. (2011). Fundamento de la postura epistemológica del maestro universitario-investigador. *ENTORNOS*, No. 24., 287-294.
- Piña Osorio, J. (2013). Investigación educativa ¿para qué? *Perfiles Educativos*, vol. XXXV, núm 139, IISUE-UNAM, 3-6.
- Real Academia de la Lengua. (2017). *Diccionario de la lengua española*. Madrid: RAE.
- Sánchez A. (1990). *Programación del lenguaje en el Ciclo Superior de E.G.B.* Madrid: Editorial Escuela Española.
- SEP-DGESPE. (s/f). *Guía para la presentación de la propuesta curricular de posgrado para la profesionalización y superación docente*. Ciudad de México: SEP. Obtenido de http://www.dgespe.sep.gob.mx/public/dpe/autorizacion_planes/Anexo_Procedimiento_Posgrado.pdf
- Stufflebeam D.I. and Shinkfield A.J. (1987). *Evaluación sistemática. Guía teórica y práctica*. Madrid: Paidós-M.E.C.
- Suárez Téllez, L., Luna Acevedo, V., Torres Guerrero, J., & Ortega Cuenca, P. (27 de octubre de 2010). *Relaciones entre investigación e innovación educativa: las concepciones de los agentes del cambio*. Recuperado el 20 de mayo de 2018, de <http://repositoriodigital.ipn.mx/handle/123456789/3926>
- Vélez, D. (2014). *Perspectiva epistemológica para la investigación educativa*. México: Editorial Grupo Éxodo.
- Vielle D., J.P. y Pallán Figueroa, C. (1979). Investigación en educación: su importancia para la política científica y tecnológica. *Revista de la Educación Superior*, Volumen 8 - Octubre, 1-17.

APROXIMACIÓN A LAS REACCIONES DE UNIVERSITARIOS ANTE ESTÍMULOS DE VIOLENCIA DE GÉNERO

AUTORA: *María Esther Chamosa Sandoval*

Adscripción: *Posgrado e Investigación*

Fecha de recepción: *2 mayo 2018*

Fecha de aceptación: *1 julio 2018*

Palabras clave: Violencia, mujeres, pareja, universitarios.

ABSTRACT

Despite the initiatives in defense of the human rights of women in Mexico, violence against women continues to increase. According to the Encuesta Nacional sobre la Dinámica de las Relaciones en los Hogares 2011 (National Survey on the Dynamics of Household Relations, 2011), 43.9% of women have ever been raped by their romantic partner; and 25.3% of women who attended school faced violence during their student life. For this reason, focus groups were created to explore the perception that university students have about violence against women. Among the main results is: a) there are difficulties in conceptualizing violence and accepting non-physical manifestations as such, b) both men and women have experienced emotional violence in relationships, c) women treated suffer more frequently than men from physical violence, d) there is a normalization of partner violence, especially towards women, which is why it is considered important to create initiatives within the participating universities in order to attack or prevent this problem.

Key Words: Violence, women, university students, couple.

RESUMEN

A pesar de las iniciativas en defensa de los derechos humanos de la mujer en México, la violencia contra ésta sigue en aumento. De acuerdo con la Encuesta Nacional sobre la Dinámica de las Relaciones en los Hogares 2011, reportada por el INEGI, el 43.9% de las mujeres alguna vez ha sido violentada por su pareja, y el 25.3% de las mujeres que asistieron a la escuela enfrentaron violencia durante su vida estudiantil. Por lo anterior se realizó una aproximación a la percepción que tienen estudiantes universitarios respecto a la violencia hacia las mujeres ejercida por su pareja. Esto se concretó mediante grupos de enfoque y entre los principales resultados destaca: a) existen dificultades para conceptualizar la violencia y aceptar como tal manifestaciones no físicas, b) tanto hombres como mujeres han experimentado violencia emocional en relaciones de pareja, c) las mujeres abordadas sufren con mayor frecuencia que los hombres por violencia física, d) se advierte una normalización de la violencia en pareja, especialmente hacia la mujer por lo que se juzga importante la creación de iniciativas al interior de las universidades participantes a fin de atacar o prevenir esta problemática.

INTRODUCCIÓN

La violencia profesada hacia la mujer supone todo tipo de evento, conducta o circunstancia donde, por su calidad de fémica, resulte ésta dañada física, psicológica o sexualmente. El Comité de las Naciones Unidas para la eliminación de la discriminación contra las Mujeres (CEDAW) dio a conocer que diariamente en México mueren 6 mujeres a causa de la violencia extrema.

Según datos obtenidos de la Encuesta Nacional de Violencia en las Relaciones de Noviazgo 2007, dados a conocer por el Instituto Mexicano de la Juventud, el 15% de los jóvenes (de ambos sexos) han experimentado al menos un incidente de violencia física durante sus relaciones de noviazgo, y en mayor proporción este tipo de ataques lo sufren mujeres en un 61.4%. El mismo estudio indica que 16.5% de las jóvenes entrevistadas alguna vez ha sido víctimas de violencia sexual por parte de sus parejas.

Si bien el INEGI reporta, a través de su Encuesta Nacional sobre la Dinámica de las Relaciones en los Hogares 2011, que las mujeres con mayor probabilidad de ser violentadas cuentan únicamente con estudios secundarios o a nivel técnico, el presente estudio arroja información referente a manifestaciones de violencia entre parejas de universitarios, especialmente hacia las mujeres, provenientes de instituciones de la Capital y el Estado de México.

El objetivo general de la investigación que aquí se expone fue: explorar a través de una serie de grupos focales detonados con estímulos fílmicos que muestran escenas de violencia hacia las mujeres, la percepción que tienen estudiantes de Nivel Superior de ambos géneros sobre este tipo de violencia y su traspolación en su contexto de pareja; esto a fin de evidenciar la necesidad de efectuar

acciones encaminadas a atacar o prevenir esta problemática en las instituciones participantes.

La estructura del presente trabajo es la siguiente: en primera instancia se realiza una aproximación al concepto de violencia, posteriormente se incluyen los resultados de 6 grupos de enfoque (con 13 integrantes cada uno) y finalmente se esboza una posible ruta para efectuar acciones encaminadas a prevenir, sancionar o reducir esta problemática en las instituciones participantes.

DESARROLLO

Breve aproximación al estudio de la violencia

Tradicionalmente, las definiciones sobre el vocablo “violencia” suelen dividirse en dos rutas: a) las adheridas al conductualismo, encaminadas hacia la definición de conductas observables entre sujetos de manera individual o colectiva, las cuales apelan al maltrato físico, tales como lesiones e, incluso, la muerte; y b) las definiciones dirigidas hacia lo intangible, que apelan a lo simbólico. En este sentido, Johan Galtung (2003, en Sánchez, 2015) hace referencia a la violencia directa “o visible” y a la “invisible”.

Las manifestaciones actuales de violencia han sido relacionadas con los estímulos transmitidos por los medios masivos de comunicación, provenientes de una Sociedad Hipermóderna (Lipovetzky, 2014) que busca constantemente fuertes descargas de emoción. También se ha hecho referencia a las teorías freudianas sobre el Malestar en la Cultura, para explicarse ciertas reacciones violentas como respuesta ante la represión de ciertas pulsiones. Teorías aparte, lo cierto es que la agresividad es

inherente a la naturaleza humana. Desde el punto de vista de Erich Fromm (2004), se puede hacer referencia a diversos tipos de violencia: a) violencia reactiva, cuya intensión es la sobrevivencia en sí misma, b) violencia vengativa, que busca deliberadamente hacer daño (destrutividad o agresividad maligna), c) violencia compensadora, la cual sustituye una actividad que produce impotencia. En resumen, la violencia para Fromm puede ser comprendida en dos grandes grupos: la biológicamente adaptativa y la biológicamente no adaptativa (agresión maligna, que destruye y es cruel).

Ahora bien, desde la lógica de Pierre Bourdieu, en el ámbito cultural suele encontrarse, además de la violencia física, la violencia simbólica, la cual "... comporta una forma de dominación social casi invisible que se ejerce con la complicidad tácita de quienes la sufren" (Busquet, 2014, p. 83). La violencia simbólica suele manifestarse de manera atenuada, puede parecer invisible para quienes la sufren, y puede llegar a tomar forma de emoción corporal, y, en este sentido, revelarse a través de manifestaciones visibles: "... como el sonrojo, la turbación verbal, la torpeza, el temblor... expresiones del sometimiento, más allá de las directrices de la conciencia y la voluntad, al juicio dominante" (Bueno, 2005, p. 36).

Resultados de los grupos de enfoque

Para esta exploración se recurrió a una serie de grupos focales, entendidos desde la perspectiva de Bernardo Russi (en Galindo, 1998) como "un

paquete técnico" que permite generar un dispositivo conversacional donde los sujetos se convierten en objeto de estudio y el investigador se coloca en una posición de observador y detonador de la interacción.

La metodología utilizada durante estos grupos focales fue mixta, ya que se comenzó con preguntas detonadoras que promovieron la experiencia conversacional, posteriormente se aplicó un sondeo cuantitativo como parte de los grupos de enfoque; a continuación se procedió a la proyección de una edición de escenas de películas con violencia explícita perpetrada hacia personajes femeninos; para finalizar con una discusión al respecto del tema traspolado a su realidad inmediata (relaciones de violencia hacia la mujer en el contexto universitario y de pareja). Se organizaron seis grupos de discusión con setenta y ocho universitarios, cada uno con trece integrantes (cuarenta mujeres, treinta y ocho hombres). A continuación se describen algunos de los principales resultados.

A) Preguntas detonadoras. Las preguntas con que se abrió la actividad fueron: ¿Cómo definen la palabra violencia? ¿Conocen algún caso de violencia hacia una mujer por parte de su pareja? ¿Han experimentado o están experimentando violencia en pareja? Entre las principales respuestas se pudo apreciar una tendencia hacia normalizar la violencia emocional o intangible, es decir, en su mayoría las definiciones de actos considerados como violentos se refirieron al contacto físico; únicamente en dos de los grupos se mencionó la humillación y los insultos

como parte de la violencia. Respecto al conocimiento de casos de violencia por parte de la pareja, en todos los grupos se comentaron anécdotas de personas ajenas a ellos que habían vivido este tipo de historias; en tres grupos, además de estas referencias que les ocurrieron “a terceros” se apreciaron comentarios con cierta timidez sobre relaciones “pasadas”. Nadie declaró estar sufriendo o ejerciendo violencia en ese momento. Importante mencionar que hubo una disposición mayor en las mujeres a mostrarse atentas la mayor parte del proceso, mientras que los varones tendían a distraerse con facilidad y a mostrar menor interés en el tema.

B) Sondeo. El cuestionario que cubrió la fase cuantitativa del estudio exploró aspectos relacionados con las manifestaciones de violencia emocional y violencia física. En este bloque la investigación comenzó a cambiar de rumbo. Si bien durante las preguntas detonadoras (que fueron orales y públicas) nadie aceptó estar en una relación violenta en ese momento, y sólo en tres de los grupos se hizo sutil referencia a manifestaciones de violencia en relaciones anteriores; los resultados del sondeo dejaron ver que además en todos los grupos ha habido experiencias de violencia, siendo la emocional la más frecuente. El principal hallazgo de dicho sondeo fue que, sin importar si las relaciones son hetero u homosexuales, tanto hombres como mujeres han sido violentados.

Violencia emocional en la pareja			Violencia física en la pareja		
	Mujeres	Hombres		Mujeres	Hombres
Indiferencia	52%	43%	Jalones	24%	7%
Burlas	22%	7%	Empujones	28%	15%
Insultos	44%	32%	Golpes	8%	2%
Amenazas	8%	5%	Patadas	8%	4%
Humillaciones	22%	7%	Agresión con armas	2%	0%
			Agresiones sexuales	8%	0%

Tabla 1. Violencia en las parejas

Tal como se puede observar, tanto hombres como mujeres afirman haber sido víctimas de violencia, tanto emocional como física por parte de sus parejas; sin embargo, es evidente que el mayor porcentaje de sujetos violentados lo ostentan las mujeres. Cabe destacar que las acciones de violencia emocional en que más se asemejan hombres y mujeres son la “indiferencia” y los “insultos”. Por su parte, en lo que refiere a violencia física, las mujeres reportan en 8% agresiones sexuales, mientras que los hombres declaran 0% en dicho rubro. **C) Observación durante la proyección de video.** A cada grupo se le expuso una secuencia de imágenes en video integradas por seis minutos que muestran violencia física y sexual en contra de mujeres; durante dicha proyección se observaron las siguientes reacciones.

Mujeres	Hombres
Respiración acelerada, voltear para otro lado, temblor en piernas y manos, rascarse la cabeza, rascarse la cara, cruzar piernas y brazos, rodearse con los brazos como en abrazo, tronarse los dedos de la mano, jalarsé la oreja, movimientos de cabeza en forma de negación, torcer la boca, apretar la boca y los dientes, mirar el suelo y sólo escuchar.	Cruzar los brazos, echar el cuerpo hacia atrás, mover los pies repetidamente, hacer gestos con la boca, fruncir el ceño, respiración profunda, voltear hacia el piso o el techo para dejar de mirar la pantalla, tomarse la barbilla, rascarse la cabeza.

Tabla 2. Reacciones no verbales ante la violencia

De esta observación se puede inferir que las mujeres llegaron a experimentar mayor incomodidad que los sujetos masculinos. Al terminar la proyección se solicitó que escribieran en una hoja las reacciones emocionales que experimentaron, las cuales se incluyen a continuación.

Mujeres	Hombres
Empatía, resentimiento, frustración, ansiedad, depresión, pánico, resentimiento, miedo, repudio, desolación, decepción, pesimismo, resignación, inseguridad.	Incomodidad, indiferencia, vergüenza, culpa, desconcierto, compasión , rechazo, cólera, desprecio, indignación , pena ajena, morbo, excitación, deseo.

Tabla 3. Reacciones emocionales ante la violencia

CONCLUSIONES

Si bien la violencia hacia la mujer es un problema urgente en la agenda social mexicana, que ha alcanzado su mayor clímax en el 2017, derivado de esta aproximación se concluye que es importante atacar también la “violencia de pareja” en general. Una vez que se ha evidenciado la necesidad de efectuar acciones encaminadas a prevenir, sancionar o reducir esta problemática en las instituciones

participantes, resulta urgente, en primera instancia, reconocer que existe una tendencia a la normalización de la violencia en pareja, especialmente hacia la mujer, lo que deriva en la omisión de ciertos acontecimientos de violencia intangible que se pasan por alto por ser considerados poco graves.

Una vez que se ha detectado la prevalencia de la violencia entre las parejas de los universitarios y las universitarias, es necesario aceptar el problema y encararlo, para lo cual el primer paso debe ser brindar información a los jóvenes sobre lo que es la violencia, sus tipos, causas y consecuencias. En este tenor se juzga recomendable plantear una campaña de concientización y capacitación para la no violencia que contemple las siguientes etapas:

1. Ubicar la prevalencia de la violencia de pareja, especialmente hacia la mujer en los centros o instituciones.
2. Documentarse sobre iniciativas dirigidas a atacar el problema tales como: el Programa de prevención y atención a la violencia cuyo propósito principal es reducir la severidad de los daños causados por la violencia hacia las mujeres, la iniciativa de Prevención de Conductas Antisociales, o el Modelo de redes comunitarias para la detección, apoyo y referencia de casos de violencia de género; entre otros.
3. Recurrir a instituciones gubernamentales, ONG'S o instancias particulares que puedan capacitar al personal docente y no docentes de las instituciones universitarias para la detección, apoyo, canalización y prevención de la violencia hacia las mujeres y entre todo tipo de parejas.
4. Concientizar a los universitarios sobre la problemática y brindarles apoyo de tutorías, psicológico o incluso de tipo integral para atacar

o prevenir la violencia en todas sus manifestaciones, especialmente de pareja.

5. Dar seguimiento diagnóstico y de impacto durante todo el proceso, el cual debería ser permanente.

REFERENCIAS

Ediciones ABYA-YALA.

[2] Bourdieu, Pierre. (2005). Capital cultural, escuela y espacio social. Argentina: Siglo XXI Editores.

[3] Bueno, José R. (2005). Familias inmigrantes en la escuela. Valencia, España: Universidad de Valencia.

[4] Busquet, Jordi. (2014) Pierre Bourdieu. La vida como combate. Barcelona: Editorial UOC.

[5] Campos, Armando. (2010). Violencia social. San José de Costa Rica: Editorial Universidad Estatal a Distancia.

[6] Fromm, Erich. (2004). Anatomía de la destructividad humana. Argentina: Editorial Siglo XXI.