



UNIVERSIDAD JUSTO SIERRA  
EDUCAR PARA LA VIDA



UNIVERSIDAD JUSTO SIERRA  
POSGRADO

# ECOS DESDE LAS FRONTERAS DEL CONOCIMIENTO

ISSN: 2007-2848

Ecoss desde las fronteras del conocimiento, año 14, No. 23, enero-junio 2019 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 junio 2019. 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 – Junio 2019

Vol. 8, Año 14, Número 23

ECOS DESDE LAS FRONTERAS DEL CONOCIMIENTO

## TABLERO DE CONTENIDOS

PLASMA RICO EN PLAQUETAS Y PLASMA RICO EN FACTORES DE  
CRECIMIENTO

*Molina-Aguilar Rubiraida*

RELACIÓN ENTRE EL USO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONOS Y  
EL DESARROLLO DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA ASOCIADA A LA DEPLECIÓN  
DE COBALAMINA

*Leyva Quezada O., Molina Aguilar R.1, Gómez Ruiz S., Arvizu Amador S.,  
Xotlanihua Flores A.*

LA INCURSIÓN DEL Q.F.B. EN LA ATENCIÓN A PACIENTES ONCOLÓGICOS:  
DISEÑO DE UN PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA CLÍNICA EN EL SERVICIO  
DE ONCOLOGÍA ESPECIALIZADO EN ATENCIÓN A PACIENTES CON LEUCEMIA  
MIELOIDE CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA

*Coria Meza Naima Ivonne, Molina Aguilar Rubiraida, Xotlanihua Flores Alfonso*

REGULACIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE ERITROPOYETINA Y HEMOGLOBINA EN  
DEPORTISTAS DE ALTO RENDIMIENTO

*León-Fonseca O., Molina-Aguilar R., Gómez-Ruiz S., Arvizu-Amador  
F., Xotlanihua-Flores A.*

# ECOS DESDE LAS FRONTERAS DEL CONOCIMIENTO

ISSN: 2007-2848

ANÁLISIS DE LA DISMINUCIÓN DE GLUCOSA CUANTIFICADA EN TUBO SIN ANTICOAGULANTE DETERMINADA EN DIFERENTES TIEMPOS EN SUERO DE VOLUNTARIOS DEL SANATORIO SAN CARLOS, ESTADO DE MÉXICO

*Arroyo-Franco DM., Molina-Aguilar R., Xotlanihua-Flores A.*

INFLUENCIA DEL ESTATUS SOCIAL EN LA PERCEPCIÓN DE ACOSO ESCOLAR DE ESTUDIANTES DE PRIMARIA

*Juan Carlos Mazón Sánchez, Xiomara Montserrat Guzmán Castañeda, Kevin Elliot Patiño Alvarez, Syanya Ximena Ugalde Tapia*

SÍNDROME DE BURNOUT EN DOCENTES DEL CICLO BÁSICO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD JUSTO SIERRA

*Jaramillo Islas Brillit Nayeli, Carreón Hernández Mitzi Gisela, De la Torre Madrid Irma*

DOMESTICACIÓN DE LA TECNOLOGÍA EN EL ESPACIO EDUCATIVO

*Rosa Luz Flores Martínez*

PRODUCCIÓN AUDIOVISUAL EN FAVOR DE GRUPOS VULNERABLES: UNA EXPERIENCIA

*Fernando Jiménez Ramírez, María Esther Chamosa Sandoval*

## PLASMA RICO EN PLAQUETAS Y PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO

**AUTORA:** Molina-Aguilar Rubiraida

**Adscripción:** Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo.

**Fecha de recepción:** 22 enero 2019

**Fecha de aceptación:** 18 mayo 2019

### RESUMEN

El desarrollo de los preparados plasmáticos, como plasma rico en plaquetas o plasma rico en factores de crecimiento, ha generado grandes expectativas en la reparación ósea y bioestimulación facial. Actualmente se ofertan diferentes productos obtenidos por técnica manuales o con ayuda de kits comerciales, pero es necesario conocer detalladamente en qué consiste cada producto obtenido, en qué casos se recomienda el uso, así como las ventajas y desventajas de cada uno. La generación de concentrados plasmáticos de plaquetas tiene como objetivo la liberación de factores de crecimiento contenidos dentro de las plaquetas de forma autóloga. No hay una relación directa entre el número de plaquetas del concentrado plaquetario obtenido y la concentración final de factores de crecimiento, por lo que PRP y el PRF no son exactamente el mismo producto. Hay que insistir en la importancia de diferenciar entre las funciones que desempeñan los factores de crecimiento y las que realiza el concentrado plaquetario.

**Palabras clave:** Plasma rico en plaquetas; Plasma rico en factores de crecimiento; PRP; Fibrina autóloga; Bioestimulación.

### ABSTRACT

The development of plasma preparations, such as platelet-rich plasma or plasma rich in growth factors, has generated great expectations in bone repair and facial biostimulation. Currently, different products are offered obtained by manual technique or with the help of commercial kits, but it is necessary to know in detail what each product consists of, in which cases the use is recommended, as well as the advantages and disadvantages of each one. The generation of plasma platelet concentrates aims at the release of growth factors contained within platelets in an autologous manner. There is no direct relationship between the platelet number of the platelet concentrate obtained and the final concentration of growth factors, so PRP and PRGF are not exactly the same product. We must insist on the importance of differentiating between the functions performed by growth factors and those performed by platelet concentrate.

**Key Words:** Platelet rich plasma; Plasma rich in growth factors; PRP; Autologous fibrin.

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas han empleado preparados plasmáticos autólogos con unas diferencias muy significativas con respecto al proceso natural del hematoma. Así la composición natural en el lugar de la herida supone 95% de células rojas, 4% de plaquetas y un 1% de serie blanca, en cambio en los preparados autólogos de plaquetas, el 95% son plaquetas, 4% células rojas y 1% de serie blanca (Arpornmaeklong et. al., 2004).

Ya en 1994, se empezó a utilizar un adhesivo de fibrina autógena en el hueso esponjoso durante la reconstrucción mandibular (Tayapongsak et. al., 1994). Para ello recurrieron a la separación de una muestra de sangre en sus componentes y emplearon la fracción plasmática como crioprecipitado. Observaron una consolidación ósea precoz, reduciendo el tiempo de 8 semanas a 4 semanas que se atribuyó al mayor número de células osteocompetentes que quedaban en la red de fibrina. Whitman utilizó el gel de plaquetas en cirugía oral y máxilofacial, utilizándolo no sólo como adhesivo tisular sino también como procedimiento para la consolidación inicial de injertos córtico-esponjosos en los maxilares (Whitman et. al., 1997).

Posteriormente se desarrolló la técnica del gel plaquetario con todas las proteínas plaquetarias y menor concentración de fibrinógeno (Anitua E. 2001). Se ha reportado la presencia de 2 factores de crecimiento: PDGF, TGF- $\beta$ 1 en los concentrados de plaquetas

utilizados. Observaron que las células esponjosas tenían receptores para estos factores de crecimiento, y concluyeron que:

1. La adición de plasma rico en plaquetas aceleraba la velocidad de formación ósea y el grado de formación ósea durante al menos 6 meses.
2. Era técnicamente posible secuestrar, concentrar y añadir un mayor número de plaquetas (y en consecuencia de factores de crecimiento) a los injertos óseos.
3. Las células madre de la médula esponjosa contenían receptores para los factores de crecimiento. Se hace necesario estudiar por tanto las características del PRP, el procedimiento de aplicación, los periodos de tiempo en su aplicación en conjunción con la naturaleza de las heridas (Sanchez et. al, 2009).

## DESARROLLO

### Plasma rico en plaquetas (PRP)

Es un volumen de plasma autólogo obtenido por centrifugación, ubicado sobre el paquete globular, que posee una concentración de plaquetas superior a los valores sanguíneos. El valor medio de plaquetas plasmáticas es de 200'000/ $\mu$ l. Se considera que la concentración de 1'000'000/ $\mu$ l es el valor ideal para asegurar un aporte de factores de crecimiento óptimo para potenciar la consolidación de huesos y tejidos blandos. Por otro lado se ha demostrado que

concentraciones superiores no tienen efecto o es un efecto negativo. El uso de este producto autólogo ha supuesto un avance decisivo en la estimulación y la aceleración de la consolidación de huesos y partes blandas.

Los métodos de obtención reportados en la literatura son variados, autores sugieren que el protocolo óptimo se consigue mediante una sola centrifugación, mientras que otros sugieren dos centrifugaciones consecutivas, en la primera separan todo el plasma, lo vierten en otro tubo y lo someten a una segunda centrifugación, para así obtener la fracción de PRP y plasma pobre en plaquetas. El PRP contiene dos tipos de componentes uno fibrilar y otro celular. Esta estructura perfectamente reconocible en microscopía electrónica le permite actuar como vehículo para transportar células y moléculas proteicas (Carrasco et. al., 2009).

### **Plasma rico en factores de crecimiento (PRFC)**

Este producto proviene de activar a las plaquetas del PRP con calcio, representa un nuevo paso en el concepto del uso del gel plaquetario como terapéutica. El conjunto de factores de crecimiento se encuentra embebida en un coágulo de fibrina y fibronectina, los coágulos son separados y aplicados directamente. Los datos clínicos nos revelan que el uso de PRFC actuaría como una matriz favorable para el desarrollo de la curación sin procesos inflamatorios excesivos generando la liberación de citocinas (Dohan et. al., 2006).

Las plaquetas contienen cierto número de factores de crecimiento. Los factores de crecimiento son proteínas que desempeñan un papel esencial en la migración, diferenciación y proliferación celular. Estas proteínas incluyen PDGF (Growth factor derived from platelets), el TGF- $\beta$  (Transformed beta growth factor), factor plaquetario, la interleucina-1, VEGF (Vascular endothelial growth factor), factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento endotelial, factor de crecimiento epitelial, similar a la insulina, la osteocalcina, osteonectina, fibrinógeno, vitronectina, fibronectina, y trombospondina-1 (Harrison y Cramer, 1993). Las plaquetas comienzan secretando activamente estas proteínas dentro de los 10 minutos después de la coagulación, con más del 95% de los factores de crecimiento presintetizados secretados en el intervalo de 1 hora (Anitua et. al., 2007). Después de esta primera segregación de los factores de crecimiento, las plaquetas sintetizan y secretan factores de crecimiento adicionales durante varios días tras la lesión (Riestra, 2016).

El anticoagulante utilizado en la mayoría de procesos es citrato sódico, aunque otros autores han visto que la adición de dextrosa mejora la estabilidad de los preparados (Epey et. al., 2006). La mayoría de procesos de activación del PRFC se basan en la adición de trombina exógena, aunque algunos autores lo utilizan en conjunción con  $\text{CaCl}_2$ . Landesberg et. al., demostró que la activación de las plaquetas se ve afectada por muchos factores como son la liberación de los factores del crecimiento, el tipo de coagulante utilizado, la velocidad de

centrifugación y su duración así como la preparación del gel. El concentrado de factores de crecimiento es un producto inestable y difícil de administrar en numerosas aplicaciones clínicas en igual condiciones.

Para producir una textura estable se suele utilizar CaCl<sub>2</sub> más trombina exógena para activar las plaquetas y los residuos de fibrina. Un exceso de trombina genera la degranulación irreversible de las plaquetas con la pérdida de integridad de las plaquetas y la consecuente liberación de factores de crecimiento de forma inmediata. Los métodos de obtención de matriz de fibrina rica en plaquetas denominado PRFM sin la adición de trombina consigue la liberación paulatina de factores de crecimiento durante al menos 7 días (O'Connell et. al., 2007).

### **Factores de crecimiento contenidos en las plaquetas**

Los factores de crecimiento son proteínas secretadas por unas células que estimulan un receptor específico y afectan a la función celular como la migración, diferenciación y proliferación celular durante el crecimiento y desarrollo del tejido, así como en las agresiones o lesiones y en la reparación. Se han descrito un gran número de estas proteínas, pero las más estudiadas y con efectos más determinantes son PDGF, TGF- $\beta$ , FGF, VEGF, e IGF (Patricia et. al., 2018).

**TGF- $\beta$**  El factor transformante beta se encuentra en muchos tejidos, pero su localización más importante y abundante son las plaquetas, en las células mesenquimales pluripotenciales, osteoblastos, condrocitos y en callo de fractura. Su función es estimular la síntesis proteica en condrocitos y osteoblastos, su elevada concentración en la matriz ósea extracelular y la liberación por parte de las plaquetas en el hematoma de la fractura hacen pensar que el TGF -  $\beta$  es el mayor factor de crecimiento implicado en la regulación de la formación ósea y cartilaginosa tras una lesión y tras el crecimiento normal y remodelación.

**PDGF** El factor de crecimiento derivado de las plaquetas se encuentra en elevadas concentraciones en las plaquetas, en los macrófagos y en las células endoteliales vasculares aunque están presentes en otros tipos de células. La síntesis de PDGF se ve estimulada en respuesta a estímulos externos, tensión de oxígeno baja, altos niveles de trombina o la estimulación por otros factores de crecimiento. Esta proteína se almacena en los gránulos alfa de las plaquetas y se libera cuando las plaquetas se agregan, degranulan y se inicia la formación del coágulo de fibrina. Las células del tejido conectivo responden iniciando un proceso de replicación (Antonaidis y Williams, 1983).

Algunos otros factores almacenados en los gránulos alfa de las plaquetas son:

- **IGF** Se sintetiza en el hígado junto con su receptor el IGF BP-3 pasa a las plaquetas en sangre y se acumula en los gránulos alfa.
- **HGF** mitógeno para hepatocitos. Se acumula en los gránulos alfa.
- **VEGF** Presenta 5 isoformas distintas actúa en los receptores de tirosinquinasa de las células endoteliales. Es un potente angiogénico.
- **FGF** ligado a la heparina incluye 9 proteínas. La FGF2 presente en las plaquetas aumenta la proliferación de células endoteliales
- **EGF** estimula epitelización y actúa sobre los fibro- blastos y músculo liso. Se encuentra en la saliva.

La EGF junto con TGF y HGF, explican el efecto curativo de la saliva en los animales. Los factores de crecimiento plaquetarios, en concreto se han demostrado como un método eficaz en implantología maxilar favoreciendo o promoviendo la respuesta osteogénica (Anitua E., 2001).

### Eventos negativos del uso de PRP/PRFC

El principal efecto negativo del uso clínico de factores de crecimiento y/o concentrados plaquetarios es que pueden actuar como promotores en la carcinogénesis, favoreciendo la división y promoción de células previamente mutadas (Martínez-González et. al. 2002).

Si en la activación del PRP para la obtención de PRFC se emplea trombina bovina, la cual ha sido

relacionada con el desarrollo de anticuerpos contra el factor V y XI dando lugar a la aparición de coagulopatías mortales. Además este fenómeno no parece ser un fenómeno dosis-dependiente (**Velilla M et. al., 2002**). Uno de los inconvenientes es que se desconoce el estado funcional de las plaquetas del paciente, por lo que es importante realizar un screening que permita evaluar el estado general del paciente.

Un punto importante a tener en cuenta en la reparación de tejidos es cuando la cantidad de factores de crecimiento genera un efecto catabólico en vez de un efecto anabólico como sería lo esperado. Esta complicación no se puede evitar en las técnicas actuales porque el efecto terapéutico no se puede controlar. Así el uso de factores angiogénicos, al promover la neovascularización y el crecimiento de nuevos vasos produce un exceso de actividad anabólica dando como resultado una artrofibrosis. Del mismo modo la aparición de osificación heterotópica es debida a una diferenciación aberrante de condrocitos y fibroblastos. Por tanto queda pendiente un control preciso de la respuesta a la adición de factores exógenos y su futura validación como terapia (**Chiang et. al., 2007**).

### CONCLUSIONES

EL plasma rico en plaquetas se obtiene mediante la centrifugación a bajas velocidades y durante un tiempo prolongado, a partir de la sangre total del paciente. Su concentración de plaquetas es de 5-6 veces más que la sangre total, con esto es posible asegurar la obtención de grandes cantidades de factores de crecimiento. Es usado

principalmente en traumatología, ya que cuando las plaquetas entran en contacto con la superficie ósea inician su activación.

El plasma rico en factores de crecimiento se obtiene después de activar a las plaquetas del PRP con calcio y/o trombina. Los factores de crecimiento se encuentran almacenados principalmente en los gránulos alfa de las plaquetas, y al degranular estos son liberados al plasma, iniciándose también la formación del coágulo de fibrina. El PRFC se usa principalmente en aplicaciones cosméticas, donde es necesario estimular la proliferación celular.

El aumento considerable del uso de los productos plasmáticos autólogos en terapia maxilofacial, cosmética o trauma a llevado a inicial con la estandarización de protocolos que permita la obtención de resultados clínicos reproducibles.

## REFERENCIAS

1. Carrasco, et al. Plasma rico en plaquetas vs. Plasma rico en factores de crecimiento. *Revista Española de Cirugía Osteoarticular*, (2009) 239(46), 127-140.
2. Riestra, A. C. Plasma rico en factores de crecimiento. Desarrollo y estandarización de su aplicación por vía oftálmica (Doctoral dissertation, Universidad de Oviedo) (2016).
3. Patricia, B. F., et al. El plasma rico en factores de crecimiento en la neovascularización de colgajos cutáneos. In *morfovirtual* 2018.
4. Eppey BL, et al. "Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery". *Plast Reconstr Surg*. 2006, 118(6):147e.
5. Anitua E, et al. "Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers". *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007. Jun 26.
6. Sanchez M, et al. Nonunions treated with autologous preparation Rich in growth factors. *J Orthop Trauma* 2009; 23:68-71.
7. Arpornmaeklong P, et al. Influence of platelet rich plasma on osteogenic differentiation of rat bone stromal cells. An in vivo study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33:60-70.
8. Tayapongsak P, et al. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52:161-6.
9. Whitman DH, et al. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55:1294-8.
10. Harrison P, y Cramer EM. Platelet alpha-granules. *Blood Rev* 1993; 7: 52-62.
11. Dohan DM, et al. Platelet -rich fibrin (PRF): A second generation platelet concentrate. Part III Leucocyte activation: A New feature for platelet concentrates. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101E: 51-5.
12. Landesberg R, et al. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet rich plasma gel preparation. *J. Oral Maxillofac Surg* 2000; 58:297-300 discussion 300-1.
13. O'Connell SM, et al. Flow cytometric characterization of cascade Platelet Rich Fibrin Matrix PRFM. Impact of exogenous thrombin on platelet concentrates. *Musculoskeletal Transplant Foundation* 2007; 128-XM: 207Tc2

14. Anitua E. The use of plasma-rich growth factors (PRGF) in oral surgery. *Pract Proced Aesthet Dent* 2001; 13:487-93.
15. Martínez-González JM, et al. Do ambulatory use of platelet Rich plasma (PRP) concentrates present risks? *Med Oral* 2002; 7:375-90.
16. Chiang C, et al. Early experience and results of bone graft enriched with autologous platelet gel for recalcitrant non-unions of lower extremity. *J Trauma* 2007; 63:655-61.

# RELACIÓN ENTRE EL USO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONOS Y EL DESARROLLO DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA ASOCIADA A LA DEPLECIÓN DE COBALAMINA

**AUTORA:** Leyva Quezada O., Molina Aguilar R.I, Gómez Ruiz S., Arvizu Amador S., Xotlanihua Flores A.

**Adscripción:** Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo.

**Fecha de recepción:** 22 abril 2019

**Fecha de aceptación:** 29 mayo 2019

## RESUMEN

Los fármacos Inhibidores de la Bomba de protones (IBP's) como lo son: el omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol, rabeprazol y esomeprazol, son consumidos por millones de personas en el mundo, ya sea por prescripción médica o por automedicación, algunos medicamentos de este grupo son de venta libre. Los IBP's han sido asociados con hipergastrinemia, hipersecreción acida de rebote, malabsorción, osteoporosis e infecciones. El presente es una revisión bibliográfica para recabar información que nos permita relacionar que el uso excesivo y crónico de IBP's contribuyen a disminuir la liberación y absorción de cobalamina y folatos, lo cual nos puede conducir a desarrollar anemia megaloblástica. Se encontraron diversos artículos publicados en los últimos 5 años, de los cuales se seleccionaron 5 de ellos, donde abordan específicamente la disminución de cobalamina; 3 de ellos fueron experimentales y 2 de revisión

bibliográfica. Concluyendo que los fármacos IBP's, aunado a la mala alimentación se relaciona con la anemia megaloblástica.

**Palabras clave:** Eritrocitos; Anemia; Cobalamina (B12); Inhibidores de la bomba de protones (IBP's); Volumen Corpuscular Medio (VCM).

## ABSTRACT

Proton Pump Inhibitors (PPIs), such as omeprazole, pantoprazole, lanzoprazole, rabeprazole and esomeprazole, are consumed by millions of people around the world, either by prescription or by self-medication, some of the drugs in this group They are over the counter. PPIs have been associated with hypergastrinemia, acid rebound hypersecretion, malabsorption, osteoporosis and infections. This is a bibliographic review to gather information that allows us to relate that the excessive and chronic use of PPIs contribute to decrease the release and absorption of cobalamin and folates, which can lead us to develop megaloblastic anemia. We found a few articles of which 5 of them were selected considering the last 5 years; 3 of them were experimental and 2 of bibliographic review. Concluding that the PPIs drugs, coupled with poor diet is related to megaloblastic anemia.

**Key Words:** Erythrocytes; Anemia; Cobalamin (B12); Proton pump inhibitors (PPIs); medium corpuscular volume (MCV).

## INTRODUCCIÓN

Con la primera descripción experimental de la bomba de protones o “H+K+trifosfatasa de adenosina” (ATPasa) en la rana mujidora, realizada en 1973 por Gansejl y Forte, se establecieron las bases del desarrollo de los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP’s), que iniciaron experimentalmente en 1975 con el timoprazol, hasta llegar al omeprazol en 1989, el primer fármaco de uso clínico aprobado para OMS. Posteriormente la clase de IBP’s se enriquece con el lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol y rabeprazol (Oscanoa, 2011).

Las indicaciones terapéuticas son: -Tratamiento de la úlcera duodenal y de la úlcera gástrica benigna, incluyendo las que complican los tratamientos con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). -Tratamiento profiláctico de la úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna y/o erosiones gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes de riesgo (ancianos y/o en antecedentes de erosiones gastroduodenales) que requieran un tratamiento continuado con AINEs. -Reflujo gastroesofágico. Los IBP’s están indicados en el tratamiento de la esofagitis por reflujo, de síntomas severos de enfermedad por reflujo no inflamatoria, y

de síntomas leves que no respondan al tratamiento convencional. -Síndrome de Zollinger-Ellison. - Tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal asociadas a *Helicobacter pylori* tanto en terapia dual (tratamiento combinado con amoxicilina o claritromicina) como en una terapia triple (tratamiento combinado con dos agentes antimicrobianos a la vez), cuya tasa de erradicación es notablemente más elevada con una duración menor del tratamiento (Antón, 2017).

## DESARROLLO

### Fisiología de la secreción ácida gástrica

El epitelio gástrico tiene 3 partes anatómicas (fondo, cuerpo y antro) y dos áreas funcionales (glándulas oxínticas y pilóricas). Las glándulas oxínticas (del griego oxys, ácido) están conformadas en un 80% de células parietales, secretoras de ácido clorhídrico y factor intrínseco; los otros grupos celulares son: células principales o zimógenas (secretan pepsinógeno I y II), células mucosas del cuello (mucosa alcalina), células G (gastrina), células D (somatostatina y amilina), células enterocromafines (EC) (serotonina, adrenomedullina, péptido natriurético atrial), células enterocromafin-like (ECL) (histamina) y las células GR o A-like (ghrelin y obestatin) y células madre con capacidad para generar la mayor parte de tipos celulares descritos (Oscanoa, 2011).

Las células parietales tienen receptores tipo H2, colecistoquina 2 (CCK2) y muscarínicos (M3); por consiguiente, los estimulantes principales de la

secreción acida gástrica son la histamina (control paracrino), gastrina (control hormonal) y acetilcolina (control neurocrino). La histamina es liberada por las células enterocromafin-like, se unen a los receptores H<sub>2</sub> que activan la adenilato ciclasa y genera AMPc. Las células G secretan gastrina que se une al receptor de CCK<sub>2</sub> que activa la fosfolipasa C e induce la liberación de calcio citosólico (Ca<sup>2+</sup>), por otro lado, la gastrina también estimula indirectamente la liberación de ácido clorhídrico por intermedio de la estimulación de las células ECL. La acetilcolina es liberada por las neuronas intramurales, se unen a los receptores M<sub>3</sub> que a su vez incrementan el Ca<sup>2+</sup> intracelular. El AMPc intracelular y sistemas de señalización dependientes de calcio activan las proteínas quinasas, el resultado final de todo es la activación de bomba de protones (H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPasa), que hace posible la secreción gástrica de ácido o clorhídrico a concentración aproximada de 160mmol/L o pH 0.8; por lo tanto, en la secreción acida gástrica, la vía final del control paracrino, hormonal y neurocrino es la activación de la bomba de protones (Pérez, 2013).

### Farmacología clínica de los IBP's

Este grupo está constituido por: omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol, rabeprazol y esomeprazol, la farmacodinamia consiste en la inactivación irreversible de la bomba de protones de adenosina (ATPasa) gástrica, enzima encargada de la producción de ácido clorhídrico (figura 1). Los IBP's son bases débiles (pKa 5.4) y son permeables a la

membrana plasmática en su forma no ionizada (no protonada) y relativamente impermeable en la forma ionizada (protonada). Por consiguiente, tienden a acumularse en medios ácidos con un pH < 4. Debe recordarse que el pKa de una molécula evidencia la capacidad de los compuestos de aceptar o donar un protón; cuando una molécula se encuentra en un ambiente con un pH igual a su pKa, el 50% de están ionizados y el otro 50% esta no ionizado. En la sangre (pH: 7.4), los IBP's estarán mayoritariamente en su forma no ionizada, esto facilita su pasaje y distribución en el organismo. Por el contrario, cuando ingresan a canalículo secretor de la célula parietal (pH < 1) el 99.9% de los IBP's se ionizan, en este estado se tornan impermeables a la membrana celular, por lo tanto, no pueden salir y quedan atrapados en dicho lugar (Oscanoa, 2011).

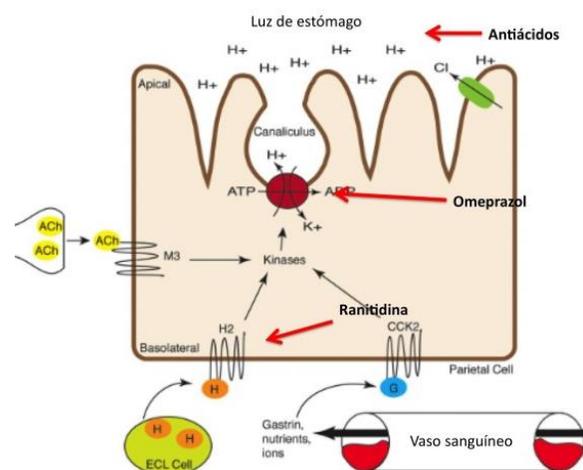


Figura 1. Mecanismo de acción de los IBP's. Inactivación irreversible de la bomba de protones de adenosina (ATPasa) gástrica. (Alarcón O., (noviembre 2017). Blog Médico del Dr. Onofre Alarcón Fernández)

Se recomienda su administración preferiblemente por las mañanas, tragando las cápsulas enteras con la ayuda de un poco de líquido. Los pacientes con dificultades para tragar pueden abrir las cápsulas e ingerir su contenido o suspenderlo en un líquido que sea ligeramente ácido, como puede ser zumo, yogur o leche agria. La suspensión deberá tomarse antes de 30 minutos. Estos pacientes pueden también succionar las cápsulas y tragar su contenido, pero nunca masticarlo ni triturarlo (Mollinedo y Carrillo, 2014) (Argüelles-Arias, et. al., 2016).

### Ácido fólico o folato (B9)

El ácido fólico es un compuesto sintético usado en la suplementación y enriquecimiento de alimentos por su estabilidad y por llegar activo al intestino después de su reducción. Sin embargo, en los alimentos de la dieta encontramos principalmente folatos naturales o reducidos, por ejemplo, derivados de tetrahydrofolato, tal como el 5-metiltetrahydrofolato, 5-formil-tetrahydrofolato y 5,10-metilen-tetrahydrofolato (Navarro-Pérez, 2016). Normalmente éstos son naturales, y existen principalmente como pteroilpoliglutamatos, con 9 moléculas de glutamato unida a un anillo de pteridina (Brito, et. al., 2012).

La principal labor de esta vitamina es actuar como coenzima en el transporte de fragmentos simples de carbono, además de participar en la síntesis de bases nitrogenadas (guanina, adenina, pirimidina, timina) esenciales para la división celular. La fuente alimentaria principal de la que proviene esta

vitamina es de carnes, hígado, huevos, leche, semillas de sésamo, cereales integrales y verduras de hojas verdes. El ácido fólico se almacena en el hígado y los requerimientos nutricionales diarios no son tan considerables (400mcg.) (Suárez de Ronderos, 2003) (Mindiola, et. al., 2017).

### Cobalamina o vitamina B12

La cobalamina (Co), tal como se encuentra en las cápsulas de vitaminas, es Cianocobalamina. Las reservas en hígado son aproximadamente de 2-3 mg (Meertens y Solano, 2013). Las tres Cobalaminas que se encuentran en el organismo reciben el nombre de: hidroxicobalamina (proveniente de la dieta), metilcobalamina y desoxiadensilcobalamina. La cobalamina actúa como cofactor en diferentes y complejas reacciones enzimáticas, mediante 2 formas metabólicamente activas: 1. metilcobalamina, cofactor esencial en la síntesis de metionina a partir de la homocisteína, acoplada a la transformación de metiltetrahydrofolato a tetrahydrofolato. En los casos de deficiencia de Co se produce una disminución del tetrahydrofolato intracelular, que explica la alteración en la síntesis de DNA (Pardo, 2014). La alteración en la transformación de homocisteína a metionina es parcialmente responsable de las complicaciones neurológicas. 2. desoxiadensilcobalamina, cuya deficiencia produce un aumento de metilmalonil coenzima A y de su precursor, el propionil coenzima A y, como consecuencia, aumenta la síntesis de ácidos grasos no fisiológicos, que se incorporan a los

lípidos neuronales y, por tanto, contribuyen igualmente a las complicaciones neurológicas (Chazi, 2014).

Los requerimientos diarios de Co son mínimos y oscilan alrededor de los 2 mg; la ingesta insuficiente de cobalamina produce defectos en la síntesis de mielina y una deficiente producción de hematíes (Rodríguez, 2015). Sólo se obtiene de alimentos de origen animal como vísceras (hígado, riñones y corazón) de ovinos y bovinos, carne de res, pescados, mariscos, leche y huevos.

### **Absorción de Co y B9 en el aparato digestivo**

El pH ácido del estómago facilita la liberación de la cobalamina y folato unidos a los alimentos, una vez libre en el estómago la cobalamina y los folatos se unen a las proteínas R, quienes la transportan al intestino. En el duodeno los folatos ingresan por endocitosis mientras que las proteasas pancreáticas a pH alcalino degradan la proteína R del complejo “R-Co” dejando libre la cobalamina. La absorción depende principalmente del factor intrínseco (FI) el cual es secretado por las células parietales en el estómago, se une a la cobalamina liberada de las proteínas R a nivel del duodeno para formar el complejo “FI-Co” que es reconocido por receptores específicos en el íleon distal, proceso que requiere la presencia de cationes divalentes especialmente calcio ( $Ca^{+2}$ ), posteriormente el receptor unido al complejo “FI-Co” es internalizado por endocitosis, se libera la cobalamina en los lisosomas y se une a la transcobalamina II, encargada de la distribución a los

tejidos y hematíes. Este mecanismo es responsable de la absorción del 60% de la cobalamina ingerida, entre 1-5% se absorbe por difusión pasiva (Rodríguez, et. al., 2015) (Lazarowski, 2015).

### **Mecanismos de reducción de los niveles de cobalamina y folatos séricos durante el tratamiento con IBP's**

La inhibición de la secreción ácida gástrica por los IBP's podría, teóricamente, promover la malabsorción de cobalamina por una variedad de mecanismos. Primero, la elevación del PH intragástrico puede alterar la extracción de la cobalamina de las proteínas dietarias y su subsecuente unión a las proteínas salivares R. La escisión de la cobalamina de las proteínas de la dieta es en parte por la acción directa del ácido y por acción de la pepsina, la cual requiere un ambiente ácido. Segundo, la reducción en la cantidad de ácido gástrico que ingresa al intestino delgado puede promover el sobrecrecimiento bacteriano con un subsecuente incremento en el consumo bacteriano de cobalamina. Se ha documentado un incremento en los conteos bacterianos en el intestino delgado durante el tratamiento con IBP's, pero no ha sido asociado con alguna consecuencia nutricional adversa. Tercero, la inhibición de la función de la célula parietal puede teóricamente reducir la secreción del factor intrínseco. Sin embargo, la disminución de la secreción del factor intrínseco no ha ocurrido durante el tratamiento con IBP's

(Forrellat, et. al 2014) (Rodríguez, et. al., 2015)  
(Cardona-Ospina, et. al., 2016).

### Alteraciones fisiológicas por deficiencia de Co

Las funciones de la Co están relacionadas con la síntesis de metionina y timidina en la duplicación del ADN y con la síntesis de acetil CoA para la mielinización del SNC. Si hay un déficit de “Co” o de “FI” se verá afectada la síntesis de ADN, por defecto en la producción de purinas y pirimidinas, y por lo tanto la duplicación celular, puede causar alguna clase de anemia megaloblástica, si hay algún déficit de “FI”, la anemia se denomina pernicioso (De Paz, et. al., 2006) (Restrepo, et. al., 2017).

### Trampa de folatos o metilos

El ácido fólico puede dar origen a varias formas coenzimáticas que, luego de cumplir su función metabólica, pueden restaurar tetrahidrofolato, (a la reserva de ácido fólico) para reciclarse. La dieta incrementa la reserva general y los procesos de reciclamiento la sostienen. En el caso de la formación de metil-THF (Vía “A”), se requiere cobalamina para reponer THF. Cuando falta la cobalamina (que es frecuente) o la enzima homocisteína metiltransferasa (defecto genético muy eventual), se produce acumulación de metil-THF (porque se impide la Vía “B”). La disponibilidad de las otras formas de coenzimas-THF se va reduciendo y en caso extremo, se reduce la reserva. Finalmente se hace notable la alteración de la síntesis de purinas, originando anemia (ver reacciones en figura 2) (Hoenes, 2008).

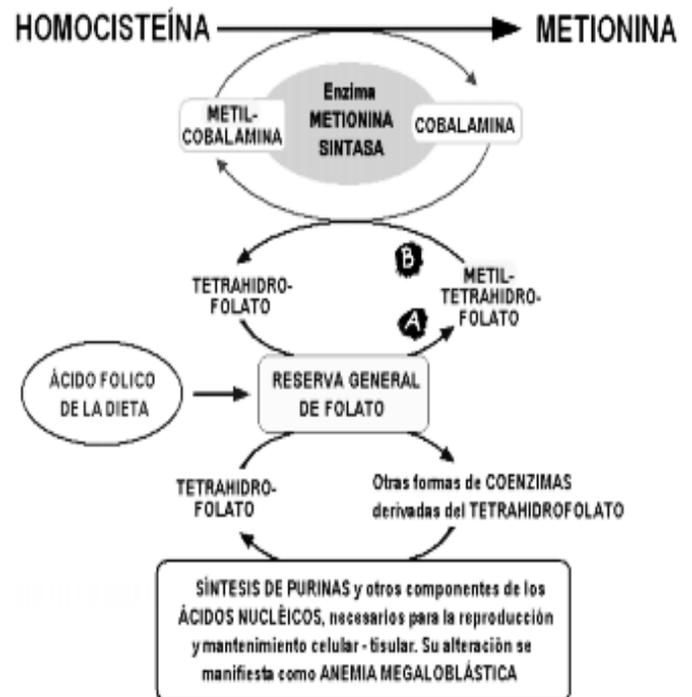


Figura 2. Trampa de folatos o metilos. Formación de metil-THF, requiere de cobalamina para formar THF (Vía A). Déficit de cobalamina se produce la acumulación de metil-THF (Vía B) (Hoenes, 2008).

El atrapamiento metílico representa un mecanismo desarrollado para proteger al organismo de la deficiencia de metionina. La metionina es un precursor de la S adenosil metionina (SAM) que es necesario para ciertas reacciones de transmetilación en las que se incluyen algunas que pueden ser esenciales para el mantenimiento de la mielina (Hoenes, 2008).

### Homocisteína (HC)

Es un aminoácido azufrado que desempeña un papel importante en la transferencia de grupos metilos en el metabolismo celular y es sintetizado como producto intermedio del metabolismo de la metionina por acción de la enzima metionina

adenosil transferasa (MAT). Por su parte la metionina se puede regenerar a partir de la homocisteína por reacciones de remetilación y con la catálisis de la enzima homocisteína metil transferasa (HMT) llamada también metionina sintetasa, para cuya función se requiere tanto de la cobalamina como del 5, 10 -metilentetrahidrofolato, este último actuando como cosustrato una vez que es convertido a 5-metilentetrahidrofolato por acción de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Las alteraciones nutricionales como deficiencia de folatos, deficiencia de cobalamina, deficiencia de piridoxina y fallas en la absorción de la cobalamina aumentan los niveles séricos de HC. En los últimos años la hiperhomocisteinemia se ha considerado como un factor de riesgo en varias enfermedades neurológicas y cerebrovasculares como son: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia y epilepsia (Cuevas et. al., 2009).

### **Alteraciones neurológicas**

La deficiencia de cobalaminas produce una desmielinización discontinua, difusa y progresiva de los cordones dorsales y laterales de la médula espinal y la corteza cerebral. Los rasgos característicos de la disfunción neurológica son su distribución simétrica y distal, fundamentalmente en manos y pies (Camacho, et. al., 2016).

Los síntomas más tempranos y comunes son parestesias, entumecimiento y pérdida de la sensibilidad. Es frecuente la pérdida del sentido de posición y de la vibración, especialmente a las altas frecuencias. Puede haber disminución de los reflejos

tendinosos profundos, pero la hiperreflexia y la espasticidad sobrevienen cuando se involucran los cordones laterales. Con frecuencia se desarrollan trastornos de la marcha que pueden llegar hasta la ataxia (Forrellat. et. al., 2014).

### **Anemia**

Se define como anemia a la disminución de glóbulos rojos (hematíes) o hemoglobina (Hb) por debajo de los valores normales para el sexo y la edad (Hb <12 g/dL en mujeres; Hb <13 g/dL en varones) (Aguiló, 2011) (Flor, et. al., 2011) (Piedra, et. al., 2012), lo que implica una disminución en la capacidad de transporte del oxígeno a los tejidos, produciendo los síntomas típicos de cansancio, mareo y taquicardia (Lewis, et. al., 2008) (Silvelberg, 2015). La anemia se puede clasificar en función del tamaño de los hematíes establecido por el volumen corpuscular medio (VCM) (tabla 1). Las anemias macrocíticas son aquellas en las que los hematíes tienen un tamaño mayor del normal (VCM >100 fL) (López-Santiago, 2016). Las anemias megaloblásticas son anemias macrocíticas en las que los progenitores de los hematíes de la médula ósea presentan alteración en la síntesis de ADN; siendo la causa más la deficiencia de cobalamina o folatos (Morado y Paz., 2011) (Garay, 2016).

Tabla 1. Clasificación de anemia por tamaño eritrocitario y concentración media de hemoglobina.

	Hipocrómica	Normocrómica	Hipercrómica
<b>Microcítica</b>	VCM: <80 fL	VCM: 80-100 fL	VCM: >100 fL
	CMH: <27 pg	CMH: <27 pg	CMH: <27 pg
<b>Normocítica</b>	VCM: <80 fL	VCM: 80-100 fL	VCM: >100 fL
	CMH: 27-32 pg	CMH: 27-32 pg	CMH: 27-32 pg
<b>Macroscítica</b>	VCM: <80 fL	VCM: 80-100 fL	VCM: >100 fL
	CMH: >32 pg	CMH: >32 pg	CMH: >32 pg

Nos planteamos la posibilidad de que el uso excesivo de IBP`s contribuyen a disminuir la liberación y absorción de cobalamina y folatos; por lo que el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica que nos ayude a relacionar si el tratamiento crónico con IBP`s conduce a desarrollar anemia megaloblástica.

## METODOLOGÍA

Se realizó la revisión bibliográfica en buscadores especializados (PubMed, Google Académico) usando palabras clave: eritrocitos; anemia; cobalamina (B12); inhibidores de la bomba de protones (IBP`s); volumen corpuscular medio (VCM). Se seleccionaron artículos científicos y de revisión bibliográfica publicados en los últimos 5 años.

## RESULTADOS

Se encontraron diversos artículos relacionados con el uso de IBP`s, donde se seleccionaron 5 artículos que hablan de la depleción de cobalamina por el uso crónico de IBP`s; de los cuales 3 fueron estudios

experimentales y 2 de revisión bibliográfica. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Análisis descriptivo de los manuscritos revisados.

No	Tipo	Año	Autor	Revista	Objetivo	Conclusion
1	Experiment al	2015	Rodríguez Arciniegas	Nacional de Colombia	Determinar los niveles de Cobalamina en pacientes con tratamiento de IBP`s	El consumo prolongado (mayor a 3 años) de IBP`s se relaciona con una disminución en los niveles séricos de Cobalamina y con una mayor prevalencia de deficiencia de Cobalamina.
2	Revisión	2016	Jaima A. Cardona-Ospina	Revista Colombiana de Gastroenterología	Presentar la evidencia disponible frente a los eventos adversos de mayor importancia relacionados con los IBP`s	Existe la posibilidad de déficit de Cobalamina especialmente en pacientes adultos mayores con terapia crónica y en mal estado nutricional.
3	Experiment al	2017	Adán José Mindiola Lázquez	Revista Colombiana de Gastroenterología	Determinar los niveles de Cobalamina en pacientes con tratamiento con un IBP`s y describir los niveles de Cobalamina de acuerdo con tipo de IBP`s, el tiempo de uso, la dosis, la edad y el sexo.	El consumo de IBP`s durante más de 3 años se relaciona con una disminución en los niveles séricos de Cobalamina. La edad, el sexo, el tipo de IBP`s y la dosis utilizada no son factores independientes relacionados con esta disminución.
4	Revisión	2016	Cristóbal de la Coba	Revista Española de enfermedades digestivas	declaración de posición institucional por la sociedad Española de Patología Digestiva con respecto a la seguridad del uso de IBP`s a largo plazo.	Los IBP`s son medicamentos seguros cuyos beneficios superan sus efectos secundarios potenciales tanto a corto como a largo plazo, siempre que su indicación, dosis duración sean apropiadas.
5	Experiment al	2014	Camacho Mora, et al.	Universidad Autónoma de Nuevo León	Detectar los probables efectos adversos en pacientes tratados con omeprazol a largo plazo en la clínica de servicios médicos de la UANL.	Se obtuvieron resultados a los que se les puede asociar directamente con los efectos adversos de omeprazol a largo plazo; sin embargo, hubo una limitante en cuanto al tamaño de la muestra, por lo que se recomienda realizar futuras investigaciones.

1.- Rodríguez Arciniegas en 2015 determinó los niveles de cobalamina en 120 pacientes con consumo activo de IBP`s, de los cuales 86 (71%) pacientes fueron del género femenino y 34 (29%) del género masculino con una media de edad de 59 años. El 45.5% usaron IBP`s por más de 3 años. Concluyó que el consumo prolongado (mayor a 3 años) de IBP`s se relaciona con una disminución de los niveles séricos de cobalamina y con una mayor prevalencia de deficiencia de cobalamina como se describe en la tabla 3 (Rodríguez, 2015).

TABLA 3. Niveles séricos de cobalamina según tiempo de uso de IBP's en la población de estudio.

Niveles de cobalamina	≤3 años (61 pacientes)	>3 años (59 pacientes)
Déficit (≤200 pg/mL)	2	6
Déficit marginal (200-299 pg/mL)	8	13
Normalidad (≥300 pg/mL)	51	40

TABLA 3. Niveles séricos de cobalamina según tiempo de uso de IBP's en la población de estudio.

2.- Jaime A. Cardona-Ospina en 2016 realizó una revisión bibliográfica para presentar la mayor evidencia posible de eventos adversos relacionados con el consumo crónico de IBP's; reporta la incidencia de diversos eventos adversos asociados al consumo crónico, como: reducción del efecto antitrombótico, incremento del riesgo de osteoporosis y fracturas, incremento del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial, incremento del riesgo de infecciones por *C. difficile* y otras infecciones entéricas, eventos perinatales y postnatales adversos con el uso durante el embarazo, nefritis intersticial aguda, hipomagnesemia, inhibición de la absorción de hierro, incremento en el riesgo de neoplasias, aumento en el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis, neutropenia y disminución de las concentraciones séricas de cobalamina, especialmente en adultos mayores con terapia crónica y en mal estado nutricional (Cardona-Ospina, 2016).

3.- Adán José Mindiola Lùquez et. al., en 2017 determinó los niveles de cobalamina en 109 pacientes con una edad promedio de 65 años. Los

pacientes en tratamiento con IBP's durante más de 3 años presentaron niveles de cobalamina significativamente más bajos comparados con el grupo ≤3 años. No se encontró diferencia estadística de acuerdo con la edad ni el sexo. Por lo que únicamente relacionaron el consumo por más de 3 años de IBP's con la disminución de los niveles séricos de cobalamina como se muestra en la tabla 4 (Mindiola, et. al., 2017).

4.- Cristóbal de la Coba en 2106 realizó una revisión bibliográfica para el desarrollo de una declaración de posición institucional por la Sociedad Española de Patología Digestiva con respecto a la seguridad del uso de IBP's a largo plazo. Destaca con base a manuscritos comparados como: IBP's y peritonitis bacteriana espontánea, IBP's y fracturas espontaneas y IBP's y malabsorción de vitaminas esenciales que los IBP's son medicamentos seguros cuyos beneficios superan sus efectos secundarios potenciales tanto a corto como a largo plazo, siempre que su indicación, dosis duración sean apropiadas (Coba, 2016).

5.- Camacho Mora, et. al., en 2014 realizó un estudio experimental con pacientes cuyo expediente tenían indicado la terapia de omeprazol por más de tres meses. La población de estudio se conformó de 43 pacientes, 35% mujeres y 65% hombres, de los cuales más del 84% tuvieron edad superior a los 60 años. Al 33% se le prescribió una cápsula de omeprazol de 20 mg/día por diagnóstico de gastritis y al 35% como prevención en caso de polifarmacia. Ocho pacientes tenían asociado el diagnóstico de

trombosis venosa profunda, dos con fracturas, uno con osteoporosis y uno con anemia megaloblástica (Camacho, et. al., 2014)

## **DISCUSIÓN**

De los artículos que se revisaron, 3 artículos experimentales y 1 de revisión bibliográfica están de acuerdo en que existe la relación del consumo de IBP's con el déficit de cobalamina y folatos y con ello el desarrollo de anemia megaloblástica (Camacho, et. al., 2014) (Rodríguez, 2015) (Cardona-Ospina, 2016) (Mindiola, et. al., 2017). Uno de ellos debate con esta teoría, argumenta que, los IBP's son medicamentos seguros, cuyos beneficios superan los efectos adversos si solo si se administran de forma correcta con base a indicación, dosis duración (Coba, 2016). Tomando en cuenta los niveles de almacenamiento de la cobalamina y folatos, la cobalamina tiene un promedio de 2.5 años para su depleción en los valores séricos, los folatos tardan hasta 3 meses para la depleción de las reservas corporales; la incidencia está más por el déficit de folatos que de cobalamina (Pérez, 2013).

Otra de las causas frecuentes de depleción de reservas de cobalamina, está constituido por los veganos estrictos, quienes presentan mayor incidencia de anemia megaloblástica ya que su dieta es baja en aporte proteico y no contiene cobalamina, vitamina esencial, las principales manifestaciones clínicas de esta deficiencia son la eritropoyesis megaloblástica, neuropatías y la acumulación de homocisteína (Flor, et. al., 2011).

## **CONCLUSIÓN**

El consumo crónico y no controlado (>3 años) de los fármacos IBP's, aunado a la mala alimentación se relaciona con la anemia megaloblástica; ya que la cobalamina (B12) y los folatos (B9) son vitaminas esenciales que únicamente obtenemos de los alimentos, su mecanismo de absorción depende directamente de la liberación desde el alimento, del pH gástrico, de la unión y absorción con el factor intrínseco. Sin embargo, los IBP's siguen siendo seguros a corto plazo y sus beneficios superan a los efectos adversos. Mientras tanto la supervisión de pacientes con terapia prolongada a base de IBP's es un elemento fundamental en el cuidado farmacoterapéutico.

## **REFERENCIAS**

- 1.- Aguiló, J. (2011). Valores hematológicos. *Clínica veterinaria de pequeños animales*, 21(2), 0075-85.
- 2.- Antón Ródenas, G. (2017). Estudio transversal para evaluar el efecto del tratamiento a largo plazo con inhibidores de la bomba de protones sobre los niveles de vitamina B 12 en sangre. Facultad de Medicina Universidad Miguel Hernández.
- 3.- Argüelles-Arias, F., Martín-de-Argila, C., Júdez, J., Linares, A., Ortega-Alonso, A. (2016). Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Revista española de enfermedades digestivas*, 108(4), 207-224.

- 4.- Brito, A., Hertrampf, E., Olivares, M., Gaitán, D., Sánchez, H., Allen, L. H., y Uauy, R. (2012). Folatos y vitamina B12 en la salud humana. *Revista médica de Chile*, 140(11), 1464-1475.
- 5.- Camacho Mora, I. A., Gracia Vásquez, S. L., González Barranco, P., Rodríguez Marroquín, M. B., y Chávez García, M. J. (2014). Detección de posibles efectos secundarios del omeprazol en pacientes con terapia a largo plazo en la clínica de servicios médicos de la Universidad Autónoma de Nuevo León. *Química hoy. Chemistrysciences*, 4(A), 32-33.
- 6.- Cardona-Ospina, J. A., Medina-Morales, D. A., Rodríguez-Morales, A. J., y Machado-Alba, J. E. (2016). Efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones. Perspectiva desde la medicina basada en la evidencia. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 31(4), 403-408.
- 7.- Chazi, C. (2014). Las vitaminas. *La Granja*, 4(1), 51-54.
- 8.- Cuevas, M. S., Reséndiz, S. P. J., y Vázquez, J. S. M. (2009). La homocisteína: un aminoácido neurotóxico. *Revista de Educación Bioquímica*, 28(1), 3-8.
- 9.- De Paz, R., Canales, M. A., y Hernández-Navarro, F. (2006). Anemia megaloblástica. *Medicina Clínica*, 127(5), 185-188.
- 10.- Flor, K. S., Narváez, L., y Cruz, M. (2011). Valores de referencia hematológicos en población altoandina ecuatoriana. *Rev Mex Patol Clin*, 55(4), 207-215.
- 11.- Forrellat Barrios, M., Gómis Hernández, I., y Gautier du Défaix Gómez, H. (2014). Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 15(3), 159-174.
- 12.- Garay, J. B. (2016). Anemias carenciales II: anemia megaloblástica y otras anemias carenciales. *Información terapéutica del sistema nacional de salud*, 30(3), 67-75.
- 13.- Hoenes, A. M. L. (2008). Caso Clínico No. 1 Anemia Megaloblástica.
- 14.- Lazarowski, A. (2015). Transporte de vitamina B12. Un laberinto de una única entrada y múltiples caminos incompletos. *HEMATOLOGÍA*, 19, 208-221.
- 15.- Lewis, S. M., Bain, B. J., y Bates, I. (2008). *Hematología práctica*. Elsevier España.
- 16.- López-Santiago, N. (2016). La biometría hemática. *Acta pediátrica de México*, 37(4), 246-249.
- 17.- Meertens, L., y Solano, L. (2013). Vitamina B12, ácido fólico y función mental en adultos mayores. *Investigación Clínica*, 46(1), 53-63.
- 18.- Míndiola, A. J. L., Fernández, H. M., Arciniegas, D. E. R., y Regino, W. O. (2017). Déficit de vitamina B12 asociado al consumo de inhibidores de la bomba de protones. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 32(3), 197-201.
- 19.- Mollinedo Patzi, M. A., y Carrillo Larico, K. J. (2014). Absorción, excreción y metabolismo de las

vitaminas hidrosolubles. *Revista de Actualización Clínica Investiga*, 41, 2146.

20.- Morado, M., y Paz, R. D. (2011). Anemia megaloblástica y gastritis atrófica. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 103(6), 332-332.

21.- Navarro-Pérez, S. F., Mayorquín-Galván, E. E., Río, P. D., Casas-Castañeda, M., Romero-Robles Gil, B. M., Torres-Bugarín, O., y Zavala-Cerna, M. G. (2016). El ácido fólico como citoprotector después de una revisión. *El Residente*, 11(2), 51-59.

22.- Oscanoa Espinoza, T. J. (2011). Seguridad de los Inhibidores de la Bomba de Protones. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 31(1), 49-55.

23.- Pardo Arquero, V. P. (2014). La importancia de las vitaminas en la nutrición de personas que realizan actividad físicodeportiva. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y el Deporte* vol. 4 (16) pp. 233-242.

24.- Pérez, F. R., Pollmar, I. R., de Paz Arias, R., y Navarro, F. H. (2013). Diagnóstico y tratamiento de las anemias megaloblásticas. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 10(20), 1326-1333.

25.- Piedra, P. D., Fuentes, G. O., Gómez, R. H., Cervantes-Villagrana, R. D., Presno-Bernal, J. M., Elena, L., y Gómez, A. (2012). Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población mexicana. *RevLatinoamer Patol Clin*, 59(4).

26.- Restrepo, C. H., Botello, J. J., López, L. M., Aguirre, J. V., y Restrepo, C. A. (2017). Impacto de los inhibidores de la bomba de protones en los niveles de vitamina B12 en pacientes con ERC estadio 5 en hemodiálisis. Experiencia de un centro en Manizales, Colombia. *Acta Médica Colombiana*, 42(3), 172-179.

27.- Rodríguez, D. E., Marulanda Fernández, H., y Lúquez Mindiola, A. J. (2015). Déficit de vitamina B12 asociado al consumo de inhibidores de bomba de protones (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de Colombia).

28.- Rodríguez, G. (2015). Ácido fólico y vitamina B12 en la nutrición humana. *Revista Cubana AlimentNutr*, 12(2), 107-19.

28.- Suárez de Ronderos, M. D. P. (2003). Ácido fólico: nutriente redescubierto. *Acta Médica Costarricense*, 45(1).

29.- Silvelberg, D. S. (2015). *Anemia*. Croacia: Intech.

## LA INCURSIÓN DEL Q.F.B. EN LA ATENCIÓN A PACIENTES ONCOLÓGICOS: DISEÑO DE UN PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA CLÍNICA EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA ESPECIALIZADO EN ATENCIÓN A PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA

**AUTORES:** Coria Meza Naima Ivonne, Molina Aguilar Rubiraida, Xotlanihua Flores Alfonso

**Adscripción:** Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo

**Fecha de recepción:** 8 mayo 2019

**Fecha de aceptación:** 10 julio 2019

### RESUMEN

La LMC es una enfermedad clonal de células progenitoras hematopoyéticas con t(9;22), da lugar a la formación del gen fusionado BCR-ABL, que codifica para una proteína quimérica (Bcr-Abl) con actividad tirosina cinasa, incrementando la proliferación de la célula tumoral. Clínicamente se caracteriza por leucocitosis, trombocitosis y esplenomegalia; presenta evolución trifásica, fase crónica, acelerada y blástica.

La biopsia de médula ósea, cariotipo y análisis molecular se emplean en diagnóstico y seguimiento; esta enfermedad mieloproliferativa, sin adecuado tratamiento presenta sobrevida de 4 años; con el desarrollo de inhibidores de tirosina cinasa orales (ITC), cuyo blanco molecular es la proteína Bcr-Abl, y con la descripción de mecanismos de resistencia se ha logrado establecer ventaja significativa en la supervivencia global, con la desventaja de que el tratamiento quimioterápico debe administrarse

durante décadas incrementando el riesgo de reacciones adversas al medicamento (RAM).

Las RAM se deben al uso irracional de medicamentos o a errores humanos, por consiguiente, son evitables. Entre las principales causas figuran: diagnóstico erróneo, prescripción del medicamento equivocado o dosificación errada del medicamento correcto. La farmacovigilancia tiene por objetivo la detección, evaluación, comprensión y prevención de problemas relacionados a los fármacos. La recolección de información relacionada a RAM y manejo del riesgo basados en datos observacionales son críticos para la salud pública, principalmente en pacientes oncológicos, cuyo objetivo es mejorar la calidad de vida y/o erradicar la enfermedad, en este estudio se diseñó un esquema de farmacovigilancia que muestra el papel esencial del QFB en el área de la salud y la importancia de este proceso en pacientes con esquemas farmacoterapéuticos que contemplan tratamientos prolongados y multifármaco.

**Palabras clave:** Farmacovigilancia, Pacientes oncológicos, Inhibidores de tirosin cinasa, Reacciones adversas a medicamentos, Problemas relacionados con la medicación.

### ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) represents 7-15% of adult leukemias; is a clonal disease of hematopoietic progenitor cells in which a reciprocal translocation, t(9; 22), results in formation of Philadelphia chromosome (Ph) and creates a new BCR-ABL fused gene. This gene codes for a chimeric protein (Bcr-Abl) that has high tyrosine kinase activity, increasing survival and proliferation of tumor cell. Clinically it is characterized by leukocytosis, thrombocytosis and splenomegaly, although some patients can initiate the disease without evident symptoms; presents three-phase evolution: chronic, accelerated and blastic; the progression to the last occurs in 3-5 years.

Bone marrow biopsy, karyotype and molecular analysis are used in diagnosis and monitoring of CML; this myeloproliferative disease, without adequate treatment, has a 4 year survival; with development of oral tyrosine kinase inhibitors (TKI), such as imatinib, nilotinib or dasatinib, whose molecular target is Bcr-Abl protein, and with the description of the mechanisms of resistance, significant advantage has been established in survival of these patients; with disadvantage that chemotherapy treatment must be administered for decades increasing the risk of adverse drug reactions (ADR).

A large proportion of ADRs are due to the irrational use of drugs or human errors, therefore, they are avoidable. Among the main causes are: the wrong diagnosis, prescription of the wrong medication or wrong dosage of the correct medication.

Pharmacovigilance aims to detect, evaluate, understand and prevent any problem related to drugs. The collection of information related to ADR after the approval and risk management based on observational data are critical for public health, mainly in cancer patients, whose objective is to improve the quality of life and/or eradicate disease. In this study, a pharmacovigilance program was designed that shows the essential role of QFB in this area of poorly explored health and the importance of this process in patients with pharmacotherapeutic schemes that contemplate prolonged and multi-drug schemes.

**Key Words:** Incursion of Q.F.B. in care of oncological patients: design of a program of clinical pharmacy surveillance in the oncology service specialized in attention to patients with chronic myeloid leukemia in treatment with tyrosin kinase inhibitors

### Introducción

Leucemia es el término que se utiliza para definir a un grupo de enfermedades malignas de la sangre, se caracteriza por tener una proliferación clonal, autónoma y anormal de las células que dan origen al resto de las células normales de la sangre. Esta producción anormal es desordenada porque las células anormales se multiplican, por lo que ocupan paulatinamente el espacio de la médula ósea normal y provocan anemia progresiva, disminución de leucocitos y plaquetas, que aumenta el riesgo de infecciones y hemorragias. Por otro lado, cuando las células anormales invaden otros tejidos, se producirá

falla del funcionamiento del órgano que se ocupa (Bassan & Hoelzer, 2011).

El cuadro clínico es diverso y dependerá del tipo de leucemia: aguda o crónica. Las leucemias crónicas son de curso indolente y hasta un 50% de los casos se descubren en una revisión clínica de rutina o de laboratorio, sin embargo, conforme progresa la enfermedad, se presentan las manifestaciones como hepato-esplenomegalia. En las formas agudas, las manifestaciones específicas se derivan de la deficiencia de alguna de las líneas celulares: síndrome anémico, hemorragias y/o septicemia (Burnett et. al., 2011).

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo crónico de naturaleza clonal, con origen en una célula madre pluripotencial común a las 3 series hematopoyéticas, en la que se encuentra presente el cromosoma Philadelphia (Ph) (O'Brien et. al., 2003). Este es el cromosoma 22 acortado, producto de una translocación recíproca con el brazo largo del cromosoma 9; t(9;22), la cual produce un cromosoma 22 anormalmente corto, denominado cromosoma Ph, que está presente en más del 98% de los casos. Dicha translocación genera la fusión de segmentos de los genes ABL (en el cromosoma 9) y BCR (en el cromosoma 22), dando origen a un gen quimérico BCR-ABL que se traduce en una proteína quimérica Bcr-Abl de 210 kDa que es constitutivamente activa y tiene una mayor actividad de tirosin cinasa que la proteína ABL normal (Gambacorti et. al., 2011). Esta enfermedad representa el 15-20% del total de leucemias, tiene una edad media de aparición de 53 años y la

incidencia máxima a los 30-40 años (Hurtado et. al., 2008).

En México se reporta que existen 80,000 casos de leucemia, el 10% corresponden a LMC, la incidencia de casos anual reportada es de 2/100,000 habitantes, con un ligero predominio masculino (Protocolo de la atención para leucemia mieloide crónica. Guía clínica y esquema de tratamiento, Secretaría de Salud, 2016). La incidencia de la LMC aumenta con la edad; promedio al diagnóstico de 50-55 años; es poco frecuente en niños y adolescentes, no se ha observado una asociación familiar en la LMC. Aproximadamente el 50% de pacientes son asintomáticos y su diagnóstico es un hallazgo clínico al observar un recuento de leucocitos elevado en un hemograma (hiperleucocitosis), sin embargo, el resto solo presentan síntomas generalizados como astenia, anorexia, pérdida de peso y esplenomegalia (Bassan & Hoelzer, 2011).

Clínicamente se divide en tres fases; la primera es la fase crónica, se refiere a un estado indolente en el que se diagnostica al 90% de los pacientes y se caracteriza por expansión de células mieloides con una maduración normal; la segunda fase se denomina acelerada, es cuando se puede detectar en sangre periférica células inmaduras; pero sin exceder el 20% de mieloblastos, y por último, la crisis blástica, en la que observamos  $\geq 20\%$  de blastos en sangre periférica e infiltrados extramedulares ((Protocolo de la atención para leucemia mieloide crónica. Guía clínica y esquema de tratamiento, Secretaría de Salud, 2016; Protocolos técnicos del FPGC. Seguro

Popular. Enfermedades de Alto Costo, secretaría de Salud, 2016).

El diagnóstico se realiza de manera fortuita en la mayoría de los casos, observándose leucocitosis en sangre periférica ( $>25 \times 10^9/L$ ) con predominio de neutrófilos y mielocitos; frecuente basofilia, eosinofilia y anemia, las plaquetas pueden encontrarse normales o ligeramente elevadas. En la química sanguínea puede observarse LDH y ácido úrico aumentados, mientras que la fosfatasa alcalina leucocitaria se encuentra disminuida. En médula ósea (MO) muestra una hiperplasia marcada debido a hiperplasia granulocítica (blastos 10% en fase crónica;  $>10\%$  en fase acelerada (FA),  $>20\%$  de blastos en crisis blástica (CB). El análisis citogenético en sangre o MO es útil para la identificación de la t(9;22). El análisis molecular mediante reacción en cadena de la polimerasa con-transcriptasa reversa cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) es útil para identificar y cuantificar la cantidad de transcritos de bcr-abl con el fin de obtener los valores basales para el monitoreo del tratamiento. El análisis FISH en sangre o MO confirmará la presencia de la traslocación BCR-ABL (O'Brien et. al., 2003). La FA se caracteriza por la adquisición de nuevas anomalías citogenéticas en 50-80% de los pacientes. La CB mieloide se asocia con copias adicionales del cromosoma Ph, +8. La CB linfóide se asocia con anomalías del cromosoma 7 (O'Brien et. al., 2003; Druker et. al., 2006).

Se debe distinguir la FC de la LMC de una reacción leucemoide debida a infección, inflamación o carcinoma y la LMMC (leucemia mielo-monocítica

crónica) donde se puede observar desviación a la izquierda, monocitosis absoluta; mielodisplasia de tres estirpes; ausencia de cromosoma Ph); el 5% se presenta con trombocitosis predominante (Faderl et. al., 1999; Druker et. al., 2006).

En 1993 se inicia la investigación para el diseño de inhibidores específicos de proteínas con actividad de tirosin cinasa y se sintetiza el imatinib - STI571 (IM); así se inicia la era de los inhibidores de cinasa de tirosin (ITC) de primera generación con la búsqueda de inhibidores de la proteína Bcr-Abl, molécula aprobada por su actividad como inhibidor de este grupo de proteínas, porque bloquea selectivamente el lugar de unión al ATP, inhibiendo la fosforilación de los sustratos y bloqueando el crecimiento del clon leucémico. El mesilato de imatinib (IM) es un inhibidor de la proteína de Bcr-Abl cinasa tirosina que actúa bloqueando las señales de transducción (Faderl et. al., 1999; Gratwohl et. al., 1998).

De esta manera la introducción de IM como primer ITC, a partir del año 2000, generó un cambio en el tratamiento y seguimiento de la LMC, los casos de resistencia a IM han llevado a proponer el uso de dos nuevos inhibidores de Bcr-Abl (2ª generación). El primero, denominado nilotinib (NIL) desarrollado por Novartis Pharmaceutical que ha mostrado disminuir entre 20-50 veces más la proliferación de células que expresa la proteína Bcr-Abl. El otro inhibidor, nombrado formalmente dasatinib (DAS) y desarrollado por Bristol-Myers Squibb, es una molécula inhibidora dual capaz de bloquear la actividad cinasa tanto de Abl como de Bcr. Estudios in vitro han demostrado que DAS es capaz de inhibir

hasta 300 veces más la proliferación de diversas líneas celulares transfectadas con las formas silvestres y mutantes de Bcr-Abl, así como de disminuir la proliferación de células troncales hematopoyéticas en donde además se detecta una disminución de la actividad cinasa (Goldman, 2010; Cortes et. Al., 2011).

El uso de IM en México se ha recomendado como tratamiento de primera línea para pacientes con LMC con una dosis inicial de 400 mg/día en fase crónica. En el caso de sujetos con resistencia a IM se sugiere incrementar la dosis de forma escalonada (600 a 800 mg/día), así como en pacientes con fase blástica o enfermedad residual (Protocolo de la atención para leucemia mieloide crónica. Guía clínica y esquema de tratamiento, Secretaría de Salud, 2016).

## DESARROLLO

### Respuesta al tratamiento

El factor pronóstico más importante es la respuesta a tratamiento, por lo tanto, resulta indispensable realizar un seguimiento cuidadoso a través del uso de técnicas de alta especificidad y sensibilidad, de forma que los pacientes que muestren una respuesta subóptima o resistencia al tratamiento puedan beneficiarse de un cambio en el esquema farmacoterapéutico. Para optimizar el tratamiento de la LMC con ITC, se requiere de un seguimiento adecuado y a determinado tiempo, utilizando métodos apropiados para evaluar los 3 tipos de respuestas que se pretende lograr:

### Respuesta hematológica

La respuesta hematológica completa (RHC) se define por una cuenta de leucocitos  $<10 \times 10^9/L$ , basófilos  $<5\%$ , ausencia de promielocitos, mielocitos y blastos en sangre periférica, plaquetas  $<450 \times 10^9/L$  y bazo no palpable; este retorno a parámetros hematológicos normales, sin algún grado de remisión citogenética, no produce una ventaja sustancial en términos de pronósticos, porque no previene la progresión de la enfermedad (Thomas et. al., 2004).

### Respuesta citogenética

El grado de respuesta es establecida de acuerdo con el porcentaje de metafases Ph+, de un mínimo de 20 metafases analizadas; la muestra se obtiene por medio de un aspirado de MO. Se divide en respuestas citogenéticas completas (RCC) cuando hay 0% de cromosoma Ph (CrPh), respuesta citogenética parcial (RCP) de 1%-35% de CrPh, respuesta citogenética menor (RCM) de 36%-65% de cromosoma Ph, respuesta citogenética mínima (RCytmin) de 66%-95% de CrPh y sin respuesta citogenética con  $>95\%$  de cromosoma Ph.

En la era previo al tratamiento específico con ITC la respuesta citogenética se establecía como el parámetro pronóstico más importante en pacientes con LMC y este concepto permanece hasta la fecha; aunque el análisis molecular es el estándar de oro en el monitoreo de la enfermedad (Hochhaus & La Rosée, 2004).

### Respuesta molecular

El concepto de respuesta molecular mayor (RMM) fue introducido por los investigadores del estudio

IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI571), ensayo clínico que evaluó por primera vez la eficacia y efectividad de IM; la RMM se refiere a un nivel de bcr-abl  $\geq 3$  log de reducción, desde una mediana basal de transcritos de bcr-abl cuantificada al diagnóstico mediante qRT-PCR. Posteriormente en la escala internacional (IS), el basal estandarizado se tomó para representar el 100% de bcr-abl, la RMM corresponde a 0.1% IS y la RCC correlaciona fuertemente a 1% IS de transcritos bcr-abl. Así mismo se habla de respuesta molecular completa cuando los transcritos de bcr-abl se reportan indetectables (0.0000%) (Druker, 2006).

Como se mencionó la respuesta a los ITC es el factor pronóstico más importante, las respuestas son definidas como “óptima” o “falla”. Entre ambas hay una zona intermedia, la cual antes se nombraba como subóptima y ahora se designa como “advertencia”, que implica que la enfermedad y la respuesta al tratamiento requiere monitoreo más frecuente, lo que permite cambios tempranos en el tratamiento.<sup>17</sup> Para considerar una respuesta óptima de la enfermedad, se debe tener Ph+ <35% y/o bcr-abl <10% a los 3 meses de tratamiento; a los 6 meses bcr-abl <1% y/o Ph+ 0%; a los 12 meses bcr-abl <0.1% y a cualquier tiempo bcr-abl <0.1%.

Por otro lado, se cataloga a un paciente en falla a IM en las siguientes circunstancias: no lograr RHC y/o Ph+ >95% a los 3 meses de tratamiento; a los 6 meses bcr-abl >10% y/o Ph+ >35%; a los 12 meses bcr-abl >1% y/o Ph+ >0% y a cualquier momento, pérdida de RHC, pérdida de RCC, pérdida confirmada de RMM, aparición de mutaciones o anormalidades

citogenéticas adicionales al CrPh, la probabilidad de resistencia aumenta de acuerdo con la fase al momento del diagnóstico, mientras que 15% de los pacientes en FC presentan resistencia, más del 90% de los pacientes diagnosticados y tratados en CB presentará falla al tratamiento (Thomas et. al., 2004).

#### Resistencia al tratamiento

A pesar de los resultados exitosos en gran proporción de pacientes, el IM no es efectivo en todos los pacientes con LMC en fase crónica, ya que hasta el 31% de ellos suspenden o cambian la terapia, principalmente por falla o toxicidad; esto de acuerdo con el estudio internacional donde se comparó el interferón- $\alpha$  con el IM (IRIS) primer estudio que permitió la aprobación del uso de imatinib en pacientes con LMC.

Hay evidencia suficiente que sugiere un rol fundamental de la persistencia de la célula progenitora leucémica, caracterizada por autorrenovación y pluripotencialidad en la persistencia del clon neoplásico o recaída de la LMC. Estas células BCR-ABL+ podrían escapar a la acción de los ITC y evitar así ser afectadas por el mecanismo de apoptosis inducido farmacológicamente, debido a la falta de habilidad de estos fármacos para alcanzar los nichos medulares donde las células progenitoras leucémicas se localizan. La mayoría de los estudios sobre resistencia se concentran en sus mecanismos de adquisición, considerando dentro de los principales: 1) la aparición de alteraciones citogenéticas adicionales, 2) mutaciones puntuales en la región de unión del ATP de Bcr-Abl y 3) unión de IM a una proteína plasmática (glucoproteína

ácida- $\alpha$ 1) que impide su acción; todas estas englobadas como parte de la resistencia primaria al fármaco; sin embargo, se contempla la posibilidad de resistencia adquirida asociada a intolerancia o toxicidad al fármaco. Si bien la resistencia primaria no se puede evitar, la resistencia secundaria es susceptible de evitarse o minimizarse, mediante el monitoreo y adaptación del esquema farmacoterapéutico (Hochhaus & La Rosée, 2004).

#### Imatinib

Es el primer inhibidor sintético múltiple de ITC (ABL, BCR-ABL), PDGF (platelet derived growth factor) y c-KIT, diseñado para inhibir la proteína Bcr-Abl, que ha demostrado eficacia en pacientes con LMC (autorizado por FDA en 2001) o tumores gastrointestinales (autorizado por FDA en 2002). La unión de este fármaco se logra en los sitios de unión de ATP de Bcr-Abl, logrando inhibición del crecimiento e induciendo apoptosis de las células que expresan esta proteína. El IM se ha mantenido como el tratamiento de primera línea de pacientes con LMC en fase crónica a una dosis de 400 mg/día y en fase acelerada o fase blástica tipo mielóide, a una dosis de 600 mg/día cuando ha fallado en estos pacientes el uso del interferón- $\alpha$  (Smith & Shah, 2011).

Se administra vía oral, y tiene una rápida absorción, logra la mayor concentración luego de dos horas de su administración y tiene un metabolismo hepático, a través de citocromo P450 e isoforma CYP 3A4, y en menor medida por otras isoformas. El objetivo en el tratamiento con IM es alcanzar una RHC a los tres meses de seguimiento. Se considera una falla en la

respuesta si a los tres meses no hay respuesta hematológica completa o si a los seis meses el paciente no ha alcanzado una respuesta citogenética completa; o a los 12 meses que no ha alcanzado una respuesta citogenética parcial, o que a los 18 meses no haya alcanzado una respuesta citogenética completa, o que en cualquier momento el paciente luego de haber obtenido una respuesta hematológica y/o citogenética completa ha disminuido su respuesta. También se considera pérdida de la respuesta en cualquier momento la aparición de mutaciones con baja sensibilidad a imatinib. En gran parte de los pacientes la falla al tratamiento se debe a un mal apego, o a resistencia secundaria, por lo que el seguimiento y la farmacovigilancia son esenciales (Hochhaus & La Rosée, 2004; Thomas et. al., 2004).

#### Nilotinib

El NIL es un inhibidor oral de BCR-ABL que ha dado buenos resultados en los pacientes con LMC con resistencia primaria a IM. Es un inhibidor competitivo por el sitio de unión al ATP similar que IM, aunque 60 veces más potente que éste. Está indicado para pacientes en fase crónica o acelerada resistentes a IM, con una dosis recomendada de 400 mg dos veces al día, por vía oral. Es inactivo contra la mutación T315I de la proteína Bcr-Abl, y su metabolismo es vía citocromo P450. Con un aumento de la exposición al ser utilizado con ketoconazol y aumenta las concentraciones del midazolam; además se debe tener cuidado al utilizar con otras drogas como: antimicóticos tipo azoles, claritromicina, dexametasona, fenitoina y carbamacepina, porque

modifica su biodisponibilidad, tanto de los fármacos como de NIL (Wu et. al., 2008).

#### Dasatinib

El DAS es la primera terapia autorizada por la FDA como tratamiento de la LMC resistente o intolerante a IM. Es un inhibidor oral del receptor de tirosin cinasa de segunda generación, no relacionado estructuralmente con el imatinib y 325 veces más potente que éste. La inhibición que realiza DAS es sobre las cinasas Bcr-Abl, la familia de cinasas SRC (SRC, LCK, FYN), c-KIT y PDGF. Es metabolizado a nivel hepático por el citocromo P450 y la isoenzima CYP3A4 en metabolitos activos e inactivos, por lo que es importante tener en cuenta los fármacos que podrían alterar su eficacia o aumentar la toxicidad del medicamento. DAS se une al sitio de unión del ATP, haciéndolo tanto en las conformaciones activas e inactivas del dominio cinasa de Abl.

La administración es oral, con un pico máximo de 0,5 - 6 horas y una vida media de 3 a 5 horas. Presenta una rápida absorción que no es modificada por la ingesta de alimentos y su vía de eliminación, tanto de DAS como de sus metabolitos, es fecal (Wu et. al., 2008).

Se debe de tener cuidado cuando se usan concomitantemente fármacos que interactúen sobre el citocromo P450, CYP3A4 como el alfentanil, astemizole, cisapride, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimozide, quinidina, tacrolimus; debido a que pueden ser modificadas sus concentraciones plasmáticas por el uso de DAS. Mientras que, dexametasona, antihistamínicos H2, fenobarbital, fenitoína, inhibidores de la bomba de protones

disminuyen las concentraciones plasmáticas del dasatinib (Tabla 1) (Branford et. al., 2005; Wu et. al., 2008).

#### Reacciones adversas a los medicamentos (RAM)

Las RAM representan un problema de la Salud Pública y han adquirido gran importancia a nivel mundial; se consideran uno de los principales problemas de la terapia con medicamentos, al estar asociadas a una elevada morbi-mortalidad, disminución del cumplimiento y éxito de la terapia, así como también directa e indirectamente a un elevado costo médico. Aún en circunstancias ideales, existen reacciones adversas graves que ponen en riesgo la vida del paciente; estudios confirman que, aunque algunas sean prevenibles, se ubican dentro de las seis primeras causas de muerte, incluso por encima de la diabetes, neumonía y accidentes automovilísticos (Ponte et. al., 2013).

Una vez comercializado, el fármaco deja atrás el seguro y resguardado medio científico en el que transcurren los ensayos clínicos para convertirse legalmente en un producto de consumo público, lo más frecuente es que en este momento solo se haya comprobado la eficacia y seguridad a corto plazo en un pequeño número de personas (rara vez superan las 5000), que no abarca a pacientes enfermos de otras afecciones ni a aquellos que reciben otra terapia concomitante (polifarmacia), además, tienden a excluir a los más jóvenes, ancianos y mujeres embarazadas (Debesa García et. al., 2005).

Se plantea que un gran número de RAM y factores de riesgo no salen a la luz hasta años posteriores a la comercialización de un medicamento, es decir, que,

al introducir un nuevo medicamento en el tratamiento de una determinada enfermedad, se dispone de escasa información, por lo que deberá ser objeto de una vigilancia especial. Para conocer el impacto sanitario de las RAM, puede ser útil examinar su gravedad y su frecuencia. Aunque en general, estas suelen ser de carácter leve o moderado, no hay que olvidar que también pueden producir la muerte (anemia aplásica, tromboembolismo pulmonar) o ser responsables de lesiones irreversibles (malformaciones congénitas y sordera) (Ponte et. al., 2013).

Hay diversos parámetros clínicos y bioquímicos que pueden alertar sobre algún posible daño orgánico o toxicidad del fármaco, como los niveles de eritrocitos, hemoglobina, reticulocitos y plaquetas (toxicidad medular), albúmina, tiempos de coagulación, GGT, AST, ALT (toxicidad hepática), alteraciones en el electrocardiograma o en la ecografía torácica (derrame pleural); todos ellos deben evaluarse periódicamente para evitar un daño mayor (Debesa García et. al., 2005; Villena Garrido et. al., 2014).

**TABLA 1. Interacciones medicamentosas de los ITC**  
(Tomado de Haouala et. al., 2011)

Inhibidores de tirosin cinasa.			
	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib
Fármacos que pueden aumentar los niveles séricos del ITC	Ácido Valproico Amiodarona Espironolactona Carvedilol Antagonistas H2 Glibenclamida Atorvastatina Bloqueadores de calcio Ciclosporina Ciprofloxacina Diclofenaco Heparina IECA Inhibidores de la bomba de protones Levofloxacina Antimicóticos azólicos	Ácido valproico Amiodarona Antagonistas H2 Antimicóticos azólicos Atorvastatina Bloqueantes cálcicos Ciclosporina Levotiroxina Macrólidos Ritonavir/Lopinavir	Ácido Valproico Amiodarona Antimicóticos azólicos Atorvastatina Bloqueantes cálcicos Carvedilol Ciclosporina Ciprofloxacina Diclofenaco Espironolactona IECA Levofloxacina Levotiroxina Macrólidos Losartan

	Levotiroxina Lopinavir Losartan Macrólidos Midazolam Ritonavir Simvastatina.		Metoprolol Midazolam Ritonavir/Lopinavir Simvastatina
Fármacos que pueden disminuir los niveles séricos del ITC	Carbamazepina Dexametasona Efavirenz Fenitoína Fenobarbital. Nevirapina Rifampicina Topiramato	Carbamazepina Dexametasona Efavirenz Fenitoína Fenobarbital Nevirapina Rifampicina Topiramato	Antagonistas H2 Carbamazepina Dexametasona Efavirenz Fenitoína Fenobarbital Inhibidores de la bomba de protones Nevirapina Rifampicina Topiramato
Fármacos cuyos niveles séricos pueden aumentar por efecto de los ITC	Alprazolam Amiodarona Antidepresivos tricíclicos Atazanavir Atorvastatina Bloqueadores de calcio Bromazepam Ciclosporina Clonazepam Clozapina Diazepam Diclofenaco Dicumarínicos Efavirenz Fenobarbital Haloperidol Glibenclamida Ibuprofeno IECA Lopinavir Loratadina Metoprolol Nateglinide Paracetamol Pioglitazona Quinidina Repaglinide. Risperidona Rosiglitazona. Saquinavir Simvastatina Tamoxifeno	Alprazolam Amiodarona Atorvastatina Bloqueantes cálcicos Bromazepam Carvedilol Ciclosporina Clonazepam Clozapina Cotrimoxazol Diazepam Diclofenaco Dicumarínicos Digoxina Efavirenz Fenitoína Fenobarbital Glibenclamida Ibuprofeno IECA Lopinavir Loratadina Losartan Metoprolol Mirtazapina Nateglinide Nevirapina Pioglitazona Quinidina Repaglinide Rosiglitazona. Saquinavir Simvastatina. Tamoxifeno	(aumenta riesgo de sangrado por trombocitopenia) AINES: Alprazolam Amiodarona Atorvastatina Bisoprolol Bloqueantes cálcicos Bromazepam Ciclosporina Citalopram Clonazepam Clozapina Diazepam Diclofenac Dicumarínicos Efavirenz Glibenclamida Ibuprofeno Loratadina Mirtazapina Nateglinide Nevirapina Pioglitazona Repaglinide. Rosiglitazona. Sertralina Simvastatina venlafaxina
Fármacos que pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT	No se reportan		Amiodarona Amitriptilina Antimicóticos azólicos Cloroquina Digoxina Fluoxetina Haloperidol Mefloquina Metadona Metoclopramida Quinidina Quinina Quinolonas Risperidona Ritonavir Trimipramina Venlafaxina

\*Interacciones: Es imprescindible una actualización continua, así como la documentación y reporte de

nuevas observaciones al programa de farmacovigilancia (Haouala et. al., 2011).

#### Farmacovigilancia

La farmacovigilancia (FV) se inicia desde 1989 en México, con el Programa Notificación Voluntaria de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAM), con la participación de los laboratorios productores y la Secretaría de Salud, a través de la Dirección General de Insumos para la Salud, actualmente la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Las RAM constituyen una de las 10 principales causas de muerte y enfermedad en el mundo desarrollado, ya que representan 7% de todos los ingresos hospitalarios. La Norma Oficial Mexicana “Nom-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia” menciona que el uso terapéutico de un medicamento o vacuna se basa en criterios de eficacia, calidad y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación beneficio/riesgo (NOM-220-SSA1-2012; Furones Mourelle & Pérez Peña, 2005).

La FV se define como el conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, de las reacciones adversas o de las sospechas de estas, de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o de cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas. Su importancia radica en la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos, una vez que estos se han comercializado; orientada a la toma de

decisiones que permitan mantener la relación riesgo-beneficio de los medicamentos en una situación favorable, o bien suspender su uso cuando esa relación no sea posible. Las notificaciones de las reacciones adversas funcionan como un sistema de retroalimentación, de tal manera que la información es recogida por los profesionales del ámbito sanitario y transmitida a los organismos encargados de evaluarla, con la finalidad de lograr el uso racional de los medicamentos (Laporte, 2001; Bentsi-Enchill et. a., 2002).

El tratamiento antineoplásico ha sufrido cambios sustanciales durante las últimas décadas, la investigación y desarrollo de nuevas terapias ha incrementado la supervivencia, pero también la complejidad en los tratamientos y la aparición de efectos no deseados. En los últimos años, nuevos ITC se han incorporado al esquema de tratamiento de la LMC, no obstante, los principales conocimientos sobre la farmacocinética, seguridad e interacciones medicamentosas se desprenden principalmente del uso del imatinib (Smith & Shah 2011; Villegas, 2015).

La relevancia de la administración concomitante con otros fármacos, en muchos casos, es aún incierta, es imprescindible una actualización continua, así como la documentación y reporte de nuevas observaciones al programa de farmacovigilancia. Cuando se habla de los “profesionales de la salud”, se incluye desde luego a los médicos, y en el caso particular de la farmacovigilancia, a los farmacéuticos; por ello se diseñó un formato de perfil farmacoterapéutico para llevar a cabo el seguimiento de la farmacovigilancia

de los pacientes en tratamiento con ITC, para identificar los medicamentos que puedan producir RAM y contribuir a la disminución de enfermedades iatrogénicas que culmine en resultados de salud que mejoren la calidad de vida de los pacientes y familiares, mostrando el papel importante del Q.F.B. en esta área poco explorada.

#### METODOLOGÍA

1.- Se revisó la bibliografía existente para evaluar y considerar las principales interacciones medicamentosas de los ITC, cuales son los principales parámetros bioquímicos por considerar para el proceso de farmacovigilancia de pacientes con LMC.

2.- Se diseñó un formato de seguimiento farmacoterapéutico, y se establece un protocolo para realizar el seguimiento y reporte de posibles RAM, donde el Q.F.B. desempeña un papel esencial en el monitoreo y reporte de cualquier problema relacionado con la medicación.

3.- Establecer el algoritmo de farmacovigilancia en pacientes con LMC tratados con ITC.

#### RESULTADOS:

Después de revisar y evaluar la bibliografía reportada sobre la seguridad del uso de imatinib, nilotinib y dasatinib, y considerando la edad y padecimientos concomitantes más frecuentes en los pacientes diagnosticados con LMC, se planteó una serie de actividades a realizar por el farmacéutico durante la farmacovigilancia de los ITC:

Cuando se sospeche clínicamente que el paciente padece LMC, y se confirme hematológica, citogenética y molecularmente el padecimiento y

presencia del cromosoma Ph<sup>+</sup>; el médico prescribirá como tratamiento de primera línea el fármaco “imatinib” el cual se administrará vía oral, de manera indefinida. A partir de ese momento, el paciente debe acudir mensualmente a citas de seguimiento y control bioquímico, para evaluar la respuesta y seguridad del tratamiento.

1) Se propone emplear métodos de farmacovigilancia y notificación espontánea de RAM con el formato diseñado (Figura 1) para los pacientes diagnosticados con LMC, mediante la vigilancia intensiva de pacientes en tratamiento con ITC.

2) Se recomendará realizar automonitoreo diariamente por parte del paciente, se registrará en el mismo formato cualquier signo o síntoma anormal; este formato será regresado al farmacéutico en la siguiente entrevista mensual.

3) Se realizará la anamnesis farmacológica al paciente teniendo en consideración medicamentos ingeridos y las reacciones adversas que se registraron entre cada entrevista mensual, paralela a la cita de seguimiento con el médico tratante.

4) Una vez detectado el paciente con RAM durante el proceso de tratamiento se comunicará al personal médico a cargo del seguimiento, el resultado de este será para la toma de decisiones y el monitoreo continuo del paciente durante la administración de ITC.

5) Se procederá al llenado del modelo de notificación ya establecido por la COFEPRIS (Ver anexo 1).

6) Se utilizarán los criterios de causalidad nombrados por la OMS; de acuerdo con su gravedad se clasificaron en:

- Leves: con síntomas y síntomas fácilmente tolerados, generalmente de corta duración, que no intervienen sustancialmente en la vida normal del paciente.
- Moderadas: las que intervienen con la actividad habitual del paciente sin amenazar la vida.
- Graves: las que amenazan directamente la vida del paciente.
- Mortales: directa o indirectamente llevan a la muerte del paciente.

7) Para la detección de RAM también se analizaron los motivos de prescripción de los medicamentos involucrados para enfermedades concomitantes y parámetros de laboratorio que puedan indicar disfuncionalidad o toxicidad en algún órgano.

8) En caso de observar algún tipo de falla o alteración en algún órgano, se le informará al paciente para que se pueda prescribir tratamiento paliativo, correctivo de la afección; o en su defecto modificación de la dosis, cambio o suspensión del ITC.

9) Dado que la administración del fármaco es prácticamente vitalicia, será necesario evaluar e informar al médico tratante si el paciente consume algún otro fármaco que afecte la biodisponibilidad del ITC, para que puedan llevarse a cabo acciones preventivas o correctivas antes de la aparición de alguna alteración bioquímica.

10) Se le informará claramente al paciente la forma de administración de cada uno de los fármacos prescritos, así como las posibles interacciones fármaco-fármaco o fármaco-alimento, para prevenir alguna RAM, esto con el apoyo de fuentes informáticas confiables disponibles en línea.

Definición de las variables principales del seguimiento farmacoterapéutico:

a) Reacciones adversas:

Para la detección de reacciones adversas se realizará una entrevista al paciente sobre el tratamiento y si nota algún cambio desde la última consulta a la fecha de la entrevista con el farmacéutico, en caso de aparecer alguna reacción, se analizará la causalidad de la reacción adversa con el tratamiento prescrito.

Para evaluar la relación de causalidad se utilizará el algoritmo de Karl-Lasagna modificado (tabla 2), pudiendo clasificar la reacción adversa en:

- - Definitiva: cuando la puntuación es mayor o igual a 9 puntos.
- - Probable: cuando la puntuación está entre 5 y 8 puntos.
- - Posible: cuando la puntuación está entre 1 y 4 puntos.
- - Dudosa: cuando la puntuación es 0.

b) Interacciones:

Para la clasificación de las interacciones fármaco-fármaco se utilizará la clasificación de la FDA según las cuales las interacciones se dividen en 5 categorías dependiendo de la clasificación del riesgo: A, B, C, D, X. La fuente de datos utilizada para la detección de interacciones fue la aplicación online Lexi-Interact TM.

c) Evaluación de la adherencia:

La adherencia se evaluará durante la entrevista mensual utilizando los cuestionarios de Morisky-Green (Tabla 3), registro de dispensaciones y la evaluación combinada de ambos métodos indirectos (Morisky-Green y registro de dispensaciones). Se considerará un paciente adherente cuando:

- a) La adherencia sea superior o igual al 95% en el registro de dispensaciones.
- b) El paciente contesta de forma afirmativa a todas las preguntas del cuestionario de Morisky-Green.

Las fuentes de información a consultar por el farmacéutico serán:

- Historia clínica del paciente (impresa o electrónica).
- Módulo de atención al paciente externo que será atendido y regulado por el farmacéutico, donde se llevará a cabo la entrevista mensual y el registro de la prescripción médica, para brindar información sobre la seguridad de los medicamentos (Propuesta para la inclusión del Q.F.B.)
- Bases de datos de fármacos a consultar para la búsqueda bibliográfica (LexiComp, UptoDate).
- Fichas técnicas de imatinib, nilotinib y dasatinib.

El siguiente formato de “perfil farmacoterapéutico” diseñado se usará para registrar los medicamentos administrados al paciente durante cada periodo entre citas médicas y entrevistas con el farmacéutico en el “Módulo de atención al paciente externo”.

d) Parámetros bioquímicos y hematológicos a considerar para monitorear la seguridad y eficacia del tratamiento antineoplásico:

a) Leucocitos: Son células sanguíneas inmunocompetentes, producidas en médula ósea; el monitoreo de los leucocitos en sangre periférica ayuda a monitorear la eficacia del tratamiento con ITC, y a predecir toxicidad hematológica; ya que si los niveles descienden dramáticamente se debe sugerir suspensión del tratamiento. En caso de aumento (leucocitosis), puede indicar falla terapéutica y la dosis del medicamento debe aumentarse.

Valores normales: 5000 – 1000/uL.

b) Hemoglobina: Hemoproteína presente en el interior de los eritrocitos, cuya función es el transporte de gases (O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>); el monitoreo de este parámetro puede indicar la toxicidad medular eritroide, o la deficiencia en la absorción de nutrientes debida a irritación gastrointestinal. En caso de que los niveles desciendan es necesario administrar suplementos de hierro, transfusiones, disminuir dosificación o suspensión de ITC.

Valores normales: 12 – 18 g/dL.

c) Número de eritrocitos: Son células sanguíneas anucleadas, contienen hemoglobina y derivan de precursores eritroides en médula ósea; en conjunto con la cuantificación de hemoglobina permite evaluar el desarrollo de toxicidad medular eritroide asociada al uso de ITC, en cuyo caso debe disminuirse la dosis o suspender el tratamiento con ITC.

Valores normales: 3.5 – 5.0 x10<sup>6</sup>/uL.

d) Número de plaquetas: Son fragmentos citoplásmicos de células ubicadas en médula ósea, denominadas: megacarioblastos, su función es la formación del coagulo plaquetario y la iniciación de la activación de los factores de coagulación; la cuantificación de plaquetas permite evaluar la toxicidad hematológica en la línea megacariocítica, este es un parámetro que no debe omitirse, ya que, si el número de plaquetas desciende, conlleva riesgo de sangrado, en este caso la dosis del ITC debe disminuirse.

Valores normales: 150 – 450 x10<sup>3</sup>/uL.

e) Reticulocitos: Estos son eritrocitos inmaduros con restos de retículo endoplásmico, que aún tienen la capacidad de síntesis de hemoglobina, su determinación ayuda a evaluar la funcionalidad de la médula ósea. Una disminución puede indicar toxicidad hematológica en médula ósea, en cuyo caso debe disminuirse la dosis o suspender el ITC. Si los niveles se encuentran aumentados indica que la médula ósea tiene una funcionalidad aumentada por una pérdida de eritrocitos en circulación, que puede ser originada por hemólisis o pérdida de eritrocitos a nivel del glomérulo renal o por un sangrado crónico, en cuyo caso debe vigilarse la funcionalidad e integridad del hígado, la función renal y la integridad del tracto gastrointestinal; se puede sugerir al médico que la dosis del fármaco ITC sea disminuida mientras se realizan las pruebas complementarias.

Valores normales: 0.5 – 2.0 %

f) Albúmina o proteínas totales: La albúmina es la proteína plasmática más abundante (60-80%), su principal función es el mantenimiento de la presión

oncótica puesto que los niveles son constantes y en ninguna circunstancia los niveles se aumentan (únicamente en deshidratación), dado que es sintetizada por los hepatocitos, es un buen indicador de la funcionalidad hepática. En caso de que no se pueda realizar la cuantificación de albúmina, puede determinarse indirectamente su producción mediante la cuantificación de proteínas totales, ya que, si las proteínas totales disminuyen, es en función de la disminución de la albúmina. Esto es indicador de toxicidad hepática, y en ese caso el fármaco ITC debe suspenderse.

Valores normales: 3.5 – 5.0 g/dL.

g) Ácido úrico: Esta molécula es el producto de degradación del metabolismo de las proteínas mediante la enzima xantina oxidasa, principalmente endógenas; en caso de los tratamientos antineoplásicos nos indica el grado de destrucción celular, por lo que los niveles tienden a aumentarse abruptamente, en esos casos es imprescindible administrar concomitantemente un inhibidor del metabolismo de las xantinas, si los niveles aumentan se puede desencadenar el síndrome de lisis tumoral que es eventualmente fatal.

Valores normales: 2.5 - 6.5 mg/dL.

h) Índice de Ritis (AST/ALT): Es el cociente entre el valor de AST y ALT, se solicitan habitualmente en los análisis bioquímicos para determinar afección hepática; la liberación de ALT y AST de los hepatocitos al torrente sanguíneo representa daño hepatocelular o la muerte de estas células. Estas enzimas se liberan normalmente a una velocidad constante con sus niveles habituales en la

salud y representan el equilibrio entre la rotación normal de los hepatocitos debido a la apoptosis y el aclaramiento de las enzimas plasmáticas. La ALT solo está presente en el citoplasma del hepatocito, mientras que la AST está presente tanto en el citoplasma del hepatocito como en la mitocondria. Por eso el aumento de la AST (aumento del índice de Ritis) indica una mayor destrucción hepática.

Valores normales:

Índice de Ritis: 1

ALT: menos de 40 U/L.

AST: menos de 40 U/L.

i) Bilirrubina total: Producto del metabolismo natural de la hemoglobina, su aumento puede indicar destrucción eritrocitaria, disfunción o inflamación hepática. Para realizar el diagnóstico diferencial entre estas alteraciones, debe determinarse la fracción no conjugada (bilirrubina indirecta) que aún no ha sufrido metabolismo hepático; y la fracción conjugada (bilirrubina directa) que ya ha pasado por el proceso de conjugación hepática, y cuyo aumento puede asociarse a alguna obstrucción colestática.

Valores normales: 0.3 – 1.0 mg/dL.

j) Bilirrubina directa: Fracción de la bilirrubina que se encuentra conjugada con ácido glucurónico, hidrosoluble y con eliminación biliar, su aumento se puede asociar con colestasis hepática e indicar toxicidad hepática que puede desencadenar en necrosis celular. En este caso el fármaco ITC debe ser suspendido.

Valores normales: 0 – 0.2 mg/dL.

k) Lipasa: Enzima que contribuye a la degradación de grasas, es producida por el páncreas

y secretada con los jugos gástricos, aumento en niveles plasmáticos indican obstrucción colestática y toxicidad hepática por el fármaco ITC. En estos casos el medicamento debe suspenderse.

Valores normales: 12 – 70 U/L.

l) Troponinas: Moléculas reguladoras presentes en los cardiomiocitos, con niveles plasmáticos indetectables, en caso de aumento indica daño cardíaco necrótico, asociado a derrame pleural (confirmación con pruebas de imagen), esta es una complicación frecuente en pacientes tratados con dasatinib. En estos casos el medicamento debe suspenderse.

Valores normales: 0 – 0.1 ng/L.

m) Creatinina: Compuesto de degradación de la creatina, eliminado por vía renal y con un porcentaje de reabsorción tubular mínimo, por lo que es un buen indicador de la función renal. En los casos en los que se encuentra aumentado, puede ser originado por aumento de la destrucción celular y el aumento de las xantinas (síndrome de lisis tumoral), en estos casos debe sugerirse el uso de inhibidores del metabolismo de xantinas y disminución de la dosis del fármaco ITC.

Valores normales: 0.6 – 1.1 mg/dL.

n) IFGe: el índice de filtración glomerular estimado es un cálculo que nos proporciona información sobre la integridad del glomérulo renal, ya que si este se encuentra dañado la filtración plasmática disminuye y la cantidad de metabolitos plasmáticos de desecho aumentan, se observa a menudo en pacientes con síndrome de lisis tumoral. Se usa más frecuentemente que la determinación de



## CONCLUSIONES

La incursión del Q.F.B. en los procesos de farmacovigilancia de pacientes oncológicos es una actividad novedosa en México que en ocasiones puede representar incertidumbre, sin embargo, los conocimientos sobre farmacología y biología permiten desempeñar la función de manera adecuada. Es importante tener en cuenta que no todos los pacientes con leucemia reciben el mismo esquema terapéutico, debido a que la fisiopatología de la leucemia mieloide crónica se debe a una traslocación perfectamente caracterizada y al desarrollo de fármacos con actividad inhibidora selectiva, es que el esquema farmacoterapéutico es similar en todos los casos y permite un monitoreo más efectivo, sin embargo, no se descarta la posibilidad de realizar farmacovigilancia en esquemas quimioterápicos múltiples; en cada caso deben considerarse los aspectos bioquímicos que permitan predecir alguna complicación asociada a la terapia farmacológica.

## REFERENCIAS

1. Bassan & Hoelzer. Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29:523-43.
2. Bentsi-Enchill, et. al. The importance of pharmacovigilance. United Kingdom: World Health Organization; 2002.
3. Branford , et. al. Molecular responses and mutation analysis in imatinib-resistant patients with Philadelphia Ph positive (Ph) leukemia with the dual Src/Abl kinase inhibitor BMS-354825. 10th Congress of the European Hematology Association. Estocolmo, 2005.
4. Burnett, Wetzler, & Löwenberg. Therapeutic advances in Acute Leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29:487-94.
5. Cortes, Hochhaus, Hugues, & Kantajian. Front Line and Salvage Therapies with Tyrosine Kinase Inhibitors and other Treatments in Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29:524-3.
6. Debesa García, et. al. Principales resultados del sistema cubano de farmacovigilancia en el año 2004. *Rev Cubana Farm.* 2005;39(3).
7. Druker, et. al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med.* 2006: 355, 2408-2417.
8. Druker. Chronic Myelogenous Leukemia. En: Runge MS, Patterson C. Principles of Molecular Medicine. 2.a ed. Totowa, NJ: Humana Press, Inc.; 2006: 789-93.
9. Faderl, et. al. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med.* 1999;131:207-19.
10. Furones Mourelle & Pérez Peña. Necesidad de la farmacoepidemiología. Documento de estudio de posgrado. La Habana: Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; 2005.
11. Gambacorti, Antolin, & Hurtado. Multicenter independent assessment of ourcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with Imatinib. *J Nat Cancer Inst.* 2011;103:1-9.
12. Goldman. Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. *Semin Hematol.* 2010;47(4):302-11.
13. Gratwohl, et. al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation: Chronic Leukemia Working Party of the European Group

- for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*. 1998;352:1087-92.
14. Haouala, et. al. Drug interactions with tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib and nilotinib. *Blood* 2011; 118(8): e75-e87.
  15. Hochhaus & La Rosée. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia*.2004;18:1321-31.
  16. Hurtado, et. al. Imatinib compared with Imatinib/Cytarabine for the first-line treatment of early Philadelphia chromosome positive Chronic Myeloid leukemia. Results of a Randomized clinical trial of the Mexican Collaborative Leukemia Group. *Clin Leukemia*. 2008; 2(2);1128-32.
  17. Laporte. Glosario de términos. En: Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. Barcelona: Astra Zeneca; 2001:1-22.
  18. O'Brien, et. al. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med*. 2003;348, 994-1004. 4.
  19. Ponte, et. al. Relevancia de la farmacovigilancia hospitalaria en la práctica médica actual. *Med*. 2013;73(1):35-8.
  20. Secretaría de Salud. NOM-220-SSA1-2012, instalación y operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación 2014.
  21. Secretaría de Salud. Protocolo de la atención para leucemia mieloide crónica. Guía clínica y esquema de tratamiento [acceso: 14/07/2016]. México 2016.
  22. Secretaría de Salud. Protocolos técnicos del FPGC. Seguro Popular. Enfermedades de Alto Costo [acceso: 15/08/2016]. México 2016.
  23. Smith & Shah. Tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia: Approach to patients with treatment-naive or refractory chronic-phase disease. *Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:121-7
  24. Thomas, et. al. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. *Blood*. 2004;104:3739-45.
  25. Villegas. Manual de farmacovigilancia clínica. México: Editorial Panamericana; 2015.
  26. Villena Garrido, et. al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. *Archivos de bronconeumología*. 2014;50(6), 235-249.
  27. Wu, et. al. Association between Imatinib-Resistant BCR-ABL Mutation-Negative Leukemia and Persistent Activation of LYN Kinase. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:926-39.
  - 28.

## REGULACIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE ERITROPOYETINA Y HEMOGLOBINA EN DEPORTISTAS DE ALTO RENDIMIENTO

**AUTORES:** León-Fonseca O., Molina-Aguilar R., Gómez-Ruiz S., Arvizu-Amador F., Xotlanihua-Flores A.

**Adscripción:** Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo

**Fecha de recepción:** 8 mayo 2019

**Fecha de aceptación:** 10 julio 2019

### RESUMEN

A través de la historia en el deporte se descubre nuevos métodos para el dopaje, para mejorar el rendimiento del atleta, los corredores, esquiadores, ciclistas etc. Se han registrado suele administran eritropoyetina de forma exógena, para aumentar la producción de eritrocitos y la producción de hemoglobina por lo cual provoca una mayor oxigenación en el organismo para evitar el declive del rendimiento del deportista. En este trabajo se tratará de explicar la producción de eritropoyetina y hemoglobina de manera biológica en deportistas de alto rendimiento especializados en el deporte de capacidad pulmonar (natación). El nadador se someterá a un ambiente hipóxico lo cual se activara algunos factores de transcripción para un gen en específico mediados por la concentración de oxígeno en el organismo, el factor inducible por hipoxia (HIF-1), este va a la región promotora del gen llamado elementos de respuesta a la hipoxia (ERH) para la codificación a lo que será la eritropoyetina esta es producida en el riñón y su órgano blanco es la

medula ósea en la células progenitoras eritroides, para la producción de eritrocitos y por lo tanto la producción de hemoglobina. Para administrar la demanda de oxígeno en el organismo del atleta y mejorar su rendimiento.

**Palabras clave:** Hemoglobina, Eritropoyetina, Síntesis, Hipoxia, Eritropoyesis, Natación, Reparación.

### ABSTRACT

Throughout the history of sport, new methods for doping are discovered, to improve the performance of the athlete, runners, skiers, cyclists, etc. It has been reported that erythropoietin is administered exogenously, thus exponentially increasing the production of erythrocytes and the production of hemoglobin for which causes a greater oxygenation in the organisms to avoid the decline of the performance of the athlete. In this work we will try to explain the production of erythropoietin and hemoglobin in a biological way in high performance athletes specialized in sport of lung capacity (swimming). The swimmer will undergo a hypoxic environment which activates some transcription factors for a specific gene mediated by the concentration of oxygen in the organism, this factor is hypoxia-inducible factor (HIF-1), this goes to the promoter of the gene called elements of response to hypoxia (ERH) for coding what will be the erythropoietin this is produced in the kidney and its

target organ is the bone marrow in the erythroid progenitor cells, for the production of erythrocytes and therefore the production of hemoglobin. To manage the oxygen demand in the athlete's body and improve its performance.

**Key Words:** Hemoglobin, Erythropoietin, Synthesis, Hypoxia, Erythropoiesis, Swimming, Repair.

### Introducción

La natación es la habilidad que permite al ser humano desplazarse en el agua, gracias a la acción propulsora realizada por los movimientos rítmicos, repetitivos y coordinados de los miembros superiores, inferiores y el cuerpo, y que le permitirá mantenerse en la superficie y vencer la resistencia que ofrece el agua para desplazarse en ella (Ibrahim et 2006).

#### Re-educación de la reparación

La respiración rítmica y correcta en la natación trae como resultado un óptimo rendimiento, tanto en los entrenamientos como en la competición. Es por eso que después de dominar los ejercicios básicos de respiración, realizados primero por la nariz y luego por la boca, debemos ejercitarlos durante el nado, buscando poco a poco hacerlo un hábito. En la natación en fracciones de segundos o segundos, según la distancia de nado se debe lograr realizar la respiración baja, media y alta, mientras mejor sea la oxigenación en algunas pruebas más calidad tendrá el rendimiento (Ibrahim et 2006).

La respiración varía entre cada estilo de nado (crawl, dorso, pecho y mariposa). La respiración para crawl

debe ser cada ciclo de brazada (cuatro brazadas) girando la cabeza de forma lateral, en caso de dorso la cabeza no está sumergida, pero se recomienda respirar en cada brazada de forma frontal, en el caso de pecho en cada ciclo (una brazada) y en mariposa se puede hacer en una brazada o cada dos brazadas de igual manera, frontal. Teóricamente, el estrés al que se somete al organismo con un programa de entrenamiento, junto con el estímulo hipóxico, producen adaptaciones que aumentan el rendimiento del deportista. Esta mejora se debe a diferentes cambios bioquímicos y estructurales del sistema músculo esquelético y sanguíneo que mejoran el proceso de oxidación (Ramos et al., 2016)

La respiración es el proceso de intercambio de oxígeno (O<sub>2</sub>) y dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) entre la sangre y la atmósfera. Puede dividirse en cuatro etapas principales: la ventilación pulmonar o intercambio del aire entre la atmósfera y los alvéolos pulmonares mediante la inspiración (entrada de aire a las vías respiratorias) y la espiración (salida de aire). La difusión de gases o paso del oxígeno y del dióxido de carbono desde los alvéolos a la sangre y viceversa, desde la sangre a los alvéolos. El transporte de gases por la sangre y los líquidos corporales hasta llegar a las células y viceversa. Y, por último, la regulación del proceso respiratorio. La respiración interna es el proceso de intercambio de gases entre la sangre de los capilares y las células de los tejidos en donde se localizan esos capilares (Thibodeau et al., 2007).

Debido a que los deportistas de alto rendimiento en natación suelen buscar el mejoramiento de su

rendimiento físico recurriendo a prácticas como el dopaje. En este trabajo se busca describir la descripción de la fisiología de la respiración y se explica la relación entre los mecanismos de producción de eritropoyetina y hemoglobina y el mejoramiento físico para tomarlo en cuenta la administración de eritropoyetina como medio específico de dopaje.

**DESARROLLO**

**METODOLOGÍA**

Se realizó una investigación bibliográfica exhaustiva en buscadores especializados (Google Académico y por el portal Pubmed). Se utilizó la información de veinte artículos usando como criterios de búsqueda las palabras: Hemoglobina, Eritropoyetina, Síntesis, Hipoxia, Eritropoyesis, Natación, Reparación.

**RESULTADOS**

En los nadadores, siempre están en un ambiente hipóxico, es decir el suministro de oxígeno es poca durante el entrenamiento por el mecanismo de respiración, esto depende del estilo de nado. Al no cumplir la demanda de oxígeno en el organismo, el rendimiento físico va disminuyendo, Para cumplir esta demanda de oxígeno el organismo empieza a producir eritropoyetina, esta se dirige a la médula ósea para producir más eritrocitos y por lo tanto aumenta la hemoglobina para transportar el oxígeno a los tejidos que lo necesitan. Comparando a los deportistas con entrenamientos expuesto a un ambiente hipóxico, obtienen los mismos resultados que los deportistas se dopan con eritropoyetina.

De los veinte artículos consultados de los cuales ocho son los más importantes, una breve descripción de cada uno de ellos se presenta en la tabla 1.

Tabla 1.- Análisis descriptivo de los artículos consultados.

Artículo	Objetivo	Conclusión o Resultado
1 <i>Biometría hemática en el control médico del entrenamiento de deportistas cubanos de alto rendimiento. (Chávez et al., 2015)</i>	Analizar el comportamiento de las variables de los estudios hematológicos realizados a los deportistas de las preselecciones que participaron en los juegos Panamericanos.	Los hallazgos de esta investigación son de gran utilidad para el diagnóstico y seguimiento de la salud de los deportistas de alto rendimiento sometidos a fuertes cargas físicas de trabajo.
2 <i>Efectos de la exposición a la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro. (Trompetero et al., 2015)</i>	Analizar la información científica disponible y actualizar al lector respecto al efecto de la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro.	A nivel de la eritropoyesis se puede observar un incremento de la eritropoyetina y de los reticulocitos con el incremento en la altura.
3 <i>Interacción fisiológica de la hormona eritropoyetina relacionada con el ejercicio físico en altitud moderado y alto. (García et al., 2014)</i>	Identificar la interacción fisiológica de la EPO, relacionada con el ejercicio físico en altitud moderada y alta, para mejorar el rendimiento de los atletas y sus marcas, es necesario revisar la importancia del efecto hipóxico con las consecuencias cardiocirculatorias y respiratorias confrontadas a	Debido a las respuestas fisiológicas de la EPO en la exposición a la altura, constituyen un método natural y lícito de alcanzar el mismo objetivo que el dopaje sanguíneo: incrementar la capacidad de transportar oxígeno de la sangre y, con ello, el rendimiento deportivo.

	<p>la resistencia aeróbica.</p>
<p>4 <i>Eritropoyetina en ciclistas con entrenamiento en diferente altura sobre el nivel de mar (García et al., 2016).</i></p>	<p>El comportamiento fisiológico de los niveles séricos de la EPO en los deportistas nativos de la altura moderada no siempre aumenta, dado el equilibrio entre la formación y destrucción de los eritrocitos.</p> <p>Comparar los resultados de los niveles de EPO sérica endógena en dos grupos de deportistas ciclistas de nivel competitivo en diferentes altitudes de entrenamiento sobre el nivel del mar.</p>
<p>5 <i>Eritropoyetina recombinante humana y dopaje, riesgo en adolescentes deportistas (Reyes et al., 2011).</i></p>	<p>El EPO no tiene ninguna indicación en los adolescentes deportistas, que pretendan incrementar su rendimiento físico.</p> <p>Se revisan los conceptos con relación a la EPO en la práctica médica, con relación a las respuestas fisiológicas y sus efectos farmacológicos adversos. Se analizan también sus efectos adversos con relación a lo conocido como dopaje.</p>
<p>6 <i>Papel del adipocito en la expresión del factor inducible por hipoxia (HIF) asociado a la obesidad (Reyes et al., 2011).</i></p>	<p>La obesidad se asocia con un aumento del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, cáncer, hipertensión arterial, síndrome de apnea del sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en el</p> <p>La hipoxia una deficiencia de oxígeno, es un estímulo importante que afecta a un gran número de funciones biológicas, tales como la angiogénesis, la proliferación celular, la apoptosis y la inflamación y cambios en el metabolismo celular, de la respiración</p>

	<p>aeróbica a la glucólisis anaeróbica</p> <p>que podría influir la hipoxia asociada con el exceso de adiposidad</p>
<p>7 <i>El factor HIF-1 inducido por la hipoxia y la sensibilidad al oxígeno. Rol del hierro intracelular (Grau et 2011).</i></p>	<p>Los dos factores inducibles por la hipoxia, HIF-1 y HIF-2 son los principales mediadores de la adaptación celular a la hipoxia y se hallan fuertemente expresados, en condiciones de hipoxia tanto regional como sistémica.</p> <p>Ambos factores han sido estudiados en diversas patologías renales: en lesiones renales agudas, en patología crónica del riñón, en la poliquistosis renal y en el cáncer de riñón.</p>
<p>8 <i>Hemoglobina (Brandam et al., 2008).</i></p>	<p>La mayoría de las variantes de la hemoglobina resulta de la sustancia puntual de un aminoácido por otro, hay 640 variantes de esta molécula, pudiendo agregarse además que las hemoglobino patías, particularmente las que se acompañan de trastornos clínicos y las talasemias son habituales.</p> <p>Función y estructura de la proteína globular que se encuentra en grandes cantidades en los eritrocitos.</p>

### Hemoglobina

Es una proteína globular, que está presente en altas concentraciones los eritrocitos se encargan del transporte de O2 del aparato respiratorio hacia los tejidos periféricos y del transporte de CO2 y protones (H+) de los tejidos periféricos hasta los pulmones para ser excretados. Los valores normales en sangre

son de 13–18 g/dL en el hombre y 12–16 g/dL en la mujer. La Hb es una proteína con estructura cuaternaria, es decir, está constituida por cuatro cadenas polipeptídicas dos  $\alpha$  y dos  $\beta$  (hemoglobina adulta- HbA). Las cadenas polipeptídicas alfa contienen 141 aminoácidos, las no alfa 146, cada cadena  $\alpha$  esta en contacto con las cadenas  $\beta$  (Brandan et al., 2008).

Las cuatro cadenas polipeptídicas de la Hb contienen cada una un grupo prostético, denominado Hem, un tetrapirrol cíclico que les proporciona el color rojo a los hematíes. Un grupo prostético es una porción no polipeptídica que forma parte de una proteína en su estado funcional. El átomo de hierro se encuentra en estado de oxidación ferroso (+2) y puede formar 5 o 6 enlaces de coordinación dependiendo de la unión del oxígeno a la Hb (oxi-Hb, desoxi-Hb). Cuatro de estos enlaces se producen con los nitrógenos pirrólicos de la porfirina (Brandan et al., 2008).

La biosíntesis de la Hb guarda estrecha relación con la eritropoyesis. La expresión genética y el contenido de Hb acompañan la diferenciación de las unidades formadoras de colonias eritroides (UFC-E) en precursores eritroides. Cada una de las cadenas polipeptídicas de la Hb cuenta con genes propios:  $\alpha$  y  $\beta$ . Los genes  $\alpha$  y  $\beta$  son independientes y se ubican en cromosomas distintos. El grupo  $\alpha$ , se localiza en el brazo corto del cromosoma 16. El grupo  $\beta$  se localiza en el brazo corto del cromosoma 11. (Brandan et al., 2008)

#### Transporte de oxígeno

La hemoglobina transporta el O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> y H<sup>+</sup>. Por cada litro de sangre hay 150g de Hb y que cada

gramo de Hb disuelve 1.34ml de O<sub>2</sub> en total se transporta 200ml de O<sub>2</sub> por litro de sangre. El primer O<sub>2</sub> que se une a la Hb, lo hace en la cadena  $\alpha$ , porque en la cadena lugar de ingreso del oxígeno se encuentra una valina (E11); al entrar este oxígeno tira al Fe y este a su vez estira a la histidina proximal, que se encuentra en la hélice F. Un sector de esta hélice y un sector de la hélice G, de la misma cadena, interactúa con un sector de la hélice C de la otra cadena, cuando el O<sub>2</sub> a la cadena  $\alpha$  hay corrimiento de FG y desaparece la interacción FG-C, y esto provoca un cambio conformacional de la cadena producen rupturas de los puentes salinos entre los extremos carboxilos de las cuatro subunidades de la Hb, esto hace que la fijación subsiguiente sea facilitada porque requiere un número menor de rotura de enlaces salinos, así también el giro de  $\alpha$   $\beta$  respecto al otro par en 15 grados incrementado la afinidad de los Hem por el oxígeno. Lo anterior refleja el mecanismo de cooperatividad positiva Hb, es decir, el fenómeno por el cual la entrada de un O<sub>2</sub> ayuda a la entrada de los siguientes (Brandan et al., 2008).

#### Curva de disociación de la hemoglobina

La relación entre la tensión de O<sub>2</sub> y la saturación de la Hb se describe mediante la curva de saturación de la oxi-Hb. La curva de disociación de la Hb es sigmoidea. De esta forma la Hb está saturada 98% en los pulmones y solo 33% en los tejidos de manera que cede casi 70% de todo el O<sub>2</sub> que puede transportar (Ver fig. 1) (Brenda et al., 2008).

Fig 1: Curva de disociación de la Hb: La porción más empinada se encuentra en las zonas de baja tensión de O<sub>2</sub> de los tejidos lo que significa que disminuciones relativamente pequeñas en la tensión de O<sub>2</sub> dan lugar a grandes incrementos en la sección de O<sub>2</sub>. (Brandan et al., 2008).

### 2,3 Difosfoglicerato (2,3 DFG)

El 2,3 difosfoglicerato es un efector que actúa a más largo plazo permitiendo la adaptación a cambios graduales de la disponibilidad de O<sub>2</sub>. Se forma a partir del 1,3 difosfoglicerato que es un intermediario de la viáglucolítica. Este compuesto fosforilado se encuentra en grandes cantidades en el eritrocito (Brandan et al., 2008).

2,3 DPG funciona como un efector alosterico para la Hb en la conformación desoxi existe una cavidad lo suficientemente grande para admitir al 2,3 DPG entre las cadenas  $\beta$ . Este estabiliza a la forma T de la Hb al formar enlaces cruzados con las cadenas  $\beta$ . La variación de la concentración de 2,3 DPG desempeña un papel fundamental en la adaptación a la hipoxia, de manera que en la hipoxia aumenta este compuesto y la afinidad por el oxígeno declina y el aporte a los tejidos se facilite (Brandan et al., 2008).

### Eritropoyetina

La eritropoyetina (EPO) es el principal estimulador de la eritropoyesis y es sintetizada en el organismo. Es una hormona de naturaleza glicoproteica, regula la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides en la médula ósea, su gen se expresa en el cromosoma 7(q11- q22) y codifica una proteína de 193 aminoácidos. Su producción y liberación es regulada por el nivel de oxigenación y se produce

principalmente por estimulación del RNAm en los riñones a nivel de las células peritubulares de la corteza interna y la médula externa, y en segundo lugar, en el hígado a nivel de los fibroblastos intersticiales. El mecanismo que lleva a la producción de EPO pasa por la estimulación del sensor de oxígeno ante una proteína del hemo, su vida media en la circulación es de 6 a 10 horas (Blanca et al., 2003).

### Hipoxia

La hipoxia tal cual es un baja o privación de oxígeno en el cuerpo humano independientemente de la causa que lo provoque, anemia, asfixia, apnea, entre otras (Compadre et al., 2013).

Existe hipoxia transitoria durante el ejercicio, en sepsis y tejidos traumatizados, la respuesta a la hipoxia puede esquematizarse en tres sistemas: a) detección o sensor de oxígeno, b) regulación mediante el control de la expresión de genes y c) efectos múltiples que incluye no solo expresión de genes sino múltiples cambios funcionales que van desde las estimulaciones de moléculas vasodilatadoras hasta las variaciones en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

Si el aporte de oxígeno al riñón disminuye, la tasa de ARNm de la EPO aumenta llevando así a la elevación de las concentraciones circulantes de EPO (Wagner et al., 2011). El sistema regulador esta modulado directamente por el sensor y el elemento organizador principal inducible por hipoxia HIF-1 (factor inducido por hipoxia). El HIF-1 es un heterodímero compuesto por dos subunidades (HIF-

1 $\alpha$  y HIF-1 $\beta$ ) con peso molecular 120-130 kD y 91-94 kD respectivamente. (Trompetero et al., 2015).

Existen varios factores de transcripción que están implicados en la respuesta molecular a la hipoxia, Sin embargo, un papel fundamental en la respuesta a la hipoxia se juega por el HIF-1 $\alpha$  que es considerado como regulador maestro del O<sub>2</sub> y regula la expresión de cientos de genes. Ambas subunidades se expresan constitutivamente, pero la subunidad  $\alpha$  constantemente es degradada en presencia de O<sub>2</sub>. Para ser funcionales las dos subunidades de HIF-1 $\alpha$  deben translocarse dentro del núcleo, dimerizarse y unirse a las secuencias de ADN conocidas como elementos de respuesta a hipoxia ubicadas dentro del promotor de genes diana. En condiciones de oxigenación normal, HIF-1 $\alpha$  es continuamente sintetizado y degradado por hidroxilación de dos residuos de prolina mediante las enzimas prolin hidroxilasas. Luego de que HIF-1 $\alpha$  se hidroxila, las proteínas de Von Hippel Lindau (VHL) lo reconocen y es marcado para su degradación. Esta hidroxilación bloquea la unión del HIF-1 a sus coactivadores de transcripción p300 y adenosín monofosfato. Durante períodos de hipoxia, la baja concentración de O<sub>2</sub> impide ambas reacciones y HIF-1 no se degrada, es acumulada rápidamente. (Reyes et al., 2011).

#### Eritropoyesis

Es el proceso mediante el cual se generan los glóbulos rojos a partir de células hematopoyéticas multipotenciales, produciendo inicialmente células eritroides unidades formadoras de colonias eritroides que sufren una maduración progresiva desde

proeritroblastos a reticulocitos, hasta finalmente la formación del eritrocito maduro o glóbulo rojo (Mayani et al., 2007).

Los progenitores eritroides más primitivos son denominados unidades formadoras de brotes eritroides (del inglés BFUE), las cuales mantienen una alta tasa de proliferación en respuesta a citocinas, mientras que los progenitores eritroides más maduros, denominados unidades formadoras de colonias eritroides (del inglés CFU-E) tienen un limitado potencial de proliferación. Estos progenitores dan lugar a precursores eritroides, dentro de los que se incluyen proeritroblastos, eritroblastos basófilos, eritroblastos policromatófilos, eritroblastos ortocromáticos, y reticulocitos estos últimos a su vez dan origen a los eritrocitos. (Mayani et al., 2007).

A lo largo de esta ruta de diferenciación, la eritropoyetina (EPO) actúa como una de las principales citocinas reguladoras de la eritropoyesis. En células progenitoras eritroides tempranas (BFU-E), la EPO actúa como agente mitogénico y promueve su proliferación, mientras que en progenitores eritroides tardíos (CFU-E), actúa como agente de sobrevivencia (Mayani et al., 2007). El eritrocito empieza a expresar receptores en la superficie de la membrana para la eritropoyetina la que activa una serie de cascadas de transducción de señales intercelulares que inicialmente producen la síntesis de la hemoglobina y hace que los reticulocitos actúen de manera más rápida y sean liberadas a la circulación (Jelkmann et 2010).

La activación del gen de la EPO se da esencialmente a nivel transcripciones en la región 3' en donde se ubica un área que actúa como promotor inducido por la hipoxia que una vez producido se dimeriza y constituye HIF-1 (Blanco et al., 2010).

El receptor EPO (EpoR) es una molécula de la familia asociada a tirosina quinasa y se encuentra presente en las Unidades formadoras de colonia eritroides (CFU-E) la unión de la EPO al receptor estimula el crecimiento y desarrollo de CFU-E. Es el proceso mediante el cual se generan los glóbulos rojos a partir de células hematopoyéticas multipotenciales, produciendo inicialmente células eritroides unidades formadoras de colonias eritroides que sufren una maduración progresiva desde proeritroblastos a reticulocitos, hasta finalmente la formación del eritrocito maduro o glóbulo rojo (Jelkmann et 2010).

## DISCUSIÓN

Dada la importancia de la hemoglobina en el rendimiento muscular, debido a la liberación de oxígeno al músculo y la obtención de energía en el metabolismo aeróbico, hacen que en el mundo se realicen diferentes investigaciones que han demostrado que existe una estrecha relación entre consumo de oxígeno, concentración de hemoglobina, volumen sanguíneo y rendimiento deportivo. En este sentido se ha propuesto la estimación de los cambios del plasma sanguíneo basada en los valores del hematocrito y la concentración de hemoglobina, ya que estos dos parámetros están directamente relacionados. (Chávez et al., 2015).

Con el fin de obtener mayor información del proceso de adaptación a la altura y respuesta hematopoyética en deportistas se considera importante la valoración de otros biomarcadores que indiquen la tasa de producción medular, como el índice de reticulocitos. Finalmente se recomienda evaluar el rendimiento deportivo en diferentes alturas sobre el nivel del mar de los deportistas entrenados por tiempos no menores a tres meses para expresar la diferencia en los potenciales beneficios del entrenamiento en altura moderada, mas no con procesos o mecanismos inducibles a la hipoxia de respuesta a la estimulación eritropoyética (García et al., 2016).

Se ha reportado que después del periodo de adaptación a la altura, se elevan los niveles de eritropoyetina, demostrándose que dicha combinación continúa aún después de la adaptación. Se concluyó que los atletas que responden al entrenamiento a la altura mejoran considerablemente el rendimiento, y tienen un incremento significativo en la concentración de eritropoyetina (García et al., 2014).

En este caso los análisis sanguíneos y de orina aportan una información más objetiva sobre el estado del deportista. El control bioquímico, hematológico y hormonal debería ser incluido en todos los protocolos utilizados en las consulta de nutrición deportiva, junto a otros, como los recordatorios de 24-72 horas, frecuencia y consumo de alimentos, historia dietética o la valoración antropométrica (Urdampilleta et al., 2014).

A mediados de los ochenta una serie de sucesos fatales en ciclistas, y el hecho de que la primera

eritropoyetina no se podía detectar en la orina, se acuñó a esta sustancia el apelativo de el asesino invisible. Fue a raíz de estas muertes que las autoridades deportivas empezaron a dictar medidas antidopaje, empleando una medida indirecta para evaluar el consumo de esta hormona, ya que en los deportistas que la consumen el hematócrito se encuentra considerablemente aumentado, así como el recuento total de eritrocitos.

Desde la Tour de Francia de 2008 se ha implementado una nueva técnica que permite detectar directamente esta sustancia. Se trata de técnicas muy complejas aún no desarrolladas en todos los laboratorios de rutina (cromatografías de gases, espectrometrías de masas, etc.) aplicadas tanto en sangre como en la orina, de esta manera se detecta la hormona. El dopaje con eritropoyetina es relativamente nuevo y sus efectos secundarios, y a largo plazo suelen ser muy graves, reportándose principalmente síndrome de hiperviscosidad, casos de trombosis y aumento del gasto cardiaco que pueden llegar a ser fatales (Reyes et al., 2011)

## CONCLUSIONES

La hemoglobina desempeña un papel importante en el mantenimiento y aumento de la capacidad física en atletas de alto rendimiento, ya que se desarrollan en un ambiente hipóxico. Al no cubrir el requerimiento de oxígeno, el rendimiento físico del atleta disminuye, y se produce el factor inducido a la hipoxia para la producción de eritropoyetina.

La eritropoyetina producida en los riñones (en menor cantidad en hígado) induce la proliferación de células

eritroides en médula ósea, que se refleja en un aumento de reticulocitos, eritrocitos maduros y hemoglobina

Los artículos consultados se centran en otras disciplinas: como ciclismo, atletismo, triatlón, etc; donde se menciona un aumento en la concentración de eritropoyetina debido a la actividad física anaerobia. Esto también se aplica en los nadadores ya que están sometidos en un estrés hipoxico.

En años recientes se ha utilizado eritropoyetina sintética como dopaje en deportistas que no tuvieron un entrenamiento adecuado y requieren mejorar su capacidad física.

## REFERENCIAS

1. Brandan, N. Aguirre, M. V. Giménez, C. E. (2008) "Hemoglobina" Cátedra de Bioquímica – Facultad de Medicina UNNE.
2. Thibodeau GA, Patton KT. Anatomía y Fisiología. 6ª ed. Madrid. Elsevier España, S.A; 2007.
3. Jelkmann W. ( 2010 ) " Regulation of erythropoietin production "
4. Ibrahim R. ( 2006 ) " Respiración y natación "
5. González, A. C. T., Mejía, E. C., Pinzón, W. F. B., Soto, E. M. M., & Caballero, D. M. R. (2015). Efectos de la exposición a la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro. Revista de la Facultad de Medicina, 63(4), 717-725.
6. Wagner Grau, P. (2011). El factor HIF-1 inducido por la hipoxia y la sensibilidad al oxígeno: Rol del hierro intracelular. Acta Médica Peruana, 28(3), 163-168. }

7. Bonne, T. C., Lundby, C., Lundby, A. K., Sander, M., Bejder, J., & Nordsborg, N. B. (2015). Altitude training causes haematological fluctuations with relevance for the Athlete Biological Passport. *Drug testing and analysis*, 7(8), 655-662.
8. Ramos-Campo, D. J., Martínez, F., Esteban, P., Rubio-Arias, J. A., & Jiménez, J. F. (2016). Entrenamiento en hipoxia intermitente y rendimiento ciclista en triatletas. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y del Deporte/International Journal of Medicine and Science of Physical Activity and Sport*, 16(61), 139-156.
9. Nelson, David L.; Cox, Michael M.; Lehninger, Albert L. "Principles of Biochemistry (4th ed)". W.H. Freeman, 2005.
10. Blanco Díaz, A. T., Pérez Oliva Díaz, J. F., López Pérez, M., Marrero García, M., Sánchez Díaz, J. M., & Santamaría Trujillo, C. (2003). Eritropoyetina recombinante humana en la insuficiencia renal crónica. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 32(4), 0-0.
11. Thibodeau GA, Patton KT. Anatomía y Fisiología. 6ª ed. Madrid. Elsevier España, S.A; 2007.
12. Compadre, J. L. F., Cruz, F., Orozco, G., & García, A. E. V. (2013). Hipoxia perinatal y su impacto en el neurodesarrollo. *Revista chilena de neuropsicología*, 8(1), 26-31.
13. Reyes, H. J. N., Cortés, P. Z., Cruz, A. G., Ugalde, M. C. N., Venegas, A. P., Jiménez, C. H., & Robles, R. R. (2011). Papel del adipocito en la expresión del factor inducible por hipoxia (HIF) asociado a la obesidad. *Neumología y Cirugía de Tórax*, 70(4), 261-266.
14. Grau, P. W. (2011). El factor HIF-1 inducido por la hipoxia y la sensibilidad al oxígeno. Rol del hierro intracelular. *Acta Médica Peruana*, 28(3), 163-168.
15. Trompetero González, A. C., Cristancho-Mejía, É., Benavides-Pinzón, W. F., Mancera-Soto, E. M., & Ramos-Caballero, D. M. (2015). Efectos de la exposición a la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro. *Revista de la Facultad de Medicina*, 63(4), 717-725.
16. Mayani, H., Flores-Figueroa, E., Pelayo, R., Montesinos, J. J., Flores-Guzmán, P., & Chávez-González, A. (2007) Hematopoyesis. Laboratorio de Hematopoyesis y Células Troncales, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
17. García, M. B., & Rubio, S. C. (2014). Interacción fisiológica de la hormona eritropoyetina, relacionada con el ejercicio físico en altitud moderada y alta. *Revista Investigación en Salud Universidad de Boyacá*, 1(1), 73-96.
18. Chávez Pérez-Terán, M., López Rosabal, F., Castro Gutiérrez, Y., Garrote Santana, H., Agramonte Llanes, O. M., Simón Pita, A. M., ... & Lam Díaz, R. M. (2015). Biometría hemática en el control médico del entrenamiento de deportistas cubanos de alto rendimiento. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 31(1), 41-52.
19. García, M. I. B., & Rubio, S. G. C. (2016). Eritropoyetina en ciclistas con entrenamiento en diferente altura sobre el nivel del mar. *Movimiento Científico*, 10(1), 8-18.

20. Urdampilleta, A., López-Grueso, R., Martínez-Sanz, J. M., & Mielgo-Ayuso, J. (2014). Parámetros bioquímicos básicos, hematológicos y hormonales para el control de la salud y el estado nutricional en los deportistas. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, 18(3), 155-171.
21. Reyes-Gómez, U., González-Ramos, C., Reyes-Hernández, U., Reyes-Hernández, D. P., Reyes-Hernández, K., Bailón-Hernández, A., ... & Garzón-Sánchez, E. (2011). Eritropoyetina recombinante humana y dopaje, riesgo en adolescentes deportistas. *Revista Mexicana de Pediatría*, 78(6), 242-246.

## ANÁLISIS DE LA DISMINUCIÓN DE GLUCOSA CUANTIFICADA EN TUBO SIN ANTICOAGULANTE DETERMINADA EN DIFERENTES TIEMPOS EN SUERO DE VOLUNTARIOS DEL SANATORIO SAN CARLOS, ESTADO DE MÉXICO

**AUTORES:** Arroyo-Franco DM., Molina-Aguilar R., Xotlanihua-Flores A.

**Adscripción:** Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo

**Fecha de recepción:** 8 mayo 2019

**Fecha de aceptación:** 18 junio 2019

### RESUMEN

El laboratorio clínico tiene como principal objetivo otorgar resultados confiables y oportunos para el diagnóstico y/o tratamiento del paciente. Una de las pruebas más solicitadas dentro del laboratorio clínico es la determinación del nivel de glucosa en sangre, prueba de oro en el diagnóstico de la Diabetes mellitus y que debido a su gran importancia requiere de precisión y exactitud a la hora de su cuantificación en el laboratorio. En la actualidad existen en el mercado diferentes tubos en los que se puede colocar la sangre y algunos inhiben la glucólisis in vitro esto es de gran importancia sobre todo si la cuantificación de glucosa no se realizara de forma casi inmediata. El presente trabajo presenta un comparativo en la disminución del nivel de glucosa de 20 voluntarios, a los que se les tomaron 4 muestras en tubo sin anticoagulante, dejando la muestra a temperatura ambiente y sin centrifugar obteniendo una concentración media de 93.4 mg/dL del grupo 0 y de 36.4 mg/dL del grupo 24. La significancia (P)

obtenida entre los grupos 0-2, 0-4 y 0-24 fue de 0.0001 en cada uno de los grupos comparados, se obtuvo un coeficiente de determinación (R<sup>2</sup>) de 0.7494, 0.8814 y 0.977 con un porcentaje de pérdida de 9.53%, 18.1% y 61.03% respectivamente. Estableciendo que el metabolismo celular in vitro causa una importante disminución de la glucosa dentro de las primeras 2 horas, si la muestra no es separada o cuantificada, influyendo en el diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades relacionadas con los niveles de glucosa como la diabetes mellitus.

**Palabras clave:** Glucosa, GOD-POD, Eritrocito, Diabetes, Disminución, Glucólisis, in vitro, tubo sin anticoagulante.

### ABSTRACT

The main objective of the clinical laboratory is to give reliable and timely results for the diagnosis and/or treatment of the patient. One of the most requested tests in the clinical laboratory is the determination of the blood glucose level, gold standard test in diagnosis of Diabetes mellitus and that due to its great importance requires precision and accuracy at the time of its quantification in the laboratory. Currently there are different tubes in the market where blood can be placed, and some inhibit the glycolysis in vitro this is of great importance especially if the quantification of glucose is not

carried out almost immediately. This paper presents a compared to the decrease in glucose level of 20 volunteers, who were taken 4 samples in tube without anticoagulant, leaving the sample at room temperature and without centrifugation obtaining an average concentration of 93.4 mg/ Group 0 and 36.4 mg/dL Group 24 dL. The significance (P) obtained between the groups 0-2, 0-4 and 0-24 was 0.0001 in each of the groups compared, we obtained a coefficient of determination (R<sup>2</sup>) of 0.7494, 0.8814 and 0.977 with a percentage of loss of 9.53%, 18.1% and 61.03% respectively. Establishing that in vitro cellular metabolism causes a significant decrease in glucose within the first 2 hours, if the sample is not separated or quantified, influencing the diagnosis and/or treatment of diseases related to the levels of glucose as diabetes mellitus.

**Key Words:** Glucose, GOD-POD, Erythrocyte, Diabetes, Decrease, Glycolysis, in vitro, Tube without anticoagulant.

### 1.1 Sangre

El cuerpo humano contiene en promedio 5 litros de sangre, de los cuales aproximadamente el 50% corresponde a agua; la sangre tiene funciones diferentes en el organismo una de ellas es el transporte de gases respiratorios; oxígeno y dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), nutrientes, metabolitos y hormonas, desde y hacia las células del organismo. Provee defensas contra infecciones, participa en el mantenimiento de la temperatura corporal y el equilibrio ácido-base e hidroelectrolítico, cuenta con

un mecanismo integrado (hemostasia) para impedir su pérdida (Michael y Sircar, 2011).

La sangre se encuentra constituida por células y plasma, que pueden ser separados mediante centrifugación de la sangre entera; la mayor parte de los elementos formes de la sangre corresponde a eritrocitos, en menor proporción, los leucocitos y plaquetas (Michael y Sircar, 2011). El plasma es la porción líquida de la sangre en la que están suspendidos los elementos celulares; el agua es el componente principal del plasma en un 92% de su peso total, las proteínas representan el principal componente disuelto, el resto se compone de moléculas orgánicas (aminoácidos, glucosa, lípidos y desechos nitrogenados), iones, oligoelementos, vitaminas (Unglaub Silverthorn, 2008).

### 1.2 Eritrocito

Los eritrocitos son células bicóncavas que carecen de núcleo, mitocondrias y ribosoma, la vida media de dicha célula es de 120 días. Aproximadamente un tercio de su volumen es hemoglobina, que realiza la función básica de transporte de gases (Jiménez, 2000). La membrana citoplásmica impide la degradación rápida y eliminación de la hemoglobina, previene el incremento de la viscosidad del plasma que se presentaría si fuera una proteína plasmática y evita que la sangre ejerza una presión osmótica alta a través de la pared capilar (Michael y Sircar, 2011).

#### 1.2.1 Metabolismo eritrocitario

Durante su vida, el eritrocito tiene la función de transportar a la hemoglobina, y mantenerla funcionalmente activa. El transporte parecería una actividad pasiva, pero los diversos mecanismos que

permiten que la hemoglobina encerrada en su interior efectúe su función, establecen ciertas exigencias de carácter fisicoquímico que deben ser cumplidas activamente por el eritrocito; una se encuentra relacionada con el mantenimiento de la forma y la otra evita la oxidación de la hemoglobina (Jiménez, 2000).

El eritrocito maduro tiene actividad metabólica baja y consume muy poco oxígeno. El 90% de sus requerimientos energéticos se cubren por medio de glucólisis anaerobia (Vía de Embden-Meyerhof) y el 10% por medio del metabolismo óxido-reductor (ciclo de pentosas fosfato y síntesis de glutatión), metabolismo nucleotídico y sistema diaforásico. La energía en el eritrocito se genera casi exclusivamente a través de la degradación de glucosa por la vía de Embden-Meyerhof (Jiménez, 2000).

Con fines didácticos podemos hablar de una vía metabólica principal: vía de Embden-Meyerhof, y dos auxiliares: metabolismo óxido-reductor y ciclo de Rappaport-Luebering, mediante estas vías se va a generar cuatro sustancias fundamentales para la función de la hemoglobina y para el mantenimiento de las características físicas del eritrocito: adenosín trifosfato (ATP), dinucleótido de nicotinamida reducido (NADH), glutatión reducido (GSH) y 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG).

El ATP aporta energía para el mantenimiento de la forma y flexibilidad del eritrocito, el mantenimiento de los lípidos de la membrana, la puesta en marcha y mantenimiento de las bombas metabólicas que controlan el flujo de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  transmembrana.

El NADH es necesario para reducir el hierro de la metahemoglobina.

GSH protege la hemoglobina de la desnaturalización oxidativa producida por los peróxidos.

El 2,3-DPG facilita la liberación de oxígeno desde la hemoglobina hacia los tejidos y puede estar implicado en reacciones con proteínas del citoesqueleto de la membrana, para el mantenimiento de la deformidad del eritrocito (Palomo Gonzalez, Pereira Garces, y Palma Behnke, 2009).

La hemoglobina es una molécula de 68 kD constituida por cuatro subunidades, cada una de las cuales está compuesta por una cadena de globina (subunidad proteica) y por un grupo hemo. Cada grupo hemo está compuesto por protoporfirina IX y hierro en estado reducido ( $\text{Fe}^{++}$ ), el  $\text{Fe}^{++}$  se incorpora al anillo de la porfirina por acción de la enzima hemosintetasa o ferroquelatasa.

La hemoglobina se encuentra sometida constantemente a agentes oxidantes, cuando el grupo hemo se oxida ( $\text{Fe}^{++} \rightarrow \text{Fe}^{+++}$ ) la hemoglobina se convierte en metahemoglobina y pierde su capacidad de unión con el oxígeno (Jiménez, 2000), por esto la importancia de los agentes reductores.

Los eritrocitos maduros no tienen núcleo, mitocondrias ni retículo endoplásmico; sin embargo, si poseen enzimas citoplasmáticas que son capaces de metabolizar la glucosa y formar pequeñas cantidades de ATP y NADH. La glucosa es prácticamente el único combustible utilizado por los eritrocitos. Penetra en ellos rápidamente por difusión facilitada, para convertirse en glucosa-6-fosfato

(G6P) (Palomo Gonzalez, Pereira Garces, y Palma Behnke, 2009).

El 80 - 90% se convierte en lactato mediante la vía glucolítica; A partir de una reacción colateral (ciclo de Rappaport-Luebering) se obtiene la molécula mediadora de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, el 2,3-DPG (Jiménez, 2000).

El 10% de la glucosa es sometida a oxidación por medio de un cortocircuito de la hexosa-monofosfato. Esta vía mantiene el glutatión en forma reducida para proteger a la hemoglobina y la membrana del eritrocito de la oxidación por radicales libres (peróxidos y superóxidos) y por oxidantes exógenos (fármacos y toxinas) (Palomo Gonzalez, Pereira Garces, y Palma Behnke, 2009).

Vía de Embden-Meyerhof.

La glucosa que difunde hacia el interior de los eritrocitos es oxidada a piruvato mediante un proceso de glicólisis sin consumo de oxígeno es un proceso que consta de 2 etapas:

1. Transformación de glucosa en gliceraldehido-3-fosfato (GA3P) y dihidroxiacetona-fosfato (DHAP) con consumo de 2 ATP.
2. Oxidación de ambos compuestos a piruvato y lactato resulta en la formación la formación de 2 ATP por cada molécula de GA3P (total 4 ATP/glucosa); el piruvato se transforma en lactato por la acción de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) eritrocitaria. La glucólisis anaerobia posee 3 enzimas que al catalizar reacciones irreversibles constituyen etapas limitantes: hexoquinasa (HK) que cataliza la transformación de glucosa en glucosa-6-fosfato (G6P), fosfofructoquinasa (PFK) que transforma

fructosa-6-fosfato (F6P) en fructosa-1,6-difosfato (F1,6DP) y piruvatoquinasa (PK) que transforma el fosfoenolpiruvato (PEP) en piruvato (Palomo Gonzalez, Pereira Garces, y Palma Behnke, 2009).

Debido a que la vía de Embden-Meyerhof es la única fuente de energía del eritrocito, el déficit de una de estas enzimas es suficiente para bloquear su funcionamiento y ser causa de anemia hemolítica produciendo un aumento en los niveles de LDH plasmático.

Una derivación importante de la glucólisis anaerobia es el ciclo de Rapaport-Luebering, que transforma 1,3 difosfoglicerato (1,3 DPG) en 2,3-DPG. El 2,3-DPG mediante fosforilación se transforma en 3-fosfoglicerato y con ello cierra el ciclo. Ambas reacciones son catalizadas por una misma enzima, con doble función: mutasa y fosfatasa. La importancia de este ciclo deriva en la función reguladora del 2,3-DPG sobre la función hemoglobínica, es probable que este metabolito constituya un reservorio energético frente a situaciones, como una disminución de pH intraeritrocitario que disminuye la actividad glucolítica (Palomo Gonzalez, Pereira Garces, y Palma Behnke, 2009).

Otra reacción importante de la glucólisis anaerobia es catalizada por la enzima gliceraldehido-3-P-DH, ya que mantiene el NADH en estado reducido, imprescindible para mantener al hierro de la hemoglobina en estado reducido, a través de la reacción catalizada por NADH diaforasa o citocromo B5-reductasa (Palomo Gonzalez, Pereira Garces, y Palma Behnke, 2009)

Metabolismo oxido-reductor.

Una vía alternativa a la glucólisis anaerobia es el ciclo de la hexosa monofosfato (vía de las pentosas), que en condiciones normales deriva entre 5 al 10% del catabolismo de la glucosa. Esta vía funciona sin el consumo de oxígeno, de forma que puede aumentar de 20 a 30 veces si se produce un brusco aumento de la oxidación intracelular.

El eritrocito suele hallarse sometido a agresiones oxidantes y el NADPH es por sí mismo insuficiente para amortiguarlas. La célula dispone de un compuesto, el Glutati6n, que en estado reducido (GSH) y mediante una reacci6n catalizada por la glutati6n peroxidasa, elimina el exceso de per6xido. El nivel de GSH generalmente elevado, se mantiene gracias a NADPH (de la v1a de las pentosas) y a la actividad de la glutati6n reductasa (Palomo Gonzalez, Pereira Garces, y Palma Behnke, 2009).

Metabolismo nucleot1dico.

Junto a las enzimas glucol1ticas, el eritrocito dispone de otras enzimas que tambi6n contribuyen al mantenimiento del ATP, y que act1an sobre la llamada mezcla de nucle6tidos aden1licos (ATP y en mucho menor proporci6n ADP y AMP). Entre ellos se destacan la adenilatoquinasa (AK), la ATPasa, la adenosindiaminasa (ADA) y la pirimidina-5-nucleotidasa. AK y ATPasa contribuyen a reciclar el ADP a partir de ATP generado en la gluc6lisis. La ADA transforma adenosina en inosina y contribuye a su eliminaci6n o reciclaje. AK y ADA utilizan el mismo sustrato (adenosina), lo que explica que tanto el d1ficit de AK como un exceso de ADA tengan una expresividad cl1nica similar, derivada del

insuficiente reciclaje de AMP y la disminuci6n de la concentraci6n de ATP. La pirimidina-5-nucleotidasa interviene en la degradaci6n del RNA en la maduraci6n del eritrocito (Jim6nez, 2000).

Sistema de diaforasas.

El mantenimiento de la funci6n respiratoria de la hemoglobina requiere que el Fe hem1nico se halle en estado reducido (Fe<sup>++</sup>). A ello contribuye la enzima diaforasa o metahemoglobina reductasa (citocromo B5 reductasa). El eritrocito posee dos sistemas diaforasicos: el principal, interviene la citocromo B5 reductasa, que utiliza el NADH y el secundario que permanece inactivo. El citocromo B5 reductasa cataliza la transferencia de electrones desde el NADH al citocromo B5, que los cede directamente al Fe hem1nico, manteniendo su estado reducido (Jim6nez, 2000).

1.3 Glucosa

Es un monosac1rido con formula molecular C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>; Es una hexosa, es decir contiene 6 1tomos de carbono, y es una aldosa por el grupo carbonilo que est1 en el extremo de la mol6cula (es un grupo aldeh1do). Es una forma de az1car que se encuentra libre en las frutas y en la miel. Su rendimiento energ1tico es de 3.75 kilocalor1as por cada gramo en condiciones est1ndar. Es un is6mero de la fructosa, con diferente posici6n relativa de los grupos hidroxilo -OH y carbonilo =O (Rueda, 2014).

Es considerado el monosac1rido m1s importante y abundante que se encuentra en la naturaleza, es un constituyente normal importante del plasma sangu1neo, de donde difunde a los tejidos y es utilizada como la principal fuente de energ1a

metabólica. Cuando ingerimos alimentos, el cuerpo cataboliza los alimentos en moléculas simples que pasan del intestino al torrente sanguíneo, en cual se encarga de llevarlas a todas las células del cuerpo. De esta forma, los distintos alimentos son catabolizados por el cuerpo en aminoácidos, proteínas, glucosa, etc. La glucosa es el componente inicial o el resultado del metabolismo de los carbohidratos y principal combustible del cerebro (aproximadamente 140 gr/día), sin embargo para poder utilizar la glucosa las células requieren de transportadores para poder permitir el ingreso de la glucosa a la célula (Czech MP, 1999). El transporte de la glucosa a través de la membrana celular se lleva a cabo por dos familias de proteínas de membrana: los transportadores de glucosa acoplados a sodio sodium-glucose transporters (SGLT), las proteínas facilitadoras del transporte de glucosa glucose transporters (GLUT). Los primeros se expresan principalmente en epitelio que se encargan de la absorción y de la reabsorción de nutrientes, esto es, el epitelio del intestino delgado y el epitelio tubular renal respectivamente. Los transportadores GLUT se expresan en todas las células del organismo y están encargados del ingreso de los monosacáridos a todas las células del organismo. Se han identificado trece de ellos enumerados desde GLUT 1 hasta GLUT 13 (Tabla 1) (Czech MP, 1999).

los tipos de transportadores de glucosa su función y el tipo de monosacárido que transporta. Tomado de Díaz Hernández, D. (2002).

ISOFORMAS	MONOSACARIDOS QUE TRANSPORTA	LOCALIZACION EN TEJIDOS	FUNCION
SGLT 1	Glucosa, Galactosa	Intestino delgado, nefrona proximal	Absorción y reabsorción de glucosa
SGLT 2	Glucosa, Galactosa	Nefrona proximal	Absorción y reabsorción de glucosa
SGLT 3	Glucosa, Galactosa	Sin determinar	Absorción y reabsorción de la glucosa
GLUT 1	Glucosa, Galactosa	Eritrocito, barreras hematoencefálicas, placentaria y de la retina Astrocito, nefrona	Ingreso basal de glucosa
GLUT 2	Glucosa, Galactosa, Fructuosa	Células B pancreáticas, hígado, intestino delgado, nefrona proximal.	Sensor de glucosa en páncreas, transporte de glucosa en la membrana basolateral de intestino y riñón
GLUT 3	Glucosa, Galactosa	Cerebro, placenta, hígado, riñón y corazón	Ingreso basal de glucosa
GLUT 4	Glucosa		Ingreso de glucosa estimulado por insulina
GLUT 5	Fructuosa. No muestra afinidad por la glucosa	Yeyuno, espermatozoides, riñón, células de la microglia	Transporte de fructuosa
GLUT 6	Glucosa	Cerebro, bazo y leucocitos	Ingreso de glucosa estimulado por insulina
GLUT 7		No existe	
GLUT 8	Glucosa	Testículos y placenta	Ingreso de glucosa
GLUT 9	Glucosa	Riñón e hígado	Ingreso de glucosa
GLUT 10	Glucosa	Hígado y páncreas	Ingreso de glucosa
GLUT 11	Glucosa	Músculo esquelético y corazón	Ingreso de glucosa
GLUT 12	Glucosa	Músculo esquelético, tejido adiposo, intestino delgado	Ingreso de glucosa
GLUT 13	Glucosa	Cerebro	Ingreso de glucosa y mioinositol

El eritrocito expresa en su membrana GLUT 1, en general los GLUT presentan una conformación proteica similar; son glicoproteínas de 45 a 55 kDa (Doegeh, 2000), con doce dominios transmembranales en estructura  $\alpha$  hélice. Los extremos N y C terminales, al igual que una gran asa central, se localizan en el citoplasma. Presentan un sitio de glicosilación en la región externa de la membrana. Cada una de las diferentes isoformas de los GLUT tiene ubicación y características cinéticas propias, adaptadas a las necesidades metabólicas de los distintos tejidos del organismo. En los segmentos 3, 5, 7 y 11 son hidrofílicos en una cara del cilindro  $\alpha$  hélice e hidrofóbicos en la otra por lo que forman un poro y, de esta manera, permiten el paso del monosacárido a favor de un gradiente de concentración (Guerre-Millo, 1995).

Tabla 1. Características de los transportadores de monosacáridos. La tabla muestra la localización de

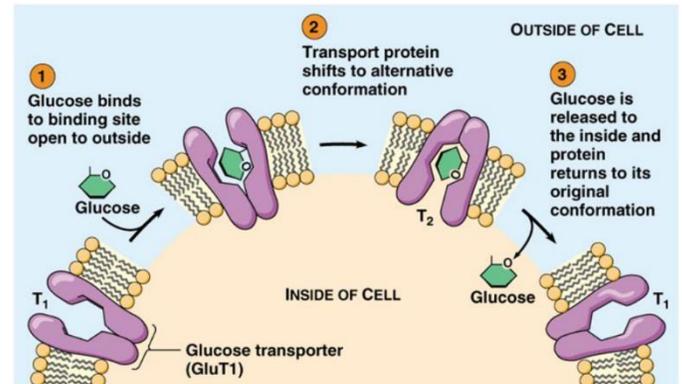
Para que se efectuó el ingreso de la glucosa, se deben formar previamente uniones débiles (tipo puentes de hidrogeno) entre los grupos hidroxilo del GLUT y los grupos hidroxilo de la glucosa (Lienhard GE, 1992).

La glucosa ingresa a la célula en cuatro etapas:

- 1) Se une al transportador en la cara externa de la membrana
- 2) El transportador cambia de conformación, la glucosa y su sitio de unión quedan localizados en la cara interna de la membrana
- 3) El transportador libera la glucosa al citoplasma
- 4) El transportador libre cambia nuevamente de conformación, expone el sitio de unión a la glucosa en la cara externa y retorna a su estado inicial (Carruthers, 1990).

A este mecanismo se le conoce como difusión facilitada que se define como “el paso de sustancias a favor del gradiente de concentración utilizando una proteína transportadora sin gasto de energía” (Figura 1) (Murray R., 2009).

La glucosa en sangre fue determinada por primera vez en 1859 por Claude Bernard (Figueroa y Reynals , 2002). El consumo de alimentos y bebidas que no contengan glucosa o azúcares, da lugar de manera directa o indirecta a una reducción del azúcar en sangre, lo que se denomina hipoglucemias. Lo que provoca un estado de alarma en el organismo (sobre todo en el cerebro) ya que por falta de combustible muchas funciones no se podrían llevar a cabo y comenzarían a morir neuronas de la misma forma como si nos faltara el oxígeno (Flores Hernandez , Carrillo Soto, y Gonzalez del Castillo Silva, 2008).



**Figura 1. Difusión facilitada.** Modelo de la difusión facilitada de la glucosa mediada por el transportador GLUT 1. Se observa la unión de la molécula de glucosa con el GLUT1 mediante el grupo hidroxilo, al unirse al transportador este cambia de forma para permitir el paso de la molécula de glucosa al interior de la célula; al liberar la molécula de glucosa regresa a su forma original permitiendo la unión de otra molécula de glucosa. © 2012 Pearson Education, Inc

El análisis de la glucosa se realiza para estudiar la posible presencia de una diabetes mellitus teniendo diferentes gradientes (García Suárez y Suárez Pérez, 1996).

Los parámetros de glucosa según la Federación Mexicana de Diabetes A.C. deben ser entre 70 y 100 mg/dL en un estado de ayuno, se mantiene en este rango constante a través de mecanismos sistémicos altamente regulados. Cuando no operan adecuadamente, la glucosa sanguínea puede disminuir o aumentar dando lugar a estados de hipoglucemia o hiperglicemia respectivamente. La hiperglicemia está definida clínicamente como los valores de glucosa sanguínea anormalmente elevados como resultado de condiciones patológicas o fisiológicas (Lenhinger, 1997).

### 1.3.1 Regulación de la glucosa en sangre.

El almacenamiento y la liberación de nutrientes en el organismo son regulados de manera importante por las hormonas producidas en los islotes de Langerhans los

cuales están conformados por tres tipos de células: alfa, beta y delta. Las células alfa corresponden al 25% del páncreas endocrino y producen la hormona “glucagón”.

Las células beta corresponden al 60% y secretan la hormona “insulina”. Las células delta corresponden a un 10% del total y producen la hormona “somatostatina”. El 5% restante corresponde a un grupo de células llamado “PP” responsables de la secreción de la hormona “polipéptido pancreático” (Dorantes Cuéllar & Martínez Sibaja, 2016).

Después de la comida la concentración de glucosa en sangre aumenta, lo cual estimula a las células beta de los islotes pancreáticos a secretar la hormona insulina en dos fases. La primera fase de la liberación de insulina se desencadena en respuesta al aumento de los niveles de glucosa en la sangre. La segunda fase produce una liberación sostenida y lenta de las recién formadas vesículas que se activan independientemente de la cantidad de azúcar en la sangre (Dorantes Cuéllar & Martínez Sibaja, 2016).

En la primera fase la liberación de la insulina ocurre de manera inmediata (Figura 2), la glucosa entra en las células beta a través del transportador de glucosa GLUT2, la glucosa pasa a la glucólisis y el ciclo respiratorio, donde se producen, por oxidación, varias moléculas de ATP de alta energía, los canales de potasio ( $K^+$ ) dependientes de los niveles de ATP y, por tanto, de los niveles de glucosa en sangre, se cierran y la membrana celular se despolariza, con la despolarización de la membrana, los canales de calcio ( $Ca^{2+}$ ) dependientes de voltaje se abren y el calcio entra a la célula, un aumento en el nivel de calcio intracelular produce la activación de fosfolipasa C, que desdobla los fosfolípidos de membrana fosfatidil inositol 4,5-bisfosfato en inositol 1,4,5-trifosfato

(IP3) y diacilglicerol. El IP3 se une a los receptores proteicos sobre la membrana del retículo endoplásmico (RE). Esto permite la liberación de  $Ca^{2+}$  del RE a través de los canales IP3 aumentando más la concentración intracelular de calcio, estas cantidades significativamente mayores de calcio dentro de las células provoca la activación de la sinaptotagmina, que ayuda a la liberación de la insulina previamente sintetizada y almacenada en las vesículas secretoras (Dorantes Cuéllar y Martínez Sibaja, 2016).

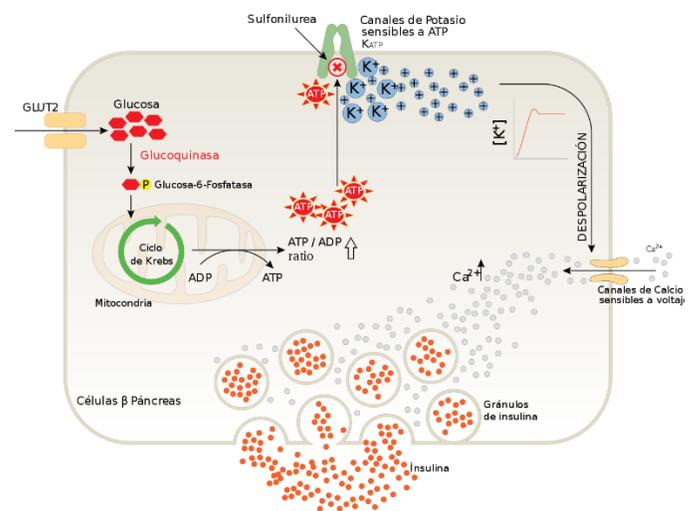


Figura 2. Mecanismo de liberación de insulina dependiente de glucosa en las células beta del páncreas. Se observa la liberación de insulina de las células beta por estímulo del aumento de la concentración de glucosa en sangre. Tomada de © The McGraw-Hill Companies, Inc

Al ser liberada la insulina esta actúa sobre sus células blanco, uniéndose a su receptor de membrana, una multisubunidad de tipo glicoproteína que contiene actividad de tirosina cinasa estimulada por la insulina, y produce una cascada de eventos intracelulares que produce una translocación de glucotransportadores, de tipo GLUT4, a la superficie

celular captando glucosa extracelular, a este proceso se le conoce como captación de glucosa estimulada por insulina. Dependiendo de las células de unión la acción de la insulina será diferente (Czech MP, 1999).

En el hígado incrementa la actividad y estimula la síntesis de la glucocinasa, favoreciendo la utilización de la glucosa, aumenta la vía de las pentosas que aporta NADPH al estimula a la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, aumenta la glucólisis por estimulación de la glucocinasa, fosfofructocinasa I y de la piruvatocinasa, favorece la síntesis de glucógeno, estimulando la actividad de la glucógeno sintetasa (GS) (Dorantes Cuéllar y Martínez Sibaja, 2016).

En el tejido muscular la insulina estimula la entrada de glucosa por la translocación de los GLUT4 hacia la membrana, aumenta la glucólisis por estimulación de la fosfofructocinasa I y de la piruvatocinasa, favorece la síntesis de glucógeno, estimulando la actividad de GS (Dorantes Cuéllar y Martínez Sibaja, 2016). El principal objetivo de la insulina es la disminución del nivel de glucosa en sangre por medio de la glucólisis o por el almacenamiento de la glucosa en forma de glucógeno.

En estado de ayuno los niveles de insulina decrecen, se produce un aumento de hormonas contrarregulatorias, se activa la lipoprotein lipasa hormono-sensible, estimulando la obtención de energía a partir de sustratos no glúcidos, especialmente se aumenta la hidrólisis de triglicéridos de los adipocitos y se genera un aumento de los ácidos grasos libres en circulación que son

captados vía hepática para obtener energía (Czech MP, 1999).

El glucagón es una hormona sintetizada y secretada por las células alfa de los Islotes de Langerhans del páncreas cuando los niveles de glucosa en sangre disminuyen. La mayoría de las acciones del glucagón se oponen a las de la insulina ya que interviene en el metabolismo con el fin principal de aumentar el nivel de glucosa en sangre. Interviene en el catabolismo de los carbohidratos induciendo principalmente el catabolismo del glucógeno hepático y aumentando la gluconeogénesis.

La secreción de glucagón también se encuentra regulada por sustratos, hormonas, sistema nervioso autónomo y señales intercelulares. La concentración de glucosa y niveles de insulina son los estímulos más importantes, su secreción aumenta por la hipoglucemia y disminuye cuando los niveles de glucosa en sangre son elevados (Dorantes Cuéllar y Martínez Sibaja, 2016).

La función más importante del glucagón es contrarrestar la acción concertada de varias hormonas que causan hipoglicemia y mantener la homeostasis de la glucosa a través de mayor síntesis y movilización de glucosa. Para ello actúa a varios niveles, a nivel de carbohidratos: estimula la glucogenólisis en el hígado que provoca un aumento en la secreción de glucosa y mayor índice glucémico, estimula la gluconeogénesis en el hígado proporcionando una mayor disponibilidad de sustratos para que puedan ser convertidos en glucosa, disminuye la glucólisis, disminuye la

glucogenogénesis (Dorantes Cuéllar y Martínez Sibaja, 2016).

La acción biológica del glucagón se realiza a través de su interacción con receptores específicos. Se trata de receptores adrenérgicos de la membrana plasmática. El mecanismo de acción del glucagón comienza cuando se une a su receptor en las células diana (principalmente hígado, adipocitos, corazón). Estos receptores están acoplados a proteínas G de manera que al producirse la interacción de la hormona con el receptor se activa la proteína G y esta a su vez estimula la adenilatoclasa. La adenilatoclasa es una enzima localizada en la membrana que pasa el ATP a AMPc. Es por eso que la estimulación de la adenilatoclasa aumenta la concentración de AMPc intracelular. Este aumento del AMPc intracelular determina la activación de la proteinquinasa A (PKA). La PKA se compone por unidades reguladoras y catalíticas que al estar unidas hacen inactiva la enzima.

El AMPc activa la PKA ya que se une a las subunidades reguladoras y así deja libres las subunidades catalíticas que ahora son activas. La PKA activa tiene como función la fosforilación de residuos de serina y treonina en diversas proteínas, desencadenando vías metabólicas cuyo propósito sea el de aumentar los niveles de glucemia en sangre (Dorantes Cuéllar y Martínez Sibaja, 2016).

A partir de lo expuesto, se puede decir, que el hígado constituye un “sistema amortiguador de la glucemia” debido a que al aumentar los niveles de glucosa en sangre, esta se almacena inmediatamente por acción de la insulina, por lo que la glucemia disminuye.

Posteriormente cuando los niveles de glucosa y de insulina se encuentran ya disminuidos, se produce un aumento en la liberación de glucosa hacia la sangre desde el hígado por la acción glucogenolítica del glucagón por lo que la glucemia retorna a sus valores normales.

### 1.3.2 Diabetes mellitus.

La diabetes mellitus se ha convertido en un importante problema de salud pública en México y un control estricto retrasa las complicaciones en estos pacientes.

La diabetes, es un grupo de enfermedades metabólicas, caracterizadas por hiperglucemia debida a anomalías en la secreción y/o acción de la insulina. Debido a que la enfermedad puede ser asintomática por muchos años, independientemente de la edad, los criterios de diagnóstico son los mismos; la Asociación de Diabetes de Estados Unidos (ADA) publicó en 1997 nuevos criterios para hacer el diagnóstico de la diabetes. En 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) revisó sus criterios de diagnósticos para la diabetes de 1985, llegando a conclusiones similares a los de la ADA. Los criterios de diagnóstico se basan en los valores de glucemia.

Los valores de glucemia plasmática mayor o igual a 126 mg/dL obtenidos tras ocho horas de ayuno o mayor o igual 200 mg/dL en cualquier momento del día si existen síntomas cardinales (poliuria, polidipsia y pérdida de peso no explicada), han de ser confirmados en dos ocasiones antes de establecer el diagnóstico (Berkow., 2000).

Considerando lo anterior la tendencia de implantar Sistemas de Gestión de Calidad en los laboratorios clínicos implica la gestión del proceso en su totalidad, incluyendo las fases preanalíticas, analítica y postanalítica.

En la actualidad, con la mejora tecnológica, la fase preanalítica ha mostrado ser la mayor fuente de errores en el laboratorio, por lo que los procesos de mejora continua se centran fundamentalmente en la utilización de acciones preventivas y correctivas en la fase preanalítica. Una de las variables importantes que se incluyen en esta fase es el tiempo que transcurre entre la petición de las determinaciones analíticas, la toma de muestra y la determinación de estas, entre otras (Sacks D, 2011).

La determinación de glucosa en una de las pruebas de laboratorio más solicitadas porque es uno de los criterios para el diagnóstico de diabetes, sea en ayunas o postprandial y se define como la cantidad de glucosa que contiene la sangre. El nivel de glucosa también se denomina glucosa en suero o glucemia. La cantidad de glucosa que contiene la sangre se mide en milimoles por litro (mmol/L) o en miligramos por decilitro (mg/dL) (Marroquin Leiva, Rivera Rivera, y Sanchez Nerio, 2016).

Existen diferentes métodos para la cuantificación de glucosa, uno es de glucosa hexoquinasa (HK, enzimático) y otro el de glucosa – oxidasa (GOD–POD, colorimétrico), este último es más económico y por lo tanto el más utilizado dentro de los laboratorios de México; en el Laboratorio del Sanatorio San Carlos, dedicado especialmente a la atención de pacientes gineco-obstétricos, ubicado en

Avenida de las Torres Número 24 Colonia Lomas de San Agustín, Naucalpan, Estado de México, se utiliza el método de glucosa – oxidasa, método por el cual se realizaron las mediciones de glucosa a los voluntarios involucrados.

### 1.3.3 Principio del método GOD-POD.

La glucosa oxidasa (GOD) cataliza la oxidación de glucosa a ácido glucónico. El peróxido de hidrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 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 analizada. La intensidad de color formada es directamente proporcional a la cantidad de glucosa encontrada en el suero.

### 1.3.4 Recomendaciones para el diagnóstico y manejo de Diabetes mellitus.

Las “Guías y recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la Diabetes mellitus” publicada por la Academia Nacional de Bioquímica Clínica en el 2011 menciona lo siguiente:

- a) La glucosa debe ser medida en plasma o suero por la mañana después de 8 horas de ayuno,
- b) Las células y el plasma o suero se deben de separar dentro de los 40 minutos y
- c) Utilizar un tubo con inhibidor de glucólisis si no se puede separar en el tiempo indicado (Sacks D, 2011).

Los criterios establecidos por la Academia Nacional de Bioquímica Clínica tratan de reducir el efecto de la glucólisis que existe en el tubo de recolección, en el que el tiempo desde que se recolecta la muestra

hasta la centrifugación es un punto crítico, dado que existe consumo de glucosa en sangre in vitro, debido a que las vías de glucólisis antes mencionadas continúan con su proceso hasta la ausencia de glucosa en el suero o plasma, por el cual los valores de glucosa pueden disminuir en promedio entre 5 al 7% por hora; además, la glucólisis puede variar por la presencia de otros factores como la leucocitosis, trombocitosis y hematocrito elevado. Por esto, las muestras deben ser centrifugadas inmediatamente después de la formación del coágulo y la glucosa medida antes de las dos horas (Sacks D, 2011), (Jassen y Delandghe, 2010).

La organización mundial de la salud (OMS) recomienda determinar glucosa en sangre capilar y suero; mientras que la Asociación Americana de Diabetes (DAA) recomienda solo glucosa en suero. Se recomienda suero porque no se ve influenciado por el hematocrito, es fácil de separar, además la concentración en suero es 11% más alto que en sangre total si el hematocrito es normal porque hay mayor cantidad de agua en el suero (Jassen y Delandghe, 2010).

La NOM-015-SSA2-2010 "Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes mellitus" en su apartado 9 "Detección" subapartado 9.4.1 Si la glucemia capilar es  $< 100$  mg/dL y no hay factores de riesgo se realizará esta misma prueba en 3 años. Si en la detección la glucemia capilar es  $< 100$  mg/dL y el paciente presenta obesidad, sedentarismo, tabaquismo, debe ser capacitado para tener alimentación correcta, realizar su plan de actividad física y suspender el tabaquismo y repetir la

detección en un año. Si la glucemia es  $> 100$  mg/dL en ayuno o casual  $> 140$  mg/dL se procederá a la confirmación diagnóstica con medición de glucosa plasmática en ayuno (Secretaría de Salud, 2019). En su apartado 10 "Diagnóstico" establece que cuando la glucosa en ayuno es igual o mayor a 100 mg/dL y menor o igual de 125 mg/dL o en su caso si el nivel de glucosa post carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua es igual o mayor a 140 mg/dl y menor o igual a 199 mg/dl es indicativo de prediabetes. Se establece el diagnóstico de diabetes si se cumple cualquiera de los siguientes criterios: glucemia plasmática casual  $\geq 200$  mg/dL; glucemia plasmática en ayuno  $\geq 126$  mg/dL; o bien glucemia  $\geq 200$  mg/dL a las dos horas de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua (Secretaría de Salud, 2019).

En el año 2009 un comité conformado por representantes de la ADA, la European Association for the study of Diabetes (EASD) y la International Diabetes Federation (IDF), aprobó la hemoglobina A1C (HbA1c) como criterio de diagnóstico de Diabetes, la ADA ha definido tres puntos de corte para la HbA1c:  $\leq 5.6\%$ , nivel no diabético; entre 5.7% y 6.4%, nivel prediabético; y  $\geq 6.5\%$ , compatible con el diagnóstico de Diabetes (Campuzano Maya y Latorre Sierra, 2010).

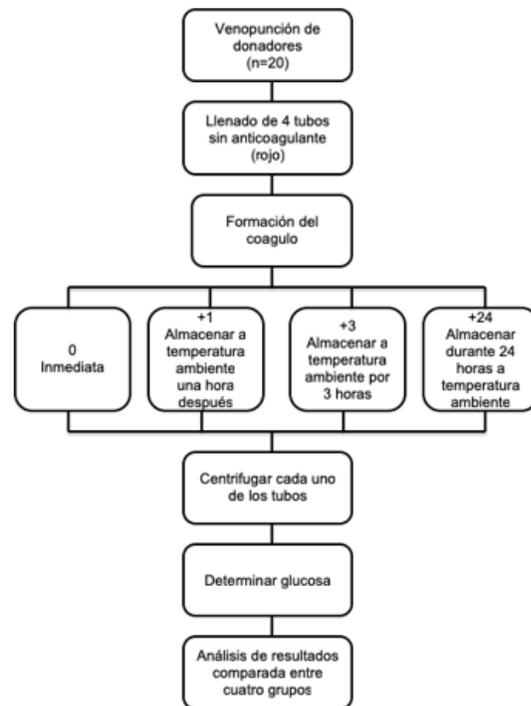
El padecimiento que más registro muertes en México, según el INEGI, durante 2015: en total, 98 mil 521 personas murieron por este mal, lo que provocó que el gobierno federal emitiera por primera vez una declaratoria de emergencia epidemiológica para una enfermedad no infecciosa. En el 2016, en la

Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino (ENSANUT), arrojó que el 10.3% de las mujeres y el 8.4% de los hombres adultos entrevistados contestaron haber recibido el diagnóstico de diabetes por parte de un médico. Se observó un aumento de la prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo con respecto a la ENSANUT 2012 y 2006 (Encuesta Nacional de la Salud y Nutrición de Medio Camino, 2019).

Frente a esta problemática, es importante determinar con la mayor exactitud el nivel de glucosa en sangre, tomando en cuenta que los criterios de diagnóstico de diabetes tienen puntos de corte muy específicos, la importancia de una determinación confiable y oportuna se vuelve imprescindible. Debido a que en el mercado existen diferentes marcas y tubos disponibles para la toma de muestras sanguíneas, se debe de conocer las ventajas y desventajas que presentan a la hora de determinar el nivel de glucosa en sangre para que este no se vea afectado por un mal manejo.

El presente trabajo es realizado debido a que el laboratorio clínico se debe de eliminar diversos factores preanalíticos y buscar el tubo correcto para la recolección de la muestra o establecer un procedimiento que incluya el tiempo adecuado de espera para la centrifugación y separación del suero, después de la formación del coágulo, para que las determinaciones a realizar no se vean afectadas y así asegurar un resultado adecuado de glucosa y brindar datos útiles para el diagnóstico, especialmente de prediabetes y diabetes, o de enfermedades relacionadas con los niveles de glucosa

## 2. DISEÑO EXPERIMENTAL



## 3. MATERIALES Y METODOS

Se tomó muestra sanguínea por el sistema al vacío. Se invitó a participar a 25 voluntarios de sexo indistinto, de 20 a 45 años, de los cuales quedaron excluidos 5 por presentar sueros lipémicos. Cada voluntario donó 4 tubos de muestra sanguínea, tomados al mismo tiempo, formando 4 grupos de muestras de la siguiente forma:

- Grupo 0 Determinación de glucosa con suero centrifugado después de la formación del coagulo.
- Grupo 2 Determinación de glucosa con suero centrifugado después de 2 horas de la formación del coagulo.
- Grupo 4 Determinación de glucosa con suero centrifugado después de 4 horas de la formación del coagulo.

- Grupo 24 Determinación de glucosa con suero centrifugado después de 24 horas de la formación del coagulo.

La centrifuga empleada es de la marca UL, con rotor flotante. Las muestras fueron centrifugadas a 1300 RCF (g) durante 10 minutos (BD Diagnósticos Sistemas Preanalíticos, 2012). Después

de la centrifugación se procedió a la determinación de glucosa sérica. Para En el equipo automatizado de la marca DiaSys Respons® 910 (Holzheim, Germany). Realizadas por el principio de fotometría de absorbencia con reactivo de Glucose GOD FS de la marca DiaSys® presentación liquida 200 Tests.

Para iniciar con la determinación de glucosas de los pacientes en el equipo DiaSys Respons® 910, se verificó que el equipo se encontrará dentro de las condiciones de trabajo ideales reportadas por el fabricante.

Se realizó la calibración del analito de glucosa en el equipo DiaSys Respons® 910 conforme al manual de usuario con el TruCal U (calibrador), obteniendo una curva de calibración de 2 puntos aprobada, se corren controles TruLab N (Normal) y TruLab P (Patológico) para la validación de la curva de calibración, ambos quedando dentro de la primera desviación estándar (DS).

#### 4. RESULTADOS

La determinación de glucosa a diferentes tiempos de centrifugación después de la formación del coagulo, nos permite observar la pérdida del nivel de glucosa por el metabolismo eritrocitario in vitro principalmente.

Se invito a participar a 25 voluntarios reclutados en el periodo comprendido de noviembre del 2018 a enero del 2019 se les extrajo 4 tubos sin anticoagulante ni gel separador de sangre periférica por venopunción usando el sistema Vacutainer®. Se descartaron muestras de 5 pacientes por presentar lipemia.

Las muestras se etiquetaron con las iniciales del paciente dejaron reposar en posición vertical en una gradilla hasta la formación del coagulo las muestras de cada paciente se separaron en cuatro grupos 0, 2, 4 y 24 de acuerdo con el tiempo al que se determinaría la glucosa después de la formación del coagulo a temperatura ambiente entre 25 - 30 °C.

Una vez formado el coagulo se centrifugaron las muestras del grupo cero para obtener el suero y se cuantificó la glucosa sérica mediante un equipo semiautomatizado Respons 910 cuyo fundamento es la determinación de glucosa (GOD-POD) pasadas 2, 4 y 24 hrs se centrifugaron y cuantificaron la glucosa sérica de cada paciente los resultados de cada paciente se detallan en el anexo 1

Los resultados de las determinaciones de glucosa de cada voluntario se detallan en el anexo 1. Al tener los resultados de los 20 voluntarios se analizaron las medidas de tendencia central de cada grupo mostradas en la Tabla 3.

Tabla 3. Medidas de tendencia central.

	Grupo 0	Grupo 2	Grupo 4	Grupo 24
Mínimo	73.4	69.8	60.4	23.7
Máximo	160.0	145.7	135.4	105.8
Media	93.4	84.5	76.5	36.4

Desviación estándar 5.609 5.057 4.84 5.682

Se realizó la prueba de normalidad (test de Shapiro Wilk) donde se encontró que los datos tenían una distribución normal, por lo que se compararon los resultados entre cada uno de los grupos con la ayuda de la prueba de ANOVA (para muestras pareadas) y se obtuvieron las diferencias estadísticas entre cada grupo (ver Tabla 4).

Tabla 4. Resultados del test de Shapiro Wilk.

Relación de grupos	0 - 2	0 - 4	0 - 24
P	0.0001	0.0001	0.0001
R2	0.7494	0.8814	0.977
% de correlación	25.06	11.86	2.3
% de pérdida	9.53	18.1	61.03

En el siguiente (Gráfico 1) se muestran los resultados del glucosa obtenidos en cada uno de los grupos; el grupo 0 presenta un promedio de 101.5 mg/dL (73.4mín – 160.0máx); el grupo 2 presenta un promedio de 93.9 mg/dL (69.8mín – 145.7máx); el grupo 4 presenta un promedio de 86.0 mg/dL (60.4mín – 135.9máx) y el grupo 24 presenta un promedio de 49.8 mg/dL (23.7mín – 105.8máx)

En el gráfico dos se compararon los porcentajes de pérdida obtenidos entre el grupo de 0 y el grupo de 2 que fue de

9.53 %, el grupo de 4 que fue de 18.1 %, el grupo de 24 que fue de 61.03 %.

## 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Este trabajo no coincide con el “Análisis comparativo de la reducción de la glucosa en el tubo sin anticoagulante y en el tubo que contiene fluoruro de sodio y oxalato de potasio utilizados en el Hospital Nacional Rosales de marzo a abril del año 2016” de la universidad de El Salvador (Marroquin Leiva, Rivera Rivera, y Sanchez Nerio, 2016), en la sección reportada de varianza de glucosa en el tubo sin anticoagulante, debido a que realice el trabajo únicamente con el tubo sin anticoagulante y ellos prueban diferentes tubos ampliando la posibilidad de conocer el tubo adecuado para la determinación de glucosa sin tener una pérdida por el metabolismo eritrocitario principalmente. Se observó disminución más evidente de acuerdo con lo reportado en el trabajo realizado en el Hospital Nacional Rosales, ellos obtuvieron un porcentaje de pérdida, a las 48 horas, muy similar al que se observó en el presente

estudio a las 24 horas posteriores a la formación del coágulo, lo que cabe destacar en este punto es que en el estudio reportado por la Universidad de El Salvador centrifugaron la muestra y esta misma fue la que sometieron a la cuantificación de glucosa en los tiempos determinados. En el presente estudio, se tomó un tubo para cada determinación y se centrifugo cada uno en el tiempo indicado después de la formación del coágulo, esto ocasiona que exista un mayor tiempo de contacto de los componentes celulares con los componentes químicos del suero, ocasionando un mayor consumo de los mismos por las células existentes, por eso la disminución obtenida entre las mediciones de glucosa individual fue de un 9.53 % por 2 horas aproximadamente, durante las primeras 4 horas la disminución tuvo un 18.1 %, obteniendo porcentajes mayores a los reportados por otro artículo que indica que porcentaje de pérdida es un 5 – 7 % por hora (Jassen y Delandghe , 2010) (Sacks D, 2011), disminuyendo la actividad conforme transcurre el tiempo. Esta disminución es atribuida a la retracción del coágulo la cual ocasiona que la superficie de contacto celular con los componentes químicos sea menor y la actividad metabólica disminuya considerablemente, explicando porque no es exponencial la disminución de glucosa a las 24 horas.

## 6. CONCLUSIONES

El presente trabajo demuestra que al dejar un tubo a temperatura ambiente afecta la cuantificación de glucosa

Es importante centrifugar la muestra y separar el suero dentro los 10 minutos posteriores a la formación del coágulo, debido a que los niveles de glucosa disminuyen considerablemente dentro de las 2 primeras horas.

La importancia clínica de separar el suero para su cuantificación analítica es significativa, sobre todo en los puntos de corte para el diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades relacionadas con los niveles de glucosa.

Las consecuencias de un mal manejo en la fase preanalítica se ven reflejados en la fase post analítica con resultados no confiables para un diagnóstico adecuado.

## REFERENCIAS

1. BD Diagnósticos Sistemas Preanalíticos. (2012). Catálogo de Productos para la recolección de muestra venosa, arterial y de orina. 9.
2. Berkow., B. M. (2000). Metabolic and endocrine disorders. The Merck manual of geriatrics.
3. Campuzano Maya, G., & Latorre Sierra, G. (2010). La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. Medicina & Laboratorio., 211-214.
4. Carruthers, A. (1990). Facilitated diffusion of glucose. *Physiol Rev*.
5. Czech MP, C. S. (1999). Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *J BIOL CHEM*.
6. Diaz Hernández, D. P. (2002). ¿Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular? IATREIA.

7. Doegeh, B. A. (2000). Activity and genomic organization of human glucose transporter. *Biochem J*.
8. Dorantes Cuéllar, A. Y., & Martínez Sibaja, C. (2016). *Endocrinología Clínica. México: Manual Moderno*.
9. Encuesta Nacional de la Salud y Nutrición de Medio Camino. (06 de 05 de 2019). ENSANUT 2016, Federación Mexicana de Diabetes. Obtenido de <http://fmdiabetes.org/ensanut-2016/>
10. Figueroa , D., & Reynals , E. (2002). *Metabolismo y Nutrición Diabetes Mellitus. España: Harcourt S.A.*
11. Flores Hernandez , C., Carrillo Soto, J. G., & Gonzalez del Castillo Silva, M. (2008). Determinacion de niveles de glucosa antes del tratamiento dental, comparando dos metodos no invasivos y un invasivo en pacientes de clinicas de posgrado de la UDLSB. *Revista de Investigacion de la Universidad De La Salle Bajío*, 1, 65-79.
12. Garcia Suarez, R., & Suarez Pérez, R. (1996). Diagnostico educativo sobre diabeticos de la tercera edad. *Rev Cubana Endocrinol*, 15-25.
13. Guerre-Millo, M. (1995). Les transporteurs d'hexoses. *Medicine/sciences*.
14. Jassen , K., & Delandghe , J. (2010). Importance of the pre-analytical phase in blood glucose analysis. *Acta Clin Belg*.
15. Jiménez, J. M. (2000). *Hematología, Patología Médica. Madrid, España: LUZÁN 5*.
16. Lenhinger. (1997). *Bioquímica. Barcelona, España: Omega S.A.*
17. Lienhard GE, S. J. (1992). How cells absorb glucose. *Sci Am*.
18. Marroquin Leiva, M. V., Rivera Rivera, Z. C., & Sanchez Nerio, K. B. (2016). Análisis comparativo de la reducción de la glucosa en el tubo sin anticoagulante y en el tubo que contiene fluoruro de sodio y oxalato de potasio utilizados en el Hospital Nacional Rosales de marzo a abril del año 2016. El Salvador : Universidad de El Salvador.
19. Michael , J., & Sircar, S. (2011). *Fisiología humana. Nueva York, USA: El Manual Moderno S.A de C.V.*
20. Murray R., K. (2009). *The Harper's Illustrated Biochemistry. McGraw-Hill*.
21. Palomo Gonzalez, i., Pereira Garces, J., & Palma Behnke, J. (2009). *Hematología. Fisiología y Diagnóstico. Chile: Universidad de Talca*.
22. Rueda, M. e. (2014). *Hematología, Eritrocitos. Universidad Autónoma de Chiapas, Facultad de ciencias químicas*.
23. Sacks D, A. M. (2011). Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*.
24. Secretaría de Salud . (06 de 05 de 2019). Normas oficiales. Obtenido de <http://www.dof.gob.mx/normasOficiales/4215/salud/salud.htm>

## INFLUENCIA DEL ESTATUS SOCIAL EN LA PERCEPCIÓN DE ACOSO ESCOLAR DE ESTUDIANTES DE PRIMARIA

**AUTORES:** Mtro. Juan Carlos Mazón Sánchez, Xiomara Montserrat Guzmán Castañeda, Kevin Elliot Patiño Alvarez, Syanya Ximena Ugalde Tapia

**Adscripción:** Licenciatura en Psicología, Plantel Cien Metros.

**Fecha de recepción:** 02 mayo 2019

**Fecha de aceptación:** 18 mayo 2019

### RESUMEN

El acoso escolar o bullying es un tipo de violencia escolar, en el que los alumnos violentan a sus propios compañeros. Existen diversos tipos de violencia asociadas al bullying: violencia física, verbal, relacional, daño a la propiedad, sexual y cibernética. El presente trabajo tiene el objetivo de evaluar la relación entre el estatus social de los niños dentro de su salón de clases y el nivel de violencia percibida asociada al acoso escolar. La muestra estuvo compuesta por 86 estudiantes de primaria. Los participantes contestaron un cuestionario para evaluar: a) su percepción de ocurrencia de conductas violentas y b) el apoyo social de pares. Además, los participantes contestaron un cuestionario sociométrico para evaluar su estatus social: nivel de aceptación (popularidad), nivel de rechazo, nominaciones como “agresor” y como “víctima”. Los resultados mostraron que los niños más populares perciben menos violencia y más apoyo social que los niños rechazados. Por su parte, los

alumnos identificados como “agresores” y como “víctimas” perciben mayor violencia y menos apoyo social de sus pares. Los resultados muestran la necesidad de estudiar el apoyo social como un proceso social.

**Palabras clave:** Acoso escolar, Violencia escolar, Tipos de violencia, Estatus social, Apoyo social.

### ABSTRACT

The Bullying is a type of school violence in which students assault their own peers. There are several types of violence associated with bullying: physical, verbal, relational, property damage, sexual and cyberbullying. The aim of present study was assess the relationship between the social status of children in their classroom and the level of perceived violence associated with bullying. The sample consisted of 86 elementary students. Participants answered a questionnaire to assess: a) their perception of occurrence of violent behaviors and b) social support of peers. In addition, the participants answered a sociometric questionnaire to assess their social status: level of acceptance (popularity), level of rejection, nominations as "aggressor" and "victim". The results showed that the most popular children perceived less violence and more social support than rejected children. On the other hand, students identified as "aggressors" and "victims" perceive greater violence and less social support from their

peers. The results show the need to study social support as a social process.

**Key Words:** Bullying, School Violence, Types of Violence, Social status, Social support.

## INTRODUCCIÓN

El acoso escolar o bullying es un fenómeno presente en muchas escuelas de México y el mundo, desde mediados de la década pasada, es considerado un problema de salud pública (Sanders, 2004), debido a las consecuencias que reportan los niños involucrados (CITA cards). Olweus (1992, citado en Sanders, 2004) señala que “un estudiante es maltratado o victimizado cuando es expuesto repetidamente en el tiempo a acciones negativas de parte de uno o más estudiantes” (p.9). Siguiendo esta postura, podemos señalar que el maltrato escolar entre pares se refiere a un evento en el cual uno o más niños ejercen un comportamiento lesivo, intencional y recurrente, contra uno o más niños de su misma edad, y se caracteriza por un abuso sistemático del poder (Limber, 2006; Loredó-Abdalá et al., 2008).

El presente estudio tiene como objetivo indagar sobre algunas variables sociales que se presentan al interior del grupo, que podrían facilitar o disminuir el acoso escolar dentro de las aulas. El acoso escolar puede ser considerado como un fenómeno grupal, ya que se alimenta de las conductas que hacen los niños como conjunto. Tradicionalmente se considera que hay un niño que violenta y otro que es objeto de esta violencia. Sin embargo, cuando ésta ocurre casi siempre hay niños alrededor observando, que actúan

como testigos pasivos o activos de la agresión (Olweus, 2006).

Estudios observacionales han señalado que en más del 85% de los episodios agresivos, existen otros alumnos testigos (Atlas y Pepler, 1998). Por otra parte, la duración de los periodos de agresión se correlaciona con el número de pares presentes, entre más pares hay, los episodios duran más tiempo (O’Connell, Pepler y Craig, 1999, citado en Duffy y Nesdale, 2009). En las situaciones de acoso escolar, es posible que ante la existencia de otros niños, se presente un fenómeno de contagio social, que lleva a la ocurrencia de la agresión (Kochenderfer-Ladd, Ladd & Kochel, 2009).

Duffy y Nesdale, (2009) usan la teoría de la identidad social para explicar el fenómeno del acoso escolar. Estos autores sostienen que el bullying sirve para cohesionar al grupo de pares, y fortalecer las relaciones del endogrupo, en relación al exogrupo. Esta situación está mediada por las normas grupales, que pueden ser pro o anti acoso. Aparentemente, sus datos refuerzan esta idea.

Otra cosa importante sobre los testigos, es saber lo que hacen ante la presencia de maltrato. Atlas y Pepler (1998) observaron que en los episodios donde había testigos, únicamente en el 10% los pares intervinieron para frenar la agresión, en 32% los pares colaboraron con el agresor, en 52% eran observadores activos y en 27% de los casos, los

testigos estaban haciendo otra actividad, es decir, ignoraron el acto de agresión.

Finalmente, otro grupo importante de variables, son aquellas que tienen que ver con el estatus social. En muchos casos, el niño que agrede tiene un estatus social alto y es más popular entre sus pares; esto les facilita poder maltratar a otros sin recibir consecuencias significativas (Kochenderfer-Ladd, Ladd & Kochel, 2009). Esta situación suele incrementarse con la edad, siendo la adolescencia la época en la que la relación entre estatus y agresión es más alta (Caravita, Di Blasio, y Salmivalli, 2009). En un estudio hecho con población finlandesa, se observó que la motivación de los agresores para maltratar a otros, era perpetuar su estatus social dentro del grupo (Sijtsema, Veenstra, Lindenberg y Salmivalli, 2009).

Respecto al estatus social, un modelo señala que los individuos con estatus bajo pueden estar predispuestos a la violencia, sin embargo, otra aproximación dice que la gente con un estatus más alto, es más proclive a mostrar agresión cuando ve amenazado su estatus quo, así que lo defenderá (Aslund, Starrin, Leppert y Nilsson, 2009).

Por otra parte, la relación entre estatus y maltrato podría ser compleja. Algunos niños agresores con alto estatus podrían defender sus estatus quo a través de la violencia, pero otros niños, que sean rechazados y tengan un estatus bajo, también pueden incursionar en la violencia, como venganza hacia sus pares

(Aslund, Starrin, Leppert y Nilsson, 2009). En el estudio que llevaron a cabo estos autores, con una población superior a los 5000 niños, pudieron observar que tanto los niños con bajo y alto estatus, eran proclives a las acciones de maltrato hacia sus compañeros.

El estatus social también podría estar relacionado con la conducta de defensa de los niños maltratados. En un estudio llevado a cabo con 461 adolescentes italianos se observó que los estudiantes que tendían a defender a las víctimas, mostraban tener un mayor estatus social, poseer mayores niveles de popularidad, además de sentir más altos niveles de empatía con los niños agredidos (Caravita, Di Blasio, y Salmivalli, 2009).

Como se puede ver, todos estos estudios arrojan luz sobre las variables sociales implicadas en el acoso escolar o bullying, al identificar una serie de variables presentes en dicho fenómeno. A pesar de ello, estas variables han sido poco estudiadas en población mexicana, por lo que el objetivo del presente estudio fue evaluar la influencia del estatus social en la percepción de acoso escolar en una muestra de estudiantes de una primaria de la Ciudad de México.

## **DESARROLLO**

Las conductas violentas que se llevan a cabo dentro del acoso escolar son diversas, algunas se pueden identificar de forma muy clara (p.e. los golpes) y otras suelen ser más sutiles (p.e. generar comentarios difamatorios en redes

sociales). Algunos autores (p.e. Barboza et al., 2009; Varjas et al., 2009) han propuesto algunas clasificaciones de los tipos de agresiones, las cuales se describen a continuación.

**Violencia física:** en esta dimensión se engloban conductas como golpes, patadas, empujones, mordidas etc. En general tienen que ver con agresiones en las que el agresor utiliza alguna parte del cuerpo para causar daño a otros; suelen ser las más identificables, muchas veces los profesores saben responder de mejor forma ante estas acciones que hacia otros tipos de violencia (Nishina, 2004).

**Agresión verbal:** este tipo de agresión se compone de conductas como insultos, poner apodos, groserías, etc. Muchos estudios han señalado que este tipo de agresión es mucho más frecuente que la agresión física (p.e. Nishina, 2004). Sin embargo, otros estudios sostienen que la física ocupa el primer lugar (p.e. Aslund et al., 2009).

**Agresión social o relacional:** en muchos trabajos, este tipo de agresión se conceptualiza como “indirecta” (Sanders, 2004), ésta involucra conductas como generar rumores o historias (Rønning et al., 2009) y las acciones de exclusión (Atlas y Pepler, 1998). En este tipo de violencia, el niño que agrede tiene la capacidad de manipular intencionalmente el estatus social del niño agredido, además de la habilidad de congeniarse con los otros compañeros y compañeras para causar daño a la víctima. Por lo tanto, el agresor logra modificar la percepción de los otros, sobre la niña o el niño agredido (Atlas y Pepler, 1998). Una distinción importante de la agresión relacional con los otros tipos de agresión, es que intervienen terceros, y no sólo el agresor y la víctima (Sanders, 2004). Así mismo, este autor señala que el recibir este tipo de

violencia puede ser más perjudicial que los otros tipos más comunes.

**Daño a la propiedad:** Glover et al. (2000) tipifican el daño físico a las pertenencias de los niños, como otro tipo más de violencia. Abarca conductas como robo, maltrato, destrucción o desaparición de las propiedades de la víctima. En el estudio de Atlas y Pepler (1998), sólo una agresión (2%) fue de este tipo.

**Agresión sexual:** Barbozza et al. (2009) señalan que las agresiones sexuales son un tipo más de violencia relacionada al bullying. Este tipo de conducta tiene que ver con meterse con el cuerpo del niño o niña agredido. Pueden ser manoseos o tocamientos no permitidos.

**Agresión cibernética (cyberbullying):** en los últimos años se ha observado un incremento en el uso de medios electrónicos y audiovisuales para causarle daño a otros estudiantes (César de la Cruz, Sebastián y Furlán, 2010). El cyberbullying se caracteriza por conductas de maltrato o amenaza por medio de correos electrónicos, mensajes instantáneos o a partir de escribir cosas en foros de Internet (Varjas, Henrich y Meyers, 2009).

## Método

### Participantes

La muestra estuvo compuesta por 86 niños en un rango de edad de 9 a 12 años (media=10.45 años); del total 60% eran niñas y 40% niños; 48% estaban cursando el quinto año y 52% estaban en sexto. Todos participaron de forma voluntaria. Se solicitó la autorización por escrito de los padres de familia para la participación de los niños. Los datos fueron recabados debido a que la escuela solicitó al autor principal una intervención para prevenir el acoso

escolar dentro del aula. Los datos que se presentan en este documento fueron recabados antes de que comenzara dicha intervención. Se trataba de una escuela pública de educación primaria ubicada en la Delegación Gustavo A. Madero en la Ciudad de México.

#### Instrumentos

Se aplicó una versión abreviada del Cuestionario de Conductas Escolares Agresivas (Mazón y Estrada, 2013), el cual cuenta con una alta consistencia interna ( $\alpha = .85$ ) y una efectiva validez de constructo (existieron cargas factoriales de entre  $.48$  y  $.85$ ). Para el presente trabajo se aplicaron únicamente catorce reactivos de la escala de "testigo", la cual permitiría evaluar la percepción de ocurrencia de una serie de conductas agresivas dentro del aula. Las conductas evaluadas correspondían a violencia física, verbal, daño a la propiedad, violencia relacional y ciberbullying.

En segundo lugar se aplicó el factor de apoyo social entre pares del Cuestionario de Valoración Escolar (Mazón, 2012). Este factor pretende medir la convivencia y apoyo percibido por los otros niños, cuenta con una alfa de Cronbach de  $.79$ . En la construcción de la escala total se observó una solución factorial de 4 factores que explicaban el 53% de la varianza.

Finalmente, se aplicó un cuestionario sociométrico (Arruga, 1992), para evaluar el estatus social dentro del grupo. En este tipo de cuestionarios se le pide a todo el grupo que nominen a sus compañeros bajo ciertos criterios. En el presente estudio se les pidieron que escribieran: a) los nombres de los niños con los que se llevaban mejor; b) los nombres de los niños con los que no se llevaban bien; c) los nombres de los niños que más molestaban a otros; y d) los nombres de los niños que eran más molestados. Con esto, se pretendía tener un indicador

de popularidad, rechazo, nominación como agresor y nominación como víctima, respectivamente.

#### Procedimiento

Los cuestionarios fueron aplicados de forma colectiva en los salones de clases. La aplicación fue llevada a cabo con ayuda de estudiantes de psicología, quienes les explicaban las instrucciones a los participantes y se mostraban completamente atentos para resolver cualquier duda que surgiera. Como se mencionó antes, los datos fueron recabados antes de llevar a cabo un proceso de intervención para prevenir el acoso escolar dentro de las aulas.

#### Resultados

Para llevar a cabo los resultados. Se identificaron cuatro grupos a partir del cuestionario sociométrico. Para empezar, se identificó al grupo de niños con un nivel alto de aceptación social, (Populares), el criterio para hacerlo, fue que al menos el 25% de sus compañeros de salón los hubieran elegido como compañeros con los que se llevaban bien. El segundo grupo, (Rechazados), fue elegido a partir de la segunda pregunta del cuestionario, y se consideró a aquellos que al menos 25% de sus compañeros dijeran que no se llevaban bien con ellos. El tercer grupo, (Agresores), se compuso de aquellos niños que habían sido nominados por al menos 25% de sus compañeros como agresores. Finalmente, el cuarto grupo (Víctimas) se compuso de niños que habían sido nominados (por al menos 25% del resto) como víctimas de acoso. Posteriormente, se compararon los niveles de violencia escolar y de apoyo social de pares para estos cuatro grupos, y en cada caso se compararon las puntuaciones con todos aquellos que no estaban en el grupo. Estos datos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Percepción de violencia y de apoyos social en los cuatro grupos del estudio

	Populares	No populares	Rechazados	No rechazados	Agresores	No Agresores	Víctimas	No víctimas
Percepción de violencia								
Física	1.92	2.04	2.15	1.93	2.21	1.91	1.74	1.99
Verbal	2.48	2.88	2.90	2.57	2.86	2.57	3.10	2.56
Daño a la propiedad	1.87	2.03	2.00	1.91	1.93	1.92	2.15	1.89
Relacional	1.78	1.72	1.82	1.75	1.67	1.78	1.83	1.75
Ciberbullying	1.32	1.30	1.23	1.33	1.31	1.31	1.20	1.33
Apoyo social de pares	4.11	3.81	3.34*	4.13*	3.77	4.05	3.38*	4.08*

\*Indican diferencias significativas < .05

Los datos recabados en el presente estudio señalan que los alumnos identificados como “populares” suelen percibir menos violencia asociada al acoso escolar, con respecto a la violencia física, la verbal y el daño a la propiedad. En contraste, los alumnos que reportan mayor rechazo de parte de sus compañeros, perciben mayores niveles de violencia en cuatro de los cinco tipos de violencia que se evaluaron en el estudio. De esta forma, podemos observar que el tener un estatus más positivo dentro del grupo determinaría que los niños perciban mayor o menor violencia, mientras que se tiene un mejor estatus, se percibe menor violencia, pero si se tiene un estatus más bajo, el nivel de violencia se percibe más alto. Estos datos son coherentes con otros estudios (Caravita et al., 2009; Kochenderfer-Ladd et al., 2009; Sijtsema et al., 2009).

De la misma forma, los alumno más populares perciben mayor apoyo social de sus compañeros, mientras que los más “rechazados” perciben un menor nivel de apoyo social.

Por otro lado, los niños identificados como agresores percibían un mayor nivel de violencia física, verbal y relacional. Por su parte, los niños identificados como “víctimas” percibían un mayor nivel de violencia verbal, daño a la propiedad y violencia relacional. Ambos,

“agresores” y “víctimas” percibían un menor apoyo social de parte de sus pares.

## CONCLUSIONES

Hasta el momento, se puede observar que los golpes es la forma de violencia más común entre los estudiantes. No importando el sexo ni el nivel escolar. Tal vez las agresiones verbales representen un porcentaje más alto. Pero su frecuencia se divide en varias conductas distintas. El daño a la propiedad es una conducta que aparece en la mayoría de las preguntas. Algunas conductas asociadas a la violencia social y sexual o de género. Aparecen con mayor frecuencia cuando se ven involucradas las niñas, ya sea del lado de quien ejerce o quien recibe violencia.

## REFERENCIAS

1. Aslund, C., Starrin, B., Leppert, J. & Nilsson, K. W. (2009). Social status and shaming experiences related to adolescent overt aggression at school. *Aggressive Behavior*, 35, 1–13.
2. Atlas, R. S. & Pepler, D. J. (1998). Observations of bullying in the classroom. *The Journal of educational research*, 92, 86-99.
3. Barboza, G. E., Schiamberg, L. B., Oehmke, J., Korzeniewski, S. J., Post, L. A. & Heraux, C. G. (2009). Individual Characteristics and the Multiple Contexts of Adolescent Bullying: An Ecological Perspective. *Journal of Youth and Adolescence*, 38, 101-121.
4. César de la Cruz, C., Sebastián, V. A. y Furlán, A. (2010, octubre). Ciberbullying y uso de las TIC's: Una mirada general sobre el fenómeno. Ponencia presentada en el XVIII Congreso de Psicología, Ciudad de México, México

5. Glover, D., Gough, G., Johnson, M. & Cartwright, N. (2000). Bullying in 25 secondary schools: incidence, impact and intervention. *Educational Research*, 42, 141-156.
6. Limber, S. P. (2006). Peer victimization: the nature and prevalence of bullying among children and youth. En N. E. Dowd, D. G. Singer & R. F. Wilson (Ed.). *Handbook of Children, Culture and Violence* (pp. 313-332). Thousand Oaks, California: Sage Publications, Inc.
7. Loredó-Abdalá, A., Perea-Martínez, A. y López-Navarrete, G. E. (2008). "Bullying": acoso escolar. La violencia entre iguales. *Problemática real en adolescentes. Acta Pediátrica de México*, 29, 210-214.
8. Mazón, J. C. & Estrada, C. (2013). Impacto del ambiente socio-físico en el maltrato escolar entre pares. *Revista Latinoamericana de Medicina Conductual*, 3(2), 60-65.
9. Nishina, A. (2004). A theoretical review of bullying: can it be eliminated. En C. E. Sanders & G. D. Phye, (Ed.). *Bullying implications for the classroom* (pp. 35-62). San Diego, California: Elsevier Academic Press.
10. Rønning, J. A., Sourander, A., Kumpulainen, K., Tamminen, T., Niemela, S., Moilanen, I., Helenius, H., Piha, J. & Almqvist, F. (2009). Cross-informant agreement about bullying and victimization among eight-year-olds: whose information best predicts psychiatric caseness 10–15 years later? *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 44, 15-22.
11. Sanders, C. E. (2004). What is Bullying? En C. E. Sanders & G. D. Phye, (Ed.). *Bullying implications for the classroom* (pp. 1-16). San Diego, California: Elsevier Academic Press.
12. Varjas, K., Henrich, C. & Meyers, J. (2009). Urban middle school students' perceptions of bullying, cyberbullying, and school safety. *Journal of School Violence*, 8, 159-176.

---

# SÍNDROME DE BURNOUT EN DOCENTES DEL CICLO BÁSICO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD JUSTO SIERRA

---

**AUTORAS:** *Jaramillo Islas Brillit Nayeli, Carreón Hernández Mitzi Gisela, De la Torre Madrid Irma*

**Adscripción:** *Escuela de Medicina*

**Fecha de recepción:** *25 abril 2019*

**Fecha de aceptación:** *01 junio 2019*

---

## RESUMEN

Según la clasificación Internacional de las Enfermedades CIE-10, el síndrome de Burnout es considerado como un trastorno relacionado con el desgaste profesional el cual se caracteriza por: cansancio emocional, despersonalización y la falta de realización personal y profesional. Estudios recientes realizados en la población mexicana muestran que existe una alta incidencia de este padecimiento en profesionales de la salud, docentes y estudiantes. El objetivo de este trabajo fue conocer la prevalencia de síndrome de Burnout en docentes de la escuela de Medicina. Se realizó un estudio descriptivo transversal que incluyó a todos los docentes del ciclo básico de la escuela de Medicina de la Universidad Justo Sierra durante el periodo intersemestral 2018-2, 2019-1. Utilizándose el Maslash Burnout Inventory. De acuerdo a los resultados obtenidos ninguno docente presenta síndrome de Burnout, sin embargo el 51.72% de la población presenta un riesgo alto a padecerlo. Con respecto a las tres áreas de evalúa el inventario los datos obtenidos son los siguientes: 13.79 % de la

población presenta un riesgo moderado alto de cansancio emocional, 31.04% presenta riesgo moderado alto para despersonalización y 24.14% presenta un bajo grado de realización personal. En conclusión, este trabajo evidencia el alto riesgo que presentan los docentes para el desarrollo de este trastorno.

**Palabras clave:** Burnout, docentes de medicina, Universidad privada

## ABSTRACT

According to the International Classification of Diseases ICD-10, Burnout syndrome is considered as a disorder related to professional burnout. This pathology is characterized by: emotional exhaustion, depersonalization, and reduced personal accomplishment. Recent studies performed in Mexican population showed a high prevalence in health professionals, teachers and students. The aim of this work was to determinate the prevalence of burnout syndrome through the Maslash Burnout Inventory in teachers of medical school. A cross-sectional descriptive study was carried out included all basic cycle teacher's of the Justo Sierra University School of Medicine during the 2018-2 semester. The results indicated 51.72% of the population presents a high risk for the development to burnout syndrome. In conclusion, the study demonstrated the high risk

that teachers have for the development of this disorder.

**Key Words:** Burnout, medicine teacher's, private University

## **INTRODUCCIÓN**

El mundo del trabajo con sus avances industriales, la globalización, el desarrollo tecnológico y las comunicaciones virtuales, nos imponen retos y condiciones que con frecuencia exceden los límites de nuestras habilidades y capacidades. Su resultado es el estrés, que puede conducirnos a disfunciones físicas, mentales y sociales; incluso dañar nuestra salud, mermar nuestra productividad y afectar nuestros círculos familiares. (OPS, 2016).

Las causas más comunes de estrés en el trabajo son los riesgos psicosociales relacionados con la organización del trabajo, el diseño del trabajo y las condiciones de empleo, así como las condiciones externas que pueden tener influencia sobre la salud, el desempeño y la satisfacción laboral. Aunque el impacto de sus efectos varía de un individuo a otro, se sabe que tiene consecuencias sobre la salud (OPS, 2016).

En los últimos años, las instituciones educativas se han visto afectadas por numerosos casos de estrés laboral en los docentes, lo que genera insatisfacción, falta de compromiso, fatiga física, baja autoestima, comportamiento nulo y deseos de abandonar el trabajo; estos problemas hacen al docente distanciarse más y más de sus alumnos (Rodríguez et al, 2017) cuando se suman estos factores se corre el riesgo a desarrollar síndrome de Burnout.

México ocupa el primer lugar a nivel mundial en prevalencia de estrés laboral (OMS, 2016), esta situación ocasiona pérdidas de 5000 a 40 000 millones de dólares al año, por tal razón, desde el punto de vista de salud ocupacional se han promovido y aprobado la NOM – 035 – STPS – 2018 que versa sobre los factores de riesgo psicosocial en el trabajo.

## **DESARROLLO**

### **Marco teórico**

El síndrome de Burnout también llamado síndrome de agotamiento profesional, fue descrito por primera vez por el psicoanalista Herbert J. Freudenberger en 1973 (Thomaé et al, 2006). El término significa “estar o sentirse quemado por el trabajo, agotado, sobrecargado, exhausto”. Freudenberger describe el Burnout como un conjunto de síntomas médico – biológico y psicológico social, inespecíficos que se desarrollan en la actividad laboral como resultado de una demanda excesiva de energía (Zaldúa y Lodiue, 2000). Es caracterizado por ser una respuesta inadecuada al estrés emocional crónico, por lo tanto representa también una forma de adaptarse a situaciones difíciles (West, 2016). Se sabe que este síndrome afecta predominantemente a profesionales de la salud, y personas que están sujetas al desgaste emocional, físico e intelectual como es el caso de los docentes y estudiantes (Costa, 2012).

A partir de estos trabajos, surgieron otras investigaciones como las realizadas por Maslach quien llevo este concepto de un modelo médico-clínico a uno psicosocial (Juárez-García, 2014), de

hecho creo el instrumento para medirlo (el Maslach Burnout Inventory, MBI). Actualmente se considera que la definición operativa de Maslach y Jackson es muy probablemente la más completa “*Burnout es un síndrome de agotamiento emocional, despersonalización y reducida realización personal que puede ocurrir entre individuos cuyo objeto de trabajo son otras personas*” (Maslach, C. & Jackson, S. E, 1981)

De esta manera este síndrome se describe como un proceso que inicia con una carga emocional y su correspondiente tensión que conduce al agotamiento del sujeto, quien comienza a exhibir conductas de distanciamiento y actitudes cínicas con las personas, lo cual crea dudas con respecto a la competencia y realización personal (Hernández-Vargas, 2008).

El Maslach Burnout Inventory, MBI cuenta con tres versiones dentro de las cuales está el MBI Human Services Survey (HSS) dirigido a profesionales de servicios humanos, este está constituido por 22 ítems que se distribuyen en tres escalas a evaluar denominadas: agotamiento personal, despersonalización, y realización personal en el trabajo, (Maslach, et al, 1996).

### Marco metodológico

Se realizó un estudio descriptivo, transversal que incluyó 29 profesores (100%) del ciclo básico de la Licenciatura en Medicina, durante el periodo intersemestral 2018 -2, 2019-1, a los cuales se les solicitó de manera verbal su participación en la

investigación. Para realizar la investigación se utilizó el Maslach Burnout Inventory, el cual consta de 22 ítems en forma de afirmaciones que se valoran en una escala tipo likert a la cual el encuestado asigna una puntuación de 0 a 6 que va “nunca” a “siempre” dependiendo la frecuencia con la que se experimenta cada situación descrita en el test. El test evalúa tres áreas: cansancio emocional (9 ítems), despersonalización (5 ítems), realización personal (8 ítems) posteriormente se realiza la sumatoria y se compara con los valores de referencia para establecer el nivel de alto riesgo al presentar dos criterios positivos y síndrome de Burnout cuando tiene tres criterios positivos, y en el caso de bajo riesgo existir uno o ningún criterio positivo.

### Resultados

La población encuestada fue de 29 profesores de los cuales 15 fueron mujeres y 14 hombres. La edad osciló entre 68 y 29 con un promedio de  $46.21 \pm 2.08$  de error estándar.

Al analizar la población de manera general según los datos reportados en el inventario, se determinó una prevalencia de bajo riesgo de cansancio emocional del 86.21% (25 personas), el 13.79% restante presentan un riesgo moderado a alto de cansancio emocional, considerándose una prevalencia de cansancio emocional con riesgo moderado de 10.34% (3 personas) y 3.45% (1 persona) para riesgo alto. La prevalencia para el bajo riesgo de despersonalización es de 68.97% (20 personas), 27.59% (8 personas) para un riesgo moderado y

3.45% (1 persona) para un riesgo alto. Mientras que la prevalencia para la realización personal baja es de 24.14% (7 personas encuestadas), mientras 68.97% de la población estudiada manifiestan un grado de realización personal moderado y solo 6.90% presentan un grado realización personal alto (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de la muestra según el inventario de Maslash

Al realizar el análisis de las variables según el género, en el caso de las mujeres presentaron una puntuación para el criterio de riesgo de cansancio emocional que osciló entre 1 y 28 puntos, con un promedio de  $12.26 \pm 2.35$  error estándar; mientras que en el caso de los hombres la puntuación fluctuó entre 0 y 14 puntos, con un promedio de 6.5, con un error estándar de 1.17. Existiendo una diferencia significativa por género con una  $p=0.0176$ , mediante la prueba de  $\chi^2:5.639$ , grados de libertad:1. El puntaje de riesgo de despersonalización en las mujeres estuvo entre 0 y 10 puntos, con un promedio de  $3.06 \pm 0.96$  error estándar; Mientras la puntuación en el caso de los hombres fluctuó entre 0 y 6 puntos, con un promedio de 2.85 con un error estándar de 0.65. sin diferencias significativas  $p=0.78$ . El grado de realización personal en las mujeres osciló entre 27 y 40 puntos, con un promedio de  $35.2 \pm 0.87$  de error estándar; en el caso de los hombres la puntuación fluctuó entre 25 y 41 puntos, con un promedio de  $34.35 \pm 1.35$ , sin encontrarse diferencias significativas  $p=0.58$ . En la tabla 2 se presenta la

distribución de estas variables según las categorías (Tabla 2).

Según el análisis de los criterios analizados se clasificó la población de docentes en riesgo alto para desarrollar síndrome de burnout (dos criterios positivos) a 15 personas que equivale al 51.72% de la población analizada, de las cuales 7 son mujeres y constituyen el 46.66% y a 8 hombres que corresponde al 57.14% de ellos. Se determinó que tienen riesgo bajo para desarrollar síndrome de burnout 14 personas encuestadas (48.27%), siendo 8 mujeres (53.33%) y 6 hombres (42.85%) sin encontrar diferencias significativas por género  $p=0.58$ . (Tabla 3)

## Discusión

En 2017 la Organización Mundial de la Salud declara que solo un 30% de empleados tienen acceso al servicio de salud ocupacional.

Actualmente en México como en otras partes del mundo, es de interés y particularmente relevante las consecuencias del estrés y otros factores que pueden comprometer el proceso de la actividad laboral, como es el síndrome de burnout que daña la calidad de vida profesional, personal y de labor académica teniendo consecuencias económicas y sociales (Madrigal, 2006; Hamson, 2005 y Storti et al., 2004). Atendiendo a esta problemática, nuestro país se promulgó en el diario oficial de la federación la

NOM-035-STPS-2018, la cual aborda los factores de riesgo psicosocial en el trabajo e implementa una serie de acciones para identificarlos, tratarlos y prevenirlos, misma que entrará en vigor el 23 de octubre de 2019.

Nuestro estudio demostró que 51.72% de la población de docentes de la licenciatura de medicina en una institución privada durante los ciclos básicos presenta un riesgo alto para desarrollar síndrome de burnout, esta prevalencia es similar a 53.33% de riesgo que presentan los médicos-docentes que ejercen su actividad en ciclos clínicos (Chavarría-Islas, 2017).

De manera similar a otros estudios, en esta investigación las mujeres refieren mayor cansancio emocional ( $p = 0.01$ ) y los hombres despersonalización (Juárez – García, 2014)

### **Efectos del síndrome de burnout en la calidad de vida**

En México, desde hace más 20 años se ha estudiado el síndrome de burnout en docentes y en médicos, y se ha determinado que la presencia de factores estresantes y/u otros factores repercuten en el desarrollo o en el incremento progresivo de la severidad del síndrome de burnout. (Araquistain y Damis, 2001; Gil-Monte y Peiro, 2000; Hernández-Vargas, 2008) La etapa inicial corresponde a un primer grado para el desarrollo del síndrome, en donde se presentan síntomas y signos de agotamiento ocasionales, como lo son presencia de cansancio,

desgaste y fatiga, estos son de corta duración y desaparecen a través de distracciones o hobbies (Hernández-Vargas, 2008; Patlán-Pérez 2013)

### **Efectos del síndrome de burnout en el entorno laboral**

Estos, se presentan cuando la persona sigue experimentando de manera habitual factores estresantes, los síntomas se tornan más constantes y siente una mayor dificultad para sobreponerse a ellos. En este segundo grado, la persona prioriza la parte de la efectividad y de manera simultánea se presenta la despersonalización, se desarrollan sentimientos negativos, actitudes y sentimientos de cinismo con sus compañeros y hacia las personas destinatarias del trabajo como lo son: pacientes y alumnos. Pudiendo progresar a un tercer grado en el cual la persona manifiesta insatisfacción, se autoevalúa negativamente y presenta respuestas negativas hacia sí mismo y al trabajo, se aísla teniendo pocas o nulas relaciones interpersonales, además de síntomas físicos y psicológicos que pudieran favorecer el establecimiento de la depresión. (Hernández-Vargas, 2008; Patlán-Pérez, 2013)

### **Efectos del síndrome de burnout en docentes sobre los estudiantes**

Debido a que el síndrome de burnout se establece de manera progresiva y a largo plazo manifestándose predominantemente con conductas de despersonalización y elevado cansancio emocional,

esto afectará negativamente en sus actividades académicas y en la interacción con los alumnos. (Johns y Ossof, 2005; Cruz, 2007; Gabbe et al., 2008)

Desde inicio de la década de los 80's se ha descrito el impacto negativo que tiene el maltrato estudiantil, correlacionándose con una deficiente salud física y mental, que pueden originar en los alumnos problemas como: ingesta de alcohol, disminución de la confianza y autoestima, depresión (Richman et al., 1992; Lubitz y Nguyen, 1996) deserción escolar, baja satisfacción académica, arrepentimiento de haber estudiado medicina como profesión, y poca probabilidad de que los estudiantes desarrollen actividades académicas en un futuro (Haviland et al., 2011). Parte de este maltrato pudiera explicarse como una conducta secundaria a la despersonalización y al agotamiento.

La figura del docente entraña un modelo a seguir, por tal razón es importante fomentar en sí mismo y en los estudiantes la resiliencia, definida como: "La capacidad de vivir, desarrollarse positivamente o superarse frente al estrés o adversidades que pueden ser causas de consecuencias negativas" (Epstein y Krasner, 2013)

### **Medidas de prevención para síndrome de burnout en docentes**

Poco a poco se han identificado factores protectores para no desarrollar síndrome de burnout, de tal manera que le permita a la persona afrontar y disminuir los niveles de estrés.

1. Medición sistemática de la prevalencia de síndrome de burnout para efectuar intervenciones de manera oportuna evitando así el deterioro de la salud en los trabajadores.
2. Reducir los factores estresores y proveer soluciones a situaciones estresantes identificadas: como lo es la sobrecarga de trabajo. (Patlán-Pérez, 2013).
3. Convertir/implementar el bienestar de los estudiantes, el personal docente en una métrica de éxito para las escuelas de medicina. (Wallace et al., 2009)
4. Implementar entrenamiento de atención plena.
5. Promover las prácticas de resiliencia en los docentes.
6. Tener redes de apoyo emocional.
7. Practicar ejercicio (Hernández-Vargas et al., 2008)

Limitaciones del estudio: la primera limitación se centra en el objetivo de determinar la prevalencia de síndrome de burnout, sin analizar otros factores que pudieran correlacionarse tanto de manera positiva o negativamente con este. Cabe considerar un posible sesgo de respuesta ya que los encuestados trabajan en el área de salud y tienen conocimiento del tema.

### **CONCLUSIONES**

La presente investigación es pertinente y relevante porque identifico a una población con alto riesgo a desarrollar síndrome de burnout, además mediante la aplicación del Test de Maslash Burnout Inventory no se identificó ningún caso.

## REFERENCIAS

- Araquistain L. y Damis H. (2001) Lo insalubre de trabajar en salud. Síndrome de Burnout. Boletín de asociación de médicos municipales de la ciudad de Buenos Aires. 26: 1-8.
- Costa E.F.O., Santos S.A., Santos A.T.R.A., Melo E.V., Andrade T.M. (2012) Burnout syndrome and associated factors among medical students: A cross-sectional study. São Paulo. 67: 573–580.
- Chavarría-Islas R. A., Colunga-Gutiérrez F. J., Loria-Castellanos J., Peláez-Méndez K., (2017) Síndrome de burnout en médicos docentes de un hospital de 2.º Nivel en México. Educ Med. 18(4):254-261. Doi:10.1016/j.edumed.2016.09.001
- Cruz O. A. (2007) Burnout in chairs of academic departments of ophthalmology. Ophthalmology. 114:2350-5.
- Diario oficial de la federación. (2018). NORMA Oficial Mexicana NOM-035-STPS-2018, Factores de riesgo psicosocial en el trabajo-Identificación, análisis y prevención. [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5541828&fecha=23/10/2018](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5541828&fecha=23/10/2018).
- Epstein R. M. y Krasner M. S. (2013). Physician resilience: what it means, why it matters, and how to promote it. Acad Med. 88(3):301-3. doi: 10.1097/ACM.0b013e318280cff0.
- Gabbe S. G., Webb L. E., Moore D. E., Mandel L. S., Melville J. L., Spickard W. A. (2008) Can mentors prevent and reduce burnout in new chairsof departments of obstetrics and gynecology: Results from a prospective, randomized pilot study. Am J Obstet Gynecol. 198:653 e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.11.004.
- Gil-Monte P. R., Peiró J. M. (2000) Un estudio comparativo sobre criterios normativos y diferenciales para el diagnóstico del síndrome de quemarse por el trabajo (<burnout>) en España según el MBI-ISS. Rev Psicología Trabajo Organ. 16(2): 135-149.
- Hamson W. D. (2005) A social competence model or burnout. Stress and burnout in the human services professions. New Engl J Med. 31:29-31.
- Haviland M. G., Yamagata H., Werner L. S., Zhang K., Dial T. H., Sonne J. L. (2011) Student mistreatment in medical school and planning a career in academic medicine. Teach Learn Med. 23:231-237.
- Hernández-Vargas, C. I., Dickinson-Bannack M. E. y Fernández-Ortega, M. A. (2008). El síndrome de desgaste profesional burnout en médicos mexicanos. Rev Fac Med UNAM. 51 (1):11-14.
- Johns M. M. y Ossoff R. H. (2005). Burnout in academic chairs of otolaryngo-gology: Head and neck surgery. Laryngoscope. 115:2056-61.20
- Juárez-García, A., & Idrovo, Á., & Camacho-Ávila, A., & Placencia-Reyes, O. (2014). Síndrome de burnout en población mexicana: Una revisión sistemática. *Salud Mental*, 37 (2), 159-176.

- Lubitz R. M. y Nguyen D. D. (1996). Medical Student abuse during third-year clerkships. *JAMA*. 275:414-416.
- Madrigal S. M. (2006). Burnout en médicos, aproximaciones teóricas y algunos diagnósticos diferenciales. *Rev Med Leg Costa Rica*. 23:137-53.
- Maslach, C. & Jackson, S. E. (1981) MBI: Maslach Burnout Inventory Manual. Palo Alto, CA
- Maslach C, Jackson S, Leiter M. Maslach Burnout Inventory Manual.(1996) Tercera edición. USA
- OMS (2016). La organización del trabajo y el estrés. Organización Mundial de la Salud. [https://www.who.int/occupational\\_health/publications/stress/es/](https://www.who.int/occupational_health/publications/stress/es/)
- OMS (2017). Protección de la salud de los trabajadores. Organización mundial de la salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/protecting-workers'-health>
- OPS (2016). Estrés laboral es una carga para los individuos, los trabajadores y las sociedades. Organización Panamericana para la Salud. [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11973:workplace-stress-takes-a-toll-on-individuals-employers-and-societies&Itemid=135&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11973:workplace-stress-takes-a-toll-on-individuals-employers-and-societies&Itemid=135&lang=es)
- Patlán-Pérez, J. (2013). Efecto del burnout y la sobrecarga en la calidad de vida en el trabajo. *Estudios Gerenciales*. 29: 445-455.
- Richman J. A., Flaherty J. A., Rospenda K. M, Christensen M. L. (1992). Mental health consequences and correlates of reported medical student abuse. *JAMA*. 267:692-694.
- Rodríguez Ramírez José Andrés, Guevara Araiza Albertico, Viramontes Anaya Efrén (2017) Síndrome de Burnout en docentes. *Revista de Investigación Educativa de la REDIECH*, vol.8, núm. 14
- Storti M. A., Thomaé M. N., Sphan M. S. (2004) Etiología y prevención del síndrome de burnout en los trabajadores de la salud. *Rev PosgVia Cat Med*. 153:18-21.
- Thomaé MNV, Ayala EA, Sphan MS, Storti MA. (2006) Etiología y prevención del síndrome de Burnout en los trabajadores de la salud. *Revista de Posgrado de la VI a cátedra de Medicina* N0. 153
- Wallace J. E., Lemaire J. B., Ghali W. A. (2009). Physician wellness: A missing quality indicator. *Lancet*. 374:1714-1721.
- West C.P., Dyrbye L.N., Erwin P.J., Shanafelt T.D.(2016) Interventions to prevent and reduce physician burnout: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 388 :2272–2281.

## DOMESTICACIÓN DE LA TECNOLOGÍA EN EL ESPACIO EDUCATIVO

**AUTORA:** Rosa Luz Flores Martínez

**Adscripción:** Gastronomía, Mercadotecnia San Mateo, Administrativo Contable, Derecho Cien Metros, Diseño Digital.

**Fecha de recepción:** 09 julio 2018

**Fecha de aceptación:** 22 febrero 2019

### RESUMEN

Durante las últimas décadas el avance tecnológico ha provisto a las sociedades de herramientas y artefactos sin precedentes, que han generado una intervención del espacio privado, a lo que se ha dado por definir como “domesticación de la tecnología” ¿Es posible hablar de una domesticación de la tecnología en el espacio educativo? Para contestar esta interrogante, con una metodología cualitativa y enfoque inductivo, se trabajó con el siguiente objetivo general: reflexionar sobre las características de la domesticación tecnológica a fin de evidenciar si es posible referirse a un proceso similar en el ámbito educativo. Entre los principales resultados que se obtuvieron resulta que efectivamente hay una domesticación de la tecnología en el espacio educativo, tanto por parte de los docentes como de los propios alumnos.

**Palabras clave:** domesticación tecnología, educación.

### ABSTRACT

During the last decades technological progress has provided societies with unprecedented tools and artifacts, which have generated an intervention of the private space, what has been defined as "domestication of technology" Is it possible to speak of a domestication of technology in the educational space? To answer this question, with a qualitative methodology and inductive approach, we worked with the following general objective: to reflect on the characteristics of technological domestication in order to show if it is possible to refer to a similar process in the educational field. Among the main results obtained is that there is indeed a domestication of technology in the educational space, both by teachers and the students themselves.

**Key Words:** technology domestication, education.

### INTRODUCCIÓN

El Homo Sapiens es el único primate capaz de modificar de manera “consciente” el entorno en que habita, lo que significa que “...en tanto actúa sobre el mundo externo y lo modifica, cambia a la vez su propia naturaleza” (Thomson, 1996, p. 17). Es, precisamente, la labor como “productor” lo que ha llevado al sujeto contemporáneo a alcanzar tantos desarrollos tecnológicos, al grado de generar la transformación más grande del entorno en toda la existencia humana.

La primera evidencia de inteligencia superior en el planeta Tierra pudo ser el Homo Habilis, "...un animal extraordinariamente inteligente, pero sólo artífice, fabricante, que evolucionaría hacia el Homo Sapiens, el animal que se haría hombre al comer la fruta del árbol de la ciencia del bien y del mal" (Medina, 1998, p. 55). Después de la técnica vendría la ciencia, y del matrimonio de ambos: ciencia y técnica, devino una serie de inventos y desarrollos tecnológicos que han transformado, no solo los usos y costumbres de los grupos humanos, sino el destino mismo de todo el Planeta.

Diversos autores han referido que además de la Revolución Industrial, el avance de la tecnología nos ha llevado ya hasta 4 Revoluciones: la Eléctrica, la Informática y la Digital. En este sentido, cabe mencionar que el desarrollo en especial de las Revoluciones Informática y Digital, nacidas ambas en el espacio público, se han ido asimilando por las sociedades hasta llegar a apropiarse de espacios privados, incluso íntimos y familiares. Es así como surge el concepto de "domesticación de la tecnología", que según Marylin Strathern se presenta cuando los objetos tecnológicos dejan de ser un bien de consumo para convertirse en la posesión de alguien, o bien se transforman en una presencia constante, familiar, en el entorno doméstico.

Ante este panorama, la reflexión que se integra en este documento parte de la siguiente pregunta: ¿Es posible hablar de una domesticación de la tecnología

en el espacio educativo? Para contestar esta interrogante se trabajó con el siguiente objetivo general: reflexionar sobre las características de la domesticación tecnológica a fin de evidenciar si es posible referirse a una domesticación de la tecnología en el espacio educativo, con la finalidad de ubicar los elementos principales que denotan la interrelación entre docentes y TIC.

Esta investigación fue completamente cualitativa y responde a una aplicación inductiva, para lo cual se recurrió a una revisión bibliográfica a través de la lectura exegética y a la correlación entre los conceptos de domesticación de la tecnología y Tecnologías de la Información y la Comunicación en la Educación. La primera parte de este artículo explora algunos senderos relacionados con la comprensión del término tecnología y lo que es la tecnología educativa, una indagación sobre la domesticación de la tecnología, para continuar con la confrontación con el ámbito educativo y finalizar con una serie de reflexiones y recomendaciones.

## **DESARROLLO**

### **Aproximación al estudio de la tecnología y su presencia en la educación**

Al momento que Homo Sapiens comienza a desarrollar en forma sus capacidades cognitivas, surge la Ciencia como una manera de explicarse el mundo; he ahí la diferencia principal entre técnica y ciencia. Inicialmente, la primera cubría necesidades funcionales, buscando la construcción y adaptación

con fines meramente prácticos; la segunda busca descubrir, indagar: conocer más allá de lo meramente funcional, pretende explicarse el mundo, la vida y sus posibilidades. Con base en lo anterior, es importante establecer que de este proceso de conformación del hombre, de su evolución de un simple homínido al homo-creador, surge una serie de construcciones culturales que bordearían el ser y estar de los seres humanos, tanto en su vida privada como en la pública.

Si bien los primates previos a Homo Sapiens eran capaces, como cualquier otro animal, de percibir mensajes del exterior mediante los canales que integran sus sentidos, se requirió de la llegada del lenguaje-pensamiento para asociar, categorizar, representar, tanto ideas como emociones; de manera voluntaria e intencional, hasta el punto de desarrollar el universo tecnológico tal como se concibe actualmente.

Ahora bien, si se habla de Tecnología Educativa, hay que conceptualizar. Según el Diccionario de la Lengua de la Real Academia Española, la técnica es aquel "...conjunto de procedimientos y recursos de que sirve una ciencia o un arte // Pericia o habilidad para usar esos procedimientos y recursos" (2014, p. 371). Por otro lado, Jaume Sarramona, se refiere a la técnica como un hecho social que se perfila como parte del patrimonio cultural colectivo y la define como: "...un producto humano surgido para facilitar la vida humana, desencadenador de progreso que supone no estar totalmente a merced de los condicionamientos de la naturaleza" (Sarramona,

2007, p. 31). En pocas palabras, se puede indicar que la técnica busca proporcionar acciones y procedimientos delimitados y coordinados en pos de la resolución de problemáticas reales y específicas.

Por su parte, la tecnología, según Antonio Colom, "...es un instrumento eficaz para el logro explicativo de una situación e incluso de un proceso..." (2010, p. 23). Si la tecnología es un instrumento eficaz que busca alcanzar el logro explicativo de una situación o incluso de un proceso, la Tecnología Educativa incluye todas aquellas herramientas o instrumentos que persiguen el logro explicativo del proceso enseñanza-aprendizaje. ¿Cuáles son esas tecnologías? Todos aquellos soportes didácticos (que funjan como canales comunicativos) que apoyen al docente en su exposición. Las Tecnologías Educativas, entonces, son aquellas herramientas que buscan el logro explicativo del proceso enseñanza-aprendizaje.

### Domesticación de la Tecnología

Evidentemente concepto de "domesticación de la tecnología" sugiere un símil con la idea del amansamiento de la vida salvaje, pero aplicado al ámbito tecnológico. Este es un proceso que supone una serie de etapas que van de la apropiación, la objetivación, la incorporación, hasta llegar a la conversión; trasladando ciertos artefactos del espacio público donde se le produce hacia la vida privada de los "consumidores" que terminan por resignificar su propia rutina a partir de la nueva adquisición.

Parte importante de la asimilación de los enseres tecnológicos en el interior de las casas, supone la necesidad de reconfigurar o re decorar las habitaciones, es decir, en función de la introducción de los nuevos objetos se va haciendo necesario generar mobiliarios y demás accesorios para su colocación física; además de la adopción de nuevas prácticas.

Una de las primeras tecnologías en domesticarse fue la televisión, la cual no sólo supuso su arribo a la vida privada, sino en muchos hogares llegó a ocupar un sitio de honor en las salas familiares; en la década de los 80 los televisores se insertaron aún más en la intimidad de las casas, al conseguir figurar, incluso, en cada una de las habitaciones de los miembros de las familias.

El siguiente artefacto domesticado fue la computadora personal, la cual derivó incluso en la necesidad de introducir "...una nueva pantalla que tiene que hacerse un lugar, compitiendo, desplazándose o sumándose a los objetos preexistentes" (Ardévol, 2016, p. 2). Posteriormente las transformaciones se darían con mayor rapidez, hasta llegar hoy día a todos los procesos de apropiación tecnológica individualizada, cuyo máximo representante es el teléfono inteligente.

Desde su origen, el enfoque de "domesticación" estuvo ligado al estudio de las tecnologías de información y comunicación (TIC), en una perspectiva que buscaba conocer sus procesos de uso y apropiación en el ámbito doméstico, a la vez que enfatizaba el contexto social en el que se consumían,

con especial atención en las rutinas, dinámicas, conflictos y negociaciones que generaban su aparición y empleo en el hogar (Silverstone & Hirsch, 1992; Silverstone, 1994; en Yarto, 2010, p. 174).

### Domesticación de la tecnología en el espacio educativo

Algunas de las características que se pueden encontrar en la aplicación de las Tecnologías Educativas son: la necesidad de concretar ideas, el desarrollo de la capacidad de creación de imágenes y contenidos conceptuales y significativos, la tendencia hacia el realismo, entre otras no menos importantes.

Por otro lado, hay que recuperar las siguientes ideas:

Desde su origen, el enfoque de "domesticación" estuvo ligado al estudio de las tecnologías de información y comunicación (TIC), en una perspectiva que buscaba conocer sus procesos de uso y apropiación en el ámbito doméstico, a la vez que enfatizaba el contexto social en el que se consumían, con especial atención en las rutinas, dinámicas, conflictos y negociaciones que generaban su aparición y empleo en el hogar (Silverstone & Hirsch, 1992; Silverstone, 1994; en Yarto, 2010, p. 174).

Entre los principales dispositivos que podrían suponer la inserción domesticada de la tecnología en el espacio educativo, se encuentran principalmente:

Artefactos tangibles: el uso de equipos de cómputo, videoproyectores, distintos paquetes de software, bocinas; y todo tipo de maquinaria de punta que se requiera dependiendo el área del conocimiento involucrada.

Tecnología intangible: uso de Internet en primer lugar, aplicaciones, redes sociales, paquetes instruccionales en línea, plataformas tecnológicas, redes sociales, etcétera.

Tomando en consideración lo anterior, y con base en los conceptos de Yarto (2010), el proceso de la domesticación tecnológica en el espacio educativo se apreciaría de la siguiente manera:

**Apropiación.** Supone cuando el usuario adquiere el artefacto y lo lleva a casa (en este caso al espacio educativo), en ese momento pasa de un “objeto mercantilizable” a ser un objeto significativo para quien lo compra. A nivel institucional, las escuelas adquieren ciertos artefactos tangibles y tecnologías intangibles y dejan de ser “un objeto o servicio a la venta”, para convertirse en el capital pedagógico-simbólico de la institución. En el ámbito particular, ocurre en el momento en que los docentes o alumnos adquieren algún tipo de herramienta tecnológica destinada para su uso académico.

**Objetivación.** El usuario confiere al objeto cualidades cognitivas y/o estéticas al grado de apropiarse de éste como parte incluso de su identidad personal. Hoy día, tanto docentes como estudiantes, sobre todo de nivel medio en adelante, requiere de manera indispensable una computadora personal, en

especial portátil, lo que determina qué tipo de mochila o bolso se requiere para su traslado, y la selección del artefacto dependerá de la propia personalidad del usuario.

**Incorporación,** es el modo en que las tecnologías se integran en las actividades cotidianas de los sujetos, al grado de incorporarse a la rutina diaria y configurar los usos del tiempo. Pensamos en un docente que trabaja en línea, éste incorpora sus herramientas tecnológicas tanto tangibles como intangibles a sus propios horarios. El trabajo docente no termina en el aula, pero debido a la incorporación tecnológica ahora se realiza prácticamente durante día y noche desde el hogar.

**Conversión.** La “...tecnología se integra en la imagen del usuario, con lo que contribuye a la definición de su capital material y simbólico, y se despliega públicamente como una forma de reafirmar cierta posición a través de su propiedad y competencia de uso” (Yarto, 2010, p. 177). Tanto a nivel institucional como particular, la posesión de ciertas marcas de computadoras suponen una relación de estatus.

## **CONCLUSIONES**

Queda claro que la domesticación de la tecnología no sólo se ha insertado en el espacio familiar, también se ha abierto paso en el ámbito educativo. Hoy día, desde que se diseña una escuela, se remodela o simplemente se decora, es necesario contemplar el espacio físico donde se colocarán ciertos artefactos

tecnológicos que en nuestros días simplemente resultan indispensables para el proceso enseñanza-aprendizaje. Casi al final de la segunda década del siglo XXI, es impensable que una institución educativa funcione sin un sistema de cómputo actualizado, que no se cuente con un videoprojector o pantallas para proyectar materiales diversos.

Si se parte de que el verdadero origen de la Internet tuvo fines bélicos, que poco a poco esta tecnología se ha ido transformando hasta convertirse en el medio indispensable, por ejemplo, para la educación en línea, éste sería el ejemplo más claro y drástico de domesticación. Y si se mira el fenómeno desde el punto de vista de la migración digital, ciertos grupos de docentes han tenido que aprender a enfrentar la tecnología como si de un potro salvaje se tratara, hasta lograr coexistir con ella y utilizarla a su beneficio.

Así mismo, también hay que indicar que en ciertos casos, la asimilación tecnológica también fortalece ciertos estereotipos de segregación social, pensemos en una universidad que cuenta con banda ancha de Internet abierto, laboratorios equipados con la tecnología más reciente y las paqueterías de software más caras, evidentemente genera una imagen de “superioridad” en un mundo de apariencias. Lo mismo ocurre con el docente que se presenta antes sus alumnos con una portátil de cierta marca o modelo. El alumno que no tiene dinero para una computadora nueva o de marca reconocida puede resultar desdeñado por los demás compañeros.

## REFERENCIAS

Ardévol, E. & Pinyol, E. (2016). La domesticación de Internet. España: UOC.

Recuperado de:

[https://www.researchgate.net/publication/265921442\\_La\\_domesticac](https://www.researchgate.net/publication/265921442_La_domesticac)

Thomson, G. (1996). Los orígenes de la ciencia. Madrid: Siglo XXI.

Yarto, C. (2010). Limitaciones y alcances del enfoque de domesticación de la tecnología, México: Universidad de Guadalajara.

Recuperado de:

<http://www.scielo.org.mx/pdf/comso/n13/n13a8.pdf>

## PRODUCCIÓN AUDIOVISUAL EN FAVOR DE GRUPOS VULNERABLES: UNA EXPERIENCIA

**AUTORES:** *Fernando Jiménez Ramírez, María Esther Chamosa Sandoval*

**Adscripción:** *Licenciatura Ciencias de la Comunicación*

**Fecha de recepción:** *29 abril 2019*

**Fecha de aceptación:** *10 junio 2019*

### RESUMEN

Se muestra una metodología para impulsar en estudiantes de Ciencias de la Comunicación el desarrollo de conocimientos, habilidades y actitudes, que coadyuven a una visión justa, incluyente y solidaria en la sociedad. A través de la producción de videos, documentales y reportajes para Internet, los estudiantes aplican conocimientos y habilidades profesionalizantes, así como actitudes que propician la solidaridad y la empatía, al proponer soluciones a ciertos problemas que se presentan en el día a día mexicano. El caso que se expone como ejemplo es un documental que hace conciencia sobre la discriminación hacia personas con problemas de la vista; el eje principal es la Asociación “Visión sin límites”, que durante 25 años ininterrumpidos ha apoyado a personas ciegas para que aprendan a ser independientes. Este tipo de producciones se logran a partir de una sistematización creada por la autora con base en los preceptos de la investigación-acción.

**Palabras clave:** producción audiovisual, investigación-acción, inclusión, ceguera, Visión sin límites.

### ABSTRACT

This methodology pretends to impulse Communication students to develop the knowledge, abilities and behaviours that help to improve a just, inclusive and supportive vision in society. Using video production, documentary and articles for the internet, the students use their knowledge and professional skills to endure an emphatic and supportive attitude, while they propose solutions for certain problems of the mexican daily life.

In this case, the example is a documentary that shows the discrimination that blind people suffer in our country. The starting point is the Visión sin Límites (Vision without boundaries) Association wich all over 25 years have supported blind people to make them look after themselves without help. This production is part of a system created by the author based in the active investigation precepts.

**Key Words:** audiovisual production, action research, inclusion, blindness, Visión sin límites.

### Introducción

Debido a que la Educación Superior es fundamental para el desarrollo y planeación del país, la Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior (ANUIES) ha planteado un escenario deseable que provea a los estudiantes de una formación con sentido de

responsabilidad social a fin de favorecer el desenvolvimiento de una sociedad democrática (2016). En este sentido, a continuación se explora una experiencia que se ha llevado a cabo en la Universidad Justo Sierra (UJS) Plantel Cien Metros, con el propósito de impulsar en estudiantes de Ciencias de la Comunicación el desarrollo de conocimientos, habilidades y actitudes, que coadyuven a una visión justa, incluyente y solidaria en la sociedad; esto a través de la producción audiovisual de cine y televisión con conciencia social.

Se ha elegido trabajar con asignaturas de producción audiovisual debido al gran potencial que tienen este tipo de medios para llegar a las audiencias. El medio audiovisual, sea éste cine, video, televisión, entre otros, es como un espejo itinerante en que se refleja parte de la realidad sociocultural. Ya sea a través de un documental cinematográfico, o de un video reportaje, se puede lograr que el espectador experimente un cierto autoconocimiento argumentativamente compartido con las sociedades.

Ante la falta de presencia en medios masivos de comunicación de ciertos grupos considerados vulnerables, es importante que los medios emergentes, especialmente a través de la Internet como canal de distribución, brinden espacios que informen y apoyen grupos en situación de riesgo, vulnerabilidad o exclusión social. En este sentido, se considera importante que los estudiantes de Ciencias de la Comunicación desarrollen sus habilidades

profesionalizantes en apego a ciertas actitudes empáticas y solidarias. Si bien se sabe que una serie de videos no pueden transformar la realidad de ciertos grupos, si puede hacerse un llamado para que el resto de la sociedad voltee la cara y se dé cuenta de que “los otros” también existen y necesitan, al menos, unos minutos de atención.

Es en este contexto que el proyecto audiovisual realizado al interior de la Licenciatura en Ciencias de la Comunicación de la Universidad Justo Sierra, Plantel Cien Metros, tiene como finalidad: propiciar un llamado de atención a la población civil en general hacia ciertas problemáticas específicas que suponen abandono o exclusión social. Cabe destacar que dicho proyecto, basado en la investigación-acción, se ha implementado en las asignaturas de Realización Televisiva y Realización Cinematográfica.

Uno de los principales ingredientes de la investigación-acción es la reflexión, a partir de la cual se van construyendo puentes de colaboración y transformación actitudinal. En este sentido, las distintas propuestas audiovisuales que se generan en la Licenciatura en Ciencias de la Comunicación, bajo el esquema participativo que se ha mencionado, buscan, a través de la reflexión, el contacto directo y la difusión de ciertas realidades punzantes, así como un cambio de actitud tanto en los involucrados directamente en el proyecto, como en el público receptor de los materiales audiovisuales que se producen y difunden.

El contenido de este escrito está integrado por tres partes. Se inicia con algunas generalidades sobre lo que es la investigación-acción, así como sus procesos básicos; para dar paso en un tercer momento a la exposición de la metodología que la autora ha generado para implementar el proyecto aquí reportado. Finalmente, con el propósito de ampliar el panorama relacionado con el proyecto que aquí se reporta, se narran algunas particularidades sobre la realización del documental *Visión sin Límites*, producido por Fernando Jiménez, el cual explora la realidad de las personas con problemas de la vista en México.

## **DESARROLLO**

La investigación-acción puede ser entendida como un modelo de formación permanente, según Kemmis y McTaggart, se trata de aquella:

...forma de indagación introspectiva colectiva emprendida por participantes en situaciones sociales con el objeto de mejorar la racionalidad y la justicia de sus prácticas sociales o educativas, así como su comprensión de esas prácticas y de las situaciones en que éstas tienen lugar (en Blández, 2000, p. 23).

Fue K. Lewin quien propuso el término investigación-acción, y a pesar de que en la actualidad se le relaciona más con el ámbito educativo, sus albores se avistaron en el campo de la psicología social. En el trabajo que aquí se muestra, se entenderá la investigación-acción, justamente en dicho sentido social, y se aplica con la intención de

coadyuvar a la transformación de "...los comportamientos, las costumbres, las actitudes de los individuos o de las poblaciones, mejorar las relaciones sociales e incluso modificar las reglas institucionales de una organización" (Goyette, G. y Lessard-Hébert, 1998, en Blández, 2000, p. 23).

Por otro lado, una de las características de la investigación-acción es la innovación, tal como indica Julia Blández. "...la investigación debiera convertirse en uno de los medios fundamentales para poner en marcha proyectos de innovación educativa" (2000, p. 21).

A pesar de que, generalmente, esta práctica es relacionada con el ámbito educativo, muchas veces en especial en el diseño curricular, fue hasta la década de los ochenta que se comenzaría a esparcir esta estrategia en el ámbito pedagógico.

Como se ha mencionado ya, la investigación-acción supone un planteamiento pensado originalmente para el escrutinio de la realidad social en general; de ahí que en este documento se presente la aplicación de esta estrategia con fines de conciencia social sobre las necesidades de ciertos grupos vulnerables, aunque también atraviesa por procesos educativos.

Es importante tener en consideración que durante el ejercicio de la investigación-acción se genera una participación activa y constante donde cada uno de los copartícipes aprende del otro, de esta manera, las

opiniones y aportaciones van construyendo un camino hacia un bien común más equilibrado.

Ahora bien, de acuerdo con Adrián Scribano, la investigación-acción-participativa posee en América Latina "...una larga historia que la convierte en uno de los esfuerzos teóricos y metodológicos más importantes y originales en el campo de las Ciencias Sociales" (2007, p. 182). En el caso mexicano, esta estrategia de investigación participativa tiene muchas áreas de oportunidad, ya que existen muchas situaciones en las cuales podría aplicarse.

La investigación-acción-participativa favorece el "...reconocimiento de una nueva concepción de sujeto y de una relación con el conocimiento en términos de sujeto-sujeto; el encuentro entre ciencia, tecnología y saber popular y, por consiguiente, el replanteo de la relación existente entre ciencia y sociedad" (Scribano, 2007, p. 182). Lo anterior significa no únicamente que la investigación-acción sea una posibilidad para investigar-mostrar resultados, sino para incidir activamente en esas pesquisas obtenidas.

Desde el punto de vista del propio Lewin, la investigación-acción tiene que ver con una actividad introspectiva que se comparte a nivel colectivo, y esto surge ante la necesidad de mejorar situaciones de índole social y, posteriormente, educativas. Esta técnica busca, principalmente, la interrelación entre los enfoques experimentales de las ciencias sociales

y ciertos programas de acción social que buscan coadyuvar a la solución de problemas sociales.

Si se parte de que las diversas problemáticas sociales a las que nos enfrentamos son resultado del roce cotidiano, entonces, la investigación-acción se aproxima al "objeto de estudio social" desde la emergencia de lo cotidiano, de lo habitual.

A pesar de que la investigación-acción suele derivar en una serie de reflexiones filosóficas, supone una ruta fuertemente práctica, lo que significa que dicha estrategia se manifiesta desde una naturaleza teórico-práctica-teórico-práctica. El proceso de la investigación-acción, desde el punto de vista de Lewin, supondría los siguientes pasos:

1. Ubicación de un estado de las cosas que provoca descontento o insatisfacción.
2. Delimitación de un plano problemático específico
3. Elaboración de supuestos o hipótesis
4. Comprobación de hipótesis a partir de la ejecución de la acción específica
5. Evaluación de los efectos resultantes de la acción.

Apelando a los postulados de Lewin, se puede indicar que la investigación-acción supone una participación directa: a) obligadamente participativa, b) con marcado impulso democrático, c) que funge como contribución a la investigación en Ciencias Sociales.

Con fundamento en todo lo que se ha expuesto hasta el momento, a continuación, se presenta parte del diseño del proyecto implementado en la Licenciatura en Ciencias de la Comunicación-Justo Sierra.

Realización audiovisual a partir de la investigación-acción

Procedimiento

A pesar de que se podría decir que tanto el cine, como el video en general, suponen la organización de una serie de elementos procesados (pues aún cuando se grabe directamente un suceso, éste no es más que la propuesta audiovisual de un sujeto que interpreta el mundo a través de una cámara), que guardan marcada diferencia con el espacio real, el espectador puede ser interpelado e incluido en las historias que se muestran, a manera de auto-descubrimiento, esto, gracias a la “realista” imitación de la realidad. Ya lo decía Aristóteles en su “Poética”, que los pintores y poetas sólo imitaban la realidad, pues el medio audiovisual también lo hace.

Ahora bien, la sensación de realidad de la obra audiovisual no sólo depende de la actividad imitativa de los actores, es resultado también de la iconicidad de la obra, es decir, de todos aquellos soportes visuales generados por la iluminación, la escenografía, el vestuario, maquillaje, etcétera. El proyecto de producción audiovisual generado a través de la investigación-acción en la Carrera de Ciencias de la Comunicación-Justo Sierra, parte de dos elementos fundamentales:

1. El descubrimiento de una realidad social vulnerable que requiere ser evidenciada, lo cual se realiza a partir de la reflexión instada por la metodología cualitativa de la investigación-acción,

2. La utilización del potencial persuasivo de los medios audiovisuales, a partir de una narrativa documental.

En el espacio audiovisual, las imágenes y los sonidos se funden con la acción, abrazan las emociones del espectador y le llevan a visitar, incluso, rincones apartados de la realidad cotidiana; de esta manera, los lugares, las cosas, cobran vida y significación en la aventura compartida entre el espectador y los sujetos que aparecen en pantalla mostrando su realidad.

Es importante indicar que el proyecto de realización audiovisual a partir de la investigación-acción que se expone a continuación ha sido articulado en dos sentidos:

a) Manejo social. Por una parte se considera el proceso de investigación-acción a través del cual se detectan los problemas sociales susceptibles de ser atajados, y

b) Manejo audiovisual. Por otra se plantea una metodología posible para la realización audiovisual. A continuación se muestran ambos procedimientos interconectados.

Manejo social

1. Definición de los temas. En apego al procedimiento de la investigación-acción, planteado por Lewin, el proceso inicia con un planteamiento fundamental adherido a los procesos cualitativos aplicados a la investigación social.

2. Identificación de los puntos de interés. Para cada caso se realiza una revisión de los puntos a resaltar, es decir, se contesta a la pregunta ¿Qué es lo que se debe denunciar o difundir?

3. Preparación de recursos materiales. Este paso se interrelaciona con el proceso del “manejo audiovisual”, supone la planificación del proyecto audiovisual en sí mismo. Cabe resaltar que los proyectos realizados pertenecen al género estilístico del documental o del reportaje, por lo cual se brinda información estadística o conceptual sobre cada tema, la cual complementa la intervención de los entrevistados directos que aparecerán en cada uno de los proyectos audiovisuales.

4. Selección de participantes. Una vez que se ha detectado el tema a mostrar, así como la situación social a resaltar y el objetivo final planteado durante la etapa de retroalimentación social, se realiza una minuciosa reflexión para ubicar a aquellos sujetos que deberán ser entrevistados, los cuales deben ser considerados informantes clave para el tema o situación sociales específica, éstos se clasifican de la siguiente manera: a) protagonistas de la situación social (ejemplo: niños en riesgo de calle en albergue, ancianos abandonados en asilos, niñas de la calle

rescatadas, etc.), b) testigos o actores secundarios (ejemplo: personal que labora en los asilos, directores de refugios, cuidadores de ancianos abandonados, etcétera).

5. Organización de reunión. Antes de comenzar la realización del producto audiovisual final, se organiza una o más reuniones con los posibles involucrados. Estas reuniones sirven para explorar la situación, abrir el diálogo y la reflexión participativa entre los colaboradores de la investigación-acción y los estudiantes que fungen como productores-audiovisuales.

6. Realización de entrevistas. Las entrevistas pueden realizarse en distintas etapas, las cuales se fundamentan y sistematizan de acuerdo con las características de cada uno de los proyectos.

7. Producción audiovisual. Esta etapa supone la interconexión definitiva con la etapa que se ha nombrado “manejo audiovisual”, aquí se realiza el planteamiento del concepto “artístico” o “estilístico” de la acción comunicativa que reviste cada uno de los proyectos audiovisuales.

8. Difusión-sensibilización. Una vez realizado el audiovisual, sea éste un documental cinematográfico o un video al estilo televisivo, se difunde entre ciertos integrantes de la sociedad civil con la finalidad de propiciar una toma de conciencia social, o un cambio actitudinal que deriva en una “acción-reflexiva-colectiva” que coadyuve a la

mejora de las condiciones sociales, económicas o emocionales de los sujetos involucrados en las entrevistas.

9. Devolución a la comunidad a partir de la entrega de donaciones. Este paso incluye la entrega de la ayuda obtenida para los grupos vulnerables. Se considera una devolución en el sentido de que los sujetos vulnerables que son estudiados en su contexto social, le permiten al investigador acceder a las complejidades de la especie humana. Al interrelacionarse los unos con los otros, la idea es que ambos grupos salgan ganando. Importante comentar que normalmente se procura que la entrega de donaciones no sea únicamente en especie y a través de la mera entrega únicamente; más bien se procura que haya una convivencia directa, ya sea con niños enfermos, personas mayores, etcétera. Parte fundamental de este paso es fortalecer la formación actitudinal de los estudiantes para, además del hecho solidario, compartir también su propio tiempo con los demás.

10. Informe final a la comunidad y usuarios. En vista de que se recomienda que todo proceso de investigación sea objetivo y transparente, se recomienda finalizar todo el proceso mostrando los resultados de la investigación inicial, así como reportando los logros derivados de la investigación-acción en su fase final. Los alumnos realizan una carpeta memoria donde queda plasmado todo el trabajo, desde la ubicación del problema social, hasta

la evidencia de la producción audiovisual, pasando por todo su proceso.

### Manejo audiovisual

Para ilustrar un poco más el proceso de investigación y realización que se sigue durante la “producción audiovisual” basada en la investigación-acción antes mencionada, a continuación se desglosa lo que podría considerarse como el proceso de abstracción-investigación-ejecución de las obras audiovisuales.

#### Etapa 1. Preparación

1. Revisión del guión o del proyecto inicial. Puede darse el caso de que se comience a planear la plástica de la película aún cuando el guión no esté totalmente terminado.
2. Análisis de los objetivos del director. De acuerdo con los propósitos estéticos y emocionales del mensaje que se desea transmitir, se desarrolla un análisis de las posibilidades comunicativas y estéticas de cada proyecto en potencia.
3. Delimitación del área o espacio. Se determina el lugar donde se grabarán los escenarios, entrevistas o eventos relacionados con los sujetos-actores-sociales de la investigación-acción.
4. Definición del horizonte temporal. Es necesario delimitar el periodo temporal durante el cual se realizarán las grabaciones.

5. Definición de los recursos asignados. Evidentemente, es muy importante analizar el presupuesto con que cuenta para realizar cualquier propuesta audiovisual.

6. Técnicas a emplear. Se elabora una propuesta que incluye un análisis de las posibilidades narrativas para generar el mensaje de la mejor manera posible, a fin de que éste cumpla con la acción comunicativa que se le ha asignado.

#### Etapa 2. Desarrollo

1. Buscar la opinión de expertos. Puede ser necesario entrevistarse con expertos de distintas áreas con el fin de plantear algunas reflexiones relacionadas con el grupo vulnerable a mostrar. Durante esta etapa se puede elegir alguna fundación o asociación para trabajar directamente.

2. Sistematización de opinión de expertos. Se retoma la información obtenida y se complementa con la investigación bibliográfica, hemerográfica o videográfica realizada previamente. También se puede recurrir, en algunos casos, a entrevistas directas con personas involucradas en ciertos sucesos o que hayan habitado en ciertos lugares.

3. Desarrollo del concepto. Una vez que se ha recurrido a expertos de distintas áreas, que se ha realizado una documentación pertinente sobre el contexto espacio temporal, se procede a establecer detalladamente el concepto a desarrollar.

4. Análisis del concepto. El concepto es analizado en conjunto por todos los involucrados en la acción audiovisual colectiva. En caso de ser autorizado, se procede a su realización.

5. Ejecución del concepto. Durante este proceso los estudiantes aplican los conocimientos profesionalizantes de su carrera, desempeñándose como guionistas, reporteros, camarógrafos, sonidistas, iluminadores, responsables de postproducción, musicalización o efectos especiales y animaciones, según sea el caso.

Tal como se ha podido observar, al momento en que se plantea una producción audiovisual desde el enfoque investigación-acción, se despliega un exhaustivo proceso de búsqueda propio de cualquier investigador.

#### El caso de trabajo con Visión sin límites

Este tipo de proyectos se vienen trabajando por parte de la autora desde el año 2008 especialmente con dos asignaturas:

1. Producción cinematográfica. Aquí los alumnos generan documentales y web docs, cuyo objetivo sea dar a conocer las necesidades de grupos vulnerables a fin de crear conciencia en sus espectadores.

2. Materias de Televisión. Los alumnos han trabajado reportajes, documentales televisivos y programas de TV para Internet, cuyo objetivo principal es crear conciencia sobre las necesidades sociales de las poblaciones vulnerables.

Fue en el marco de una de las asignaturas de Televisión que, el entonces estudiante, Fernando Jiménez decidió realizar un trabajo relacionado con alguna institución que brindara apoyo a personas con problemas de la vista. La idea central era plantear un problema social y buscar alguna institución que diera apoyo a éste. Esto fue con la finalidad de que el estudiante de Comunicación tuviera mayor acercamiento a los distintos problemas en la sociedad, y poder dar a conocer el apoyo que se brinda en estas asociaciones.

Cabe mencionar que este trabajo fue especialmente importante para el autor debido a que él mismo vive con una condición de ceguera, por lo que deseaba concientizar a la sociedad sobre la importancia de incluir y respetar a las personas con esta condición; así mismo esto le aportó mayor facilidad para el tratamiento de la propia información.

Según el INEGI, la ceguera es la segunda causa de discapacidad en México. Se calcula que en México hay alrededor de 467,000 personas ciegas o débiles visuales, de las cuales únicamente el 21% reciben atención adecuada. La primera necesidad de las personas con discapacidad, al igual que de otras personas, es sobrevivir, cubrir sus necesidades básicas y para ello se requiere sentirse parte de la sociedad. Para atender esta problemática se requiere de programas y organizaciones que aseguren la igualdad de oportunidades; así como servicios efectivos de rehabilitación y adaptación al medio.

Por lo anterior, se deseaba encontrar alguna asociación que diera apoyo a ciegos y débiles visuales y se contactó con Visión sin Límites A.C. la cual es una asociación que inició su trabajo en 1992 y que busca ayudar a los ciegos y débiles visuales para su adaptación o readaptación a la vida cotidiana.

Una vez ubicado el problema social a atender y seleccionada la Asociación con que se trabajaría, se realizó una solicitud para grabar audio y video con equipo profesional en las instalaciones de la misma. Se redactaron tres cuestionarios, uno con preguntas específicas para directivos y terapeutas, otro para los asistentes a Visión sin Límites, y otro para los tutores de los niños; mismos que se entregaron a la Asociación con el proyecto para tramitar todos los permisos pertinentes.

Durante la producción del reportaje se realizaron entrevistas con las terapeutas de la Asociación, con directivos, algunas de las personas que reciben la ayuda (niños y adultos) y en caso de los niños se entrevistó a sus padres para conocer a fondo la integración familiar y el trabajo en conjunto entre Visión sin Límites, los niños y sus familias.

Se buscó un método de investigación para realizar el proyecto, para lo cual se eligió un enfoque inductivo, a través de la observación participante. Adicionalmente, se utilizó la investigación bibliográfica para obtener algunos datos importantes, por ejemplo, estadísticas sobre la ceguera en México, los tipos de ceguera y también se recurrió a la

revisión de datos del Comité Internacional Prociegos (COIP)

Resultado de esta investigación se produjo un documental de 20 minutos, cuyo objetivo fue: sensibilizar a la población civil sobre la importancia de que existan asociaciones como Visión sin Límites, que brindan apoyo y entrenamiento a personas ciegas o con problemas visuales, a fin de que puedan lograr una adecuada integración a la sociedad.

Hay que aclarar que Visión sin Límites no es una escuela especial para ciegos, es una Asociación de apoyo a las familias que lo necesitan. En esta Asociación se brinda soporte a personas (de todas las edades) que requieren aprender a vivir con los problemas de la vista de una manera funcional e integrada. Aquí se da atención a los niños, jóvenes y adultos que experimentan directamente la necesidad, a los padres o tutores y familia en general; pero también se da asesoría a los profesores que trabajan con los niños, por ejemplo, en escuelas regulares.

Adicionalmente, en Visión sin Límites se brinda apoyo para que los alumnos con problemas visuales logren adaptarse a la forma de trabajo tradicional de las escuelas regulares; y pugnar por un trato igualitario para todas las personas.

Así, el documental que también lleva por nombre “Visión sin Límites” da una breve explicación sobre lo que es la ceguera, sus tipos y la diferencia entre ser ciego de nacimiento, adquirido y débil visual. Más

adelante se mencionan diferentes puntos de vista sobre el trato que se le da a personas con discapacidad visual en la sociedad; se habla sobre el material de trabajo que se utiliza para entrenarles en las tareas de la vida cotidiana (de acuerdo a la edad) incluyendo material básico de escritura, lectura o matemáticas; así como su programa de Orientación y Movilidad, que les ayuda a trasladarse y moverse en general dentro y fuera de casa.

Imagen 1. Fernando Jiménez entrevistando a las directivas de Visión Sin Límites durante la producción del Documental.

El descubrimiento de la realidad vulnerable se evidenció fácilmente debido a que el autor del Documental y coautor de este artículo ha tenido que aprender a integrarse a la educación regular a través de una serie de herramientas que las personas ciegas deben desarrollar. Para dar a conocer las problemáticas que enfrentan día a día las personas con dificultades visuales, se decidió entrevistar alumnos de Visión sin Límites, así como padres de familia; en este sentido se espera que el potencial persuasivo de los medios audiovisuales, a través de la narrativa documental logre sensibilizar a las personas que vean el producto final.

En lo que se refiere al proceso inherente a la investigación-acción, una vez que se definió el tema y se identificaron los puntos de interés, se procedió a la selección de participantes. En primera instancia se

buscó entrevistar a la Directora y Fundadora de la Asociación, así como a las demás coordinadoras terapistas. Ellas mismas contactaron al realizador con integrantes y asistentes de Visión sin Límites. Con esto se cumplió con el abordaje de: a) los protagonistas de la situación social (en este caso los alumnos y egresados de Visión sin Límites que fueron entrevistados), b) testigos o actores secundarios (maestras, padres de familia que viven y trabajan con las necesidades de los protagonistas).

Es importante mencionar que el realizador formó un equipo donde un fotógrafo y una persona de sonido le apoyaron con la producción desde el punto de vista técnico. Fernando Jiménez realizó todas sus entrevistas y posteriormente, con ayuda de un operador, fue responsable de la edición y postproducción del documental. En cuanto al concepto artístico o estilístico, se decidió dar ilación a la historia a través de los propios testimonios que se van entrelazando para narrar su mensaje; esto con pequeños fragmentos en voz en off que refieren algunas definiciones sobre la ceguera y debilidad visual. Así mismo, el realizador decidió dar final al documental con una reflexión que él mismo dice a cuadro sobre la importancia de respetar y aceptar a todas las personas, sin importar las condiciones específicas de cada una.

La difusión-sensibilización se ha llevado de la siguiente manera:

1. Exposición del proyecto como ponencia en el 6° Foro Multidisciplinario de investigación de la Universidad Justo Sierra, en junio del 2017.
2. Presentación del documental como parte de la 2° Muestra de Proyectos con Conciencia social de la Licenciatura en Ciencias de la Comunicación, de la UJS.
3. Presentación del proyecto en una muestra audiovisual, como parte del X Encuentro Internacional “Presencia de Paulo Freire” en Cien Fuegos, Cuba en mayo del 2018.
4. Presentación del proyecto en el Congreso Procesos de Comunicación y Cognición organizado por la Vocalía del Valle de México del CONEICC, en abril del 2019.

### **CONCLUSIONES**

Es importante mencionar que, siguiendo las enseñanzas de Paulo Freire, con este proyecto se ha buscado romper el paradigma egocéntrico de la cultura occidental a fin de incitar a los alumnos hacia la acción social, ya sea para difundir las costumbres de los otomíes y otras etnias, crear conciencia sobre la contaminación ambiental, la pobreza, el hambre y la escases del agua en el mundo; o bien generando videos de concientización que ayuden a recabar víveres para niños en riesgo de calle, o sensibilizar, como es el caso aquí expuesto, sobre la necesidad de evitar la exclusión de personas con problemas de la vista.

Se considera que el proceso debe aterrizar en lo que se ha denominado en este proyecto

“retroalimentación social”, la cual supone que los involucrados en el audiovisual, actores sociales vulnerables y actores sociales-investigadores-videastas, se “devuelvan” los unos a los otros los beneficios de la reflexión-acción derivada de la investigación-producción-audiovisual.

Finalmente, cabe reiterar que este proyecto se inserta dentro de los preceptos institucionales de la universidad en que son realizados, por lo que de manera transversal se busca robustecer, tanto en los estudiantes involucrados como investigadores-actores-sociales-videastas, como en los integrantes de la sociedad civil a quienes se muestran los materiales, los valores institucionales Justo Sierra, que son: bien, la verdad y la justicia.

## REFERENCIAS

1. Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior. (2016). Prácticas y modelos de Responsabilidad Social Universitaria en México. Proceso de transformación en la universidad.. México: ANUIES.
2. Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior. (2000). La educación superior para el siglo XXI. México: ANUIES.
3. Crowther, Warren. Manual de investigación-acción para la evaluación científica en el ámbito administrativo.

4. Blández, Julia. (2000). La investigación-acción. Un reto para el profesorado. Guía práctica para grupos de trabajo, seminarios y equipos de investigación, Barcelona: Inde Publicaciones.

5. Latorre, Antonio. (2007). La investigación-acción. Conocer y cambiar la práctica educativa, Barcelona: Editorial Graó.

6. Scribano, Adrián. (2007). El proceso de investigación social cualitativo. Buenos Aires: Ediciones Prometeo.