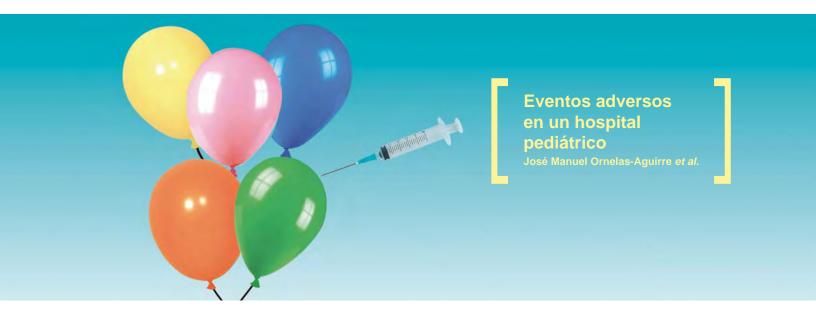
### Revista Médica

# del Instituto Mexicano del Seguro Social



volumen 51 número 6 noviembre-diciembre 2013

ISSN 0443-5117







vol. 51 núm. 6 noviembre-diciembre 2013

#### JEFE DE EDITORES

Francisco Espinosa Larrañaga

#### EDITORES EMÉRITOS

Francisco Olvera Esnaurrizar Emilio García Procel

#### **EDITORES**

#### Asociados Método y estadística

Martín Becerril Ángeles Arturo Fajardo Gutiérrez
José Luis García Vigil Abraham Majluf Cruz
Favio Gerardo Rico Méndez Ramón Paniagua Sierra

#### VERSIÓN ELECTRÓNICA

Gabriela Ramírez Parra

#### CONSEJEROS EMÉRITOS

Silvestre Frenk Freund Jesús Kumate Rodríguez Alberto Lifshitz

#### CONSEJO EDITORIAL

Armando Cordera Pastor Carlos Lavalle Montalvo
Manuel de la Llata Romero Roberto Medina Santillán
Antonio Fraga Mouret Alejandro Treviño Becerra
David González Bárcenas Arturo Zárate Treviño

#### COMITÉS EDITORIALES

#### INTERNACIONAL

Australia Erlo Roth
Paul Zimmet AM Finlandia
Colombia Jaakko Tuomilehto
Hugo Castaño A. Inglaterra
EE.UU. Graham R. V. Hughes

Fernando Arias Marruecos
Jaime Davison Carlos Campillo Artero
Horacio Jinich Brook Uruguay

Luis Horacio Toledo Pereyra Blanca Stéffano de Perdomo

#### NACIONAL

José Dante Amato Martínez Manuel Ramiro Hernández Octavio Amancio Chassin Marco Antonio Ramos Corral Francisco Avelar Garnica Alejandro Reyes Fuentes Patricia Atzimba Espinosa Alarcón Hortensia Reyes Morales Guillermo Fajardo Ortiz Enrique Romero Romero Ricardo García Cavazos Ana Carolina Sepúlveda Vildósola Jaime García Chávez Fortino Solórzano Santos Fernando Laredo Sánchez Juan Osvaldo Talavera Piña Joaquín López Bárcena Olga Vera Lastra Gilberto Meza Rodríguez Carlos Viesca Treviño Armando Mansilla Olivares Jorge Villegas Rodríguez Oscar Arturo Martínez Rodríguez Niels Wacher Rodarte Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano María Elena Yuriko Furuya Haiko Nellen Hummel Lydia Estela Zerón Gutiérrez Aleiandro Pisantv

#### DIRECTOR GENERAL

José Antonio González Anava

#### DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

Javier Dávila Torres

#### JEFE DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD

Germán Enrique Fajardo Dolci

#### COORDINADOR DE EDUCACIÓN EN SALUD

Salvador Casares Queralt

#### CONSEJO ADMINISTRATIVO

Norma M. Palacios Jiménez María Edit Romero Hernández

#### ASISTENTE EJECUTIVA

Gloria Martínez Ferman

#### BIBLIOTECÓLOGOS

David J. Espinosa Almaguer Ana María López Jasso Alicia Zavala Delgadillo

#### DISEÑO GRÁFICO

Mylene Araiza Márquez

Ruth Jiménez Segura

#### CUIDADO DE LA EDICIÓN

Gabriela Ramírez Parra

Iván Álvarez Hernández

REVISTA MÉDICA DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL es una publicación oficial de la Dirección de Prestaciones Médicas. Publicación bimestral editada por la Coordinación de Educación en Salud. Oficinas Administrativas: Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, 06725 D. F. México. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social está incluida en los índices MEDLINE del Sistema MEDLARS, ARTEMISA, ANUARIO BIBLIOGRÁFICO DE INVESTIGACIONES EN SALUD (ABISA), LILACS, PERIÓDICA, BIOSIS. Tiraje: 25 000 ejemplares en couché mate de 100 g, más sobrantes para reposición. Versión electrónica disponible a partir del 4 de noviembre de 2013. Número de Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo de Título: 04-2009-012912585200-102, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Número de Certificado de Licitud de Título: 2000. Número de Certificado de Licitud de Contenido: 1244. D.R. Composición tipográfica en Arial, Gotham, Times New Roman. Impresa en México.

CORRESPONDENCIA DE 2ª CLASE, REG. D.G.C. 015-015-0883 CARACTERÍSTICA: 229441116

#### ISSN 0443-5117

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):601-720

Los conceptos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores

Teléfono y fax: (55) 5761 2325

Correo electrónico: revista.medica@imss.gob.mx

# En este número In this issue

#### **Aportaciones originales**

#### 620

Morbilidad y mortalidad neonatal intrahospitalaria en trillizos pretérmino

Neonatal morbidity and hospital mortality of preterm triplets

Priscilla Lamshing-Salinas, Mario Enrique Rendón-Macías, José Iglesias-Leboreiro, Isabel Bernárdez-Zapata, Ariela Braverman-Bronstein

#### **Editoriales**

**Editorials** 

#### 604

La ética en las publicaciones médicas

Ethics in medical journals
Alberto Lifshitz

### **Aportaciones originales**

**Original contributions** 

#### 606

Niveles de ansiedad en madres y padres con un hijo en terapia intensiva

Levels of state-trait anxiety between mothers and fathers who have children in an intensive care unit Karmina Elena Rojas-Carrasco

#### 610

Enfermedad de Hirschsprung. La inmunohistoquímica como apoyo para el diagnóstico

Hirschsprung's disease:
the immunohistochemistry as
ancillary method for the diagnosis
Celestina Menchaca-Cervantes,
Alicia Rodríguez-Velasco,
Guillermo Ramón-García,
Mario Enrique Rendón-Macías

#### 614

Estilos de aprendizaje en médicos residentes y sus profesores en un hospital de pediatría

Learning styles in medical residents and their professors of a pediatric hospital

Irina Elizabeth Juárez-Muñoz,

Alonso Gómez-Negrete,

Margarita Varela-Ruiz,

Juan Manuel Mejía-Aranguré,

José Agustín Mercado-Arellano,

Martha Minerva Sciandra-Rico,

Mario Manuel Matute-González

#### 628

#### Factores de riesgo en la epidemia de dengue en Querétaro

Risk factors associated to the epidemic outbreak of dengue virus infection

María del Rocío García-Gutiérrez, Hilda Romero-Zepeda, Rubén Salvador Romero-Márquez

Cartas al editor

Letters to the editor

#### 635

En torno al artículo "Signos y síntomas de alarma obstétrica..."

About the paper "Warning signs and symptoms on obstetric care..."

Leoncio Miguel Rodríguez-Guzmán

#### 637

Respuesta a la carta acerca del artículo "Signos y síntomas de alarma obstétrica..."

Answer to comments about the paper "Warning signs and symptoms on obstetric care..."

Juan Francisco García-Regalado

#### Temas de actualidad

**Current themes** 

#### 638

Hemofilia

Hemophilia

Lauro Fabián Amador-Medina, Ángel Gabriel Vargas-Ruiz

#### 644

Desequilibrios cromosómicos en el cáncer cervicouterino

Chromosomal instability in carcinogenesis of cervical cancer Victoria de los Santos-Munive, Juan Ángel Alonso-Avelino

#### 650

Notas históricas sobre la investigación científica en el IMSS

Historical notes about scientific research in the Instituto Mexicano del Seguro Social Arturo Zárate, Lourdes Basurto-Acevedo



Investigación clínica XVIII.

Del juicio clínico al modelo

Lino Palacios-Cruz, Marcela Pérez,

Rodolfo Rivas-Ruiz, Juan O. Talavera

Práctica clínico-quirúrgica

Clinical and surgical practice

Colecistectomía laparoscópica con

Laparoscopic cholecystectomy with

three-port and 25 millimeters long

Enrique David Gómez Tagle-Morales

Campamentos para pacientes

Julieta Juárez-Sierra. Laura del Pilar

María Teresa Dueñas-González.

Martha Patricia Monteros-Rincón,

Torres-Arreola. Teresa Marín-Palomares.

tres puertos e incisión de 25 mm

From clinical judgment to linear

de regresión lineal

regression model

656

662

668

con hemofilia

Hemophilia camps

Maricela Osorio-Guzmán

### 680

Eventos adversos en pacientes de un hospital pediátrico

674

cular disease

Susana Galicia-Amor

Adverse events in patients from a pediatric hospital

José Manuel Ornelas-Aguirre, José de Jesús Arriaga-Dávila,

María Isabel Domínguez-Serrano,

Beatriz Filomena Guzmán-Bihouet,

Susana Navarrete-Navarro

#### 688

Profilaxis para la trombosis venosa profunda

Deep vein thrombosis prophylaxis Gloria Alejandra Sandoval-Chagoya, Rafael Laniado-Laborín

### Reportes breves

**Brief reports** 

#### 692

Colágeno-polivinilpirrolidona para tratar el síndrome de Parry-Romberg

Use of collagen-polyvinylpirrolidone in the treatment of Parry-Romberg syndrome

Giovanni Ahmed Hernández-Vega, Rafael Ruiz-Eng, Álvaro Montiel-Jarquín, Eduardo Gómez-Conde,

Aurelio López-Colombo, Aldo Pérez-Aguilar, Ruth Bejarano-Huertas

#### 696

enfermedad neuromuscular

Carcinoma de células de Merkel. Experiencia en un centro de referencia

Merkel cell carcinoma experience in a reference medical center

Federico Roesch-Dietlen,

Práctica clínico/quirúrgica

Prueba de marcha de seis minutos en niños con

Six-minute walk test in children with neuromus-

Israel Didier Cruz-Anleu, Benjamín Omar Baños-Mejía,

Raúl Devezé-Bocardi, Isabel Ruiz-Juárez, Peter Grube-Pagola, Graciela Romero-Sierra,

José María Remes-Troche,

Carmen Sofía Silva-Cañetas,

Hilda Lozoya-López Escalera

### Instrumentos clínicos

Clinical instruments

#### 700

Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias

Clinical practice guideline. Diagnosis and treatment of dyslipidemia

Elvia Canalizo-Miranda.

Eddie Alberto Favela-Pérez,

Javier Alejandro Salas-Anaya,

Rita Gómez-Díaz, Ricardo Jara-Espino, Laura del Pilar Torres-Arreola,

Arturo Viniegra-Osorio

### Índice acumulativo volumen 51/año 2013

#### /10

Índice de autores/authors index

#### 713

Índice temático/subject index

**E**ditoriales

## **R** Al índice

### La ética en las publicaciones médicas

#### **Ethics in medical journals**

¿Cómo compones?: leyendo.
Y lo que leo, imitando.
Y lo que imito, escribiendo.
Y lo que escribo, borrando.
Y de lo borrado, escogiendo
LOPE DE VEGA

The title of this reflection evokes several contents that may encompass from ethics in research; fraud in science; ethics in medical advertising and relations between sponsors and science; and, finally, papers related to ethic contents. This paper is limited to the ethic responsibilities of the medical writers or "scriptwriters".

Key words: ethics, periodicals, writing, research

El título de esta reflexión evoca diversos contenidos que pueden abarcar desde la ética de la investigación, el fraude en la ciencia, la ética de la publicidad médica y las relaciones de los patrocinadores con la ciencia, hasta las publicaciones relativas a contenidos sobre ética. Este escrito se restringe a la responsabilidad ética de los escritores médicos o "escribidores".

Palabras clave: ética, publicaciones periódicas, escritura, investigación

#### Alberto Lifshitza

<sup>a</sup>Consejero emérito de educación, investigación y políticas de salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Alberto Lifshitz
Teléfonos: (55) 5623 2421; (55) 5623 2300, extensión 43038
Correo electrónico: alifshitz@liceaga.facmed.unam.mx

scribir no es una habilidad que cultiven todos los colegas, a menos que se aluda a los registros y a las prescripciones. En la investigación, con frecuencia el trabajo y la inversión no culminan en la publicación, porque el último paso (escribir el reporte final) se ve limitado por carencias literarias y gramaticales de los investigadores. Otros aspectos que coartan la escritura es la excesiva autocrítica que inhibe exhibirse ante los demás y la búsqueda obsesiva de la perfección, por la que se pospone eternamente la conclusión de un escrito.

Lo cierto es que se escribe para ser leído, como una forma de comunicación con otros y no solo con el afán de hacer crecer el currículo o jactarse de ver el propio nombre en blanco y negro. Tener en cuenta a los lectores potenciales es adecuar el escrito a las características y necesidades de ellos. La claridad de lo que se escribe es un atributo indispensable; no obstante, en muchos escritos el propósito visiblemente es ser enigmático, críptico, misterioso, un poco con el afán de ostentar ante los demás que tal conocimiento solo corresponde a los privilegiados, como el autor.

Cuando los médicos nos dirigimos al público, con frecuencia utilizamos una jerga técnica porque hablar coloquialmente parece un desdoro; lo cierto es que se bloquea la comunicación en la medida en que el receptor no entiende el mensaje. En el fondo del menosprecio por el lector están, desde luego, la preponderancia de intereses como la ostentación, la propaganda personal o de productos y servicios y el cultivo curricular.

Por otro lado, también están los pecados gramaticales, que no son únicamente defectos técnicos sino que incursionan en la ética de la publicación, porque un propósito muy claro de ésta es la claridad en el mensaje.1 Entre los más comunes se encuentran los barbarismos, los extranjerismos (incluyendo los cognados), la falta de signos de apertura en las oraciones interrogativas v exclamativas (como se estila cuando se escribe en inglés), la falta de concordancia y el uso inapropiado de las mayúsculas (lo que se ha llamado el síndrome de las mayúsculas paroxísticas). Las abreviaturas, siglas y acrónimos sin un glosario adjunto han vuelto ininteligibles muchos escritos. Los epónimos, anfibologías y el abuso del gerundio son igualmente comunes. Los excesos son verdaderamente inconvenientes y con ello me refiero a la verbosidad, la exageración y la exhaustividad. Estamos acostumbrados a tratar de no dejar nada fuera; entre los elogios que pueden prodigarse a un documento está el que "es muy completo" y entre las críticas, que faltó algo específico. En el afán de completar los temas, los maestros y los conferencistas exceden los tiempos de exposición. La exploración física tiene que ser completa, sin olvidar el examen rectal, aunque el paciente acuda por una pingüécula.

Otros errores entrañan los eufemismos para evitar mencionar las cosas por su nombre; las metáforas y figuras, que sin duda tienen un lugar en la poesía y acaso en la didáctica, conllevan el riesgo de generar confusiones. No son excepcionales la trivialización que menosprecia, los cantinflismos que embrollan (usar muchas palabras para no decir nada) y las contradicciones que complican (lo que se dice en una parte y se desdice en otra), ya no se diga las faltas de ortografía.

Streiner y Norman,<sup>2</sup> al final de su libro de epidemiología, adicionaron un diccionario al que denominaron *Epidemish-English* (Diccionario epidemiol-español), en el que proponen una interpretación humorística del verdadero significado de varios enunciados que suelen utilizarse en los artículos científicos:

- Cuando un autor escribe que "se observó una tendencia", se puede interpretar que la prueba estadística no fue significativa.
- Si el autor dice que "las características demográficas de los que no respondieron fueron similares a

las del resto de la muestra", en realidad quiso decir que tenían más o menos la misma edad y la misma proporción entre hombres y mujeres.

- "El cuestionario se circuló entre un panel de expertos para su validación", en realidad quiere decir que a los amigos del investigador les gustó.
- Cuando se menciona que "se requieren más investigaciones para clarificar los resultados", se debe entender que el estudio no demostró nada o que quien escribe no tiene la menor idea de lo que significa.
- Afirmaciones como que "la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad de McCormick representan un grave problema de salud pública" traducen que esta enfermedad es el área de interés de quien publica y de algún modo tiene que justificar la investigación.
- "Los datos fueron analizados con la prueba de Schmedlap-Scheisskopf (ignoro si existe)", significa que se intentaron todas las demás pruebas estadísticas pero ninguna dio un resultado significativo.

En el mismo terreno de la ironía, muchos escritos frustrados fueron recopilados y publicados en órganos satíricos conocidos como *The Journal of Irreproducible Results*<sup>3</sup> y *Annals of Improbable Research*.<sup>4</sup>

Los valores de una publicación científica incluyen su condición de verdad, de evidencia científica, de utilidad, aplicabilidad y ventajas competitivas. Hoy, los lectores tenemos que saber contender con la pseudociencia que abarca la información promocional disfrazada de científica y la bien intencionada con defectos metodológicos. Esta habilidad —discernir la ciencia de la pseudociencia— no es ciertamente sencilla y hay que reconocer que no está suficientemente representada en los planes curriculares.

Por otro lado, en muchos casos los alicientes para publicar se han pervertido y más que comunicar resultados valiosos, se trata de conseguir incentivos.

Nuestra época ha sido pródiga en el desenmascaramiento de publicaciones fraudulentas en razón de lograr reconocimientos e incentivos, que traducen una deficiencia formativa en la que se ha privilegiado lo técnico sobre lo ético. El compromiso es con uno mismo y no con la posibilidad de ser señalado por otros, pues la mayor parte de los casos de fraude pasa inadvertida.

#### Referencias

- Sepúlveda B. Gramática. Estilo del escritor médico. En: Redacción y edición de artículos médicos. México: La Prensa Médica Mexicana; 1982.
- Streiner DL, Norman GR. A brief Epidemish-English dictionary. En: PDQ Epidemiology. St. Louis, USA: Mosby-Year Book; 1989.
- Scherr HS. The best of the Journal of Irreproducible Results: improbable investigations & unfounded findings. New York, USA: Workman Pub; 1983.
- Abrahams M. The best of Annals of Improbable Research. New York, USA: W. H. Freeman and Company; 1998.

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):604-5 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):604-5

### Niveles de ansiedad en madres y padres con un hijo en terapia intensiva

Karmina Elena Roias-Carrasco<sup>a</sup>

#### Levels of state-trait anxiety between mothers and fathers who have children in an intensive care unit

Background: when there is a child patient in the family, is frequent that parents get upset. Anxiety between mother and father could be different depending on the way each one lives the critical situation of the child patient. The purpose was to measure levels of anxiety between fathers and mothers who had a hospitalized child in an intensive care unit. Methods: the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) was applied to a group of 50 pairs of parents who had a hospitalized child in the intensive care unit in a pediatric hospital. A no probabilistic intentional sample was used. Differences between groups were analyzed by Student's t test. Results: no-significant differences were obtained between mothers and fathers for both state-anxiety and trait-anxiety. Significant differences were obtained intra-groups between both kinds of anxiety.

Conclusions: having a child who is chronically sick or hospitalized for intensive therapy causes similar levels of anxiety in both parents. Anxiety is significantly increased in both parents when their child is hospitalized in an intensive therapy unit.

#### Key words

state-trait anxiety hospitalized children anxiety

uando en la familia uno de los hijos tiene una enfermedad crónica, es frecuente que los padres presenten alteraciones en su estado anímico: la ansiedad se incrementa al enfrentar una situación crítica, como el internamiento de ese hijo en una unidad de cuidados intensivos.

La ansiedad-estado es definida como "una condición o estado emocional transitorio del organismo humano, que se caracteriza por sentimientos de tensión y de aprehensión subjetivos conscientemente percibidos, y por un aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo". 1 En los padres y madres con un niño enfermo, la ansiedad-estado surge al enfrentarse a una situación crítica debido al delicado estado de salud de su hijo. La ansiedad-rasgo "se refiere a las diferencias individuales, relativamente estables, en la propensión a la ansiedad, es decir, a las diferencias entre las personas en la tendencia a responder a situaciones percibidas como amenazantes, con elevaciones en la intensidad de la ansiedad-estado".1

En este caso, los padres presentan la ansiedadrasgo cuando su hijo se encuentra en cualquier otra situación, excepto hospitalizado en el servicio de terapia intensiva.

Algunas investigaciones en madres y padres de hijos con enfermedades crónicas han encontrado diferencias en los niveles de estrés y angustia en ambos progenitores.2 Otros estudios reportan haber identificado ansiedad en un mayor número de madres que de padres en pacientes con toxicomanías<sup>3</sup> o esquizofrenia.<sup>4</sup> Por otro lado, se reportan puntuaciones superiores en ansiedad, depresión, neurosis y psicosis en madres y padres de hijas con trastornos alimentarios en compara-

Cuadro I Edad, escolaridad y ocupación de 50 parejas de padres de niños internados en terapia intensiva

	Madres (%)	Padres (%)
Edad (años)		
≤ 19	4	26
20-29	34	46
30-39	40	26
40-49	22	2
Escolaridad		
Primaria	8	6
Secundaria	18	28
Preparatoria	40	24
Licenciatura	30	26
Posgrado	4	4
Ocupación		
Hogar o desempleado	64	2
Empleado	34	86
Obrero	2	8
Negocio propio	0	4



Introducción: es frecuente que los progenitores de un nificativas en las madres y los padres, sin embargo, se Resumen niño enfermo presenten trastornos en su estado anímico. La ansiedad en las madres y los padres puede al comparar intragrupos en ambos tipos de ansiedad ser diferente. El propósito de este trabajo fue conohijo en terapia intensiva.

Estado a 50 parejas de padres que tenían un hijo en en la unidad de cuidados intensivos. terapia intensiva de un hospital de pediatría. El muestreo fue no probabilístico intencional. Las diferencias Palabras clave en los grupos se analizaron con t de Student.

Resultados: en la ansiedad-estado ni en la ansiedad- niños hospitalizados rasgo se obtuvieron diferencias estadísticamente sig- ansiedad

ción con un grupo control.<sup>5</sup> Aunque se ha identificado

mayor nivel de ansiedad en las madres (moderado)

que en los padres (leve) de niños con tumores hema-

tológicos, García Fernández et al.6 señalaron que esta

diferencia no fue estadísticamente significativa. Esos

autores informaron similares resultados en padres y

Otros estudios refieren que ante la enfermedad de

un hijo, las madres expresan más ansiedad que los

padres v mayor rigidez v sensibilidad.<sup>7,8</sup> Los padres

tienen más fe en el futuro, mientras las madres son

claramente más pesimistas.8 Por otro lado, no se han

informado diferencias en síntomas psiquiátricos o dis-

observaron diferencias estadísticamente significativas

cer las diferencias en los niveles de ansiedad-rasgo Conclusiones: tener un hijo con una enfermedad y ansiedad-estado en los padres y las madres con un crónica o internado en terapia intensiva causa niveles de ansiedad similares en ambos progenitores, que se Métodos: se aplicó el Inventario de Ansiedad Rasgo- incrementan significativamente al encontrarse el hijo

ansiedad rasgo-estado

Social. La muestra fue no probabilística intencional, ya que ambos padres se encontraban en la sala de espera y voluntariamente aceptaron participar.

La edad, escolaridad y ocupación de las madres y los padres se detallan en el cuadro I. En cuanto al estado civil, 2 % fue soltero, 14 % vivía en unión libre, 80 % estaba casado y 4 % separado.

Respecto al lugar de origen, 40 % vivía en el Distrito Federal y 60 % residía en la provincia. La edad y el tipo de padecimiento del hijo se describen en el cuadro II. Se procedió al análisis de las respuestas mediante el programa estadístico SPSS versión 15.

trés psicológico entre madres y padres de niños enfermos de cáncer. Magni et al. 10 refieren que el distrés de las madres es mayor porque son las personas a las que más se les confía el cuidado del niño. Aunado a ello, debido a factores culturales para expresar abiertamente sus emociones, las madres de hijos con cáncer están en

madres con niños asmáticos.

El presente estudio tuvo la intención de identificar las diferencias en los niveles de ansiedad entre las madres y los padres con un hijo hospitalizado en un servicio de terapia intensiva pediátrica.

mejor posición que los padres para expresar su tristeza

El instrumento utilizado fue la versión en español del Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado (IDARE) de Spielberger y Díaz Guerrero, que consta de dos escalas de autoevaluación que se utilizan para medir dos dimensiones distintas de la ansiedad: la ansiedadrasgo (en la que se pide a los sujetos describir cómo se sienten generalmente) y la ansiedad-estado (en la que los sujetos responden cómo se sienten en un momento dado). 1 Rojas Carrasco 12 validó el IDARE en madres y padres con un hijo en terapia intensiva.

El IDARE se aplicó a 50 parejas de padres de niños hospitalizados en el Servicio de Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Cuadro II Edad v tipo de padecimiento de 50 niños internados en terapia intensiva

	%
Grupo de edad	
Lactantes (3-12 meses)	32
Preescolares (2-5 años)	34
Escolares (6-9 años)	16
Púberes (10-13 años)	16
Adolescentes (14-17 años)	2
Tipo de padecimiento	
Neurológico	28
Neuroquirúrgico	6
Cardiológico	30
Neumológico	8
Oncológico	7
Hematológico	7
Nefrológico	6
Gastroenterológico	2
Quirúrgico	2
No informado	4

607

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):606-9 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):606-9



	lo en madres y padres	en la ansie	euau-rasg	30 y 1a	
		Medias	t*	gl	р
	Ansiedad-estado	•			
	Madres	2.654	0.053	49	0.958
Intergrupes	Padres	2.650	0.053	49	0.956
Intergrupos	Ansiedad rasgo				
	Madres	1.856	0.230	49	0.816
	Padres	1.871	0.230	49	0.010
	····	•			
	Madres		-		
	Ansiedad-estado	2.654	9.972	49	< 0.01
Intragrupos	Ansiedad-estado	1.856	9.912	43	V 0.01
intragrupos	Padres		- <b>A</b>	***************************************	
	Ansiedad-estado	2.650	6.964	49	< 0.01
	Ansiedad-estado	1.871	0.304	40	<b>\ 0.01</b>

<sup>\*</sup>La *t* intragrupos es para grupos relacionados, gl = grados de libertad

#### Resultados

Al aplicar la t de Student a la ansiedad-rasgo de las madres y los padres se observó que no existieron diferencias estadísticamente significativas, pues el valor de la t tuvo un nivel de sgnificancia mayor a 0.05. En la ansiedad-estado tampoco se observaron diferencias entre los grupos. Existieron diferencias estadísticamente significativas (p < 0.01) entre la ansiedad-rasgo y la ansiedad-estado tanto en las madres como en los padres (cuadro III). Se observaron diferencias cualitativas entre las puntuaciones totales de los grupos (34.84 de ansiedad-rasgo en las madres y 37.20 en los padres; 53.76 de ansiedad-estado en las madres y 53.42 en los padres).

Según los percentiles que Rojas Carrasco<sup>12</sup> obtuvo para este tipo de muestras, la ansiedad en las madres fue de intensidad leve (rasgo) a moderada (estado) y en los padres, de moderada (rasgo) a severa (estado), sin embargo, las diferencias cualitativas no fueron estadísticamente significativas al comparar los grupos.

#### Discusión

Aunque se esperaba encontrar diferencias entre las madres y los padres, <sup>2,3</sup> los resultados demostraron que los niveles de ansiedad en ambos grupos fueron similares, ya sea que el hijo con la enfermedad crónica se encontrara en casa o en una situación no crítica (ansiedad-rasgo) o requiriera cuidados intensivos (ansiedad-estado). En ambas situaciones se esperaba que los niveles de ansiedad de las madres superaran significativamente a los de los padres debido a diversos factores sociales: a las mujeres se les permite reconocer y expresar sus sentimientos más que a los hombres<sup>11</sup> y son ellas quienes generalmente se hacen cargo y están al pendiente de los hijos enfermos.<sup>10</sup>

Los resultados coinciden con los obtenidos por Hoekstra Weebers *et al.*, quienes no obtuvieron diferencias en los síntomas psiquiátricos ni en distrés psicológico entre madres y padres de niños con cáncer.

Tal como lo informan García Fernández *et al.*,6 también se encontraron diferencias cualitativas (no significativas) entre ambos progenitores. En este estudio quienes presentaron mayor ansiedad fueron los padres, ya que pasaban de una ansiedad-rasgo moderada a una ansiedad-estado severa, mientras que las madres transitaron de una ansiedad-rasgo leve a una ansiedad-estado moderada. 12

Cabe mencionar que durante la revisión de la literatura solo se encontraron estudios recientes sobre la medición de la ansiedad en madres y padres con hijos con alguna enfermedad crónica y no propiamente en terapia intensiva.

#### Conclusiones

Tener un hijo con una enfermedad crónica o internado en una unidad de terapia intensiva causa niveles de ansiedad similares en ambos progenitores. La ansiedad se incrementa significativamente en ambos padres cuando el hijo ingresa a la unidad de cuidados intensivos, por lo que debe considerarse la necesidad de que reciban apoyo psicológico durante la hospitalización.

Declaración de conflicto de interés: la autora ha completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Comunicación con: Karmina Elena Rojas-Carrasco Teléfono: (55) 5627 6937, extensión 22304 Correo electrónico: karmina\_rojas@hotmail.com



#### Referencias

- Spielberger CD, Díaz-Guerrero R. IDARE. Inventario de ansiedad: rasgo-estado. México: Manual Moderno: 1975
- Nagy S, Ungerer JA. The adaptation of mothers and fathers to children with cystic fibrosis: a comparison. Child Health Care. 1990;19(3):147-54.
- 3. Espina A, Fernández C. Un estudio descriptivo sobre características familiares en una muestra de "Proyecto Hombre". Rev Esp Drogodependencias. 1996;21(2):109-18.
- Espina-Eizaguirre A, Pumar-González PB, González-Peláez P, Santos-Mocoroa A, García-Martín E, Aierbe-Barandiaran A. Emoción expresada y características de personalidad, psicopatológicas y de ajuste diádico en padres de esquizofrénicos. Psiguis. 2000:21(4):181-91.
- Ochoa-de Alda I, Espina A, Ortego MA. Un estudio sobre personalidad, ansiedad y depresión en padres de pacientes con un trastorno alimentario. Clínica y Salud. 2006:17(2):151-70.
- García-Fernández E, González García-Portilla MP, Sáiz-Martínez P, Llorca-Ramón G, Bobes-García J. Impacto psicopatológico (ansioso-depresivo) en pa-

- dres de niños con tumores hematológicos. An Psiquiatria. 1999:15(4):153-8.
- Madan-Swain A, Brown RT, Sexson SB, Baldwin K, País R, Ragab A. Adolescent cancer survivors. Psychosocial and familial adaptation. Psychosomatics. 1994;35(5):453-9.
- Lahteenmäki PM, Salmi TT, Salo MA. Children with malignant disorders: the health and life situation of their parents examined over a 7-year interval. Acta Paediatr. 1996;85(1):70-5.
- Hoekstra-Weebers JE, Jaspers JP, Kamps WA, Klip EC. Gender differences in psychological adaptation and coping in parents of pediatric cancer patients. Psychooncology. 1998;7(1):26-36.
- Magni G, Carli M, De Leo D, Tshilolo M, Zanesco L. Longitudinal evaluations of psychological distress in parents of children with malignancies. Acta Paediatr Scand. 1986;75(2):283-8.
- Castillo E, Chesla CA. Viviendo con el cáncer de un (a) hijo (a). Colomb Med. 2003;34(3):155-63.
- Rojas-Carrasco KE. Validación del inventario de ansiedad rasgo-estado en padres con un hijo en terapia intensiva. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2010; 48(5):491-6.

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):606-9 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):606-9 609

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>Departamento de Salud Mental, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

### **Enfermedad de Hirschsprung** La inmunohistoquímica como apoyo para el diagnóstico

Celestina Menchaca-Cervantes, a Alicia Rodríguez-Velasco, b Guillermo Ramón-García, a Mario Enrique Rendón-Macías b

#### Hirschsprung's disease: the immunohistochemistry as ancillary method for the diagnosis

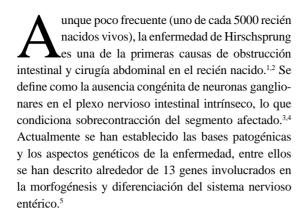
Background: the confirmatory diagnosis of Hirschsprung's disease is made by histopathological study. However, this procedure is limited with only hematoxylin and eosin staining, especially in biopsies of premature babies or when non-expert pathologists make the evaluation. The immunohistochemistry from ganglia cell calretinin has been used to reduce the risk of misdiagnosis. Our objective was to show the benefits of this antibody in diagnosis of Hirschsprung's disease in biopsy specimens. Methods: we evaluated patients with histopathological diagnosis of Hirschsprung's disease made by hematoxylin and eosin staining. We determined if there was enough paraffin block for immunohistochemistry with two markers: calretinin and neurofilaments. Three controls of autopsy of children under 3 years of age with other diagnosis were

Results: of a total of 48 cases with histopathological diagnosis of Hirschsprung's disease only 13 had adequate tissue for immunohistochemistry. The immunohistochemistry confirmed the diagnosis in nine cases. In the other four cases there were initial misdiagnosis due to evidence of calretinin (ganglion cells) and, thus, Hirschsprung's disease

Conclusions: the use of immunohistochemistry allows confirming the diagnosis of Hirschsprung's disease and reduce the risk of a false-positive result with only hematoxylin and eosin staining.

#### Key words

Hirschsprung disease immunohistochemistry



El diagnóstico inicial se basa en el cuadro clínico: constipación intermitente (en 66 % de los pacientes se inicia en el periodo neonatal), distensión abdominal y vómito. Si la constipación no tiene una causa mecánica (atresia intestinal, íleo meconial, malrotación o ano imperforado), debe pensarse en la enfermedad de Hirschsprung. El estudio radiológico simple y contrastado, en planos anteroposterior y lateral, permite apoyar el diagnóstico cuando hay un segmento estenosado (agangliónico), generalmente de recto y rectosigmoides (en 80 a 85 % de los casos), una zona de transición (más patente en el área rectosigmoidea) y una zona de dilatación proximal (gangliónica).6

La mayoría de los autores, no todos, acepta que antes de practicar la cirugía correctiva debe tenerse el diagnóstico de certeza, que se establece solo con la biopsia de la pared rectal, la cual tiene una sensibilidad y una especificidad cercana a 100 %, según el tipo y la calidad de las muestras, las técnicas histopatológicas y la experiencia del anatomopatólogo evaluador.

Durante el procedimiento de biopsia deben tomarse de dos a tres muestras, 2 o 3 cm por arriba de la línea dentada, para evitar la zona normal agangliónica y no pasar por alto los casos con segmento ultracorto (de 3 a 5 % de los casos). Para que pueda considerarse que la biopsia rectal por succión (recomendable por ser menos traumática para el paciente) se realizó de forma adecuada, la muestra debe contener submucosa; con la biopsia transmural generalmente se obtienen muestras que contienen todas las capas de la pared intestinal y se utiliza cuando no se tiene el equipo para la biopsia por succión.

Histopatológicamente, la enfermedad de Hirschsprung se caracteriza por la ausencia de células ganglionares parasimpáticas, frecuentemente acompañada de hipertrofia de los troncos nerviosos.8 Las dificultades de trabajar con muestras obtenidas mediante biopsia por succión estriban en que las células ganglionares en la submucosa son más pequeñas y están más esparcidas que en el plexo intramural y que la inmadurez normal del plexo nervioso en los neonatos (principalmente si son pretérmino) hace que se confundan con macrófagos, células de músculo liso o células de Schwann.9-11



Introducción: el diagnóstico de certeza de la enfermedad de Hirschsprung es histopatológico, aunque puede ser erróneo si solo se utiliza hematoxilina v ganglionares, lo que descarta la enfermedad. Nuestro se descartó la enfermedad de Hirschsprung. objetivo es mostrar las ventajas de esta técnica.

de Hirschsprung con diagnóstico histopatológico de enfermedad de Hirschsprung y evitar la emisión de mediante tinción con hematoxilina v eosina. Se realizó inmunohistoquímica para dos marcadores: la calretinina y los neurofilamentos. Se incluyeron tres muestras de tejido de autopsias de niños menores de tres años con colon sin alteraciones aparentes.

Resultados: de 48 casos con diagnóstico histopatológico de enfermedad de Hirschsprung, solo 13 tuvieron bloque de parafina con tejido suficiente. La inmunoeosina, sobre todo en muestras de niños prematuros histoquímica confirmó el diagnóstico en nueve. En los o evaluadas por patólogos inexpertos. Se ha recomendado la inmunohistoquímica para identificar las células dencia de calretinina (células ganglionares) y con ello

Resumen

Conclusiones: el uso de la inmunohistoquímica para Métodos: se evaluaron los casos de enfermedad identificar calretinina permitió descartar el diagnóstico diagnósticos falsos positivos.

> Palabras clave enfermedad de Hirschsprung

inmunohistoquímica

En México, la técnica histopatológica más utilizada es la de tejido incluido en parafina y teñido solo con hematoxilina y eosina. Debido a la falta de uso de técnicas auxiliares que apoyen el diagnóstico histopatológico, es probable que entre los resultados existan algunos falsos positivos. En este punto es importante considerar que es más fácil descartar la enfermedad que confirmarla.

La histoquímica enzimática con acetilcolinesterasa, que tiene como propósito facilitar el reconocimiento de las células ganglionares, sigue siendo controvertida.<sup>12,13</sup> Con el advenimiento de la inmunohistoquímica como técnica auxiliar en el diagnóstico histopatológico se han propuesto varios anticuerpos que permiten identificar con certeza las células ganglionares. Entre los marcadores que han demostrado más utilidad están los anticuerpos para calretinina, con los que se alcanzan sensibilidad y especificidad de 100 %.14,15

El objetivo de la presenta investigación fue valorar la utilidad de la inmunohistoquímica como recurso auxiliar para el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung en muestras de biopsias de un hospital de tercer nivel de atención

#### Métodos

Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo. De los reportes quirúrgicos del Servicio de Patología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social., se seleccionaron los casos con diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung establecido solo mediante tinción con hematoxilina y eosina, recibidos entre enero de 2005 y diciembre de 2011, que tuvieran bloque de parafina para realizar el análisis inmunohistoquímico con anticuerpos para calretinina y para neurofilamentos. La calretinina es positiva (y descarta la enfermedad)

cuando se tiñe el citoplasma de células localizadas en los plexos nerviosos. Los neurofilamentos son positivos cuando se marcan las fibras nerviosas de los plexos. Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo y de edad menor de 17 años. Los datos demográficos y del tipo de procedimiento utilizado para la biopsia se obtuvieron de la solicitud del estudio. Como controles positivos se incluyeron tres muestras de colon conseguidas de autopsias a niños menores de tres años sin alteraciones histopatológicas. Se excluyeron las muestras con insuficiente tejido incluido en parafina o que eran de mala calidad (según la apreciación del patólogo). Todos los casos seleccionados fueron revisados simultáneamente por los tres patólogos.

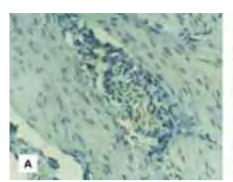
No fue necesario disponer del consentimiento informado de los padres de los pacientes por tratarse de material indispensable para el diagnóstico.

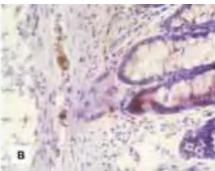
Cuadro I Características de 13 pacientes con obstruccion intestinal según resultado del análisis inmunohistoquímico con anticuerpos para calretinina

	Con Hirschsprung (calretinina –) n = 9 (69 %)*		p**
Sexo		•	
Masculino	5	2	
Femenino	4	2	
Edad (años)			
< 1	2	2	
1	2	1	(0.87)
2-3	2	1	
5-6	3	0	
Tipo de biopsia		-	
Transmural	5	2	
Endoscópica	4	2	

\*Valor predictivo positivo para el diagnóstico con hematoxilina y eosina, IC 95 % = 38.6-90.1. \*\* $\gamma^2$ 

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):610-3 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):610-3





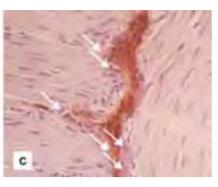


Figura 1 Análisis inmunohistoquímico. A) Con los anticuerpos para calretinina se confirma la enfermedad de Hirschsprung por la ausencia de células ganglionares y la hipertrofia del plexo nervioso intramural. B) Con los anticuerpos para calretina se descarta enfermedad cuando hay positividad intensa de las células ganglionares en el plexo nervioso submucoso. C) La marcación intensa de los neurofilamentos evidencia neuronas adyacentes (flechas)

Se llevó a cabo el análisis estadístico descriptivo con frecuencias simples y porcentajes. Se calculó el valor predictivo positivo y su intervalo de confianza de 95 % y se utilizó  $\chi^2$  de tendencia para contrastar las diferencias en los grupos etarios entre los casos con confirmación y los descartados por inmunohistoquímica Los datos fueron analizados con el programa SPSS versión 20. Se consideró una significación estadística con una probabilidad de error alfa menor de 5 %.

#### Resultados

De 48 casos, solo en 14 (29 %) se dispuso de bloque de parafina; se eliminó un caso por no tener tejido suficiente. En el cuadro I se detallan las características de la población. Las muestras se obtuvieron por biopsia endoscópica en seis casos y por biopsia transmural en siete. Mediante inmunohistoquímica se descartó enfermedad de Hirschsprung en cuatro (31.7 %) de los 13 pacientes (figuras 1A y 1B), con lo que se estableció que el valor predictivo positivo para la enfermedad de Hirschsprung con biopsia teñida con hematoxilina y eosina es de 69.2 % (IC 95 % = 38.6-90.1). La inmunohistoquímica para neurofilamentos (utilizada para valorar la viabilidad del tejido) fue positiva en 12 casos, con lo cual se consideró que el tejido era adecuado para la evaluación con anticuerpos para calretinina (figura 1C)

#### Discusión

La enfermedad de Hirschsprung debe sospecharse si durante los primeros meses de vida se presenta estreñimiento persistente u obstrucción intestinal. De la misma manera como se refiere en la literatura, la mayoría de los casos (61 %) se diagnosticó en el primer año de vida. Se ha indicado que la forma clá-

sica (rectosigmoidea) es más frecuente en varones, con una proporción de 4:1; en nuestra muestra fue de 1.2:1. Dado que no se dispuso de la información de la variante clínica de cada caso, no fue posible comparar la frecuencia por sexo con lo referido en la literatura.

De los casos con diagnóstico histopatológico mediante tinción con hematoxilina y eosina en un lapso de seis años, solo en 29 % se dispuso de muestras suficientes para realizar también el análisis inmunohistoquímico con anticuerpos para calretinina. De los 13 pacientes analizados, en cuatro (31 %) se descartó la enfermedad de Hirschsprung. Kapur *et al.*, 15 en un estudio con 31 casos, identificaron que no hubo discrepancias cuando compararon las muestras analizadas con una y otra técnica. En nuestra serie, el valor predictivo positivo para el diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung en biopsias evaluadas solo con hematoxilina y eosina fue de 69 %, lo que también contrasta con lo informado por Guinard *et al.*, 16 quienes señalan que la tasa de error diagnóstico fue nula entre los patólogos expertos.

Además de la falta de procedimientos auxiliares, el error diagnóstico en las biopsias se ha atribuido a los siguientes factores:

- El tipo de biopsia (por succión o transmural) y el tamaño de las muestras. Cuando se hacen procedimientos endoscópicos, las muestras deben contener submucosa y se recomienda obtener más de una. En los casos estudiados no hubo relación entre el error diagnóstico y el tipo de biopsia, ya que se identificaron dos casos falsos positivos para cada tipo.
- La experiencia de quien interpreta la muestra, relacionada con el tiempo de ejercicio profesional y con el número de casos estudiados. Cada uno de los cinco patólogos del hospital donde se llevó a cabo el estudio no ve más de dos casos por año, porque se trata de un hospital de referencia de ter-



cer nivel de atención donde solo se atiende a niños cuyo tratamiento no ha sido posible en el segundo nivel de atención.

En un caso hubo ausencia de células ganglionares y de troncos nerviosos o "aganglionosis total", una forma particular de la enfermedad de Hirschsprung.<sup>17</sup>

#### Conclusiones

El aspecto relevante de este trabajo fue demostrar que es necesario utilizar un método complementario al estudio histopatológico con hematoxilina y eosina para el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung. Aunque aquí se utilizaron los anticuerpos para calretinina, podría emplearse cualquier otro que permita visualizar las células ganglionares.

Esta estrategia fue costo-efectiva, dada las implicaciones terapéuticas de diagnosticar o descartar la enfermedad de Hirschsprung, principalmente en un hospital de alta especialidad.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

<sup>a</sup>Servicio de Patología

<sup>b</sup>Unidad de Investigación de Epidemiología Clínica, Coordinación de Investigación

a.b Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México Comunicación con: Alicia Rodríguez-Velasco Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22350 Correo electrónico: alirove0101@gmail.com

#### Referencias

- Grosfeld JL. Hirschsprung's disease: a historical perspective 1961-2005. En: Holschneider AM, Puri P, editores. Hirschsprung's disease and allied disorders. Third edition. New York: Springer; 2008.
- Belkind-Gerson J, Madrazo-de la Garza JA, Coello-Ramírez P, García-Aranda A, Heller S, Lorrsa A. Enfermedad de Hirschsprung. Bol Med Hosp Infant Mex. 2002;59(12):800-9.
- Hart J, Wilcox R, Weber CR. The gastrointestinal tract. En: Stocker JT, Dehner LP, editores. Pediatric pathology. Third edition. USA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 592-96.
- Reyes MM, Ponce CMA. Enfermedad de Hirschsprung: diagnóstico anatomopatológico y patogenia. Patologia. 1998;36:157-63.
- Meir-Ruge W. Hirschsprung's disease: its aetiology, pathogenesis and differential diagnosis. Curr Top Pathol. 1974;59:131-79.
- Diamond IR, Casadiego G, Traubici J, Langer JG, Wales PW. The contrast enema for Hirschsprung disease: predictors of a false-positive result. J Pediatr Surg. 2007;42(5):792-5.
- Lewis NA, Levitt MA, Zallen GS, Zafar MS, Iacono KL, Rossman JE, et al. Diagnosing Hirschsprung's disease: increasing the odds of a positive rectal biopsy result. J Pediatr Surg. 2003;38(3):412-6.
- Weinberg AG. Hirschsprung's disease. A pathologist's view. Perspect Pediatr Pathol. 1975;2: 207-39.
- Fenoglio-Preiser CM. Gastrointestinal pathology: an atlas and text. Third edition. USA: Lippincontt Williams & Wilkins; 2008. p. 643-52.

- Kapur RP. Immunohistochemistry and the diagnosis of Hirschsprung disease. Am J Clin Pathol. 2006; 126:9-12. Texto libre en http://ajcp.ascpjournals.org/ content/126/1/9.full.pdf
- Memarzadeh M, Talebi A, Edalaty M, Hosseinpour M, Vahidi N. Hirschsprung's disease diagnosis: comparison of immunohistochemical, hematoxilin and eosin staining. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2009;14 (2):59-62.
- Qualman SJ, Jaffe R, Bove KE, Monforte-Muñoz H. Diagnosis of Hirschsprung disease using the rectal biopsy: multi-institutional survey. Pediatr Dev Pathol. 1999;2(6):588-96.
- De la Torre-Mondragón L. Enfermedad de Hirschsprung. Mitos y realidades a 120 años de su descripción. Acta Pediatr Mex. 2008;29(3):139-46.
- Barshack I, Fridman E, Goldberg I, Chowers Y, Kopolovic J. The loss of calretinin expression indicates aganglionosis in Hirschsprung disease. J Clin Pathol. 2004;57(7):712-6. Texto libre en http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1770342/
- Kapur RP, Reed RC, Finn LS, Patterson K, Johanson J, Rutledge JC. Calretinin immunohistochemistry versus acetylcholinesterase histochemistry in the evaluation of suction rectal biopsies for Hirschsprung disease. Pediatr Dev Pathol. 2009;12(1):6-15.
- Guinard VS, Bonnard A, De Lagausie P, Pascale PC, Alberti C, El Ghoneimi A, et al. Calretinin immunohistochemistry: a simple and efficient tool to diagnose Hirschsprung disease. Mod Pathol. 2009;22(10):1379-84. Texto libre en http://www.nature.com/modpathol/ journal/v22/n10/full/modpathol2009110a.html
- Altamirano E, Drut R. Aganglionosis total segmentaria combinada con aganglionosis clásica. Patol Rev Latinoam. 2009;47(4):351-3.

612 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):610-3 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):610-3 613

### Estilos de aprendizaje en médicos residentes y sus profesores en un hospital de pediatría

Irina Elizabeth Juárez-Muñoz,<sup>a</sup> Alonso Gómez-Negrete,<sup>b</sup> Margarita Varela-Ruiz,<sup>c</sup> Juan Manuel Mejía-Aranguré,<sup>d</sup> José Agustín Mercado-Arellano,<sup>c</sup> Martha Minerva Sciandra-Rico,<sup>b</sup> Mario Manuel Matute-González<sup>a</sup>

### Learning styles in medical residents and their professors of a pediatric hospital

**Background:** the learning styles are cognitive, emotional, and psychological characteristics, which function as relatively stable indicators of how teachers and students perceive, interact, and respond to their learning environments. Knowing students' styles allows teachers to have tools to improve medical education. Our objective was to identify learning styles in pediatric residents and professors from a pediatric hospital. **Methods:** a learning styles questionnaire was applied to residents and theirs professors; data was analyzed in SPSS 12 software.

**Results:** the dominant learning style in pediatric residents was reflexive and for professors' was theorist. There wasn't difference between sex, and between medical or surgical specialities. There was more correlation between professors and residents when there was an increase in training time.

**Conclusions:** the learning styles between professors and residents are different, especially at the beginning of the medical specialty courses, that's why it is necessary to realize a confrontation between the students' learning styles and teaching methods used by professors to improve significant learning. To know learning styles gives residents an important alternative to find a better study strategy.

#### Key words

students, medical faculty, medical learning

e han propuesto diferentes definiciones para estilo de aprendizaje. En 1979, Gregory<sup>2</sup> propuso que un *estilo* es un indicador de una persona. En 1982, Butler<sup>3</sup> afirmó que es un significado natural por el que fácil, efectiva y eficientemente una persona se comprende a sí misma, al mundo y la relación entre ambos.

En 1988, Smith<sup>4</sup> indicó que los estilos de aprendizaje son los modos característicos por los que un individuo procesa la información, siente y se comporta en las situaciones de aprendizaje. La definición más clara y aceptada por los pedagogos es la que formuló Keefe en 1979: comportamientos distintos reunidos en una sola etiqueta.

Por otra parte, *aprendizaje* se define como el proceso de adquisición de una disposición, relativamente duradera, para cambiar la percepción o la conducta como resultado de una experiencia. <sup>1,2</sup> Los estilos también aluden a los rasgos cognoscitivos, afectivos y fisiológicos que sirven como indicadores relativamente estables de cómo los discentes perciben, interaccionan y responden a sus ambientes de aprendizaje.<sup>5</sup>

El estilo de aprendizaje es, por lo tanto, un planteamiento cognitivista relativo a la heurística mental, es el conjunto de hábitos y formas de cada persona para actuar o pensar en cada situación educativa.

En la práctica docente, repercute en la manera de enseñar: el maestro enseña como le gustaría que le enseñaran a él, es decir, según su propio estilo. Los estilos de aprendizaje pueden cambiar de acuerdo con factores circunstanciales. Conforme avanzan en su proceso de aprendizaje, los alumnos descubren diferentes formas o modos de aprender, por lo tanto, van a variar su estilo dependiendo de las circunstancias, contextos y tiempos de aprendizaje a los que se vayan enfrentando. Los alumnos deben saber que ningún estilo dura toda la vida, sino que conforme avancen en su propio proceso irán descubriendo cómo mejorar ese estilo o los estilos que empleen.

Este proceso interno, inconsciente en la mayoría de los profesores, aflora y se analiza cuando cada docente tiene la oportunidad de estudiar y medir sus preferencias de aprendizaje, que derivan en preferencias en su estilo de enseñar.<sup>2,5</sup>

El estudiante, con la orientación del maestro, aprende a descubrir cuáles son los rasgos que perfilan su propio estilo y, a la vez, identificar cuáles de esos rasgos debe utilizar en cada situación de aprendizaje para obtener mejores resultados.

Es importante que los maestros conozcan el estilo de aprendizaje de cada alumno y del grupo en general, para que desarrolle sesiones que conduzcan al logro de aprendizaje significativo en cada uno de ellos.<sup>6</sup>

El análisis de estos estilos ofrece indicadores que ayudan a guiar la interacción de la persona con las rea-



Introducción: los estilos de aprendizaje son indicadores de cómo los docentes y los alumnos perciben, interaccionan y responden a sus ambientes de aprendizaje. El objetivo de esta investigación fue identificar los estilos de aprendizaje de residentes de pediatría y de especialidades de rama pediátricas y sus profesores.

Métodos: estudio transversal, comparativo y analítico realizado en un hospital de pediatría. Se aplicó el cuestionario de Honey-Alonso. El resultado se obtuvo con la suma del número de reactivos positivos para cada estilo de aprendizaje y el resultado se verificó de acuerdo con los baremos de interpretación para estudiantes de la carrera de medicina. En cada encuesta se realizó el diagrama complementario para identificar el estilo de aprendizaje preferente.

Resultados: el estilo de aprendizaje predominante en los residentes fue el reflexivo y en sus profesores, el teórico, sin diferencias significativas según sexo, especialidad y si esta era médica o quirúrgica. Hubo mayor correlación entre los estilos de profesores y residentes conforme se incrementaba el tiempo de entrenamiento. Conclusiones: se requiere confrontar los estilos de aprendizaje de los estudiantes y los métodos de enseñanza empleados por sus profesores, con la finalidad de favorecer un aprendizaje significativo.

Palabras clave aprendizaje residentes docentes médicos Resumen

lidades existenciales. Facilita un camino, aunque limitado, de auto y heterorreconocimiento. En 1985, Price y Griggs<sup>7</sup> identificaron las siguientes aplicaciones:

- Aumenta la efectividad de los orientadores por medio de la identificación y tratamiento de los estilos de aprendizaje.
- Facilita a los profesores un modelo para ajustar las técnicas de orientación con las preferencias de estilo de aprendizaje de los alumnos.
- Facilita a los profesores un modelo para analizar las diferencias individuales desde la perspectiva de estos estilos.
- Identifica estrategias de orientación que complementan los elementos específicos de los estilos.
- Capacita a los orientadores para que puedan ser consultores de los docentes para facilitar un ambiente de aprendizaje efectivo.

Honey y Mumford realizaron un análisis de la teoría y la aplicación de los cuestionarios estructurados por Kolb,8 para determinar por qué en una situación en la que dos personas comparten texto y contexto, una aprende y otra no. Encontraron que la respuesta radica en la reacción de cada individuo, explicable por sus diferentes necesidades para exponerse al aprendizaje y aprender el conocimiento. De acuerdo con esta teoría educativa se han identificado cuatro momentos indispensables en el proceso de aprender que, según el predominio de cada uno, caracterizan el estilo que asumen los profesores y los alumnos:9

Estilo activo: lo presentan las personas que generalmente se involucran plenamente y sin prejuicios en nuevas experiencias; son de mente abierta, fácilmente pueden formar grupos, acometen con entusiasmo las tareas nuevas, tan pronto como terminan una actividad buscan otra, disfrutan el momento presente y se dejan llevar por los acon-

- tecimientos. Suelen ser entusiastas ante lo nuevo y tienden a actuar primero y pensar después en las consecuencias.
- Estilo reflexivo: las personas analizan con detenimiento las experiencias desde diferentes perspectivas antes de llegar a conclusiones. Su filosofía está basada en la prudencia. Disfrutan observando y escuchando a los demás y no intervienen hasta que se han adueñado de la situación. A su alrededor crean un ambiente ligeramente distante y condescendiente. Sus características principales son la ponderación, la receptividad, la exhaustividad, el esmero, la observación, la recopilación, la paciencia, el cuidado, la argumentación y la previsión.
- Estilo teórico: las personas con este estilo adaptan e integran las observaciones dentro de teorías coherentes; enfocan los problemas en forma vertical y escalonada. Tienden a ser perfeccionistas, a integrar los hechos en teorías y a sintetizar; son profundas en su sistema de pensamientos cuando establecen principios, teorías y modelos. Buscan la racionalidad, la objetividad y alejarse de lo subjetivo y de lo ambiguo. Otros atributos de las personas con este estilo son el pensamiento metódico, lógico y crítico, la estructura, la disciplina, la planificación, la sistematización y la generalización.
- Estilo pragmático: las personas con este estilo tienden a la aplicación práctica de las ideas y a probar nuevas teorías y técnicas. Les gusta actuar rápidamente y con seguridad en los proyectos que les atraen. Tienden a ser impacientes cuando hay personas que teorizan, son organizadoras y solucionadoras de problemas.

Para determinar estos estilos de aprendizaje, en 1992, la doctora Catalina Alonso adaptó al ámbito académico y al idioma español el Cuestionario Honey y Mumford, que posteriormente fue denominado

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):614-9 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):614-9



Cuestionario Honey-Alonso sobre Estilos de Aprendizaje. Al realizar el análisis de contenido, reactivos y tres funciones factoriales, este instrumento tuvo una confiabilidad de 80 de acuerdo con la prueba de alfa de Cronbach.9-11 Posteriormente, en 2011, este instrumento fue analizado con los modelos de la teoría clásica de los tests (TCT) y de Rash: mediante el primero se determinó que los reactivos sobre los cuatro estilos de aprendizaje presentaban confiabilidad por consistencia, sin embargo, no sucedió así con el modelo de Rash.

El cuestionario consta de 80 preguntas breves y estructuradas en cuatro grupos o secciones de 20 preguntas, correspondientes a los cuatro estilos de aprendizaje. Todas las preguntas están distribuidas aleatoriamente y forman un conjunto. La puntuación absoluta que el sujeto obtenga en cada sección de 20 reactivos con respuesta positiva, es el nivel que alcanza en cada uno de los cuatro estilos de aprendizaje. Este cuestionario se encuentra disponible en http://www.estilosdeaprendizaje.es/chaea/chaea.htm

Este cuestionario se aplicó a 1371 alumnos de cuarto y quinto año de la Universidad Complutenses y de la Universidad Politécnica de Madrid. Se observó que el estilo de aprendizaje reflexivo-teórico fue el más común, seguido de la combinación teórico-pragmática, y que había diferencias significativas de acuerdo con el tipo de facultad: en los alumnos de carreras de humanidades predominó el estilo activo y en los de carreras experimentales, el reflexivo. En los alumnos de carreras técnicas no se apreció diferencia significativa entre los estilos de aprendizaje. De tal forma, se consideró la probabilidad de que las escuelas donde estudian los alumnos influyan en su estilo de aprendizaje y este, a su vez, en la elección de la carrera. 9,12

Es sabido que existen problemas en la enseñanza, pero también es claro que los estudiantes tienen dificultades para enfrentar la tarea de aprender. Una manera de abordar esta problemática es mediante un mejor conocimiento de los estilos y enfoques de aprendizaje que cada uno va adoptando a lo largo de la vida. Cada individuo utiliza de una manera particular sus capacidades, sin embargo, algunas de ellas son desconocidas y, por lo tanto, no utilizadas.

Conocer los estilos y los enfoques permite a los profesores y a los alumnos comprender por qué se obtienen resultados poco satisfactorios en ciertas tentativas para enseñar o para aprender y, en consecuencia, realizar cambios o enriquecer la actuación con nuevas opciones. 13-15

En la Universidad de California, en 1995, Kosower E. et al.16 realizaron un estudio en residentes de pediatría y sus instructores en el que se determinaron cuatro estilos: de experiencia concreta (teórico), de observador reflexivo (reflexivo), de conceptualización abstracta (pragmático) y de experimentación activa (activo). El 40.5 % de los residentes tenía estilo teórico y 40.5 %, pragmático; 77 % de los profesores tenía estilo reflexivo, lo que implicaba que la relación de ambos grupos en clase no fueran tan eficiente. En 1996, Greenberg<sup>17</sup> realizó un estudio en residentes de pediatría y analizó sus estilos de aprendizaje en relación con su personalidad: encontró que existía diferencia estadística de los estilos de aprendizaje y entre el tipo de personalidad, la cual tiende a ser diferente en los pediatras en relación con otras especialidades.

La finalidad de la presente investigación fue determinar el estilo de aprendizaje y su correlación en dos grupos: residentes de pediatría y de especialidades pediátricas de rama y sus profesores.

#### Métodos

Se realizó un estudio transversal, comparativo y analítico con la finalidad de determinar, mediante un cuestionario, el estilo de aprendizaje de residentes y profesores adscritos a un hospital de pediatría del Distrito federal. A todos se les solicitó por escrito el consentimiento informado.

En una reunión ex profeso, se les aplicó el Cuestionario de Honey-Alonso. El resultado se obtuvo con la suma del número de reactivos positivos para cada estilo de aprendizaje y el resultado se verificó de acuerdo con los baremos de interpretación de resultados para estudiantes de la carrera de medicina. Posteriormente, en cada encuesta se realizó el diagrama complementario de interpretación, con el cual se identificó el estilo de aprendizaje preferente. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 12 y la prueba de correlación de Spearman.

A cada profesor y residente se les entregaron los resultados de la evaluación, con las sugerencias de estudio y estrategia de enseñanza de acuerdo con el estilo identificado. El resto de la información de los grupos fue confidencial.

#### Resultados

Se aplicó el cuestionario a 99 residentes de los 105 adscritos al Hospital de Pediatría y a 39 profesores de los 53 adscritos, correspondientes a la especialidad en pediatría y especialidades pediátricas de rama (médicas y quirúrgicas): genética, medicina del paciente críticamente enfermo, neonatología, endocrinología, cardiología, oncología, infectología, neurología, neumología, hematología, nefrología, anatomía patológica, gastroenterología, reumatología, neurofisiología y anestesiología, cirugía y otorrinolaringología.



En cuanto a los residentes, 49 % (48) correspondió al sexo masculino y 51 % (51) al femenino, con una edad promedio de 28 años en ambos grupos, sin diferencias significativas al respecto. Se determinó que el estilo predominante en las mujeres fue el reflexivo (49 %, 25), seguido del teórico (37 %, 19) y del pragmático (14 %, siete). En los hombres predominó el estilo teórico (37.5 %, 18) y el reflexivo (37.5 %, 18), seguidos del pragmático (23 %, 12) y el activo (2 %, uno).

En los profesores se identificó que los estilos en las mujeres fueron el teórico (43.5 %, siete), el reflexivo (43.5 %, siete) y el pragmático (13 %, dos). En los hombres se observó el estilo teórico (39 %, nueve), el reflexivo (30 %, siete), el pragmático (22 %, seis) y el activo (8.5 %, dos).

En el cuadro I se muestran los estilos de aprendizaje de los médicos residentes y sus profesores de acuerdo con el tipo de especialidad: los estilos predominantes en la especialidad de pediatría fueron el reflexivo en 52 % de los residentes y el teórico-reflexivo en 50 % de los profesores; en las especialidades pediátricas quirúrgicas de rama se encontró que los estilos predominantes fueron el reflexivo-pragmático en 33 % de los residentes y el teórico-reflexivo en 35 % de los profesores; el estilo teórico predominó en los residentes de las especialidades médicas de rama, mientras que en sus profesores se observó el reflexivo (41 %).

No se encontró correlación estadísticamente significativa en los grupos de residentes de pediatría según su grado de residencia y sus profesores:

• R1, Sperman = 0.890, p = 0.110.

• RII, Sperman = 0.762, p = 0.238.

• RIII, Sperman = 0.845, p = 0.155.

Sin embargo, el nivel de correlación se incrementó a medida que aumentaba el año de especialización.

Según la estratificación de las especialidades en médicas y quirúrgicas, tampoco se encontró correlación significativa entre el grupo de residentes según su año de residencia ni en sus profesores.

#### Discusión

Los estilos de aprendizaje son indicadores relativamente estables de cómo los docentes y los alumnos perciben, interaccionan y responden a sus ambientes de aprendizaje. En el presente estudio se encontró que los estilos de aprendizaje que predominaron en el grupo de residentes de pediatría fueron el reflexivo y el teórico y en sus profesores, el teórico y el reflexivo, a diferencia de lo reportado en el estudio de Kosower et al.,16 en el que se indicó que los médicos residen-

Cuadro I Estilos de aprendizaie en los médicos residentes de diferentes especialidades pediátricas y en sus profesores

	Fanacialidadaa	-	Estilos de	aprendiza	je
	Especialidades	Activo	Reflexivo	Teórico	Pragmático
Pediatr	ía				
	Residentes (n = 52)	1	27	15	9
	Profesores (n = 10)		5	5	
Especia	alidades de rama pediát	ricas			
Q	uirúrgicas				
	Residentes (n = 14)		5	4	5
	Profesores (n = 5)			1	4
М	édicas				
	Residentes (n = 33)		12	17	4
	Profesores (n = 24)	2	9	10	3
Total		-	*		
	Residentes (n = 99)	1	44	36	18
	Profesores (n = 39)	2	14	16	8

tes de pediatría preferían las experiencias concretas (estilo teórico) y las activas (estilo pragmático), mientras que sus profesores, los conocimientos abstractos (estilo reflexivo).

La razón podría estar en las diferentes circunstancias en que se desarrolla el proceso de aprendizaje de acuerdo con los planes en cada país y la edad en la que se realizan los cursos: en Estados Unidos, los estudiantes deben hacer tres o cuatro años de college antes de entrar a la escuela de medicina, mientras que en México ingresan a la licenciatura inmediatamente después de terminar la preparatoria. Aunado a ello, existen importantes diferencias en los ambientes educativo, hospitalario, sociocultural y económico de las poblaciones.

Aunque no se encontró una correlación significativa de los estilos de aprendizaje entre los residentes y sus profesores, se pudo observar que a medida que los residentes avanzaban de grado, aumentaba la correlación con el estilo de aprendizaje de sus profesores.

Se considera que conforme progresan en su proceso de aprendizaje, los alumnos descubren nuevas o mejores formas de aprender, por lo tanto, variará su estilo dependiendo de las circunstancias, contextos o ejemplos de aprendizaje a los que se van enfrentando, con una influencia importante de sus profesores, ya que estos continuamente los orientan y dirigen al adecuar y adaptar los conocimientos y planes mentales de integración a los conocimientos naturales de la práctica.

En la especialidad de cirugía pediátrica se observó que los médicos residentes manifestaron un estilo de aprendizaje teórico en el primer año, a diferencia de lo observado en los residentes de último año de la especialidad, en el que se muestra un estilo de aprendizaje pragmático, modificado probablemente por la experiencia laboral y el estilo de aprender de sus profesores, lo cual es esperable si tomamos en consideración algunas características del estilo pragmático que muestran los cirujanos en su labor diaria: ser experimentador, práctico, directo, eficaz y realista, además de técnico, útil, rápido, decidido, planificador, positivo, concreto, seguro de sí, organizador y solucionador de problemas.

En el curso de medicina del paciente críticamente enfermo se observó una diferencia de los estilos de aprendizaje, va que en los médicos residentes predominó el estilo teórico seguido del pragmático y en los profesores, los estilos de aprendizaje teórico y reflexivo, lo que podría explicar por qué los residentes de esta especialidad durante su formación tratan de actuar de manera rápida, decisiva, técnica y concreta (estilo pragmático), mientras que los profesores reflexionan más el problema por las experiencias previas, para tomar la mejor decisión y dar las indicaciones de cómo actuar de una manera más rápida, pero más reflexiva.

En relación con los médicos residentes de genética, se encontró una diferencia en el estilo de aprendizaje comparado con el de sus profesores, lo cual podría estar explicado porque este grupo en particular tuvo una menor interacción con sus profesores debido a situaciones particulares del servicio.

Los profesores deben estar conscientes de que los distintos estilos de aprendizaje requieren diferentes modos de enseñar y que existe una diferencia relacionada con los antecedentes culturales en la población evaluada. 18,19

Se considera conveniente realizar estudios de seguimiento para evaluar el comportamiento de los estilos de aprendizaje con el transcurso del tiempo.

De acuerdo con el sexo, en ambos grupos no se encontró la presencia del estilo de aprendizaje activo en el sexo femenino, lo que podría explicarse por la conducta observada dentro de una actividad, que coincide con el comportamiento de género socialmente aceptado.

Se considera que de acuerdo con la cultura donde se desarrolle el individuo y el papel que desempeñé en su sexo, manifestará diferentes rasgos de personalidad, lo que podría influir en el futuro en su estilo de aprendizaje.20-22

Determinar los estilos de aprendizaje de los médicos residentes y sus profesores tiene como finalidad

formar grupos de trabajo afines que faciliten el proceso de enseñanza y lograr un aprendizaje significativo. Leung<sup>23</sup> establece que se requiere realizar una confrontación entre estilos de aprendizaje de los estudiantes contra los métodos de enseñanza empleados en su formación, ya que esta situación es mucho más relevante que conocer únicamente los estilos de aprendizaie de los alumnos.

Por ello, es importante que los profesores conozcan que los alumnos con estilos activos aprenden mejor cuando se les da una actividad que les representa un desafío en actividades cortas y de resultados inmediatos, mientras que los teóricos aprenden mejor a partir de modelos, teorías, sistemas de ideas y conceptos que representen un desafío, así como cuando tienen la oportunidad de preguntar e indagar. Los pragmáticos aprenden mejor cuando las actividades relacionan teoría y práctica, cuando ven a los demás hacer algo, y los reflexivos cuando se le pide que analicen, indaguen, planifiquen y piensen antes de tomar decisiones.

Es fundamental favorecer que todos los médicos residentes identifiquen y sean conscientes de las preferencias en sus estilos de aprendizaje, lo que les permitirá contar con alternativas para mejorar su aprendizaje, tomando en cuenta las recomendaciones para aprender mejor, las preguntas clave para su reflexión y lo que más se les dificulta aprender.

La identificación de los estilos de aprendizaje es un intento de individualizar la instrucción en cada grupo y no inferir que con enseñar de la misma manera a todos los grupos se va a lograr el mismo resultado.

La meta educativa es favorecer en el estudiante que aprenda a aprender, por lo que es conveniente ayudar al médico residente a conocer y mejorar su propio estilo de aprendizaje e, incluso, alentarlo a que aprenda otros, como una invitación a que reflexione en el conocimiento que tiene de sus propios procesos cognoscitivos y de los resultados que obtiene de ellos, lo que traduce el grado de conciencia de la propia forma de pensar y la habilidad para planear, controlar y evaluar con el propósito de obtener resultados positivos en el aprendizaje.

La identificación del propio estudio de aprendizaje es parte fundamental de la metacognición. El presente estudio realiza una aportación para comprender cómo aprende una población de residentes y sus profesores, para poder apoyarlos en su proceso metacognitivo.24

Estos resultados tienen la limitante de referirse a una sede hospitalaria con la influencia de ese contexto determinado, por lo que no puede extrapolarse a otras poblaciones, sin embargo, ofrece una base para continuar realizando estudios en el área de formación en posgrado en la especialización médica.



#### **Agradecimientos**

Al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y a la Secretaría de Educación Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, por el apoyo brindado.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

<sup>a</sup>División de Programas Educativos, Coordinación de Educación en Salud

bHospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI °Secretaría de Educación Médica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal. México

<sup>d</sup>Coordinación de Investigación en Salud

a,b,dInstituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal,

Comunicación con: Irina Elizabeth Juárez-Muñoz Teléfono: 5627 6900, extensión 21178 Correo electrónico: irinaelizabethjm@hotmail.com

#### Referencias

- 1. Alonso CM. Estilos de aprendizaje. En: Manual de asesoramiento y orientación vocacional. Madrid, España: Síntesis; 1994. p. 340-52.
- 2. Gregory AF. Learning/teaching styles: potent forces behind them. Educational Leadership. 1979:36(4):
- 3. Butler A. Learning styles across content areas. En: Students learning styles and brain behaviour: programs, instrumentation, research. Reston, Virginia: National Association of Secondary School Princinals: 1982
- 4. Smith RM. Learning how to learn: applied theory for 1983
- 5. Keefe JW. Learning style: an overview. En: Student learning styles: diagnosis and prescribing programs. Reston, Virginia: National Association of Secondary School Principals: 1979.
- 6. Nogales F. Estrategias educativas. Barcelona, España: 2001: 6-10. Disponible en libro digital http://www. quadernsdigitals.net/datos\_web/biblioteca/l\_1343/ enLinea/0.htm
- 7. Price GE, Griggs SA. Counseling college students through their individual learning styles. Ann Arbor, Michigan: University of Michigan, ERIC; 1985. Texto libre en http://files.eric.ed.gov/fulltext/ED265455.pdf
- 8. Kolb D. Experiential learning: experience as the 21. Wass V, Roberts C, Hoogenboom R, Jones R, van der source of learning and development. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall; 1984.
- 9. Alonso CM, Gallego DJ, Honey P. Los estilos de aprendizaje. Procedimientos de diagnóstico y mejora. Cuarta edición: Bilbao, España: Mensajero;
- 10. Fischer BB, Fischer L. Styles teaching and learning. Educational Leadership. 1979;36(4):245-59.
- 11. Katz N. Individual learning style: Israeli norms and cross-cultural equivalence of Kolb's learning style inventory. J Cross Cultural Psychol. 1988;19(3): 361-79.
- 12. Escurra-Mayaute LM. Análisis psicométrico del Cuestionario de Honey y Alonso de estilos de Apren-

- dizaje (CHAEA) con los modelos de la teoría clásica de los tests y de Rash. Persona. 2011;(14):71-109.
- 13. Locchart D, Schmerck RR. Learning styles and classroom evaluation methods: different strokes for different folks. Coll Student J. 1983;117(1):94-9.
- 14 Alonso CM. Estilos de aprendizaje tutorial y enseñanza a distancia. En IV Asamblea. UNAAIESAD. Rev Invest Educ. 1990:19:97-102.
- 15. Schor J, Burket D, Luongo M, Seidel JS. How we teach and how they learn. Indian J Pediatr. 1989;56
- 16 Kosower E, Berman N. Comparison of Pediatric resident and faculty learning styles: implications for medical education. Am J Med Sci. 1996;312(5):214-8.
- adults. Milton Keynes, UK: Open University Press; 17. Greenberg LW, Goldberg RM, Foley RP. Learning preference and personality type: their association in paediatric residents. Med Educ. 1996;30(4):307-11.
  - 18. Dunn R, Dunn K. La enseñanza y estilo de aprendizaie, Madrid, España: Anava: 1984.
  - 19. Fortoul TI, Varela-Ruiz M, Ávila-Acosta MR, López-Martínez S, Nieto DM. Factores que influyen en los estilos de aprendizaje en el estudiante de medicina. Rev Educ Super. 2006;35(138):55-62.
  - 20. Martin IG, Stark P, Jolly B. Benefiting from clinical experience: the influence of learning style and clinical experience on performance in an undergraduate objective structured clinical examination. Med Educ. 2000;34(7):530-4.
  - Vleuten C. Effect of ethnicity on performance in a final objective structured clinical examination: qualitative and quantitative study. BMJ. 2003:326(7393):800-3.
  - 22. Liddell MJ, Koritsas S. Effect of medical students' ethnicity on their attitudes towards consultation skills and final year examination performance. Med Educ. 2004;38(2):187-98.
  - 23. Leung WC. Clinical experience and performance in final examinations: teaching styles need to be reviewed to help students with inappropriate learning styles. BMJ. 1998;316(7149):1984.
  - 24. Mayor-Sánchez J, Suengas A, González-Márquez J. Estrategias metacognitivas: aprender a aprender y aprender a pensar. Madrid, España: Síntesis; 1993.

618 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):614-9 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):614-9

Resumen

### Morbilidad y mortalidad neonatal intrahospitalaria en trillizos pretérmino

Priscilla Lamshing-Salinas, a Mario Enrique Rendón-Macías, b José Iglesias-Leboreiro, c Isabel Bernárdez-Zapata, d Ariela Braverman-Bronstein<sup>a</sup>

#### Neonatal morbidity and hospital mortality of preterm triplets

Background: multiple gestations have caused an increase in vulnerable preterm births. Our objective was to analyze neonatal morbidity and mortality in preterm triplets.

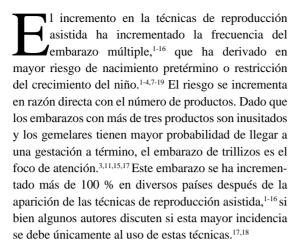
Methods: we analyzed a cohort of 30 triplets in an obstetrics and gynecology hospital. Data were obtained during pregnancy, childbirth and neonatal period: birth order, sex, weight, height, malformations, advanced resuscitation, assisted ventilation, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, sepsis, pulmonary hypertension, bronchopulmonary dysplasia, days of hospitalization, and death.

Results: 90 infants were analyzed. There was an omphalopagus conjoined twins case; 42 (70 %) had between 30-33 weeks and six between 24-29; 19 (21 %) had low weight for gestational age, and 18 (30 %) had a major malformation: 27 % required ventilatory support, 33 % sepsis, 32 % necrotizing enterocolitis, 21 % pulmonary hypertension, 14 % bronchopulmonary dysplasia and 2 % intraventricular hemorrhage, without statistically significant differences related to the order, presentation at birth, sex and number of placentas and amniotic sacs. Eight 24-week triplets died, four over 28 weeks, and a siamese (p = 38). There was no difference in hospital days between triplets.

Conclusions: the triplets mortality is low and mainly associated with extreme prematurity, intrauterine growth restriction and sepsis.

Key words

triplets premature birth



Aunque el fenómeno ha sido informado en México tanto en centros de atención pública3,4,18 como privada,<sup>20</sup> se ha dado mayor énfasis al riesgo de mortalidad y no así a las repercusiones en los neonatos. Los factores pronóstico de supervivencia más importantes son el orden al nacimiento<sup>21,22</sup> (mayor riesgo para el último en nacer) y la vía de nacimiento (mejor pronóstico para los obtenidos por operación cesárea). 8,9,17,22-24 Otros factores han resultado ser controversiales, como la presentación cefálica al nacimiento<sup>21,22</sup> y el sexo del producto, con mejor pronóstico para las mujeres.<sup>21,22</sup>

Algunos factores maternos también se han relacionado con el mejor pronóstico neonatal, ya que permiten alcanzar mayor edad gestacional al nacimiento: el embarazo tricoriónico-triamniótico, 2,17,25 la multigestación<sup>7,9,15,22</sup> y la edad mayor de 30 años.<sup>7,15,22,26</sup> Estudios previos han analizado las complicaciones más frecuentes en los trillizos: dificultad respiratoria, necesidad de apoyo mecánico ventilatorio, enterocolitis necrosante, sepsis neonatal temprana o tardía, hemorragia intraventricular, broncodisplasia pulmonar, hipertensión pulmonar y retinopatía del prematuro. La principal ha sido la dificultad respiratoria.8-11

El objetivo de este estudio fue analizar el pronóstico de morbilidad y mortalidad neonatal en trillizos pretérmino según el orden y presentación al nacimiento, sexo, número de placentas y sacos amnióticos, en el Hospital Español de la Ciudad de México. Y la relación de estos factores con los días de estancia intrahospitalaria.

#### Métodos

Se integró una cohorte restrospectiva de trillizos atendidos en el hospital referido, el cual dispone de servicios de ginecología y obstetricia, con clínicas de infertilidad; así como una unidad de cuidados intensivos neonatales. Durante el periodo de recolección de datos, del 1 de julio de 2005 al 31 de julio de 2012, en el hospital referido nacieron 90 trillizos. Se excluyeron los embarazos menores de 20 semanas de gestación.



Introducción: las gestaciones múltiples favorecen el nacimiento de niños prematuros vulnerables. El objetivo de esta investigación fue analizar la morbilidad y la mortalidad neonatal en trillizos pretérmino.

obtuvieron datos del embarazo, parto y neonatales: orden al nacimiento, sexo, peso, talla, malformaciones, reanimación, asistencia ventilatoria, comorbilidad, días de estancia hospitalaria y muerte.

Resultados: se analizaron 90 neonatos. Hubo un embarazo con siameses onfalópagos, 42 (70 %) tuvieron entre 30 v 33 semanas de gestación v seis entre 24 y 29, 19 (21 %) bajo peso y 18 (30 %), alguna malformación mayor; 25 (27 %) requirieron asistencia ventilatoria, 30 (33 %) presentaron sepsis, 29 (32 %)

enterocolitis necrosante, 19 (21 %) hipertensión pulmonar, 13 (14 %) broncodisplasia pulmonar y dos (2 %), hemorragia intraventricular. No hubo diferencias significativas respecto al orden, presentación al nacimiento, Métodos: se estudiaron 30 grupos de trillizos. Se sexo, número de placentas y sacos amnióticos y días de hospitalización. Murieron ocho trillizos (8.8 %) de 24 semanas de gestación, cuatro mayores de 28 semanas v un siamés (p = 0.38).

> Conclusiones: la mortalidad en trillizos es baja y relacionada con la premadurez extrema, la restricción del crecimiento intrauterino y la sepsis. Las secuelas son pocas.

Palabras clave

nacimiento prematuro

La información se obtuvo del expediente clínico de las madres y sus hijos. De las primeras se registró gestación, paridad, edad materna, edad gestacional (fecha de la última menstruación en la mayoría de las madres y en algunas, confirmada por ultrasonido en el primer trimestre), aceleración de la maduración pulmonar, cerclaje, enfermedades previas, complicaciones prenatales (preeclampsia, ruptura prematura de membranas, amenaza de aborto o de parto pretérmino), número de placentas (por ultrasonido prenatal y confirmado al nacimiento), de sacos amnióticos y tipo de parto.

Las variables neonatales fueron el sexo, el orden, la presentación y el peso al nacimiento, Apgar a los minutos 1 y 5, necesidad de reanimación avanzada al nacimiento, días de estancia intrahospitalaria en la unidad de cuidados intensivos neonatales, necesidad de apoyo ventilatorio mecánico, síndrome de dificultad respiratoria, muerte y las siguientes complicaciones:

- Broncodisplasia pulmonar: necesidad de oxígeno suplementario que se prolonga después de los 28 días de vida extrauterina o de las 32 semanas de gestación corregidas.
- Hipertensión pulmonar: presión pulmonar mayor a 30 mm Hg y diagnosticada por ecocardiograma.
- · Hemorragia intraventricular: diagnóstico con ultrasonido transfontanelar y la clasificación de Volpe.
- Enterocolitis necrosante: diagnosticada a partir de la etapa I de la clasificación de Bell.
- Sepsis: diagnosticada por evolución clínica y exámenes de laboratorio y en muy pocas ocasiones, con confirmación mediante cultivo.

#### Resultados

Se estudiaron 90 trillizos obtenidos de 30 embarazos múltiples, la mitad de estos aconteció en los últimos dos años del periodo analizado (cuadro I). Como se muestra en la figura 1, 90 % de los neonatos tuvo de 31 a 36 semanas de gestación y las dos terceras partes de estos, entre 31 y 33 semanas. Los trillizos más pequeños alcanzaron las 24 semanas de gestación.

Las madres fueron mujeres mayores de 21 años; 20 (73 %) eran mayores de 30 años. El 93.3 % de ellas tuvo a sus trillizos en su primera o segunda gestación; poco más de la mitad en la primera. El 56.6 % tenía alguna enfermedad previa. Entre los antecedentes gestacionales, se observó alta frecuencia de amenaza de parto prematuro y la necesidad cerclaje en más de la tercera parte. Todos los embarazos culminaron en cesárea para la extracción de los neonatos. En cuanto al número de placentas y sacos amnióticos, 22 embarazos (73 %) fueron tricoriónicos triamnióticos, cuatro (13 %) monocoriónicos triamnióticos, tres (10 %) monocoriónicos biamnióticos y uno (3 %), bicoriónico triamniótico.

Las características al nacimiento se presentan en el cuadro II. La mayoría de los niños (67.7 %) nació en presentación cefálica, principalmente los que nacieron primero respecto a sus hermanos (trillizos A): 83 adversus 62 % de los niños que nacieron en un segundo momento (trillizos B) y 65 % de los que nacieron al último (trillizos C); al respecto no se identificaron diferencias estadísticamente significativas. La combinación más frecuente fue la cefálica-cefálica en los trillizos A, B y C (33.3 %); no hubo casos donde los tres trillizos nacieran en posición podálica. Respecto a síndromes congénitos en los neonatos, solo se observó dos hermanas siamesas onfalópagas (con la otra hermana normal).

Hubo ocho grupos de trillizos con el mismo sexo: seis del femenino y dos del masculino; en el resto hubo combinaciones. En total hubo un leve predominio de mujeres (51 trillizos, 56 %). Según el orden al nacimiento, en los trillizos A y C predominaron las mujeres (70 y 66 %), mientras que en los trillizos B predominaron los varones (66 %). Respecto al peso para la edad gestacional, 19 trillizos (21 %) tenían bajo peso y solo

621 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):620-7 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):620-7

Cuadro I	Características	de	los	embarazos	de	los	que
nacieron	90 trillizos						

nacieron 90 trillizos		
	Mediana	Rango
Edad de la madre (años)	34	21-41
	n	%
Número de gestación		
Primera	16	53.3
Segunda	12	40.0
Tercera	1	3.3
Quinta	1	3.3
Enfermedad previa de la madre		
Hipotiroidismo	9	30
Cirugía ginecológica previa	6	20
Endometriosis	2	6.6
Cerclaje	11	36.7
Complicaciones		
Amenaza de parto prematuro	18	60.0
Preeclampsia	6	20.0
Acretismo placentario	1	3.3
Desprendimiento de placenta	1	3.3
Año de finalización del embarazo		
2005	5	16.7
2006	2	6.7
2007	5	16.7
2008	1	3.3
2009	2	6.7
2010	7	23.3
2011	8	26.7

uno, peso alto, sin diferencias estadísticamente significativas respecto al orden de nacimiento. Siete trillizos (8 %) tuvieron talla baja y dos, talla superior a la normal para la edad gestacional. No existieron embarazos en los que los tres neonatos tuvieran peso bajo (figura 2).

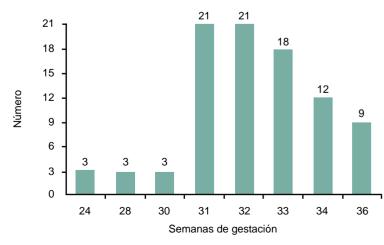
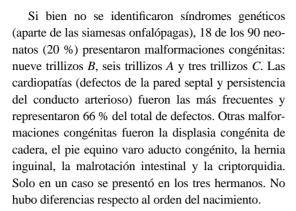


Figura 1 Distribución de las semanas de gestación de 90 trillizos



Veinticuatro trillizos (26.6 %) requirieron reanimación avanzada al nacimiento: en cinco grupos de hermanos, los tres neonatos; en tres, dos de los tres; en tres, solo uno. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al orden del nacimiento.

#### Mortalidad

Se encontró una mortalidad general de 8.8 % (ocho trillizos). Solo en un grupo de trillizos fallecieron los tres, debido a premadurez extrema (24 semanas de gestación). En cuanto al orden del nacimiento, no hubo diferencias estadísticamente significativas. Se identificó mayor mortalidad en el sexo masculino: siete de 39 trillizos hombres (17 %). Las causas más frecuentes fueron la premadurez, el bajo peso para la edad gestacional y la sepsis neonatal. Se identificó 18 % de mortalidad (2/11) en hijos de madres con cerclaje y 20 % (6/29) en hijos de mujeres sin cerclaje. Siete embarazos fueron monocoriónicos (23 %): cuatro triamnióticos y tres, biamnióticos. Únicamente hubo un embarazo bicoriónico (3 %), el cual fue triamniótico y en el que sobrevivieron todos los trillizos. Veintidós embarazos fueron tricoriónicos (27 %), todos triamnióticos. Los embarazos monocoriónicos y los tricoriónicos tuvieron una mortalidad de 9 %: fallecieron dos de 21 neonatos y seis de 66, respectivamente.

#### Morbilidad

Los factores y complicaciones estudiadas fueron la necesidad de reanimación neonatal avanzada, asistencia ventilatoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, sepsis, broncodisplasia pulmonar e hipertensión pulmonar (cuadro III).

En los hijos de madres ≤ 30 años de edad fueron menos frecuentes los factores de morbilidad, a diferencia de los hijos de madres > 31 años. Hubo menos complicaciones en los hijos de madres primigestas. No hubo diferencia importante de edad gestacional al nacimiento entre las madres con y sin cerclaje. Los productos de embarazos monocoriónicos presentaron mayor morbilidad en comparación con los de embarazos tricoriónicos.



				Trillizos	-	-
	Secuencias	n	Α	В	С	p*
	C-C-C	10	C = 25	C = 17	C = 19	
	C-P-C	6	P = 5	P = 12	P = 10	
	C-P-P	5		Siames = 1	Siames = 1	
Presentación**	C-C-P	3		- <u>-</u>		0.10
	P-C-C	2			<b>+</b>	
	P-C-P	2				
	P-P-C	1	<u> </u>	<u>-</u>		*
	F-M-F	8	F = 21	F = 10	A = 0	
	F-F-F	6	M = 9	M = 20	M = 10	
	F-M-M	5				
Sexo	M-M-F	5				0.007
OUAU	F-F-M	2				. 0.007
	M-M-M	2				
	M-F-F	1				-
	M-F-M	1				•
	N-N-N	14	A = 0	A = 1	A = 0	
	N-N-B	6	N = 23	N = 24	N = 20	
	B-N-N	4	B = 7	B = 4	B = 8	-
Peso para la edad gestacional**	B-B-A	2		Siames = 1	Siames = 1	0.44
	N-B-N	1		-		
	N-A-N	1				
	B-N-B	1			***************************************	
	N-N-N	23	A = 1	A = 1	A = 0	***************************************
	N-N-B	2	N = 26	N = 27	N = 26	
	N-A-N	1	B = 3	B = 1	B = 3	
Talla para la edad gestacional**	B-N-N	1		Siames = 1	Siames = 1	0.70
	B-B-B	1				-
	A-N-N	1		-		
	S-S-S	1	Sí = 5	Sí = 7	Sí = 6	
	S-N-N	4	No =25	No =23	No =24	-
Molformaciones construitas	N-S-N	3	140 – 20	INO =ZJ	110 =24	
Malformaciones congénitas				-	-	0.81
	N-S-S	3				
	N-N-S	2				
	N-N-N	19	Sí = 7	Sí = 8	Sí = 9	
	S-S-S-	5	No = 23	No =22	No =21	
Animación avanzada	N-N-S	2				0.84
doion avanzada	N-S-S	2				. 0.04
	S-N-N	1				
	S-S-N	1				

 $<sup>^*\</sup>chi^2$ , C = cefálica, P = podálica, M = masculino, F = femenino, N = normal, B = bajo, A = alto, S = sí, N = no  $^{**}$ En el grupo con las trillizas onfalópagas no se realizó registro de la presentación ni medición del peso y la talla después de separadas

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):620-7 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):620-7 623

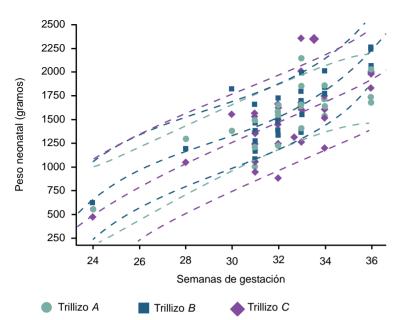


Figura 2 Peso al nacimiento según semanas de gestación (n = 88)

Requirieron asistencia ventilatoria mecánica 25 neonatos (27 %), si bien no se detectaron diferencias estadísticamente significativas. Solo en dos (2 %) se identificó hemorragia intraventricular. Entre los factores de morbilidad más frecuentes estuvieron la enterocolitis necrosante (29, 32 %) y la sepsis neonatal (30, 33 %). Existió mayor morbilidad en los productos masculinos: de los 39 niños, 12 necesitaron asistencia mecánica ventilatoria (30 %), 14 presentaron enterocolitis (35 %) y 14 (35 %), sepsis; de las 51 niñas, se observaron en 13 (25 %), 15 (29 %) y 16 (31 %), respectivamente. En cuanto al orden de nacimiento, existió una incidencia ligeramente mayor de sepsis en los trillizos A (11 de 30, 36 %), seguidos de los C (10, 33 %) y los B (nueve, 30 %). Sin embargo, 33 % de los trillizos B requirió asistencia mecánica ventilatoria a diferencia de 23 y 26 % de los A y C, respectivamente. Presentaron enterocolitis 36 % de los trillizos C v 33 v 26 % de los A v B, respectivamente. Del total de trillizos, 14 % presentó broncodisplasia: 16 % de los B y C y 10 % de los trillizos A; predominó en el sexo masculino, en ocho niños de 39 (20 %), a diferencia del sexo femenino en el que se presentó en cinco de 51 (9 %). La última complicación analizada fue la hipertensión pulmonar, con una incidencia de 21 % y una mayor frecuencia en el sexo femenino (12 niñas de 51, 23 %) en comparación con los hombres (17 %). El 33 % de los neonatos B presentó hipertensión pulmonar y 13 y 16 % de los A y C, respectivamente.

Al analizar los días de hospitalización entre los trillizos no se encontraron diferencias significativas en relación con el orden del nacimiento (p = 0.24), pero sí con las semanas de gestación (p < 0.001) (figura 3).

#### Discusión

Actualmente se ha incrementado la incidencia de los embarazos múltiples: 1-6,8-12,15,17-18,22-26 en nuestro estudio se observó que la mitad de los nacimientos de trillizos sucedió en los últimos dos años del análisis. Esta alta frecuencia ha despertado el interés por conocer la mortalidad y morbilidad de estos neonatos.

Coincidentemente con informes de la última

década, la mayoría de los trillizos nació entre las 31 y 33 semanas de gestación, 1,8-12,16,17 sin que influyera el cerclaje para prolongar el embarazo. 9,15,19,20 Las madres de la mayoría de los niños eran mayores de 30 años de edad<sup>7,15,22,26</sup> y se encontró una mayor frecuencia de madres primigestas, a diferencia de lo informado por otros autores. 7,9,15,22 Esta diferencia pudiera deberse a las técnicas de reproducción asistida ampliamente practicadas en el ámbito privado. Algunos autores han sugerido que existe un peor pronóstico en los embarazos por técnicas de reproducción asistida: los neonatos son de menor edad gestacional y presentan mayor retraso en el crecimiento intrauterino.5,12-14,17,20 En la presente investigación no fue posible confirmar esta hipótesis, dado que no se tuvo acceso a los registros maternos de reproducción. Otros análisis han indicado peor pronóstico en los hijos de madres primigestas;7,15,22 en nuestro estudio, esta diferencia no alcanzó una significación estadística. Investigaciones previas también han sugerido un mejor pronóstico en los hijos de madres con 30 años o más de edad. 7,15,22,26 Tal diferencia no pudo identificarse en nuestros trillizos, por el escaso número de madres jóvenes.

No fue posible comparar la mortalidad y las complicaciones relacionadas con la forma de nacimiento (vaginal *adversus* operación cesárea), dado que todos los neonatos nacieron por cirugía abdominal. Estudios previos han mostrado menos complicaciones cuando los productos son obtenidos por esta vía e, incluso, la sugieren en todos los casos. 8,9,17,22-24 Diversas pesquisas han encontrado que los productos de embarazos tricoriónicos triamnióticos suelen mostrar menos complicaciones y mortalidad comparados con los monocoriónicos, 2,17,25 lo cual pudo corroborarse en nuestro estudio.

Entre los factores menos analizados está el efecto de la presentación al nacimiento en el pronóstico y la evolución intrahospitalaria. Se acepta que la podálica se relaciona con mayor riesgo de complicaciones, sin embargo, no observamos diferencias al respecto, a pesar de ocurrir esta condición en 30 % de los neonatos. En la mayoría, solo un trillizo estuvo en esta posición y en seis grupos de hermanos, dos trillizos y nunca sucedió que los tres trillizos la presentaran.

En nuestra población hubo un leve predominó del sexo femenino, condición relacionada con la mayor posibilidad de generar embriones de este sexo secun-



				Trillizos		
	Secuencias	n	Α	В	С	p*
	S-S-S	3	S = 7	S = 10	S = 8	
	S-S-N	2	N = 23	N = 20	N = 22	
	S-N-N	2				
sistencia para la ventilación	N-S-S	1				0.68
	N-S-N	4				
	N-N-S	4				
	N-N-N	14				
	S-N-N	1	S = 1	S = 0	S = 1	
lemorragia intraventricular	N-N-S	1	N = 29	N = 30	N = 29	1.00
	N-N-N	27				
	S-S-S	6	S = 10	S = 8	S = 11	
	S-N-S	2	N = 20	N = 22	N = 19	
	S-N-N	2				
nterocolitis necrosante	N-S-S	1				0.78
	N-S-N	1				
	N-N-S	2				
	N-N-N	2				
	S-S-S	4	S = 11	S = 9	S = 10	•
	S-S-N	1	N = 19	N = 21	N = 20	
	S-N-S	2				
	S-N-N	4				
epsis	N-S-S	2				1.00
	N-S-N	2				
	N-N-S	2				
	N-N-N	13				•
	S-S-S	2	S = 3	S = 5	S = 5	•
	S-N-N	1	N = 27	N = 25	N = 25	
roncodisplasia pulmonar	N-S-N	3				0.70
	N-N-S	3				
	N-N-N	21				
	S-S-S	1	S = 4	S = 10	S = 5	•
	S-S-N	2	N = 26	N = 20	N = 25	
	S-N-N	1				
ipertensión pulmonar	N-S-S	3				0.12
	N-S-N	4				
	N-N-S	1				
	N-N-N	18		***************************************		
	S-S-S	1	S = 4	S = 1	S = 3	***************************************
	S-N-N	3	N = 26	N = 29	N = 27	
luerte hospitalaria	N-N-S	2				0.38
	N-N-N	24				-

\* $\chi^2$ , S = sí, N = no

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):620-7 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):620-7 625

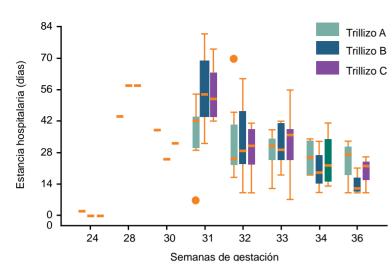


Figura 3 Días de estancia hospitalaria según el orden del trillizo (n = 90). Análisis univariado de varianza; factor fijo, el orden del nacimiento; factor aleatorio, la edad gestacional; variable dependiente, la estancia hospitalaria

daria a la inducción de la ovulación con medicamentos hormonales, los cuales provocan una mayor producción de gonadotropinas maternas durante la concepción.<sup>8</sup> En los pocos estudios donde se ha analizado la supervivencia y complicaciones respecto al sexo del trillizo, 21,22 se ha observado una mayor mortalidad y morbilidad en los varones, al igual que en este trabajo

En varios estudios se ha señalado la relación inversa entre el peso al nacimiento o madurez y la mayor morbilidad<sup>8-11,13,15</sup> y mortalidad.<sup>1-4,7-19</sup> En nuestros trillizos, los pretérmino extremos (con peso corporal menor de 1 kg v de 24 semanas de gestación) murieron, así como otros de menos de 1.5 kg o menores de 31 semanas de gestación; la excepción de este peso, pero con mayor grado de madurez, fue una niña separada de su hermana siamesa.

El mayor tiempo de internamiento se relacionó con la mayor premadurez. Como era de esperar, el tiempo de estancia en la terapia neonatal fue un factor de riesgo para infecciones nosocomiales; en 8.8 % de las defunciones, la sepsis neonatal temprana o tardía fue un factor asociado. Respecto a este último dato, la mortalidad en los países desarrollados ha sido más alta solo en los neonatos extremadamente prematuros.<sup>13</sup> En los neonatos con mayor edad gestacional, se ha observado la tendencia a la reducción en esta tasa en las últimas décadas: en la década de 1980 fue de 10 a 15 % 1,17 y en lo que va del siglo XXI ha sido menor de 8 %.1,8-10,16-17,19 En México, Hernández et al.,3,4 para el periodo de 2002 a 2007 informaron una tasa de 13 %.34 Kably Ambe et al.20 reportaron una mortalidad de 8.5 % en los años de 2005 a 2010.

En el análisis de las complicaciones, en investiga ciones previas y en la presente, la dificultad respiratoria fue la más frecuente, 8-11,13,15 relacionada con el grado de madurez de los neonatos.

Por otro lado, en nuestra población existió un porcentaje alto de casos de enterocolitis necrosante comparado con lo que se espera según lo descrito en la literatura. 8-11,13 Una explicación probable es que en los análisis previos se consideró esta complicación solo en los niños en quienes se demostró una etapa II en la clasificación de Bell,8-11,13 mientras que nosotros incluimos también aquellos en la etapa I de Bell.

Únicamente 2 % de los pacientes sufrió hemorragia intraventricular, lo que representa una incidencia menor a la informada en la literatura médica (entre 3 v 4.2 %).8-11,13 Esta complicación solo ha sido descrita antes del año 2006, época en la que no se disponía de las actuales medidas de protección. De tal forma, esta baja incidencia en nuestros pacientes pudiera traducir un pronóstico favorable en general para el desarrollo en la mayoría de los supervivientes.

Una observación novedosa de este trabajo es el análisis de posibles malformaciones congénitas. Como se mostró, los únicos neonatos con una malformación seria fueron las siamesas y en el resto de los trillizos se identificaron malformaciones menores que no comprometían la vida, como la persistencia del conducto

Nuestros datos apoyan la percepción actual sobre una alta supervivencia de los trillizos, con una tasa aceptable de complicaciones, parecida a la de los neonatos pretérmino únicos o gemelares. 1,8,10-11,17 Estudios en la última década han encontrado que el pronóstico de supervivencia en los gemelos y en los trillizos es el mismo. 10,11,15,17 Por esto, aunque algunos autores apovan la reducción fetal, 1-2,17,25 otros están en contra y prefieren reducir la transferencia de embriones con las técnicas de reproducción asistida. 4,8,10,11,18,20

Las fortalezas de este trabajo fueron la recolección de datos de un grupo relativamente grande de trillizos, la obtención prospectiva de la información a partir del registro que se lleva en el mismo hospital desde el nacimiento de los productos y los criterios para las definiciones de las complicaciones conforme los parámetros internacionales. Su principal limitante fue la imposibilidad de generalizar los resultados a centros con otros sistemas de cobertura y referencia. La población atendida en el hospital estudiado fue de medios socioeconómicos medio y alto, así como con un nivel educativo medio y medio alto. Por último, es posible que el pronóstico para embarazos múltiples espontáneos sea diferente al de la población que estuvo sometida a programas de asistencia a la reproducción.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.



<sup>a</sup>Médico residente de Pediatría Médica

<sup>b</sup>Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México °Servicio de Pediatría v Neonatología

<sup>d</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

a,c,dHospital Español, Distrito Federal, México

Comuicación con: Mario Enrique Rendón-Macías Teléfono: (55) 562 76900, extensión 22497 Correo electrónico: mario.rendon@imss.gob.mx

#### Referencias

- 1. Joseph KS, Marcoux S, Ohlsson A, Kramer MS, Allen AC. Liu S. et al. Preterm birth, stillbirth and infant mortality among triplet births in Canada, 1985-96. Paediatr Perinat Epidemiol, 2002:16(2):141-8.
- 2. Geipel A, Berg C, Katalinic A, Plath H, Hansmann M, Germer U, et al. Prenatal diagnosis and obstetric outcomes in triplet pregnancies in relation to chorionicity. BJOG. 2005;112(5):554-8.
- 3. Hernández-Herrera RJ, Ramírez-Sánchez LF. Repercusión de la mortalidad perinatal de los embarazos múltiples en la mortalidad perinatal total en un hospital de Monterrey, Nuevo León. Ginecol Obstet Mex. 2010;78(7):352-6.
- 4. Hernández-Herrera RJ, del Rayo Rivas-Ortiz Y, Alcalá-Galván LG, Ramos-González R, Flores-Santos R. Torcida-González ME. Mortalidad perinatal en embarazos múltiples. Ginecol Obstet Mex. 2009: 77(3):147-50.
- 5. Reynolds MA, Schieve LA, Martin JA, Jeng G, Macaluso M. Trends in multiple births conceived using assisted reproductive technology, United States, 1997-2000. Pediatrics. 2003:111(5 Pt 2):1159-62.
- 6. Moore JE. Multiple births: the art and science of caring for twins, triplets, and more. Pediatr Rev. 2007; 28(3):e9-15.
- 7. James S, Gil KM, Myers NA, Stewart J. Effect of parity on gestational age at delivery in multiple gestation pregnancies. J Perinatol. 2009;29(1):13-9.
- 8. Wörner NT, Perapoch-López J, Sánchez-de Toledo S, Higueras-Sanz T, Fina-Martí A, Salcedo-Abizanda S. Evolución neonatal de los recién nacidos trillizos (desde el nacimiento hasta el alta hospitalaria). An Pediatr. 2008;68(3):213-17.
- 9. Umeora OU, Anezi-Okoro EA, Egwatu VE. Higherorder multiple briths in Abakaliki Southeast Nigeria. Singapore Med J. 2011;52(3):163-7.
- mortality in a large case series. J Perinatol. 2003;23 (5):368-71.
- 11. Suri K, Bhandari V, Lerer T, Rosenkrantz TS, Hussain N. Morbidity and mortality of preterm twins and higher-order multiple births. J Perinatol. 2001;21(5):293-9.
- 12. Lamb DJ, Middeldorp CM, van Beijsterveldt CE, Vink JM, Haak MC, Boomsma DI. Birth weight in a large series of triplets. BMC Pediatr. 2011;11:24. doi: 10.1186/1471-2431-11-24.
- 13. Wadhawan R, Oh W, Vohr BR, Wrage L, Das A, Bell EF, et al. Neurodevelopmental outcomes of triplets or higher-order extremely low birth weight infants. Pediiatrics. 2011;127(3):e654-60.

- 14. Johnson J, Hartman T, Colby CE. Developmental and genetic outcomes in children conceived through assisted reproductive technologies. Neo Rev. 2006:
- 15. Luke B, Brown MB. Maternal morbidity and infant death in twin vs. triplet and quadruplet pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(4):401.e1-10.
- Getahum D, Amre DK, Ananth CV, Demissie K, Rhoads GG. Temporal changes in rates of stillbirth, neonatal and infant mortality among triplet gestations in the United States. Am J Obstet Gynecol. 2006:195(6):1506-11.
- 17 Tandberg A, Bjorge T, Nygard O, Bordahl PE, Skjaerven R. Trends in incidence and mortality for triplets in Norway 1967-2006: the influence of assisted reproductive technologies. BJOG. 2010;117(6):667-75.
- 18. Hernández-Herrera RJ, Ochoa-Torres M, Flores-Santos R. Cortés-Flores R. Forsbasch-Sánchez G. Prevalencia de embarazos múltiples: incremento en la última década. Ginecol Obstet Mex. 2008;76(9):
- 19. Itzcowic D. A survey of 59 triplet pregnancies. Br J Obstet Gynaecol. 1979;86(1):23-8.
- 20. Kably-Ambe A. Campos-Cañas JA, Ortiz-Reves H. Cevallos-Bustillos JI. Monzalbo-Núñez DE. Incidencia de embarazo múltiple en el Hospital Ángeles Lomas y su relación con las técnicas de reproducción asistida. Rev Mex Medicina Reprod. 2011;3(4):
- 21. Imaizumi Y. Perinatal mortality in single and multiple births in Japan, 1980-1991, Paediatr Perinatal Epidemiol. 1994;8(2):205-15.
- Daw E. Triplet pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1978;85(7):505-9.
- 23. Wildschut HI, van Roosmalen J, van Leeuwen E, Keirse MJNC. Planned abdominal compared with planned vaginal birth in triplet pregnancies. Br J Obstet Gynaecol. 1995;102(4):292-6.
- 10. Barr S, Poggi S, Keszler M. Triplet morbidity and 24. Machtinger R, Sivan E, Maayan-Metzger A, Moran O, Kuint J, Schiff E. Perinatal, postnatal, and maternal outcome parameters of triplet pregnancies according to the planned mode of delivery: results of a single tertiary center. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011:24(1):91-5.
  - 25. Spencer JV, Ingardia CJ, Nold CJ, Borgida AF, Herson VC, Egan JF. Perinatal and neonatal outcomes of triplet gestations based on placental chorionicity. Am J Perinatal. 2009;26(8):587-90.
  - 26. Alexander MR, Salihu HM, Rouse DJ. Survival of triplets who are born to teen mothers in the United States. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(6): 2097-102.

627 626 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):620-7 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):620-7

### Factores de riesgo en la epidemia de dengue en Querétaro

María del Rocío García-Gutiérrez.ª Hilda Romero-Zepeda.b Rubén Salvador Romero-Márquez<sup>c</sup>

#### Risk factors associated to the epidemic outbreak of dengue virus infection

Objective: to identify the risk factors associated to the epidemic of denque virus infections occurred at Queretaro, Mexico.

Methods: a case-control study was carried out on 49 cases and 49 controls. The data included: age, sex, residency, schooling, occupation, clinical data, sources infected with Aedes aegypti, travelling, source of waters, and protection to water recipients. The protection to door and windows was investigated.  $\chi^2$  test and odds ratio were estimated.

Results: the age group of 20-39 years was the most affected and women predominated. The Satellite area contributed with 38 cases (77.1 %). The absence of mosquito nettings on windows had an OR = 1.8, and ignorance of preventive activities had an OR = 2.8, while the use of insecticides (OR = 0.30) and mosquito repellents (OR = 0.54) were protective

Conclusions: the epidemic outbreak in Queretaro confirmed that Aedes aegypti has adapted to greater heights. This fact should alert to the sanitary authorities to face the possibility of an epidemic outbreak with great affectation among population.

Key words

dengue virus disease outbreaks



☐ I dengue es una enfermedad febril infecciosa, de etiología viral sistémica, transmitida por ✓ mosquitos del género Aedes sp., de presentación clínica variable, evolución poco predecible, autolimitada y temporalmente incapacitante. Puede abarcar desde una infección asintomática o cuadro febril indiferenciado, hasta las formas graves del dengue hemorrágico: choque, daño orgánico y riesgo elevado de muerte.1

Los virus de dengue (DENV) se consideran los más importantes patógenos de arbovirosis, afectan principalmente las áreas urbanas y semiurbanas de países ubicados en las zonas tropicales alrededor del mundo y colocan en riesgo de infección a cerca de un tercio de la población mundial. Los DENV son miembros del género flavivirus y de la familia Flaviviridae y comprenden cuatro serotipos distintos: DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4. Y aunque comparten características epidemiológicas, son genéticamente diferentes.<sup>2</sup>

Los virus del dengue son arbovirus (virus que se unen a los artrópodos) cuyos vectores de transmisión doméstica v peridoméstica son Aedes aegypti v Aedes albopticus. El primero es sensible a la temperatura, la humedad, las precipitaciones y el viento. El aumento de la temperatura tiende a acelerar los ciclos biológicos y a disminuir los periodos de incubación del virus. Estos cambios contribuyen a extender el periodo durante el cual se transmite la enfermedad y a que esta se propague a nuevas áreas.3

Después de la Segunda Guerra Mundial, hubo un incremento explosivo en la distribución geográfica de los cuatro serotipos de DENV, catalizado por la urbanización descontrolada, el rápido movimiento de la población (facilitado por los viajes en avión), el agua estancada, los drenajes obstruidos por deshechos, así como por programas no sostenidos de control del vector.4 En la actualidad, los cuatro serotipos de DENV se pueden encontrar cerca de los ambientes urbanos y periurbanos alrededor de los trópicos, donde el Aedes aegypti y el Aedes albopticus están presentes.

El dengue normalmente es endémico en más de 100 países y la enfermedad se ha desarrollado en áreas nuevas donde ocurren brotes en poblaciones inmunológicamente indefensas. 5 Estimaciones corrientes indican que el impacto de las infecciones por DENV en la salud humana es enorme; el DENV es responsable de aproximadamente 100 millones de infecciones por año, con todo un espectro de manifestaciones clínicas como fiebre, artralgia, mialgia, dolor retroocular, sarpullido maculopapular y leucopenia. Aproximadamente de 1 a 2 % de las infecciones en humanos presenta clínicamente la forma más severa de la enfermedad: el dengue hemorrágico, caracterizado por derrame vascular o hemorragia y que ocasiona casi 500 000 hospitalizaciones anuales, con una tasa de Objetivo: identificar los factores de riesgo relaciona- riesgo se identificó la ausencia de mosquiteros en vendos con la epidemia de dengue clásico ocurrida en 2011 en Querétaro México

Métodos: estudio de pacientes con dengue y 49 controles de las mismas localidades. Se registró edad. sexo, lugar de residencia, escolaridad, ocupación, cuadro clínico, viaies a zonas endémicas, abasto de agua y protección de los recipientes donde se almacena, zonas con mayor altura. Este hecho aunado a la falta presencia de recipientes para el desarrollo del vector, de preparación y desconocimiento de las medidas de recolección de basura, aseo de patios, uso de mosquiteros e insecticidas v conocimiento de las medidas preventivas. Fueron calculadas la  $y^2$  y la razón de momios. Resultados: el grupo etario más afectado fue el de 20 a 39 años, con predominio del sexo femenino. El área de Satélite aportó 38 casos (77.1 %). Como factores de

tanas (RM = 1.8) y el desconocimiento de las medidas de prevención (RM = 2.8). Como factores protectores se identificó el uso de insecticidas (RM = 0.30) v de repelentes (RM = 0.54).

Conclusiones: el brote epidémico en Querétaro confirma que el Aedes aegypti se ha adaptado a vivir en prevención fueron los factores de riesgo más impor-

virus del denaue brotes de enfermedades

letalidad de aproximadamente 5 %.1 Los factores de riesgo para desarrollar la forma severa del dengue incluyen una primera infección con un serotipo heterotípico, la edad, el sexo y los antecedentes genéticos del paciente.6

El dengue se transmite mediante la picadura de la hembra del mosquito Aedes aegypti de origen africano o del Aedes albopticus, cuya principal actividad se desarrolla durante el día. La hembra vive y deposita sus huevos en el agua, donde crecen sus larvas a menudo en los alrededores o en el interior de las casas. en recipientes expresamente utilizados para el almacenamiento de agua como jarrones o tarros, o bien, en neumáticos viejos y otros objetos que puedan retener agua estancada. Habitualmente no se desplazan a más de 100 m, aunque si la hembra no encuentra un lugar adecuado de ovoposición puede volar hasta 3 km. La infección se produce cuando el mosquito pica a una persona enferma, capta el virus y después pica a otra sana (hospedador) y se lo transmite.<sup>7</sup>

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la incidencia del dengue ha aumentado en todo el mundo en los últimos decenios. Aproximadamente 2.5 millones (dos quintas partes de la población mundial) corren el riesgo de contraer la enfermedad. Cada año puede haber 50 millones de casos de dengue en todo el mundo. En 2007 se notificaron más de 890 000 casos en América, de los cuales 26 000 (2.9 %) fueron de dengue hemorrágico. Conforme la enfermedad se propaga a nuevas zonas, aumenta el número de casos y se producen brotes explosivos.

En las dos últimas décadas, en México se ha considerado una enfermedad de importancia para la salud pública por su magnitud y trascendencia (cuadro I), dado que en el territorio nacional existen áreas que reúnen condiciones que favorecen su transmisión.8 El dengue es una infección que ataca principalmente a los niños y a los individuos en edad productiva, lo que ocasiona pérdidas económicas y sociales.

En el estado de Querétaro existen referencias en el Boletín Epidemiológico de la aparición del dengue desde 1986, año en el que se confirmaron 52 casos; en 1989 y en 1990 se informaron 33 y 68 casos, respectivamente. Es en 2006 cuando de nuevo hay indicios del dengue, al producirse una epidemia que afectó a 110 personas y se aisló e identificó el dengue tipo I. En 2009 se presentaron 48 casos en todo el estado, principalmente en municipios serranos de la entidad.

En 2010 se tomaron medidas debido a brotes epidémicos en el Bajío, que iniciaron en Guadalajara y continuaron en León y Celaya, Guanajuato. En virtud de que se esperaba que llegaran a Querétaro, se estableció un sistema de vigilancia epidemiológica para la búsqueda de vectores y de casos en hospitales centinela, con énfasis en la ciudad de Querétaro. En ese año se identificó la existencia del Aedes aegypti. A partir de 2011 se demostró la circulación del arbovirus como agente causal de una epidemia en la ciudad de Querétaro y fue activada la alerta epidemiológica.

Durante 2011 se detectaron 227 casos probables en el estado, de los cuales se descartaron 151 y se confirmaron 76. Al efectuar el estudio epidemiológico, en la ciudad de Querétaro se detectaron 124 casos probables, de los cuales se descartaron 75 y se confirmaron 49. La situación se consideró grave, ya que debido a la altura de la ciudad (1820 m sobre el nivel del mar) antes de 2010 no se había detectado el mosquito vector. Estudios sobre el calentamiento global señalan que el Aedes aegypti ya se ha adaptado a vivir a mayor altura, lo que posibilita la existencia del dengue en zonas donde se consideraba que no aparecería.

El dengue es un problema de salud pública que va tomando espacios antes considerados inadecuados para su desarrollo. La limitación del vector para adaptarse a regiones por arriba de los 1200 m sobre el nivel del mar se ha visto rebasada, así como su desarrollo en zonas exclusivamente urbanas, ya que el vector se encuentra bien establecido en diversas áreas rurales.

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):628-34 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):628-34

2000 2001 2002 2003 98 438 557 99 715 527 100 909 374 101 999 555 1 1714 4 643 13 131 5 5 2 0 1.74 4.66 13.01 5.12 ** 62 365 2 179 1875 0.06 0.37 2.16 1.84					Año					
1714 4 643 13131 5 220 1714 4 643 13131 5 220 1.74 4 66 13.01 5.12 1.74 4.66 13.01 5.12 1.9 en estudio)** 62 365 2 179 1875 1.84 13.01 5.12 1.84 1.84		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
ttes***  1714 4 643 13131 5 5 2 20  1.74 4,66 13.01 5.12  1.75 4,66 13.01 5.12  1.76 5.20  1.77 6.20  1.78 13131 5 2 20  1.87 5  1.84 1875  1.84 1.84	Población*	98 438 557	99 715 527	100 909 374	101 999 555	103 001 867	103 946 866	104 874 282	105 790 725	106 682 518
tes***  1.74	Dengue clásico									
1.74 4.66 13.01 5.12 ftes***  1.74 4.66 13.01 5.12 5.12 5.12 5.12 5.12 5.12 5.12 5.1	Casos**	1 714	4 643	13 131	5 220	6 243	17 487	22 566	42 936	19 836
i y en estudio)** 62 365 2 179 1875 tes*** 0.06 0.37 2.16 1.84 lsos***	Tasa de incidencia por 100 000 habitantes***	1.74	4.66				,	21.52	40.59	18.59
0.06 0.37 2.16 1.84 1.84 1.84 1.84 1.84 1.84	Dengue hemorrágico									
0.06 0.37 2.16 1.84	Casos (confirmados y en estudio)**	62	365	2 179	1 875	2 482	4 418	4 426	9 433	5 162
since the second of the second	Tasa de incidencia por 100 000 habitantes***	0.06	0.37					4.22	8.92	4.84
** Cincinna de la Caración de America de Caración de C	Muertes**								29.00	) 25
ويُم دار نسمك أحداد المتحدين في ويتميز المنهد	Letalidad por 100 casos**								0.31	0.48
	* Conseio Nacional de Doblación		**	loimabia ab lar	مزم	iodN ortgoO***	ממסוסטאם סל ופמני	a Technológica er	סייופט ה	
	Collsejo Naciolial de l'Oblacioli,		Direction delle	ala de Epideillo	ogia,	Cermonació	Juai de Excelenc	a recitologica el	oalda	

La perspectiva para el futuro sugiere que son más las condiciones imperantes para el incremento en la transmisión que las que coadyuvan a su descenso, a menos que se adopte una estrategia de prevención intensiva y que se sostenga más allá de lo coyuntural. Respecto a los factores de riesgo para la transmisión del dengue, se tiene evidencias de la amplia distribución del vector, las altas densidades vectoriales dependientes de la presencia cada vez mayor de focos de infección de origen no natural, la circulación de los diferentes serotipos en vastas zonas geográficas y la amplia población asentada en áreas urbanas con insuficientes servicios públicos, lo que clasifica a la enfermedad como un problema emergente de salud.

El registro en nuestro país de defunciones por dengue hemorrágico a partir de 2007 debe alertar sobre brotes epidémicos de tipo hemorrágico en zonas como la ciudad de Querétaro, donde se ha iniciado la transmisión del dengue clásico y donde se tienen todas las oportunidades de que la variedad hemorrágica aparezca en el corto o mediano plazo. El impacto puede ser muy importante en la demanda de servicios hospitalarios especializados y la falta de preparación de los servicios de salud podría contribuir a elevados coeficientes de mortalidad.<sup>8</sup>

Por estas circunstancias, estudiar cuáles pueden ser los factores de riesgo relacionados con una epidemia en una zona urbana densamente poblada puede servir para caracterizar la causalidad del dengue y para proponer alternativas viables y factibles para su control.

#### Métodos

Se diseñó un estudio epidemiológico de casos y controles para identificar los factores de riesgo relacionados con la epidemia de dengue en la ciudad de Querétaro, ocurrida de julio a noviembre de 2011. Los objetivos específicos fueron caracterizar a los pacientes según variables sociodemográficas (edad, sexo, lugar de residencia, escolaridad y ocupación), identificar el cuadro clínico entre los casos confirmados, precisar los focos de Aedes aegypti en la manzana de residencia y comparar casos y controles en relación con factores de riesgo ambientales: viajes a zonas endémicas, abasto de agua, protección de los recipientes para almacenamiento de agua, presencia de recipientes para el desarrollo del vector, problemas en la recolección de basura, patio sucio, uso de mosquiteros en puertas y ventanas, uso de insecticidas y nivel de conocimiento de las medidas de prevención.

El universo de estudio estuvo constituido por los 49 casos de dengue clásico diagnosticados y confirmados por laboratorio en el periodo señalado, pertenecientes

a localidades o colonias de la ciudad de Querétaro y de la Jurisdicción Sanitaria 1 de los Servicios de Salud en el Estado de Querétaro (SESEQ). Los controles fueron escogidos a razón de uno por caso, sin desarrollo de la enfermedad, con residencia en la misma localidad del enfermo, del mismo sexo y con un rango de  $\pm$  5 años de edad respecto al caso.

Fueron excluidas las personas que se negaron a participar en la investigación, que no contestaron en forma completa el cuestionario de factores de riesgo y los menores de edad cuyos padres no autorizaron que participaran.

Para la recolección de la información se revisaron las encuestas de los casos con diagnóstico de dengue realizadas por la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica de los SESEQ, que se encuentran en una base de datos de Excel. Posteriormente se realizó una encuesta a los pacientes para recolectar información mediante un formulario de datos.

En relación con los aspectos éticos de la investigación y aun cuando no existió la posibilidad de causar daño biológico, psicológico o social durante la realización del estudio, se obtuvo por escrito el consentimiento informado de las autoridades de los SESEQ y de las personas entrevistadas.

La información fue almacenada en una base del programa SPSS versión 20.0, que permitió la aplicación de los procedimientos estadísticos y la confección de los cuadros y las gráficas. La variable dependiente fue el dengue como enfermedad y las independientes fueron las variables sociodemográficas y los factores de riesgo seleccionados.

Como medida matemática para el análisis de las variables cualitativas se utilizó el porcentaje y para las variables cuantitativas, la media aritmética y la desviación estándar. Como técnica estadística se empleó la  $\chi^2$  no paramétrica y en la medición del riesgo, la razón de productos cruzados o razón de momios (RM), con su intervalo de confianza (IC) para 95 % de confiabilidad.

#### Resultados

Se identificaron 49 casos de dengue clásico y se seleccionaron 49 controles. Respecto a la edad (cuadro II), los casos oscilaron en un rango de uno a 67 años, con una media de edad de 32.3 años y una desviación estándar de 18.3 años; 38.8 % de los pacientes perteneció al grupo de 20 a 39 años, 24.5 % al de 10 a 19 años, 20.4 % al de 40 a 59 años, 10.2 % a los mayores de 60 años y 6.1 % a los menores de nueve años.

En cuanto al sexo, la mayor proporción correspondió al femenino con 63.3 %, con una razón de

1.7:1 respecto al masculino. En tanto a la escolaridad máxima, 30.6 % había cursado preparatoria, 22.4 % primaria, 22.4 % secundaria y 12.2 % licenciatura. La ocupación más frecuente fue la de empleado con 32.7 %, luego estudiante con 26.5 %, el hogar con 22.4 %, otra, obrero y comerciante con 12.2, 4.1 y 2 %, en ese orden.

La colonia Satélite presentó 77.6 % de los casos y Satélite FOVISSSTE 8.2 %. La colonia Satélite también fue la más afectada por focos de *Aedes aegypti*, ya que se detectaron larvas en floreros, cacharros y llantas en desuso.

Los principales síntomas referidos fueron fiebre, cefalea, astenia y exantema, que se presentaron en los 49 pacientes, seguidos por mialgia y artralgia en 98 %; el dolor retroocular en 93.9 %, anorexia en 36.7 % y dolor abdominal en 28.6 %.

Al investigar sobre los antecedentes de viajes fuera de la ciudad de Querétaro, 8.2 % refirió haber estado en León (Guanajuato), en Xilitla (San Luis Potosí) y en el Distrito Federal; 91.8 % había salido de su comunidad. De las 49 personas, 14.3 % ameritó manejo hospitalario y 85.7 %, manejo ambulatorio.

Al analizar los factores de riesgo relacionados con el dengue, el suministro de agua potable se efectuaba en forma regular todos los días en las colonias y no se identificó como riesgo relacionado. La existencia de depósitos de almacenamiento de agua sin protección fue mínima (6.1 %) y la RM mostró un efecto protector de 0.33, aun cuando el valor de  $\chi^2$  no fue significativo (cuadro II). Situación semejante se observó en la recolección de desechos sólidos en días alternos (8.2 %, RM = 0.63) y en el no uso de insecticidas (36.7 %, RM = 0.30), esta última con  $\chi^2$  significativa.

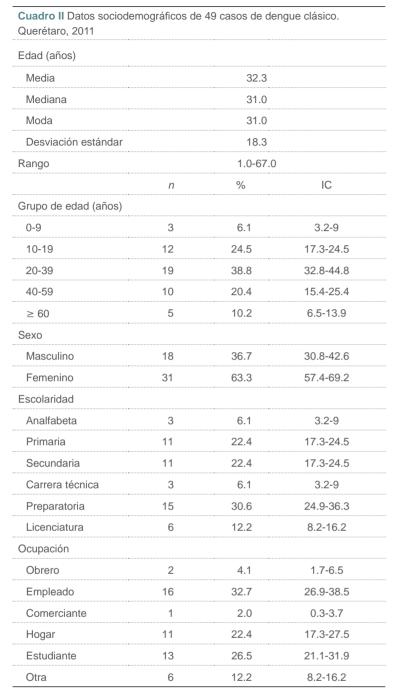
La ausencia de mosquiteros en puertas (65.3 %) y ventanas (59.2 %) se identificó como factor de riesgo, con RM = 1.4 y 1.8, respectivamente. Finalmente, el desconocimiento de la familia sobre las medidas de prevención (57.1 %, RM = 2.8) también presentó significación estadística.

#### Discusión

Los casos de dengue se presentaron en todos los grupos etarios, con un promedio de 32 años y la mayor incidencia estuvo en el grupo de 20 a 39 años, lo que demuestra que los casos confirmados fueron principalmente adultos jóvenes en edad productiva, situación muy preocupante ante el impacto económico y social que puede causar la enfermedad en las grandes ciudades.

En cuanto al sexo, el mayor número de casos correspondió a las mujeres debido a su mayor permanencia en el hogar (22.4 %) durante el día, lo que elevó la exposición a sufrir picaduras del mosquito por





los hábitos diurnos y el hábitat del insecto cercano al domicilio. En investigaciones previas, la prevalencia del sexo femenino se describe entre 48 y 54 %.9

La preparación escolar influye para la aceptación de las medidas de protección en el domicilio, lo que evita la proliferación del vector.

En relación con las actividades de los casos, los empleados y los estudiantes fueron los más afectados, por lo que se infiere que las áreas de las empresas y los centros educativos constituyen zonas donde pueden detectarse casos e impulsar la difusión de las medidas de prevención.

Al analizar las colonias donde se detectaron los casos, la mayoría estaba alrededor de la zona periférica. La colonia más afectada, Satélite, se caracterizó por la presencia de focos de Aedes aegypti en floreros y en depósitos artificiales, la gran densidad de población, el hacinamiento de las viviendas, la existencia de un canal pluvial que atraviesa la zona y múltiples lotes baldíos cercanos a los domicilios de los casos.

El incremento de la densidad del Aedes aegypti debido al sobrecalentamiento global, el desequilibrio relacionado con el aumento de la población humana y el desplazamiento de recipientes infestados por huevos del mosquito son factores que deben tomarse en cuenta por la clara sinantropía que el mosquito muestra con los asentamientos humanos urbanos, suburbanos o rurales.10

Las manifestaciones clínicas señaladas corresponden con las características del dengue clásico tipo I, serotipo 1, que coincidió con el serotipo circulante. En general, los síntomas pueden confundirse con los de enfermedades infecciosas agudas, sin embargo, la fiebre alta sostenida, la cefalea intensa y persistente, el exantema y el dolor retroocular, presentes en todos los casos, son elementos de diagnóstico diferencial y deben ser considerados como base de la definición operacional de caso sospechoso de dengue.

En la mayoría de los enfermos, el diagnóstico fue tardío. El conocimiento médico de la enfermedad permite sospecharla y solicitar pruebas de laboratorio y prescribir el tratamiento sintomático, el reposo y el aislamiento en el domicilio, para evitar las complicaciones y la hospitalización.

Algunos autores consideran que las formas clínicas del dengue son influidas por el serotipo viral circulante, el estado de salud general de la persona y la presencia de una infección primaria o secundaria adicional.11

Del total de nuestra muestra, solo 8.2 % refirió haber salido fuera de la ciudad, sin embargo, es importante señalar que dos personas viajaron a ciudades donde ya se habían detectado casos de dengue: Xilitla, en San Luis Potosí, y León, en Guanajuato.

Al analizar el riesgo de enfermar de dengue según el abasto de agua potable a los domicilios, no se observaron diferencias significativas entre los casos y los controles.

Como se observa en el cuadro III, la mayoría de las familias de los casos conservaba los depósitos tapados y en buen estado de almacenamiento, debido a que al momento de levantar la encuesta las familias afectadas habían sido capacitadas en las medidas de prevención y las realizaban en forma continua, lo que constituyó un factor protector (RM = 0.33, IC 95 % = 0.4-1.0).

Situación semejante se observó en la disposición de basura: la frecuencia en la recolección de desechos



Cuadro III Factores de ries	go relacionados	con casos co	nfirmados de	e dengue. Qı	uerétaro, i	2011	
	Ca	asos	Conf	troles	RM	χ²	IC 95 %
	n	%	n	%	IXIVI	χ	10 95 /6
Abasto de agua potable a la	a vivienda						
Días alternos	0	0.0	2	4.1	0.0	1.44	0
Diario	49	100.0	47	95.9	0.0	1.44	
Protección de los depósitos	de agua						
Desprotegidos	3	6.1	8	16.3	0.3	-1.62	0-4-1.0
Protegidos	46	93.9	41	83.7	0.5	-1.02	0-4-1.0
Recolección de desechos s	ólidos						
Días alternos	4	8.2	6	12.2	0.6	-0.67	0.3-1.5
Diario	45	91.8	43	87.8	0.6	-0.07	0.5-1.5
Canales de desagüe en un	radio de 100 m d	de la vivienda					
No	6	12.2	6	12.2	··· 1.0	0	0.2-2.2
Sí	43	87.8	43	87.8	1.0		
Mosquiteros en puertas							
No	32	65.3	28	57.1	··· 1.4	0.84	0.0-2.8
Sí	17	34.7	21	42.9	1.4	0.04	0.0-2.0
Mosquiteros en ventanas							
No	29	59.2	22	44.9	··· 1.8	1.43	0.2-3.4
Sí	20	40.8	27	55.1	1.0	1.43	0.2-3.4
Uso de insecticidas							
No	18	36.7	32	65.3	0.3	-2.86	0.4-1.0
Sí	31	63.3	17	34.7			
Uso de repelentes							
No	27	55.1	34	69.4	0.5	4 47	0.4.4.4
Sí	22	44.9	15	30.6	0.5	-1.47	0.4-1.4
Conocimiento de la familia s	sobre medidas d	e protección			***************************************		
Inadecuado	28	57.1	16	32.7	0.0	0.40	0.0.4.0
Adecuado	21	42.9	33	67.3	2.8	2.46	0.8-4.8

sólidos y su eliminación se incrementó en los casos respecto a los controles. Solo 8.2 % de los casos y 12.2 % de los controles recibían el servicio de limpia en días alternos, por lo que no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de enfermar de dengue.

En el análisis del riesgo de enfermar y la presencia de canales de desagüe en un radio de 100 m alrededor de la vivienda, se pudo observar que existe un gran canal de desagüe que cruza casi toda la colonia Satélite, sin embargo, no se trata de agua limpia estancada sino de un canal de aguas negras, en el que tal vez prolifere otro tipo de mosquito pero no el Aedes aegypti.

En relación con el riesgo de enfermar y la presencia de mosquiteros en las puertas de las casas, la diferencia resultó estadísticamente significativa, pues al calcular el estimador de riesgo se observó que las personas sin mosquiteros en sus puertas tenían 40 % más probabilidad de enfermar (RM = 1.4) que las que

sí tenían. Se calculó que no tener mosquiteros en las ventanas tuvo una RM = 1.8.

El uso de insecticidas y repelentes tuvo un efecto protector, situación que pudo ser influida por la capacitación que ya habían recibido tanto los casos como los controles.

El desconocimiento de las familias sobre las medidas de protección constituyó un factor de riesgo: las personas con poco conocimiento tuvieron tres veces más probabilidad de enfermar (RM = 2.8) que las que tuvieron un conocimiento adecuado sobre el tema.

#### Conclusiones

En relación con los factores de riesgo estudiados, aunque hubo poca diferencia entre los casos y los controles, el uso de mosquiteros, el desconocimiento de las medidas de prevención y la densidad poblacional

hicieron la diferencia entre enfermar o no de dengue. Otro factor importante fue la escasa difusión de medidas de prevención, lo que permitió que se dieran las condiciones para la proliferación del vector en los domicilios.

Es importante considerar que el hábitat del mosquito es dentro y alrededor del domicilio y la limpieza depende de cada familia v sin su directa o indirecta participación difícilmente se eliminaran los criaderos del vector. Para controlar y erradicar el dengue es necesario promover cambios en el comportamiento individual, comunitario e institucional, debido a que este problema de salud está relacionado con el ambiente residencial y con la existencia de criaderos del vector. 12

La epidemia de dengue en la ciudad de Querétaro confirma que el vector puede adaptarse a vivir en altitudes mayores de 1800 m sobre el nivel de mar, 13 lo cual convierte a esa enfermedad en un grave problema de salud pública. Asimismo, la presencia de epidemias y brotes epidémicos sucesivos con la alternancia de DENV abre la posibilidad de casos de dengue hemo-

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, v no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Comunicación con: Rubén Salvador Romero-Márquez Teléfono: (442) 223 5506 Correo electrónico: romemarg@live.com.mx

Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro, México

#### Referencias

- 1. Secretaría de Salud. Manejo del dengue no grave y
- 2. Rubing Ch, Vasilakis N. Dengue. Quo et quo vadis? Viruses, 2011:3(9):1562-1608.
- 3. Nathan MB, Dayal-Drager R. Recent epidemiological trends, the global strategy and public health advances in dengue. Disponible en http://www.who. int/tdr/publications/publications/pdf/swg\_dengue\_2. 12. Duany. L Factores de riesgo que caracterizaron pdf [Consultado el 12 de abril de 2007].
- 4. Gubler DJ, Kuno G. Dengue and dengue hemorrhagic fever. New York: CAB International; 1997.
- 5. Guzmán MG, Kouri G. Dengue: an update. Lancet Infect Dis. 2002:2(1):33-42.
- 6. Halstead SB, Nimmannitya S, Cohen SN. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever, relation of disease severity to antibody response and virus recovered. Yale J Biol Med. 1970; 42(5):311-28. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih. 14. Alfaro A, Navas L, Pérez E, Barrantes J, Rodríguez gov/pmc/articles/PMC2591704/
- 7. Vasilakis N, Weaver SC. The history and evolution of human dengue emergence. Adv Virus Res. 2008;
- 8. Narro-Robles J, Gómez-Dantés H. El dengue en México, un problema prioritario de salud pública. Salud Publica Mex. 1995:37(Supl):12-20.
- 9. García-Melián M, Mariné-Alonso MA, Díaz-Pantoja C, Rojas MC, Valdés- Ramos I. El componente ambiental de la vigilancia integrada para el control y la prevención del dengue. Rev Cubana Hig Epidemiol.
- 10. Barrera R. Delgado N. Jiménez M. Villalobos I. Romero I. Estratificación de una ciudad hiperendémica

- en dengue hemorrágico. Rev Panam Salud Publica. 2000;8(4):225-33. Texto libre en http://www.scielosp. org/pdf/rpsp/v8n4/3548.pdf
- el dengue grave. México: Secretaría de Salud; 2008. 11. Guzmán MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubier DJ, et al. Dengue: a continuing global threat. Nat Rev Microbiol. 2010;8(12 Suppl):S7-16. doi: 10.1038/nrmicro2460. Texto libre en http:// www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n12 supp/full/ nrmicro2460.html
  - la epidemia de dengue en al área 2 del municipio Cienfuegos en el periodo de agosto a noviembre de 2006. Cuba: Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de Cienfuegos; 2007.
  - 13. Herrera-Basto E, Prevots DR, Zárate ML, Silva JL, Sepúlveda-Amor J. First reportes outbreak of classical dengue fever at 1700 meters above sea level in Guerrero State, Mexico, June 1988. Am J Trop Med Hyg. 1992;46(6):649-53.
  - M, Pizarro D, et al. Hallazgos clínicos detectados al ingreso de los pacientes hospitalizados para predecir la evolución a dengue hemorrágico. En: Memorias de la Academia Nacional de Ciencias. El dengue. Vol. 7. San José, Costa Rica: Academia Nacional de Ciencias; 2001. pp. 49-66. Texto libre en http://anc.cr/uploads/media/Memorias ANC Vol 7 El Denge.pdf
  - 15. World Health Organization. Dengue hemorrhagic fever, diagnosis, treatment, prevention and control. Second edition. Geneva: World Health Organization; 1997. Disponible en http://www.who.int/csr/ resources/publications/dengue/Denguepublication/



### En torno al artículo "Signos y síntomas de alarma obstétrica"

Leoncio Miguel Rodríguez-Guzmána

◀ omo parte del proceso de educación básica llevado en una sesión con pasantes en servicio social de enfermería, he revisado el artículo "Signos y síntomas de alarma obstétrica. Acerca del conocimiento que tienen las mujeres", de García Regalado et al. En este artículo se identifica la palabra conocimiento en el título y en las conclusiones; sin embargo, en el objetivo del resumen y en el apartado de métodos se utiliza la palabra consideran; en los resultados y en la discusión se plasma la palabra identifican, empero, al parecer, los autores realizaron algunos de sus análisis estadísticos tomando como variable dependiente una pregunta en la que se emplea el verbo escuchar: "¿Ha escuchado cuáles son los datos de alarma obstétrica?". Escribo "al parecer", puesto que en el apartado de métodos no identifico cómo opera dicha variable.

En teoría, escuchar significa prestar atención a lo que se oye o simplemente es oír; considerar es pensar, meditar o reflexionar una cosa con atención y cuidado; interpretar es explicar o declarar el sentido de una cosa; y conocimiento, ligado al verbo conocer, es averiguar por la inteligencia, la naturaleza, las cualidades y las relaciones de las cosas como sinónimo de entender o saber.<sup>2</sup>

Es común que en la investigación científica, expertos, profesores y autores de libros sobre la forma de realizar el trabajo de investigación soliciten que exista congruencia entre el título, el planteamiento del problema, los objetivos, la hipótesis y, en realidad, en todos los apartados del protocolo. Considero que así debe ser, sin embargo, es común que no hagamos caso a dichas recomendaciones, lo cual se traduce en un trabajo de investigación incomprensible en algunos casos.

En numerosos artículos originales publicados en revistas mexicanas existe una adecuada congruencia entre el título, el objetivo y la operacionalización de las variables. Este último componente, abordado en el apartado de material y métodos, es al que hago referencia.

La operacionalización de una variable (OV) es el dolor de cabeza de los alumnos (pero también de sus profesores, guías o colaboradores del estudio), a quienes les insistimos que realicen un adecuado protocolo de investigación. Por experiencia, sé lo difícil que es operacionalizar algunas variables de estudio; sin embargo, no todas presentan dificultad y algunos investigadores las hacen difíciles de comprender o de plano no saben operacionalizar las características que miden. La OV es la reunión de la teoría y la práctica sobre el tema que se está abordando; por lo tanto, en ella se establecen las preguntas que realizaremos y esto influye en la obtención de los datos.

Si bien la OV tiene implicaciones en la validez interna del estudio, la situación no termina ahí: el investigador se enfrenta a la clasificación de las variables, la cual puede ser por su tipo de relación (dependiente o independiente), su escala de medición (nominal, ordinal o de intervalo o de razón), su naturaleza (cualitativa o cuantitativa), sus dimensiones, indica-

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):628-34 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):635-6

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>Alumna de la Especialidad de Química Clínica

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup>Docente Investigador de la Facultad de Ingeniería

<sup>°</sup>Coordinador de la Maestría en Investigación Médica con Línea Terminal en Salud Pública y Docente Investigador de la Facultad de Medicina y de Ciencias Naturales



dores, fuentes de obtención o unidad de medida. En fin, por las tantas formas que tenemos de operacionalizar y que determinan las hipótesis y el análisis estadístico por seleccionar.

Debido a la importancia que tiene la OV en la validez del estudio, es necesario detenerse un buen tiempo en este proceso, sobre todo si se considera que las variables son complejas. La revisión crítica de algunos artículos publicados en revistas mexicanas me ha permitido identificar que existen investigadores que tienen un excelente planteamiento del problema y variables importantes para abordar, sin embargo, en ocasiones, el componente teórico planteado queda reducido en la práctica a una sola pregunta, lo cual no permite enlazar la teoría con la práctica y, por ello, el trabajo carece de validez. En algunos artículos, no existe coincidencia entre el título, el objetivo y la OV, lo que establece un inadecuado planteamiento del problema y, por ende, un inexacto desarrollo del trabajo.

Cuando se escribe un artículo, el autor se puede enfrentar al comentario de que en su redacción no deben emplearse las mismas palabras, sin embargo, esto no aplica a la variable de interés, como sucede en el artículo que comento, en el que al parecer la palabra que debía determinar el rumbo de la investigación era conocimiento; los autores debieron conducir su escrito en esos términos. Asimismo, era obligatoria la operacionalización de su o sus variables, ya que se realizó el análisis inferencial con la pregunta escuchar, por lo que entonces se trató de un estudio sobre el antecedente de haber escuchado sobre datos de alarma obstétrica y no acerca de considerar, interpretar o, mucho menos, conocer.

Hubiese sido conveniente recomendar a los autores que profundizaran sobre la operacionalización de su variable dependiente. Esto hubiera permitido extrapolar sus métodos a futuros estudios en nuestro país sobre el tema que abordaron, el cual considero importante.

<sup>a</sup>Coordinación de Educación e Investigación Comunicación con: Leoncio Miguel en Salud, Hospital General de Zona 32, Minatitlán, Veracruz, México

Rodríguez-Guzmán Correo electrónico: leonciomaestria@hotmail.com

#### Bibliografía

- 1. García-Regalado JF, Montañez-Vargas MI. Signos y síntomas de alarma obstétrica. Acerca del conocimiento que tienen las mujeres. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2012;50(6):651-7. Texto libre en http://revistamedica.imss.gob.mx/index.php?option=com\_content&view= article&id=1995:signos-alarma-obstetrica&catid=248:ano-2012-vol-50
- Diccionario Porrúa de la lengua española. Cuadragésima novena edición. México: Porrúa;

### Respuesta a la carta acerca del artículo "Signos y síntomas de alarma obstétrica"

Juan Francisco García-Regalado

n relación con los comentarios del doctor Leoncio Miguel Rodríguez Guzmán, ☐ agradezco sus precisiones acerca de la adecuada conceptualización de los términos conocimiento y escuchar, así como los relacionados con el proceso de redacción del protocolo de investigación, los cuales enriquecen nuestra práctica profesional.

Es cierto que escuchar no es sinónimo de conocimiento, sin embargo, esta acción lleva al desarrollo de la percepción y ambas son funciones cognitivas que, finalmente, llevarán al proceso de aprendizaje y, por lo tanto, a la obtención de conocimiento.

Nuestras conclusiones sobre el conocimiento se encuentran basadas en el hecho de que se logró la identificación y, por ende, la repetición y la mención —ambas dadas por la función de la memoria— de los signos y síntomas de alarma. Esos procesos los encontramos relacionados con dos situaciones: haber estado embarazada y el número de consultas prenatales recibidas, que en la mediación afectiva del aprendizaje traduce que la experiencia de estar embarazada o haberlo estado ha logrado que lo que se escucha sobre los signos de alarma llegue a ser de trascendencia y se le otorgue un significado.

<sup>a</sup>Coordinación de Educación e Investigación en Salud, Hospital General de Zona 3, Instituto Mexicano del Seguro Social, Salamanca, Guanajuato, México

Comunicación con: Juan Francisco García-Regalado Teléfono: (473) 7323 3696 Correo electrónico: aicragmex@gmail.com Temas de actualidad

#### Amador-Medina LF et al. Hemofilia



Lauro Fabián Amador-Medina,ª Ángel Gabriel Vargas-Ruizª

#### Hemophilia

Hemophilia is a genetic disease in which the clinical manifestation is mainly the presence of hemorrhage. There are two known types of hemophilia: hemophilia *A* and *B*, which have a deficiency of factor VIII or IX clotting, respectively. The intensity of bleeding in hemophilia depends on the plasma levels of factor VIII or IX and has traditionally been classified as mild (> 5 % activity), moderate (1-5 % activity) and severe (< 1 % activity). In laboratory tests, it can be found isolated prolongation of activated partial thromboplastin time (aPTT), but it is necessary to determine the plasma levels of factor VIII or IX to establish the diagnosis of hemophilia *A* or *B*. The treating of this disease involves replacing exogenous factor VIII or IX concentrates. Gene therapy could be an option in the future to achieve the cure of the disease. Complications of hemophilia are the risk of transfusion-associated infections, pseudo tumor hemophilic, hemophilic arthropathy and the presence of serum inhibitors.

#### Key words

hemophilia hemorrhage factor VIII factor IX

n épocas pasadas, la hemofilia A era considerada una enfermedad de la realeza: los hijos de ✓ la reina Victoria, portadora de hemofilia y clínicamente normal, transmitieron la enfermedad a varias familias de la realeza europea.1 La hemofilia es una enfermedad hereditaria caracterizada por manifestaciones hemorrágicas causadas por las bajas concentraciones plasmáticas del factor de coagulación VIII o IX. A la deficiencia del factor VIII se le conoce como hemofilia A y a la deficiencia del factor IX como hemofilia B. Ambos tipos de hemofilia tienen un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X.2 La deficiencia del factor XI (antes llamada hemofilia C) no se le considera hemofilia, ya que es menos común y en la mayor parte de los casos se caracteriza por hemorragias leves, con un patrón de herencia autosómico recesivo.<sup>2</sup>

La prevalencia de la hemofilia *A* es de uno entre 5000 recién nacidos vivos del sexo masculino. La hemofilia *B* afecta a uno de 30 000 hombres recién nacidos vivos, proporción que se mantiene en todas las razas.<sup>3,4</sup>

#### Estructura y función de los factores VIII y IX

El gen que codifica al factor VIII se localiza en la banda distal del cromosoma *X*, específicamente en la porción Xq28.<sup>4</sup> Este gen tiene una longitud de 186 kilobases (kb) y consta de 26 exones, el cual codifica un ARN mensajero de 9 kb que sintetiza al factor VIII.<sup>5</sup> El factor VIII maduro está integrado por 2332 aminoácidos. En su estructura hay una cadena pesada (compuesta por los dominios A1 y A2) y una cadena ligera (compuesta por los dominios A3, C1 y C2). En el centro del factor VIII hay un dominio *B* de función desconocida.<sup>6</sup>

Los principales sitios de síntesis del factor VIII son el hígado, el riñón, el bazo y el endotelio de los vasos sanguíneos.<sup>6</sup> El factor VIII es una proteína lábil, susceptible de degradación proteolítica, por tal motivo siempre va unido al factor de von Willebrand, el cual le ofrece resistencia a la degradación proteolítica durante su forma inactiva; cuando el factor VIII se activa, se separa del factor von Willebrand y se convierte en blanco de otros factores de coagulación tales como los factores Xa y IXa, proteína *C* activada y trombina.<sup>4-6</sup>

El factor VIII es indispensable para la activación del complejo tenasa por parte de la vía intrínseca de la cascada de coagulación, así como también en el modelo celular de la coagulación, ya que el factor VIII tiene una participación muy importante en la fase de propagación. Esto explica por qué un paciente con hemofilia *A* es incapaz de producir cantidades suficientes del factor Xa que puedan sobrepasar la vía del inhibidor del factor tisular y la hemorragia es inevitable.<sup>7,8</sup>

El gen que codifica al factor IX de la coagulación se encuentra localizado en la banda distal del cromosoma



La hemofilia es una enfermedad genética en la que las manifestaciones clínicas consisten básicamente en la presencia de hemorragias. Se conocen dos tipos de hemofilia: A y B, las cuales se originan por la deficiencia de los factores VIII y IX de la coagulación, respectivamente. La intensidad de la hemorragia en la hemofilia depende de los niveles plasmáticos del factor VIII o IX y tradicionalmente se ha clasificado como leve (> 5 % de actividad), moderada (de 1 a 5 % de actividad) y severa (< 1 % de actividad). En las pruebas se identifica prolongación aislada del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), pero es necesario determinar los niveles plasmáticos del factor VIII o IX para establecer el diagnóstico de hemofilia A o B.

El tratamiento de esta enfermedad consiste en la reposición exógena con concentrados del factor VIII o IX. En el futuro, la terapia genética podría ser una opción para lograr la curación de la enfermedad. Las complicaciones de la hemofilia son el riesgo de infecciones relacionadas con las transfusiones, el pseudotumor hemofilico, la artropatía hemofilica y la presencia de inhibidores.

#### Palabras clave

nemofilia nemorragia factor VIII Resumen

X, específicamente en la porción Xq27.<sup>4</sup> Este gen tiene una longitud de 38 kb y consta de ocho exones y codifica un ARN mensajero de 3 kb que sintetiza al factor IX en forma de una proteína de 415 aminoácidos. El producto final contiene al menos dos regiones importantes dentro de su estructura, una región catalítica, la cual está diseñada para su sitio de unión al factor VIII, y una región Gla, que necesita un proceso de gammacarboxilación para activar al factor IX antes de su unión al factor VIII.<sup>4-6</sup>

La unión y activación bioquímica del factor VIII con el factor IX se lleva a cabo en la superficie de las membranas celulares. A su vez, el factor IX es activado durante la fase de iniciación del modelo celular por el complejo factor tisular-factor VIIa y por el factor XIa en la fase de propagación. Al igual que en la hemofilia A, en la hemofilia B no se pueden producir cantidades suficientes del factor Xa, por la deficiencia del factor IX, y el paciente tiene tendencia a la hemorragia. En la figura 1 se presenta un esquema de la estructura de los factores VIIIa y IXa.

#### Herencia en la hemofilia

El tipo de herencia en la hemofilia sigue las leyes mendelianas y se considera que es recesiva ligada al cromosoma X. Se conoce que las hijas de un hombre hemofílico son siempre portadoras y que los hijos de una mujer portadora tienen 50 % de probabilidad de padecer hemofilia (figura 2). Tradicionalmente se ha considerado que solo los varones son los que padecen la hemofilia, sin embargo, puede haber situaciones en las cuales es posible que una mujer padezca hemofilia: una mujer con un padre hemofilico y una madre portadora o una mujer con síndrome de Turner, hija de una madre portadora de hemofilia.  $^{5.6}$ 

La hemofilia es resultado de mutaciones de los genes que codifican a los factores VIII y IX. Hasta el

momento hay múltiples mutaciones genéticas conocidas, sin embargo, la más importante en la hemofilia A es la mutación del intrón 22, causante más común de la hemofilia A severa (< 1 % de actividad del factor VIII). 9,10 Un tercio de todos los casos de hemofilia A es resultado de mutaciones espontáneas, sin antecedentes familiares previos. 10 Respecto a la hemofilia B también se han descrito múltiples mutaciones genéticas, sin embargo, un tipo interesante es el fenotipo Leiden. Los individuos con fenotipo Leiden de la hemofilia B sufren hemofilia moderada o severa hasta la pubertad, después de la cual los niveles del factor IX se incrementan significativamente. Los defectos genéticos de los pacientes con este fenotipo están relacionados con la región del nucleótido 40 de la secuencia promotora. Se cree que estas mutaciones afectan a regiones importantes para unirse a hormonas esteroideas, tales como los andrógenos, que incrementan la expresión del factor IX.11,12

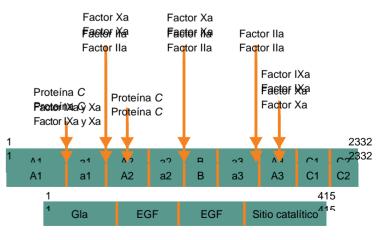


Figura 1 Arriba, la estructura del factor VIIIa, compuesto por 2332 aminoácidos, y sus dominios (los sitios catalíticos de los factores de coagulación IXa, Xa, Ila y proteína C). Abajo, la estructura del factor IXa, compuesto por 415 aminoácidos: dominio Gla (gammacarboxilación), dos dominios EGF (factor de crecimiento epitelial) y el sitio catalítico para su unión al factor VIIIa

Amador-Medina LF et al. Hemofilia

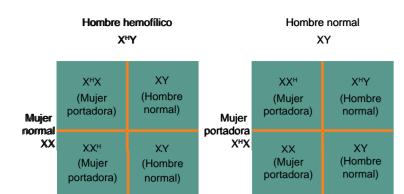


Figura 2 Izquierda, posibles combinaciones si la madre fuera normal y el padre, hemofílico: las hijas siempre son portadoras. Derecha, posibles combinaciones si la mujer es portadora y el hombre normal: la mitad de las hijas será portadora y la mitad de los hijos tendrá hemofilia

#### Manifestaciones clínicas

La principal manifestación clínica de la hemofilia es la hemorragia, cuvo grado depende del nivel del factor VIII o IX presente en el plasma. Por la intensidad del sangrado y el nivel del factor, la hemofilia se clasifica en tres tipos: hemofilia severa (< 1 % de actividad del factor), hemofilia moderada (de 1 a 5 % de actividad del factor), hemofilia leve (> 5 % de actividad del factor). Los individuos con hemofilia severa por lo general experimentan hemorragias repetitivas y espontáneas.<sup>13</sup> La frecuencia de cada tipo de hemofilia varía según la serie revisada, pero en general 50 % de los pacientes tiene hemofilia leve, 15 % hemofilia moderada y 35 % hemofilia grave. 13 Los principales sitios de hemorragia son las articulaciones y entre ellas la de la rodilla; otros sitios frecuentes de hemorragia son los músculos y los tejidos blandos.<sup>13</sup> Afortunadamente, las hemorragias en el sistema nervioso central ocurren en menos de 5 % de los pacientes. 14

#### Diagnóstico prenatal y posnatal

Ante un antecedente de un miembro familiar con hemofilia, es importante determinar los posibles recién nacidos que pudieran estar afectados. Actualmente se están llevando a cabo técnicas intrauterinas para diagnosticar la hemofilia, tales como la toma de muestras de vellosidad coriónica o de líquido amniótico, para evaluar la actividad del factor VIII. <sup>15-18</sup> Una vez nacido un niño con sospecha probable de hemofilia se puede medir la actividad del factor VIII o IX en el cordón umbilical. Debe considerarse que el diagnóstico de hemofilia *B* puede no ser certero, porque los factores *K* dependientes están disminuidos en los primeros seis meses de vida debido a la inmadurez hepática. <sup>17-19</sup>

#### Detección de mujeres portadoras

Una mujer es una portadora obligada de hemofilia si se cumple una de las siguientes condiciones y, por lo tanto, el estudio de portador es innecesario:

- Su padre tiene hemofilia.
- · Ella tuvo dos o más hijos con hemofilia.
- Ella tuvo un hijo con hemofilia y se encuentra una historia familiar bien documentada de hemofilia por la rama materna de su árbol genealógico.

La confirmación por laboratorio de un gen defectuoso del factor VIII o IX se lleva a cabo mediante dos tipos de análisis: ensayo del factor de la coagulación y técnicas basadas en el ADN. Si el factor VIII o IX de una mujer es muy bajo, es razonable asumir que es portadora. El diagnóstico por análisis de los genes del factor VIII o IX en las familias, ya sea por genes basados en polimorfismos o detecciones mutacionales, son los métodos preferidos de detección de portadoras y del diagnóstico prenatal de hemofilia.<sup>20,21</sup>

#### Diagnóstico y exámenes de laboratorio

Es importante una historia clínica detallada de los antecedentes familiares, tipo y patrón de sangrado, además del sitio de sangrado en un paciente con sospecha de hemofilia, ya que estas situaciones pueden darnos un diagnóstico preciso. Entre los estudios de laboratorio, la biometría hemática es generalmente normal. Entre las pruebas de coagulación, el tiempo de protrombina y el tiempo de sangrado son normales. Característicamente, el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) se encuentra prolongado en forma aislada en algunos individuos con hemofilia, aunque puede haber pacientes con hemofilia leve con un TTPa normal. La corrección del TTPa con plasma normal, incubado a 37 °C apoya el diagnóstico de la deficiencia de algún factor de coagulación de la vía intrínseca. El diagnóstico de hemofilia se confirma con niveles bajos del factor VIII o IX. Se debe hacer diagnóstico diferencial con enfermedad de von Willebrand.22

#### **Tratamiento**

Las siguientes acciones deben formar parte del manejo integral del paciente con hemofilia:<sup>23-26</sup>

Cuidado dental: la buena higiene dental es esencial para prevenir la enfermedad periodontal, la cual predispone a gingivorragias. De ser necesaria una extracción dental se debe establecer un plan



de manejo con las especialidades involucradas, para asegurar una adecuada hemostasia; los medicamentos antifibrinolíticos pueden disminuir las necesidades de terapia de reemplazo.

- Actividad física o deportiva: debe ser fomentada para promover la buena forma física y desarrollo neuromuscular normal, con el cuidado de evitar deportes de contacto, a menos que se lleve a cabo una adecuada profilaxis.
- Valoración ortopédica: la disminución en la densidad ósea puede estar disminuida en los sujetos con hemofilia, además, es común el desarrollo de artropatías, por lo cual es necesaria la valoración ortopédica al menos cada año.
- Educación acerca de la enfermedad: debe involucrar tanto al paciente como a su familia y asegurar que se cubran adecuadamente las necesidades relativas al padecimiento.
- Vacunación: deben ser vacunadas las personas con desórdenes de sangrado, preferentemente de forma subcutánea, a menos que estén protegidas por infusión de concentrados del factor de coagulación deficiente. La inmunización contra las hepatitis A y B es importante para todas las personas con hemofilia. Estas inmunizaciones pueden no ser tan efectivas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
- Consejo genético: cuando sea posible, debe ofrecerse consejo genético a los pacientes y a las portadoras de hemofilia.

El objetivo principal del tratamiento de la hemofilia es prevenir y tratar las hemorragias con el factor deficiente. En general, se recomienda el uso de concentrados del factor VIII o IX sobre el uso de plasma fresco congelado o crioprecipitados, debido al riesgo inherente de infecciones relacionadas con la transfusión. La desmopresina o los medicamentos antifibrinolíticos son la mejor opción para los pacientes con hemofilia leve. <sup>13</sup> En cuanto a los concentrados del factor VIII o IX, estos se clasifican en dos según su fuente de origen:

- Derivados del plasma: el plasma se puede obtener por sangre total o por aféresis. Estos concentrados, a su vez, se clasifican de acuerdo con su pureza. El término pureza se refiere al contenido del factor en UI/mg de proteína. Los productos de pureza intermedia contienen de 10 a 100 UI/mg de proteína. Los productos de alta pureza, obtenidos por cromatografía de anticuerpos monoclonales, contienen de 100 a 1000 UI/mg de proteína. Los productos de muy alta pureza contienen más de 1000 UI/mg de proteína.<sup>27</sup>
- Obtenidos de forma recombinante: existen tres tipos de concentrados recombinantes; los de primera generación están estabilizados con albúmina

Juadro i Concentiados de	el factor VIII o IX derivado	os dei piasma
Nombre comercial	Factor presente	Pureza
Derivados del plasma		
Haemate P	VIII	Pureza intermedia
Proplex T	IX	Pureza intermedia
Profilnine	IX	Pureza intermedia
Inmunine	IX	Alta pureza
Octanyne	IX	Alta pureza
Alphanine	IX	Alta pureza
Mononine	IX	Alta pureza
Replenine	IX	Alta pureza
Octanate	VIII	Alta pureza
Inmunate	VIII	Alta pureza
Beriate P	VIII	Alta pureza
Fandhi	VIII	Alta pureza
Alphanate	VIII	Alta pureza
Monoclonate P	VIII	Muy alta pureza
Hemofil M	VIII	Muy alta pureza
Octanativ M	VIII	Muy alta pureza
		Generación
Recombinantes		
Recombinate	VIII	Primera
Kogenate	VIII	Segunda
Helixate	VIII	Segunda
Refacto	VIII	Segunda
Advate	VIII	Segunda
Benefix	IX	Tercera

humana; los de segunda generación se estabilizan con sacarosa y solamente se utiliza albúmina en el cultivo celular, pero no en el producto final; los de tercera generación no tienen proteínas humanas o animales en ningún paso de la producción.<sup>27</sup>

En el cuadro I se describen los principales concentrados derivados del plasma y los obtenidos de forma recombinante disponibles en México. El nivel óptimo, dosis y duración del factor VIII o IX para la hemorragia aguda en los diferentes sitios se describen en el cuadro II. La vida media de los factores VIII y IX es de 12 y 24 horas, respectivamente, tiempo en el cual se debe repetir la mitad de la dosis para alcanzar los niveles terapéuticos deseados; es recomendable el monitoreo de la actividad antes de la siguiente dosis. Para la administración de los concentrados hay dos técnicas: la infusión en bolo y la infusión continua. En algunos estudios se ha encontrado un beneficio de ahorro del factor VIII con la infusión continua cuando se compara con la infusión en bolo, aunque son necesarias más investigaciones para establecer el verdadero papel de la infusión continua del concentrado del factor VIII.28

Amador-Medina LF et al. Hemofilia Amador-Medina LF et al. Hemofilia

Cuadro II	Intensidad	del	tratamiento	según e	I sitio	de la	hemorr	adia

	Nivel óptimo del factor	Dosis	(UI/kg)	
Sitio de la hemorragia	(%)	Factor VIII	Factor IX	Duración en días
Articulación	30-50	20-30	30-50	1-2
Músculo	30-50	20-30	30-40	1-2
Tracto gastrointestinal	40-60	30-40	40-60	7-10
Mucosa oral	30-50	20-30	30-60	Hasta resolución
Epistaxis	30-50	20-30	40-60	Hasta resolución
Hematuria	30-100	20-50	70-100	Hasta resolución
Sistema nervioso	60-100	50	80-100	7-10
Retroperitoneo	50-100	30-50	60-100	7-10
Trauma o cirugía	50-100	30-50	60-100	Hasta resolución

#### Terapia genética

La hemofilia se considera candidata a terapia genética, ya que es una enfermedad que involucra un solo gen y pequeños incrementos de los niveles del factor de coagulación disminuyen las manifestaciones clínicas. Se ha observado que cuando a un paciente con hemofilia B se le administra un vector viral que lleva inserto un gen que codifica para el factor IX, hay una elevación de las concentraciones plasmáticas de hasta 5 % de la actividad del factor respecto a su nivel basal.<sup>29</sup> Probablemente en los siguientes años se implementarán más y mejores técnicas que permitan una adecuada terapia genética.

#### Complicaciones

642

- Infecciones adquiridas por transfusiones sanguíneas: hay riesgo de infecciones por los virus de la inmunodeficiencia humana o de la hepatitis B y C.
- Pseudotumores (hematomas encapsulados): los pseudotumores se presentan en 1 a 2 % de los pacientes hemofílicos graves. Los sitios más frecuentes son los huesos, músculos y tejidos blandos. La resección quirúrgica conlleva una tasa de mortalidad de 20 %, aun cuando se tenga buena reposición con concentrados del factor.30
- Artropatía hemofílica: se debe a hemartrosis recurrente que daña el cartílago articular. Se ha encontrado que el tratamiento profiláctico (antes de la aparición de la hemartrosis) con infusiones repetidas de factor VIII o IX provoca menos daño

articular y menos desarrollo de inhibidores que la terapia episódica (tratamiento a demanda según la hemartrosis); por esto, es recomendable que en el niño con hemofilia severa se comience con el tratamiento profiláctico antes de los cuatro años de edad, cuando aparecen las primeras hemartrosis.<sup>31</sup>

Desarrollo de inhibidores: los inhibidores son aloanticuerpos que se dirigen contra el factor VIII o IX de la coagulación. Se desarrollan hasta en 30 % de los pacientes con hemofilia A severa y en 5 % de los pacientes con hemofilia B durante el transcurso de toda su vida. El manejo inicial de un paciente con hemofilia e inhibidor consiste en cuantificar el título del inhibidor mediante el ensayo de unidades Bethesda (UB). En pacientes con títulos bajos de inhibidor (< 5 UB), el tratamiento consiste en administrar dosis altas del factor VIII en un intento de superar la concentración del inhibidor y detener el sangrado; en pacientes con títulos altos de inhibidor (> 5 UB), consiste con agentes bypassing tales como concentrados de complejo protrombínico activado o factor VII recombinante activado. Es recomendable establecer medidas para erradicar o reducir el inhibidor: plasmaféresis, remoción de anticuerpos por inmunoadsorción, uso del factor VIII porcino, ciclofosfamida, globulina inmune, rituximab o técnicas de inmunotolerancia.<sup>32</sup>

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo

Comunicación con: Lauro Fabián Amador-Medina Teléfono: (55) 5487 0900, extensión 2720. Fax (55) 5485 1760 Correo electrónico: lafab81@hotmail.com

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):638-43

Al índice

#### Referencias

- 1. Mannucci PM. Tuddenham EG. The hemophilias —from royal genes to gene therapy. N Engl J Med. 2001;344(23):1773-9.
- 2. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. Lancet. 2003;361(9371):1801-9.
- 3. Berntorp E. Shapiro AD. Modern haemophilia care. Lancet. 2012:379(9824):1447-56.
- 4. Pruthi RK. Hemophilia: a practical approach to genetic testing. Mayo Clin Proc. 2005;80(11):1485-99.
- 5. Jayandharan, G, Srivastava A, Srivastava A. Role of molecular genetics in hemophilia: from diagnosis to therapy. Semin Thromb Hemost. 2012;38(1):64-78. Texto libre en https://www.thieme-connect.com/ DOI/DOI?10.1055/s-0031-1300953
- 6. Lenting PJ, van Mourik JA, Mertens K. The life cycle of coagulation factor VIII in view of its structure 21. and function. Blood. 1998;92(11):3983-96. Texto libre en http://bloodjournal.hematologylibrary.org/ content/92/11/3983.long
- 7. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost. 2001:85:958-65.
- 8. Quintana-González S. Martínez-Murillo C. Modelo celular de la coagulación. Rev Hemo Trombo. 2008; 2(1):59-65.
- 9. Graw J, Brackmann HH, Oldenburg J, Schneppenheim R, Spannagl M, Schwaab R. Haemophilia A: Genet. 2005:6(6):488-501.
- 10. Rossetti LC, Radic CP, Abelleyro MM, Larripa IB, De Brasi CD. Eighteen years of molecular genotyping the hemophilia inversion hotspot: From Southern blot to inverse shifting-PCR. Int J Mol Sci. 2011;12 (10):7271-85. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih. gov/pmc/articles/PMC3211038/
- 11. Reijnen MJ, Peerlinck K, Maasdam D, Bertina RM, Reitsma PH. Hemophilia B Leyden: substitution of thymine for guanine at position -21 results in a dis- 27. Quintana-González S, Martínez-Murillo C. Concenruption of a hepatocyte nuclear factor 4 binding site in the factor IX promoter. Blood. 1993;82(1):151-8.
- 12. Reijnen MJ. Maasdam D. Bertina RM. Reitsma PH. Haemophilia B Leyden: the effect of mutations at 28. Batorova A, Martinowitz U. Continuous infusion of position +13 on the liver-specific transcription of the factor IX gene. Blood Coagul Fibrinolysis. 1994;5 (3):341-8.
- 13. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS. Kitchen S. Llinas A. et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013;19(1):e1-47.
- 14. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia 30. Rodríguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotu-A and B. Br J Haematol. 2008;140(4):378-84.
- 15. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders: review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors Organization. Haemophilia. 2006;12(4): 301-36.

- 16. Michaelides K, Tuddenham EG, Turner C. Lavander B. Lavary SA. Liver birth following the first mutation specific preimplantation genetic diagnosis for haemophilia A. Thromb Haemost, 2006:95(2):373-9.
- 17. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of hemophilia. Haemophilia. 2008;14(1):56-64.
- Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic techniques. Semin Perinatol, 2005;29(6):401-4.
- 19. Katiyar R, Kriplani A, Agarwal N, Bhatla N, Kabra M. Detection of fetomaternal hemorrhage following chorionic villus sampling by Kleihauer Betke test and rise in maternal serum alpha feto protein. Prenat Diagn. 2007;27(2):139-42.
- 20. DiMichele D. Haemophilia 1996. New approaches to an old disease. Paediatr Clin North Am. 1996;43(3):
- Smith O, Hann I. Secondary haemostatic defects. En: Owen P, Smith, Hann IM, editores. Essential paediatric haematology. London, UK: Martin Dunitz; 2002. pp. 120-30.
- 22. Jennings I, Kitchen DP, Woods TA, Kitchen I, Walker D. Preston E. Laboratory performance in the World Federation of Hemophilia EQA Programme, 2003-2008. Haemophilia. 2009;15(2):571-7.
- 23. Berntorp E, Boulyzenkov V, Brettler D, Chandy M. Jones P. Lee C. et al. Modern treatment of haemophilia. Bull WHO. 1995;73:691-701.
- from mutation analysis to new therapies. Nat Rev 24. Gomis M, Querol F, Gallach JE, González LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. Haemophilia. 2009;15(1):43-54.
  - 25. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. Haemophilia. 2006;12(Suppl 3):13-21.
  - 26. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. Haemophilia. 2004;10(Suppl 4):9-13.
  - trados de factor VIII/factor IX para el tratamiento de hemofilia y otras alternativas. Rev Hemo Trombo. 2007:1(1):30-9.
  - coagulation factors: current opinion. Curr Opin Hematol. 2006;13(5):308-15.
  - 29. Nathwani A, Edward G, Tuddenham M, Rangarajan S, Rosales C, McIntosh J, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. N Engl J Med. 2011;365:2357-65.
  - mour. Int Orthop. 1995;19(4):255-60.
  - Manco-Johnson M, Abshire T, Shapiro A, Riske B, Hacker M, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007;357(6): 535-44.
  - 32. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. Haemophilia. 2003;9(4):418-35.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Secretaría de Salud, Distrito Federal, México

### **Desequilibrios cromosómicos** en el cáncer cervicouterino

Victoria de los Santos-Munive,<sup>a</sup> Juan Ángel Alonso-Avelino<sup>a</sup>

#### Chromosomal instability in carcinogenesis of cervical cancer

In order to spot common chromosomal imbalances in early and late lesions of cervical cancer that might be used as progression biomarkers, we made a search of literature in PubMed from 1996 to 2011. The medical subject headings employed were chromosomal alterations, loss of heterozygosis, cervical cancer, cervical tumorigenesis, chromosomal aberrations, cervical intraepithelial neoplasm and low-grade squamous intraepithelial lesion. The common chromosomal imbalances were gains in 8g24 (77.7 %), 20g13 (66.9 %), 3g26 (47.1 %), Xp22 (43.8 %), and 5p15 (60 %), principally. On the other hand, integration of the high-risk human papillomavirus genome into the host chromosome has been associated with the development of neoplasia, but the chromosomal imbalances seem to precede and promote such integration. Chromosomal imbalances in 8g24, 20g13, 3g21-26 and 5p15-Xp22, determined by fluorescent in situ hybridization assay or comparative genomic hybridization assay for early detection of the presence of high-risk human papillomavirus, are promising markers of cervical cancer progression.

#### Key words

chromosome disorders cytogenetics uterine cervical neoplasms

¬1 cáncer cervicouterino continúa siendo una de res en muchos países y una de las principales causas de muerte en los países en desarrollo.1 Los programas de prevención basados en estudios citológicos como el Papanicolaou, redujeron la incidencia y muerte por cáncer cervicouterino hasta en 80 %.2 Sin embargo, a pesar del significativo progreso en el conocimiento de los eventos moleculares que confirmaron a la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo como la principal causa etiológica del cáncer cervicouterino, los eventos moleculares que conducen al desarrollo del cáncer no han sido completamente dilucidados.<sup>3</sup>

Las lesiones premalignas del cérvix uterino, denominadas neoplasias intraepiteliales cervicales grados I a III, representan una serie de cambios graduales de displasias leves a severas<sup>4</sup> y su historia natural ha mostrado que sin tratamiento pueden revertir espontáneamente, persistir o, en una minoría, progresar hacia cáncer invasivo.5 Aunque continúa siendo difícil predecir la evolución de una lesión precancerosa, la presencia del virus del papiloma de alto riesgo es un factor que incrementa la posibilidad de que se desarrolle cáncer invasivo.<sup>6,7</sup>

Debido a que solo una minoría de las lesiones positivas para el virus del papiloma humano de alto riesgo desarrolla un cáncer invasivo y lo hace después de un periodo de tiempo relativamente largo, se ha sugerido que eventos adicionales pudieran estar involucrados. Las aberraciones cromosómicas, tanto a nivel estructural como numérico, son un sello característico de los tumores malignos. Mediante estudios de citogenética y de biología molecular se ha observado que en el cáncer cervicouterino ocurren aberraciones cromosómicas, y si bien no se ha dilucidado si son la razón o consecuencia del proceso carcinogénico, de cualquier modo indican que han ocurrido graves daños al ADN.8

El desarrollo de los métodos de estudio de citogenética como la hibridación in situ con inmunofluorescencia (FISH) permite visualizar secuencias en cada cromosoma. Con FISH se identifican sitios específicos y regiones precisas en los genes de los tumores sólidos, de manera que se pueden marcar secuencias repetitivas, como telómeros y centrómeros. El desarrollo de la hibridación genómica comparativa (CGH) y la posibilidad de hacer los cariotipos espectrales permiten marcar cromosomas enteros con sus bandas y la comparación de genes enteros, lo cual constituye una poderosa herramienta para la investigación. 9-11 En este artículo se describen los resultados de la revisión de la literatura acerca de las principales aberraciones cromosómicas que se presentan en las lesiones tempranas (las neoplasias intraepiteliales cervicales grado I y los cambios atípicos en las células escamosas del cuello



Para identificar los desequilibrios cromosómicos más comunes en las lesiones tempranas y tardías del cáncer cervicouterino que pudieran emplearse como biomarcadores de progresión, se realizó una búsqueda de artículos aparecidos entre 1996 y 2011 en PubMed: los términos Mesh utilizados fueron chromosomal alterations, loss of heterozygosity, cervical cáncer, cervical tumorigenesis, chromosomal abe- comparativa— para la detección oportuna de la prerrations, cervical intraepithelial neoplasia y low-grade squamous intraepithelial lesion. Encontramos que los deseguilibrios cromosómicos comunes tanto en las etapas tempranas como en las tardías ocurren en 8q24 (77.7 %), 20q13 (66.9 %), 3q21-26 (47.1 %) Xp22 (43.8 %) y 5p15 (60 %). Además, la integración del genoma del virus del papiloma humano de

alto riesgo (VPH-AR) al cromosoma del hospedero se ha relacionado con el desarrollo de la neoplasia, si bien se considera que los deseguilibrios cromosómicos preceden y favorecen dicha integración. Los desequilibrios cromosómicos en 8a24, 20a13, 3a21-26 Xp22 v 5p15 —determinados mediante hibridación in situ con inmunofluorescencia o hibridación genómica sencia del VPH-AR son marcadores promisorios de evolución del cáncer cervicouterino.

#### Palabras clave

trastornos de los cromosomas neoplasias del cuello uterino

Resumen

uterino que no pueden ser específicamente clasificados) y que persisten en el cáncer invasivo y se señalan aquellas que se han relacionado con la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo.

En la base de datos PubMed se realizó la revisión, búsqueda y selección de artículos en inglés y español enfocados en la caracterización de las aberraciones cromosómicas presentes en el cáncer cervicouterino y sus etapas tempranas. Los términos Mesh utilizados fueron chromosomal alterations, loss of heterozygosity, cervical cancer, cervical tumorigenesis, chromosomal aberrations y cervical intraepithelial neoplasia. Se seleccionaron los artículos cuyos estudios hubiesen analizado muestras clínicas de lesiones tempranas y avanzadas de cáncer cervicouterino. Los artículos se clasificaron según el estadio de la lesión.

En el cáncer cervicouterino existen alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales; en esta revisión de la literatura se señalan las que en etapas tempranas pudieran servir como marcadores de la evolución de la enfermedad.

Tanto en las neoplasias del cuello uterino de alto grado (grados II y III) como en el cáncer invasor del cuello uterino, mediante FISH v CGH se han identificado deleciones, duplicaciones y amplificaciones de diferentes regiones genómicas. 12,13

En el cáncer cervicouterino y en las neoplasias intraepiteliales cervicales se han descrito aneusomías cromosómicas que afectan a los cromosomas 1, 3, 4, 5, 7, 11, 17 y X. Estos cambios se han relacionado con un fenómeno crucial en el proceso de transformación maligna: la pérdida de la heterocigosis.<sup>11</sup>

En una revisión, Molina C *et al.*<sup>11</sup> identificaron que en las neoplasias intraepiteliales cervicales grados II y III, la pérdida de la heterocigosis se observa en 3p, 5p, 5q, 6p, 6q, 11q, 13q y 17p y en el carcinoma invasor, en 3p, 6p, 6q, 11q, 17p y 18q, en tanto que en las metástasis ganglionares, en 3p, 6p, 11q, 17p, 18 y en el cromosoma X.

Investigaciones adicionales han señalado alteraciones en 4p y 4q que van de 40 a 90 % en los casos de carcinoma cervical invasivo. 14,15 Heselmeyer et al.16 resaltan que, además de la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo, la ganancia especifica en 3q es la aberración cromosómica más consistente que se puede detectar conforme las células transitan de una displasia severa a un cáncer invasor. Por su parte, Mian C et al. 12 confirman estos hallazgos y señalan que en las displasias moderadas y en las lesiones premalignas, las ganancias del brazo largo del cromosoma 3 (3q) es la aberración más detectada (en 10 a 35 % de los casos).

Un estudio realizado por Huang et al., 17 en el que analizaron 30 muestras de cáncer cervical, se observó que las aberraciones cromosómicas más frecuentes fueron las ganancias de 3q (n = 14, 46.7 %), 1q (n = 11, 36.7 %) y 8q (n = 6, 20 %) y las pérdidasde 11q (n = 10, 33.3 %), 3p (n = 9, 33.3 %), 6q (n = 7, 33.3 %)23.3 %) y 2q (n = 6, 20 %).

Bulten J et al. 18 observaron tetraploidías entre las anomalías numéricas que se encontraron en lesiones precancerosas.

Por su parte, Rao et al. 13 analizaron 77 muestras de pacientes con cáncer cervical y observaron deleciones cromosómicas en siete regiones: 2q (2q22-q33 y 2q36-2q37), 13q (13q12-q13 y 13q22-q34), 4q, 11q (11q23-q25), 4p, 17p y 3p (figura 1). Las ganancias cromosómicas se identificaron en 11 brazos: 3q (3q26-q29), 5p, 1p (1p32-p36), 8q (8q23-q24), 20q, 9q, 1q, 20p, Xq, 19p y 13q (13q22-q34) (figura 2). En 20.77 % de los casos también se identificaron amplificaciones cromosómicas en 15 sitios cromosómicos diferentes: 1p31, 2q32, 7q22, 8q21.2-q24, 9p22, 10q21, 10q24, 11q13, 11q21, 12q15, 14q12, 17p11.2, 17q22, 18p11.2 y 19q13.1. Cabe mencionar que se observaron sitios de amplificaciones comunes en tres sitios cromosómicos: 11q13 (CC52 y T130), 11q21 (CC98 y CC117) y 19q13.1 (T-132 y T146).<sup>13</sup>

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):644-9 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):644-9 Hidalgo *et al.*<sup>19</sup> realizaron el análisis de 20 muestras de cuello uterino. En su estudio, las deleciones más comunes correspondieron al gen de la tríada histidina frágil (3p14.2), presente en 47 % de las muestras de tumores invasores, seguidas de las deleciones en D8S504 (8p23.3), CTDP1-SHGC-145820 (18qtel), KIT (4q11-q12), D1S427-FAF1 (1p32.3), D9S325 (9qtel), EIF4E (4q24), RB1 (13q14) y DXS7132

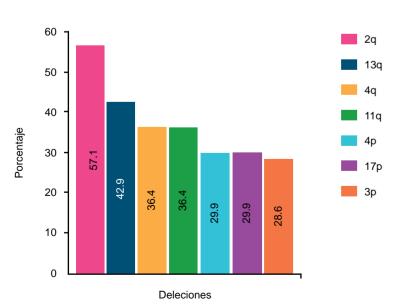
Algunos autores mencionan que las aneuploidías son frecuentes en las lesiones cancerosas, por lo que especulan que se produce un patrón secuencial de aberraciones cromosómicas en la carcinogénesis del cuello uterino, en el que se desarrolla la aneuploidía mediante una tetraploidía intermedia.<sup>18</sup>

(Xq12), presente en 29.4 % de las muestras.<sup>19</sup>

Hidalgo *et al.*<sup>19</sup> realizaron un estudio de lesiones premalignas en las que observaron amplificaciones en 2p22.3-2p22.1 (MSH2-KCNK12), 14q32.1 (TCL1A), 20q12 (TOP21), 10q25.3 (DMBT1), 17q12 (ERBB2) y 4qtel (4qTELL11), sin embargo, estos desequilibrios cromosómicos no fueron consistentes en todos los tejidos analizados.

Olaharsky *et al.*<sup>20</sup> llevaron a cabo pruebas en los cromosomas 3 y 17 en 143 pacientes con distintas categorías diagnósticas; determinaron que la tetraploidía y la inestabilidad cromosómica ocurren durante las etapas tempranas de la carcinogénesis cervical, que predispone a la formación de aneuploidía y que frecuentemente involucra la pérdida del cromosoma 17.

Entre los cambios moleculares se han identificado transcripciones anormales del gen de la tríada histidina-frágil (3p14.2), que se ubica en el brazo corto del cromosoma 3 y en el cual se han demostrado delecio-



**Figura 1** Principales deleciones cromosómicas en el cáncer cervical identificadas por Pulivarthi H. Rao<sup>13</sup>

nes alélicas en el cáncer cervicouterino; se ha señalado que la incidencia de la expresión aberrante del gen de la tríada histidina frágil no está relacionada con la malignidad ni con la progresión del cáncer cervicouterino, pero corresponde a un evento temprano en la malignidad de células cervicales.<sup>21</sup>

Se sugiere que la ganancia del cromosoma 3q es una de las más importantes alteraciones genéticas que definen la transición de lesión premaligna a carcinoma invasivo, ya que ha sido encontrada en etapas tempranas de la transformación cervical y en cooperación con otros desequilibrios desempeña un papel importante para el desarrollo del cáncer.

### Aberraciones cromosómicas estructurales en lesiones premalignas

En las lesiones premalignas se han observado aberraciones cromosómicas estructurales que afectan a los cromosomas 3q, 8q24, 20q13, CEP3, Xp22, 18p, 1q, 9q, 2p, 14q, 10q, 17q, 4q, 3p, 6, 11 y 13q; de estas, la ganancia del cromosoma 3q es la más frecuente, ya que se encuentra hasta en 35 % de los casos. <sup>13,16,17,22</sup>

Es importante señalar que al menos en la mitad de los casos de neoplasias intraepiteliales cervicales de bajo grado se pueden detectar desequilibrios en 6p, región en la que se han localizado genes supresores de tumores. Estos mismos desequilibrios en 6p se han puesto en evidencia en 90 % de los casos de neoplasias intraepiteliales cervicales de alto grado.<sup>23</sup>

Aún existen pocos estudios en los que se hayan analizado muestras de cáncer cervicouterino en etapas tempranas, sin embargo, se sabe que las anomalías cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales y afectar a uno o más autosomas, cromosomas sexuales o ambos simultáneamente. 13,20,24

Las anomalías numéricas en los cromosomas consisten en variaciones en el número de cromosomas y se consideran como heteroploidías cuando se presenta cualquier número de cromosomas diferente al normal. Un múltiplo exacto del número haploide (n) de 23 cromosomas se dice que es euploide, son ejemplo de estas las tetraploidías; si el número de cromosomas no es un múltiplo exacto del número haploide, se define como aneuploidía.<sup>25</sup>

Las anomalías en la estructura de los cromosomas consisten en reordenaciones estructurales y se producen como consecuencia de roturas cromosómicas seguidas de reconstitución en una combinación anómala. En pocas ocasiones, el intercambio de material cromosómico se produce espontáneamente y puede ser inducido por agentes externos. Puede estar presentes en todas las células o en forma de mosaico.<sup>25</sup>



En la carcinogénesis temprana del cáncer cervicouterino se han observado tetraploidías e inestabilidades cromosómicas en diferentes regiones cromosómicas. <sup>13,20</sup>

La ganancia del cromosoma 3q es relevante, ya que en esta región se localizan genes como TERC, DTX3L, PIK3R4, ATP2C1 y SLC25A36, relacionados con distintos tipos de cáncer.<sup>8,11</sup>

El gen TERC se localiza en la región 3q26 y codifica para la telomerasa, la cual está implicada en la longitud y estabilidad de los telómeros en los cromosomas. La sobreexpresión de la telomerasa se ha relacionado con el desarrollo de tumores.<sup>22,26</sup>

El gen DTX3L se localiza en la región 3q21.1-21.3 y codifica para un miembro de la familia de las proteínas DELTEX, que funcionan como E3 ligasa (su finalidad es controlar la degradación de las proteínas) y realiza la modificación en la señalización de NOTCH, proteína transmembranal que participa en varias rutas de señalización en el desarrollo y que ha sido implicada en el cáncer cervical.<sup>27</sup>

En la misma región se localiza el gen PIK3R4, que codifica para la subunidad reguladora de la vía de señalización de la fosfatidiinositol cinasa clase III, involucrada en la producción de aminoácidos para la activación de mTOR y, como tal, puede ser esencial para el control del crecimiento celular. En el cáncer cervical se ha descrito la desregulación de la señalización de la PIK3 clase I, cuya subunidad catalítica PIK3CA está localizada en 3q.<sup>27</sup>

El gen ATP2C1 codifica un tipo de ATPasa relacionado con el transporte de cationes, esencial a nivel de la epidermis al mantener a los queratinocitos basales en su estado de indiferenciación.<sup>27,28</sup>

Por su parte, todavía se desconocen las funciones celulares específicas codificadas del gen SLC25A36, pero en la base de datos *Gene Ontology* se indica que esta proteína está localizada en la membrana mitocondrial y posee actividad de transporte.<sup>27</sup>

En cuanto a las alteraciones en el cromosoma 8q24, su importancia radica en que ahí se encuentran el gen MYC, que codifica para un regulador transcripcional cuya expresión está fuertemente relacionada con la proliferación celular. La amplificación de MYC se ha observado en diferentes tipos de cáncer y se ha postulado que en las etapas tempranas de la génesis del cáncer cervicouterino, c-MYC puede promover la progresión y la transformación celular.<sup>28,29</sup>

Adicionalmente, durante la carcinogénesis del cáncer cervicouterino se han observado duplicaciones en el cromosoma 20q, relevantes debido a que en él se encuentra el gen RTEL1, cuya función es codificar para receptores del factor de necrosis tumoral e intervenir en la reparación del daño del ADN, así como en el mantenimiento de la estabilidad genómica. En esta

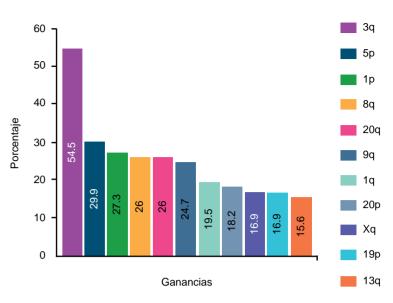


Figura 2 Principales ganancias cromosómicas que se presentan en el cáncer cervical en un estudio realizado por Pulivarthi H. Rao<sup>13</sup>

misma región se localiza el gen ZNF217, que atenúa las señales de apoptosis como resultado de la disfunción de los telómeros. Otros genes localizados en esta región se han encontrado significativamente sobreexpresados en otros tipos de cáncer.<sup>24,30</sup>

### Alteraciones cromosómicas en las lesiones tardías del cáncer cervicouterino

En el cáncer cervicouterino se han descrito diversas alteraciones estructurales y hasta el momento la ganancia del cromosoma 3q es la aberración cromosómica más frecuente, ya que se presenta en 57.7 % de las lesiones; le siguen las alteraciones en los cromosomas 7p (52.9 %), 5p (49.9 %), 11p (47 %) y 2q (38.5 %). Las alteraciones que encontramos coinciden con las observadas en las lesiones premalignas: se localizan en los cromosomas 3q y 4q (33.9 % de cada uno), 13q (29.3 %), 1q (28.1 %), 9q (27 %) y 20q (26 %).<sup>27,31</sup>

#### Virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino

Es importante mencionar que en las neoplasias intraepiteliales cervicales, incluso más frecuentemente en el cáncer, el genoma del virus del papiloma humano se encontró integrado en el cromosoma del hospedero.<sup>32</sup> Se acepta que ciertos tipos de virus, en especial los denominados 16 y 18, son la causa central del cáncer cervicouterino invasor y de la neoplasia intraepitelial cervical.<sup>33,34</sup> Sin embargo, aunque la infección persistente con el virus del papiloma humano es necesaria,



no se considera una condición suficiente para el desarrollo del cáncer cervicouterino, ya que se requiere la acción de otros cofactores que influyan en la transición a cáncer cervicouterino. 27,35,36

#### Identificación de las aberraciones cromosómicas

Los métodos de estudio de citogenética han avanzado considerablemente y es posible visualizar las secuencias de cada cromosoma mediante diversas técnicas como la FISH,37 que permite identificar sitios específicos y regiones precisas en los genes de los tumores sólidos, de manera que se pueden marcar secuencias repetitivas como telómeros y centrómeros o cromosomas enteros con sus bandas o sus brazos. 9,38

Por otra parte, la CGH es una técnica cuantitativa que permite comparar las copias de regiones genómicas de controles, logradas por extracción del ADN de células cariotípicamente normales, con el ADN de muestras provenientes de tumores.

Otra técnica utilizada es el cariotipo espectral, que genera un cariotipo codificado por colores, que al ser utilizado con las técnicas mencionadas y las sencillas de bandeo, ayuda a detectar con facilidad las anormalidades cromosómicas. 10,11,39

#### Conclusiones

Las aberraciones cromosómicas estructurales tales como las observadas en los cromosomas 3q, 8q24, 20q13, CEP3, Xp22, 18p, 1q, 9q, 2p, 14q, 10q, 17q, 4q, 3p, 6, 11 y 13q pueden ser utilizadas como marcadores de progresión en el cáncer cervicouterino mediante FISH o CGH. Creemos que esto debe ser del conocimiento del personal de salud encargado de la detección temprana del cáncer cervicouterino, ya que su identificación aunada al Papanicolaou y a la colposcopia pudiera contribuir a disminuir los índices de morbimortalidad por el cáncer cervicouterino.

Dado que un alto porcentaje de las pacientes con lesiones premalignas se encuentran en edad productiva y que los tratamientos en etapas avanzadas de la enfermedad son costosos, los beneficios que se obtendrían llevando a cabo estos procedimientos son suficientes como para tomarlos en consideración.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

<sup>a</sup>Facultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México

Comunicación con: Juan Ángel Alonso-Avelino Teléfono y fax: (222) 229 9494 Correo electrónico: juanangel.alonso@upaep.mx

#### Referencias

- 1. Denny L. Cervical cancer: prevention and treatment. Discov Med. 2012:14(75):125-31.
- 2. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin. 2002;52(6):342-62.
- 3. Münger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. J Virol. 2004; 78(21):11451-60.
- 4. Crum CP, McLachlin CM. Cervical intraepithelial neoplasia. J Cell Biochem Suppl. 1995;23:71-9.
- 5. Morris M, Tortolero-Luna G, Malpica A, Baker VV, Cook E, Johnson E, et al. Cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. Obstet Gynecol Clin North Am. 1996;23(2):347-410.
- 6. zur Hausen H. Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. Biochim Biophys Acta. 1996;1288(2):F55-78.
- 7. Howie HL, Katzenellenbogen RA, Galloway DA. Papillomavirus E6 proteins. Virology. 2009;384(2):
- 8. Larson AA, Liao SY, Stanbridge EJ, Cavenee WK, Hampton GM. Genetic alterations accumulate dur-

- ing cervical tumorigenesis and indicate a common origin for multifocal lesions. Cancer Res. 1997;57
- 9. Kallioniemi A. Kallioniemi OP. Sudar D. Rutovitz D. Gray JW, Waldman F, et al. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. Science. 1992;258(5083):818-21.
- 10. Liyanage M, Coleman A, du Manoir S, Veldman T, McCormack S, Dickson RB, et al. Multicolour spectral karyotyping of mouse chromosomes. Nat Genet. 1996;14(3):312-5.
- 11. Molina J, Guzmán-Bistoni C, Méndez V, Blasco-Olaetxea E, García-Tamayo J. Alteraciones cromosómicas en el cáncer del cuello uterino. Vitae Academia Biomédica Digital. 2005(25). Disponible en https:// tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/9252/1/ va05015.pdf
- 12. Mian C, Bancher D, Kohlberger P, Kainz C, Haitel A, Czerwenka K, et al. Fluorescence in situ hybridization in cervical smears: detection of numerical aberrations of chromosomes 7, 3, and X and relationship to HPV infection. Gynecol Oncol. 1999;75(1):41-6.
- 13. Rao PH, Arias-Pulido H, Lu XY, Harris CP, Vargas H, Zhang FF, et al. Chromosomal amplifications, 3g gains and deletions of 2g33-g37 are the frequent genetic changes in cervical carcinoma. BMC Cancer.

http://www.biomedcentral.com/1471-2407/4/5

**R** Al índice

- 14. Sherwood JB. Shiyapurkar N. Lin WM. Ashfaq R. Miller DS. Gazdar AF. et al. Chromosome 4 deletions are frequent in invasive cervical cancer and differ between histologic variants. Gynecol Oncol. 2000;79(1):90-6.
- 15. Backsch C. Rudolph B. Kühne-Heid R. Kalscheuer V. Bartsch O. Jansen L. et al. A region of human chromosome 4 (q35.1-->gter) induces senescence in cell hybrids and is involved in cervical carcinogenesis. Genes Chromosomes Cancer. 2005;43(3):260-72.
- 16. Heselmeyer K, Schröck E, Du Manoir S, Blegen H, Shah K, Steinbeck R, et al. Gain of chromosome 3q defines the transition from severe dysplasia to invasive carcinoma of the uterine cervix. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996:93(1):479-84.
- 17. Huang KF, Lee WY, Huang SC, Lin YS, Kang CY, Liou CP, et al. Chromosomal Gain of 3g and loss of 11q often associated with nodal metastasis in early stage cervical squamous cell carcinoma. J Formos Med Assoc. 2007;106(11):894-902.
- 18. Bulten J. Poddighe PJ. Robben JC. Gemmink JH. de Wilde PC, Hanselaar AG. Interphase cytogenetic Pathol. 1998;152(2):495-503.
- 19. Hidalgo A. Baudis M. Petersen I. Arreola H. Piña P, Vásquez-Ortiz G, et al. Microarray comparative genomic hybridization detection of chromosomal imbalances in uterine cervix carcinoma, BMC Cancer. 2005 Jul 9;5:77. Disponible en http://www.ncbi.nlm. nih.gov/pmc/articles/PMC1186020/pdf/1471-2407-5-77.pdf
- 20. Olaharski AJ, Sotelo R, Solorza-Luna G, Gonsebatt ME, Guzmán P, Mohar A, et al. Tetraploidy and chromosomal instability are early events during cervical carcinogenesis. Carcinogenesis. 2006;27(2): 337-43.
- 21. Baycal C, Ayhan A, Al A, Yüce K, Ayhan A. No relaclinicopathologic prognostic parameters in early stage cervical carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2003:13(2):192-6.
- 22. Caraway NP, Khanna A, Dawlett M, Guo M, Guo N, 35. Roa SJC, Martínez SR, Montenegro S, Roa El, Capu-Lin E, et al. Gain of the 3g26 region in cervicovaginal liquid-based Pap preparations is associated with squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinoma, Gynecol Oncol, 2008:110(1):37-42.
- 23. Chatterjee A, Pulido HA, Koul S, Beleño N, Perilla A, Posso H, et al. Mapping of the sites of putative tumor cinoma: occurrence of allelic deletions on precancerous lesions. Cancer Res. 2001;61(5):2119-23.
- 24. Policht FA, Song M, Sitailo S, O'Hare A, Ashfaq R, Muller CY, et al. Analysis of genetic copy number changes in cervical disease progression. BMC Cancer. 2010;10:432. Disponible en http://www.ncbi. nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2936324/pdf/1471-2407-10-432.pdf
- 25. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF, Thompson JS. Genética en medicina. Cuarta edición. Barcelona, España: Masson; 1996.

- 2004;4:5. doi:10.1186/1471-2407-4-5. Disponible en 26. Liu Y, Dong X, Tian C, Liu HG. Human telomerase RNA component (hTERC) gene amplification detected by FISH in precancerous lesions and carcinoma of the larvnx. Diagn Pathol. 2012;7:34. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ articles/PMC3359179/
  - 27. Wilting SM, de Wilde J, Meijer CJ, Berkhof J, Yi Y, van Wieringen WN, et al. Integrated genomic and transcriptional profiling Identifies chromosomal loci with altered gene expression in cervical cancer. Genes Chromosomes Cancer. 2008;47(10):890-905.
  - 28. Yoshida M, Yamasaki K, Daiho T, Iizuka H, Suzuki H. ATP2C1 is specifically localized in the basal layer of normal epidermis and its depletion triggers keratinocyte differentiation. J Dermatol Sci. 2006;43(1):
  - 29. Abba MC, Laguens RM, Dulout FN, Goliiow CD, The c-MYC activation in cervical carcinomas and HPV 16 infections. Mutat Res. 2004;557(2):151-8.
  - 30. Tabach Y, Kogan-Sakin I, Buganim Y, Solomon H, Goldfinger N, Hovland R, et al. Amplification of the 20g chromosomal arm occurs early in tumorigenic transformation and may initiate cancer. Plos One. 2011;6(1):e14632.
- analysis of cervical intraepithelial neoplasia. Am J 31. Arias-Pulido H, Narayan G, Vargas H, Mansukhani M, Murty VV. Mapping common deleted regions on 5p15 in cervical carcinoma and their occurrence in precancerous lesions. Mol Cancer. 2002;1:3. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC140145/pdf/1476-4598-1-3.pdf
  - 32. Torres-Lobatón A, Rojo-Herrera G, Torres-Rojo A, Hurtado-Estrada G, Román-Bassaure E. Cáncer del cuello uterino. Panorama actual de su epidemiologia y de sus factores de riesgo. Ginecol Obstet Mex. 2004;72(9):466-74.
  - 33. Muñoz N, Bosh J, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003;348(6):518-27.
- tionship is indicated between FHIT expression and 34. Paulo M, Borges AB, Duarte G, Quintana SM, Montes MB, Toloi MR. The environmental cofactors in carcinogenesis in high risk HPV/HIV-positive women. Braz J Infect Dis. 2007;11(2):189-95.
  - rro VI, Ibacache SG, et al. Inestabilidad microsatelital en lesiones preneoplásicas y neoplásicas del cuello uterino. Correlación con el genotipo del virus del papiloma humano. Rev Med Chil. 2007:135 (1):37-44.
  - 36. Villa LL. Human papillomaviruses and cervical cancer. Adv Cancer Res. 1997;71:321-41.
- suppressor genes at 6p25 and 6p21.3 in cervical car- 37. Sokolova I, Algeciras-Schimnich A, Song M, Sitalio S, Politcht F, Kipp BR, et al. Chromosomal biomarkers for detection of human papillomavirus associated genomic instability in epithelial cells of cervical cytology specimens. J Mol Diagn. 2007;9(5):604-11.
  - Jentsch I, Adler ID, Carter NP, Speicher MR. Karyotyping mouse chromosomes by multiplex-Fish (M-FISH). Chromosome Res. 2001;9(3):211-4.
  - 39. Schröck E, du Manoir S, Veldman T, Schoell B, Wienberg J, Ferguson-Smith MA, et al. Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes. Science 1996;273(5274):494-7.

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):644-9 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):644-9 649 Temas de actualidad

#### Zárate A et al. Investigación en el IMSS

### Notas históricas sobre la investigación científica en el IMSS

Arturo Zárate.ª Lourdes Basurto-Acevedoª

#### Historical notes about scientific research in the Instituto Mexicano del Seguro Social

Medical research in the Instituto Mexicano del Seguro Social has been considered one of the most important in this country in quality and quantity. Thanks to the work and leadership of Benito Coquet —who initiated the building of the National Medical Center in 1961— and the work of two pillars of research, Luis Castelazo and Bernardo Sepúlveda, the Institute improved successfully in regards to scientific research. In the years that followed, the Institute fostered the professionalization of research, the creation of research units in different areas of science, the incorporation of consolidated groups of researchers, the relationship with other institutions, the incorporation to the Sistema Nacional de Investigadores, the editing of a journal to expose outside the work done within the Institute, and the formation of a trust to raise funds for financing. Thanks to all that, institutional research strengthened in all lines, and it was placed first, at certain times, at the national level.

#### Kev words

history of medicine research science

a investigación científica es imprescindible en el discurso oficial de cualquier institución que otorga servicios de salud, porque transmite la preocupación por la búsqueda de la excelencia médica que satisfaga a quien acude para atender su salud. Mundialmente se ha establecido que en cualquier institución hospitalaria es fundamental promover la investigación científica, porque esta lleva a una mejor educación profesional del personal y de esta manera se puede ofrecer un servicio con la máxima calidad y humanismo. Esta actividad simultánea científica, educativa y de atención se acepta como una aspiración y

Aunque en el Instituto Mexicano del Seguro Social se declara que la investigación ha sido un componente fundamental para asegurar la calidad de los servicios médicos y satisfacción del derechohabiente, al principio el objetivo fue desarrollar un servicio de calidad por medio de la incorporación de profesionales de prestigio y dotar a las unidades médicas de todos los recursos de la época. La investigación tardó en llegar y su aparición se dio en brotes espontáneos, inducida por médicos de reconocimiento académico que entusiasmaron al personal para buscar la superación y que la institución se colocara en una posición de respeto y admiración en el escenario de la medicina, como lo estaban el Hospital General de México, el Instituto Nacional de Cardiología, el Hospital de Enfermedades de la Nutrición y el Hospital Infantil.

Un punto de partida fue la creación del Centro Médico Nacional, en el lugar que alojaría, conforme los planes del secretario de salubridad, Ignacio Morones Prieto, al Centro Médico del Distrito Federal, en la época del presidente Ruiz Cortines. En 1961, el siguiente secretario de salud, José Álvarez Amézquita, en el mandato de López Mateos, decidió vender las instalaciones inconclusas a Benito Coquet y de esta manera el Instituto Mexicano del Seguro Social hizo la adquisición. La contratación de personal y el equipamiento fueron encomendados a Bernardo Sepúlveda, quien reclutó a eminentes médicos de otras instituciones y del propio Instituto para diseñar un programa que permitiera alcanzar un nivel de excelencia.

De manera casi simultánea, surgió un movimiento renovador de la ginecoobstetricia en el Hospital de Gineco-Obstetricia 1, ubicada en la calle Gabriel Mancera (figura 1), que tenía como director a Luis Castelazo Ayala (figura 2), quien desarrolló un ambiente de interés por la superación profesional y la investigación científica. Bernardo Sepúlveda y Luis Castelazo Ayala aprovecharon que en esa época el Instituto Mexicano del Seguro Social emprendía un camino de superación y calidad en sus servicios y estaba interesado en el componente académico. En poco tiempo, el Instituto consiguió equipararse con



La investigación médica del Instituto Mexicano del Seguro Social ha sido considerada una de las más importantes del país. Gracias a la labor del doctor Benito Coquet —en cuya gestión se comenzó en 1961 la edificación del Centro Médico Nacional- v al trabajo de dos pilares de la investigación, los doctores ha podido robustecer la investigación institucional en Bernardo Sepúlveda y Luis Castelazo, el Instituto se todos los renglones, para ubicarla en algunas épocas orientó a la superación en los servicios de atención, académicos y de investigación. En los años posteriores se impulsó la profesionalización de la investigación, la creación de las unidades de investigación médica en las diferentes áreas de especialización, la incorporación de grupos consolidados, las relaciones

interinstitucionales, la incorporación al Sistema Nacional de Investigadores, la edición de una revista que fuera el foro de exposición de los trabajos realizados y la formación de un fideicomiso para la obtención de fondos de financiamiento. Gracias a todo ello se como la primera a nivel nacional.

#### Palahras clave

historia de la medicina investigación

Resumen

otras instituciones hospitalarias tradicionales de gran prestigio que cultivaban la investigación clínica aunada a la formación de recursos humanos. De esta manera sus servicios médicos comenzaron a ser reconocidos ampliamente.

#### Departamento de Investigación Científica

En 1965, la instalación del Departamento de Investigación Científica marcó la oficialización de la investigación en el Instituto Mexicano del Seguro Social. El Departamento se ubicó en un edificio que servía de almacén anexo al antiguo Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional. Jorge Martinez Manautou consiguió la aprobación de Ignacio Morones Prieto, entonces director general del Instituto, para adaptarlo como un centro de investigación gracias a un donativo de un millón de dólares de la Fundación Ford, con lo cual se consiguió el rápido equipamiento y los recursos para desarrollar la investigación sobre biología de la reproducción y planificación familiar (figura 3).

La División de Biología de la Reproducción fue el eje conductor al que se sumaron investigadores especializados en bioquímica, inmunología, síntesis de esteroides, neurofisiología, patología morfológica, genética y nutrición, con lo cual se consiguió que en poco tiempo la División fuera reconocida en el mundo científico. Con sus aportaciones biomédicas y clínicas se colocó al frente de la anticoncepción hormonal y los mecanismos de reproducción. La División estuvo bajo la dirección sucesiva de Alfredo Gallegos, Juan Giner y Arturo Zárate, hasta que se terminó el Fideicomiso Ford. Después de esta etapa, la investigación se dirigió a cubrir más aéreas del campo médico, incorporarse a las actividades de los centros hospitalarios e integrarse con el resto del personal clínico para justificar que la investigación científica era necesaria para mejorar la calidad de la atención a los derechohabientes.

En esa misma época se decidió crear una revista, Archivos de Investigación Médica, que facilitara el reconocimiento del Instituto Mexicano del Seguro Social en la comunidad científica y aumentara el prestigio de la institución. Además de varias reuniones médicas internacionales organizadas por el Departamento de Investigación Científica, se consiguió la realización del Congreso Mundial de Esteroides, con lo que se acrecentó el renombre del Instituto. Estaba en marcha la ciencia dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social y el camino al éxito en el ámbito nacional e internacional.

En el transcurso del tiempo, el Departamento de Investigación Científica ha cambiado de nombre a Subjefatura, Jefatura y Coordinación de Investigación y en algún tiempo administró la educación médica



Figura 1 El antiguo Hospital de Ginecoobstetricia 1, en la calle Gabriel Mancera (1969), en donde ahora se encuentra un hospital de zona que lleva el nombre del doctor Carlos MacGregor

651

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):650-5 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):650-5



Figura 2 Doctor Luis Castelazo Ayala (1920-1983)

institucional (cuadro I). El edificio sede del Departamento de Investigación Científica fue demolido en 1985, después del terremoto, con lo que desapareció la Unidad Biomédica. Los laboratorios fueron mudados al Hospital de Ginecoobstetricia 4, al Centro Médico La Raza, al anexo que funcionaba como Medicina del Trabajo y había alojado al antiguo Instituto Nacional



Figura 3 El doctor Jorge Emilio Martínez Manatou y sus colabores, junto al edificio del Departamento de Investigación Científica (1969): de izquierda a derecha, Elías Canales, Ramón Aznar, Juan Giner, Jorge Martínez Manautou, Alfredo Gallegos, Salvador Armendariz y Gustavo Cedillo

de Cardiología y a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. También se perdió la biblioteca, con un acervo extraordinario que logró recuperar parcialmente el doctor Juan Somolinos, investigador en historia de la medicina.

Después de la reconstrucción del Centro Médico Nacional, ahora con el peculiar y *sui generis* complemento Siglo XXI, se reinició la construcción de los laboratorios dentro de los hospitales, con la intención de constituir las unidades de investigación médica para promover la investigación clínica y ayudar a resolver los problemas de salud del Instituto Mexicano del Seguro Social.

#### Unidades descentralizadas de investigación

En la década de 1970, en Guadalajara y Monterrey se decidió instalar centros de investigación semejantes al Departamento de Investigación Científica, para lo cual se trasladaron investigadores del Centro Médico Nacional y se incorporaron investigadores locales. Estos centros desarrollaron investigación sobresaliente sobre genética, farmacología, bioquímica, toxicología, amibiasis e infectología (cuadro II). Posteriormente se constituyeron otros centros en diversas ciudades, con actividad especial en la epidemiología clínica, gracias al empeño de Gilberto Molina y Onofre Muñoz.

#### El investigador profesional

Un hecho clave fue la inclusión de la categoría de investigador profesional para acreditar al personal dedicado exclusivamente a la investigación. Con ello se demostraba que el Instituto Mexicano del Seguro Social estaba involucrado en las labores científicas y académicas para beneficio de sus derechohabientes. En 1980, Luis Torregrosa designó un comité evaluador curricular compuesto por Manuel González Didi, Alfredo Feria, Alfredo Gallegos, Roberto Krestchmer, Onofre Muñoz, Francisco Sánchez Ansaldo y Arturo Zárate. Desde entonces, periódicamente se dictamina la categoría de los investigadores dentro de los tabuladores de titulares, asociados y eméritos. La inclusión del investigador en el profesiograma institucional fue obra de Ricardo García Sainz y Carlos MacGregor.

#### Unidades de investigación médica

El Departamento de Investigación Científica se transformó en una unidad orientada a la creación de las unidades de investigación médica que tendrían asiento y formarían parte del cuerpo de gobierno de los hospita-



Cuadro I Coordinadores de la investigación científica (médica y en salud) de 1964 a 2011

Nombre	Periodo
Jorge Martínez Manautou	1964-1970
José Luis Mateos	1971-1976
Carlos Beyer	1976-1977
Fernando Flores Barrueta	1977
Salvador Armendáriz	1978-1979
Gilberto Molina	1979-1982
Arturo Zárate	1982-1988
Ignacio Madrazo	1988-1991
Onofre Muñoz	1991-2001
Leonardo Homero Martínez	2001-2005
José Dante Amato	2005-2008
César Alberto Cruz	2008-2009
Fabio Salamanca	2009-

les de alta especialidad para sumarse a la investigación clínica. Con ello, se pretendió que la investigación estuviera determinada por las necesidades propias de cada sitio y que los residentes médicos rotaran por los laboratorios de esas unidades, en las que, además, se impartían cursos de biomedicina y tecnología de actualidad, como parte del programa de actualización de la educación médica. La mayoría de las unidades se alojó en el Centro Médico Nacional, unas en la Torre de Especialidades del Centro Médico La Raza y otras, en el Hospital de Ginecoobstetricia 4. Después de la demolición del Centro Médico Nacional se construyeron nuevos laboratorios dentro de los hospitales; desafortunadamente, la integración de las unidades de investigación médica a los hospitales ha sido irregular.

#### Incorporación de grupos consolidados

Al Instituto Mexicano del Seguro Social se incorporaron grupos provenientes de otras instituciones como el de medicina herbolaria (encabezado por Javier Lozoya), el de inmunoquímica (de Jesús Kumate y Armando Isibasi, provenientes del Hospital Infantil) y el de biología de la reproducción (con Alfredo Ulloa al frente). El producto ha sido un incremento en la actividad científica y ampliación de las especialidades.

#### Financiamiento intra y extrainstitucional

El Fondo de Fomento a la Investigación se instauró con la finalidad de disponer de un instrumento gerencial ágil, eficiente y honesto que administrara las fuentes de financiamiento. Su creación fue autorizada por

el Consejo Técnico del Instituto y permitió establecer una interacción directa con el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt), que facilitó la administración operativa, garantía para la eficiencia administrativa y evitar la burocracia. Con ello se logró que la industria farmacéutica y las fundaciones internacionales se sincronizaran con la normatividad institucional. Gracias a este programa se pudo robustecer la investigación en todos los renglones, tanto en los proyectos científicos como en el funcionamiento administrativo.

#### Archivos de Investigación Médica

En un principio, la revista Archivos de Investigación Médica tuvo dificultades para conseguir una discreta aceptación, incluso para sobrevivir; en ella se publicaban artículos en español o inglés o en ambas lenguas simultáneamente. Alcanzó una mayor aceptación al publicar el producto de las reuniones sobre el estudio de la amibiasis, tema en el que destacó el país, con el entusiasmo de Norberto Treviño, Gonzalo Gutiérrez, Adolfo Martínez Palomo, Roberto Krestchmer, entre otros. El otro impulso provino de establecer un convenio editorial, por parte de Onofre Muñoz y Luis Benítez, con Elsevier, con lo cual se ha conseguido que la ahora Archives of Medical Research sea la revista de mayor impacto de Latinoamérica.

#### Relaciones interinstitucionales

La Universidad Nacional Autónoma de México elaboró el Programa Universitario de Investigación en Salud, dirigido sucesivamente por Antonio Velásquez y Juan Ramón de la Fuente, en el que se incluía la formación de unidades clínicas universitarias para estrechar la colaboración académica. Como tales se designaron

Cuadro II Producción científica en medicina en 1970

Institución	Número de publicaciones
IMSS	181
Institutos Nacionales de Salud	146
UNAM	117
Cinvestav	67

IMSS = Instituto Mexicano del Seguro Social, UNAM = Universidad Nacional Autónoma de México, Cinvestav = Centro de Investigación y de Estudios Avanzados Cuadro III Investigadores en la primera designación del Sistema Nacional de Investigadores, en el área de ciencias vivas, 1984

Número de Investigadores
63
54
44
20
2

UNAM = Universidad Nacional Autónoma de México, IMSS = Instituto Mexicano del Seguro Social, Cinvestav = Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, IPN = Instituto Politécnico Nacional

varias unidades de investigación médica del Instituto Mexicano del Seguro Social y de inmediato se inició una colaboración prolija. Después del terremoto, la Universidad Nacional Autónoma de México albergó a varios investigadores del Instituto y les permitió continuar con sus proyectos. Por otra parte, se ampliaron y consolidaron los programas de posgrado tanto con esa máxima casa de estudios como con el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

Periódicamente se realizan reuniones de evaluación de la productividad científica y con líderes de otras instituciones para diagnosticar la actividad del Instituto,



Figura 4 Vista de la devastación del Centro Médico Nacional después del terremoto de 1985

654

así como foros nacionales para presentar cada año los avances en este ámbito.

#### Sistema Nacional de Investigadores

En 1984 se creó el Sistema Nacional de Investigadores y un investigador del Instituto Mexicano del Seguro Social formó parte del comité evaluador del área de las "ciencias vivas" y, en particular, de medicina (cuadro III). Varios miembros del Instituto fueron aceptados en la primera promoción como investigadores nacionales. En la actualidad, el Instituto es el organismo del sector salud que contribuye con el mayor número de investigadores. El Instituto cuenta con un investigador nacional emérito: Arturo Zárate.

#### **Premios y distinciones**

Varios miembros han recibido el reconocimiento en el área de la investigación por parte de diversas corporaciones científicas y de la industria farmacéutica. El Premio "Miguel Otero", del Consejo de Salubridad General ha sido concedido a los doctores Francisco Velasco, Roberto Krestchmer, Ignacio Madrazo, Alfredo Ulloa, Fabio Salamanca y Arturo Zárate. El Premio Nacional de Ciencias ha sido otorgado a Ignacio Madrazo y, recientemente, a Carlos Beyer. Por otra parte, Juan Somolinos recibió el Premio Nacional de Filosofía y Letras.

#### Terremoto de 1985

El accidente telúrico que devastó al Centro Médico Nacional (figura 4) provocó la pérdida de casi todo el equipo e instrumental de laboratorio; además, los investigadores se vieron obligados a emigrar sitios como el Hospital de Ginecoobstetricia 4 y la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. El Fondo de Fomento a la Investigación atenuó la crisis al proporcionar recursos de emergencia. En esta etapa destacó la actuación de Salvador Villalpando, quien intervino con gran dedicación para la supervivencia de la investigación. Después empezó una larga recuperación en la que destacaron Carlos MacGregor, Norberto Treviño y Onofre Muñoz, quienes consiguieron la construcción de los nuevos laboratorios y su equipamiento, así como nuevos fondos para los proyectos de investigación, estímulos de productividad y la asignación de nuevas plazas. Este resurgimiento no ha terminado y se ha adaptado a las condiciones políticas y financieras nacionales y del Instituto Mexicano del Seguro Social, lo que ha obli-



gado a replanteamientos repetidos del programa de investigación (figura 5).

#### Recapitulación

La investigación científica se puede dividir de manera convencional en tres etapas, separadas las dos primeras de la tercera por el terremoto que sufrió la Ciudad de México en 1985:

- · Cimentación y Desarrollo
  - Liderazgo de los doctores Bernardo Sepúlveda y Luis Castelazo Ayala.
  - Creación del Departamento de Investigación Científica.
  - Profesionalización del investigador y establecimiento de las unidades de investigación médica.
  - Instauración del Fondo de Fomento a la Investigación y la autorización para el ejercicio operativo con el Conacyt.
- Consolidación
  - Producción científica en su apogeo nacional.
  - Interacción con el sector universitario y las comisiones intersectoriales.
  - Colaboración científica con eminentes investigadores internacionales, entre ellos el Premio Nobel Andrzej Viktor Schally.
- Interacción con la Academia de Investigación Científica, Conacyt, Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de investigación y

de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Sistema Nacional de Investigadores, Coordinación Nacional de investigación Intersectorial y la Academia Nacional de Medicina.

- Restauración
  - Instalación y equipamiento de los laboratorios de las unidades de investigación médica.
  - Creación de nuevas unidades de investigación médica
  - Promociones y contrataciones de personal.
  - Financiamiento de proyectos.
  - Reprogramación de la investigación científica institucional.

#### **Conclusiones**

El fomento de la investigación científica en las unidades hospitalarias genera un espíritu de superación profesional en el personal médico y, en consecuencia, se consigue una mejor calidad de los servicios que se prestan a la población. Se ha demostrado ampliamente que mantener una tradición a través de la mística institucional asegura alcanzar la excelencia médica.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

<sup>a</sup>Unidad de Investigación Médica de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Comunicación con: Arturo Zárate Teléfonos: (55) 5588 7521, 5627 6913 Correo electrónico: zaratre@att.net.mx

#### Bibliografía

De la Fuente JR, Martuscelli J, Alarcón-Segovia D. La investigación en salud: balance y transición. México: Fondo de Cultura Económica; 1990.

Barquín M, Méndez F. Historia gráfica de la medicina. Segunda edición. México: Méndez Editores; 2010.

Jáuregui-Renaud K. La investigación en salud en el IMSS. Reseña histórica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(5): 575-9. Texto libre en http://revistamedica. imss.gob.mx Méndez F. Compendio de la historia gráfica de la medicina mexicana. México: Méndez Editores; 2008.

Zárate A. El investigador clínico en México. Ciencia y Desarrollo. 1986;12(67):27-32.

Zárate A. El perfil del investigador médico. Gac Med Mex. 1985;121(3):255-49.

Zárate A. La representación de los investigadores del instituto en el Sistema Nacional de Investigadores. Arch Invest Med. 1985:16(4);317-32.

Zárate A. Panorama de la investigación médica en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Rev Med IMSS. 1984;22(4):229-36.

Resumen

### Investigación clínica XVIII Del iuicio clínico al modelo de regresión lineal

Lino Palacios-Cruz. a,b Marcela Pérez. B Rodolfo Rivas-Ruiz. Juan O. Talaverab

Cada peculiaridad en un hombre es compartida por sus descendientes, pero en promedio, en un grado menor SIR FRANCIS GALTON, 1886

#### From clinical judgment to linear regression model

When we think about mathematical models, such as linear regression model, we think that these terms are only used by those engaged in research, a notion that is far from the truth. Legendre described the first mathematical model in 1805, and Galton introduced the formal term in 1886. Linear regression is one of the most commonly used regression models in clinical practice. It is useful to predict or show the relationship between two or more variables as long as the dependent variable is quantitative and has normal distribution. Stated in another way, the regression is used to predict a measure based on the knowledge of at least one other variable. Linear regression has as it's first objective to determine the slope or inclination of the regression line: Y = a + bx, where "a" is the intercept or regression constant and it is equivalent to "Y" value when "X" equals 0 and "b" (also called slope) indicates the increase or decrease that occurs when the variable "x" increases or decreases in one unit. In the regression line, "b" is called regression coefficient. The coefficient of determination (R2) indicates the importance of independent variables in the outcome.

#### Key words

linear models models, statistical statistics

l término modelo matemático nos remite a conceptos que solo atañen a quienes se dedican a investigar, noción que dista mucho de la realidad. En la práctica clínica y en la vida diaria realizamos asociaciones o predicciones que nos ayudan en nuestro desempeño cotidiano, por ejemplo, cuando evaluamos a un adolescente con un trastorno por uso de alcohol v deseamos inferir el efecto de los factores biológicos y medioambientales (y también indirectamente el pronóstico a mediano y largo plazo) mediante la asociación de la edad al inicio del consumo de alcohol y el número de familiares con el mismo hábito. En casa, no es infrecuente tratar de predecir la cantidad de un producto que debemos comprar para una semana si hay menos integrantes de la familia que los habituales.

Este método es valioso en escenarios clínicos o económicos, como cuando deseamos evaluar variables que, por su costo o dificultad para su obtención, requieren alguna aproximación clínica previa, como la estimación de la densidad mineral ósea a partir de la medición de peso, talla y la ultrasonografía ósea.

En este punto, por más que el lector juró "no volver a tratar con las matemáticas y alejarse lo más posible de ellas", tal vez comienza a sospechar que la relación es útil, ya que de manera natural aplica modelos matemáticos simples y complejos, en un nivel de menor conciencia pero con un nivel equiparable de utilidad.

Los métodos estadísticos, como la regresión lineal, permiten predecir o disminuir esa incertidumbre. 1 El análisis de regresión se define como "el estudio de la dependencia" o de cómo una respuesta o variable depende de uno o más predictores o variables independientes. Al considerar este modelo en un proyecto de investigación o análisis de la información es importante tomar en cuenta dos aspectos básicos:

- Que la dependencia de la respuesta sobre los predictores se lleva a cabo mediante el promedio, por lo tanto, se requiere que esta variable tenga una distribución normal.
- Que el promedio de la variable dependiente dadas las variables independientes es una función lineal, es decir, la variable dependiente se incrementa o disminuye conforme se incrementan o disminuyen los valores de las variables independientes o predictoras.2 Dicho de otra manera: debe existir una relación en la que el incremento o disminución de una variable sea proporcional en cada punto.

Se considera regresión lineal simple si se relacionan solo dos variables, de las cuales la dependiente es cuantitativa. Cuando se utilizan dos o más variables para predecir una variable cuantitativa se considera regresión lineal múltiple. Las variables independientes pueden combinar variables cuantitativas y cualitativas.



Pensamos que los modelos matemáticos, como la cuando "x" es igual a 0 y "b", también llamada penregresión lineal, son conceptos que solo atañen a quienes se dedican a investigar, noción que dista relación entre dos o más variables, siempre y cuando independientes sobre el resultado. la variable dependiente sea cuantitativa y cuente con una distribución normal. Su desarrollo tiene como primer obietivo determinar la pendiente o inclinación modelos lineales de la línea de regresión: Y = a + bx, donde "a" es la modelos estadísticos

diente de la recta, indica el incremento o decremento que se produce en "Y" cuando la variable "x" aumenta de la realidad. La primera descripción de un modelo o disminuye una unidad. En la línea de regresión, "b" matemático fue realizada por Legendré, en 1805, y la recibe también el nombre de coeficiente de regresión. introducción formal del término fue hecha por Galton. El coeficiente de determinación (R2) define la magnitud en 1886. La regresión lineal es útil para predecir la de la capacidad para predecir el efecto de las variables

#### Palabras clave

conocimiento de al menos otra variable independiente (o variable relacionada con la maniobra o variable "x")<sup>7</sup> v un término aleatorio <sup>8</sup>.

El proceso de regresión lineal tiene como primer paso determinar la pendiente o inclinación de la línea de regresión, cuya representación algebraica para la regresión lineal simple es de la siguiente forma:1

$$E(Y/X) = a + bx$$

Donde:

El estimador de "Y" dado un valor de "X" es igual a a + b que multiplica "x", asumiendo que la distribución de "Y" para una "x" determinada es normal y, además, que las varianzas de ambas variables son homogéneas, fenómeno conocido como homocedasticidad.1,9,10

La manera más popular de la representación matemática de la regresión lineal simple es como

$$y_{t} = B_{0} + B_{I} X_{I} +$$

Donde:

- y = variable explicada o dependiente. La "y", a diferencia de la "Y", que es un valor real dentro de la población, es el indicador de "Y" o el valor estimado a partir de una muestra que trata de predecir "Y".
- B<sub>o</sub> = intercepto, ordenada al origen o constante de regresión, que es la altura a la que la recta corta al eje "Y", equivalente al valor de "y" cuando "x" es igual a cero.
- B<sub>1</sub> = parámetro que mide la influencia que tienen las variables explicativas sobre la variable explicada o dependiente.

"constante de regresión" que equivale al valor de "Y" Probablemente, la regresión lineal es, junto con la regresión logística, el modelo de regresión más aplicado, tanto en las investigaciones de las ciencias natu-

#### Historia de la regresión lineal

rales y sociales como en la vida diaria.

Si bien la primera descripción documentada sobre un método de regresión lineal fue publicada por Legendré en 1805, en el método de mínimos cuadrados con el que abordaba una versión del teorema de Gauss-Márkov,<sup>2-4</sup> fue sir Francis Galton, médico y primo de Charles Darwin, quien introdujo el término regresión, en su artículo "Regression towards mediocrity in hereditary stature", publicado en 1886 en el Journal of the Anthropological Institute<sup>5</sup> y que menciona de nuevo en su libro Natural Inheritance, de 1889.6 En ese trabajo clásico, Galton centró su descripción en los rasgos físicos de los descendientes (variable dependiente) a partir de los rasgos de sus padres (variable independiente). Analizó la altura de 205 padres y 930 hijos adultos a partir de sus registros familiares y llegó a la conclusión de que los padres muy altos tenían una tendencia a tener hijos que heredaban parte de esta altura, pero que se revelaba también una tendencia a regresar a la estatura media. A partir de estas observaciones, Galton señaló esta tendencia bajo la "ley de la regresión universal". Al final del mismo siglo XIX, Pearson y Yule aportaron muchas de las nociones modernas acerca de la correlación, que han contribuido al metalenguaje que nos permite el entendimiento del fenómeno de la dependencia entre variables.

#### Teoría y conceptos de la regresión lineal

Como se ha señalado, la regresión se utiliza para predecir una medida o variable dependiente (también llamada de desenlace o variable "y") basándonos en el

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):656-61 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):656-61

### Ejemplo

En un grupo de 40 adultos jóvenes (67.5 % mujeres y edad promedio de 31.5 ± 4.71) que acuden a un servicio de salud mental, se desea predecir la edad de inicio del trastorno depresivo mayor (11 ± 3.63 años), a partir de la edad de inicio del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (10.3 ± 1.63 años) (cuadro I). Al trazar para cada individuo el valor que obtienen en la edad de inicio para depresión (en el eje de las "Y") y para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (en el eje de las "X"), obtendríamos una gráfica similar a la de la figura 1.

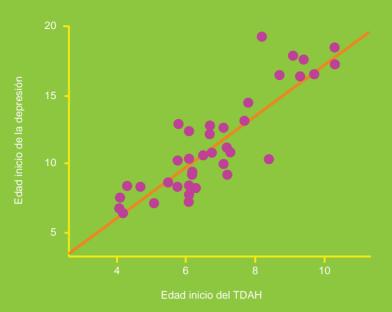


Figura 1 Regresión lineal para predecir la edad de inicio de depresión a partir

Cuadro I Edad de inicio (en años) de los trastornos depresivo mayor y por déficit de atención con hiperactividad en 40 adultos
jóvenes

		TDM			TI	DAH	
Paciente	Edad	Paciente	Edad	Paciente	Edad	Paciente	Edad
1	19.2	21	10.3	1	8.2	21	6.1
2	6.7	22	9.9	2	4.1	22	7.1
3	8.3	23	9.2	3	4.7	23	7.2
	6.4	24	16.3	4	4.2	24	9.3
5	7.1	25	10.2	5	5.1	25	5.8
6	11.2	26	16.4	6	7.2	26	8.7
7	14.4	27	17.5	7	7.8	27	9.4
8	12.7	28	9.3	8	6.7	28	6.2
9	9.1	29	8.2	9	8.1	29	6.3
10	13.1	30	11.1	10	7.7	30	7.2
11	10.6	31	12.6	11	6.5	31	7.1
12	8.3	32	10.8	12	4.3	32	6.8
13	7.5	33	9.1	13	4.1	33	6.2
14	17.8	34	7.7	14	9.1	34	6.1
15	10.3	35	8.3	15	8.4	35	5.8
16	17.2	36	8.6	16	10.3	36	5.5
17	16.4	37	8.4	17	9.7	37	6.1
18	12.3	38	10.8	18	6.1	38	7.3
19	12.8	39	7.3	19	5.8	39	6.1
20	12.1	40	18.4	20	6.7	40	10.3

TDM = trastorno depresivo mayor, TDAH = trastorno por déficit de atención con hiperactividad



Para la regresión lineal simple, B, corresponde a la variable dependiente tiene un desenlace binario la pendiente de la línea y da la proporción de cambio en "y" por cada unidad de cambio en "x". Al término, a B, se le conoce como coeficiente de regresión. La positividad (relación directa) o negatividad (relación inversa) de la línea de regresión depende de B.: si el valor de B, es positivo, "y" aumenta conforme "x" aumenta: si el valor de B es negativo, "v" disminuve conforme "x" aumenta. Finalmente, si b es igual a cero, no hay cambios en "y", por lo tanto, la pendiente se mantiene en forma horizontal sin predecir "y" a partir de "x".1

La regresión lineal simple se puede ampliar para considerar simultáneamente los efectos de dos o más variables explicativas (es decir, regresión lineal múltiple). Existen otros modelos de regresión, como cuando

(regresión logística) o se trata de un desenlace binario en el transcurso del tiempo (riesgos proporcionales de Cox) o de recuento (regresión de Poisson).9 En una regresión lineal múltiple podría expresarse como:

$$Y_{t} = B_{0} + B_{1}X_{1} + B_{2}X_{2} + B_{3}X_{3} + \dots + B_{n}X_{n} + \square$$

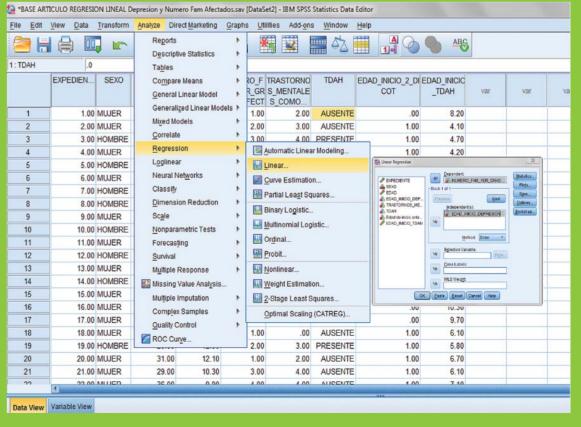
De manera similar, Y es la variable explicada o dependiente.

B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>... son los parámetros que miden la influencia que tienen la variables explicativas sobre la variable explicada o dependiente. Las B<sub>i</sub> (i > 0) son los parámetros respectivos de cada variable independiente y p es el número de parámetros independientes por considerar en la regresión.

#### ● ● De regreso al ejemplo

Ahora bien, si se desea determinar si la edad de inicio del trastorno depresivo mayor (el grupo podría dividirse en dos subgrupos: sujetos que iniciaron con el trastorno antes de los 12 años y sujetos cuyo inicio del trastorno fue a partir de los 13 años, o bien, dejar la variable a nivel dimensional) predice el número de familiares en primer grado afectados con el mismo trastorno, en la figura 2 se observan los pasos para realizar el análisis en un programa estadístico.

Figura 2 Pasos para realizar una regresión lineal en el programa SPSS



En la predicción mediante la regresión lineal, un paso importante es la suma de los mínimos cuadrados, que corresponden a las cantidades que minimizan la suma de cuadrados de la varianza  $(y - Y)^2$ , ecuación que representa la recta con la menor distancia de "y" a "Y" (distancia entre un valor estimado y un valor real), pero elevada al cuadrado con el fin de no obtener un valor de 0, dado que "Y" se distribuye por igual forma a cada lado de la línea de regresión.1,11

En el estudio de la distancia del valor real y el valor estimado es necesario calcular un valor mínimo y un valor máximo del coeficiente de regresión, es decir, determinar el intervalo de confianza de 95 %, que proporciona las desviaciones explicadas por la pendiente de regresión.<sup>1,7,12</sup>

Al realizar la regresión lineal con los datos del ejemplo y al procesarlos con el programa ahora llamado IBM SPSS® (figura 3), podemos observar que

la suma de cuadrados del modelo de regresión es decir, el nivel de fluctuación de la variable Y que el modelo es capaz de explicar— tiene un valor de 21.24 y la suma de cuadrados de los modelos residuales -es decir, el indicador del nivel de error del modelo— es de 23.16 (o el porcentaje no explicado por el modelo). El valor de la constante, es decir el valor de "Y" cuando "X" es igual a 0, es de 4.12 y el coeficiente de regresión es de -0.204, con un intervalo de confianza de 95 % que va de -0.274 a -0.134. Es decir, mediante este modelo de regresión puede establecerse que a menor edad al iniciar el trastorno depresivo mayor, existe una mayor probabilidad de tener un mayor número de familiares en primer grado con el mismo trastorno.

Si bien mediante la línea de regresión se intenta predecir el valor de una variable a partir de otra, esta no proporciona en forma directa el porcentaje de la asociación de "y" (en el ejemplo, número de familia-

Model Summary							
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std.Error of the Estimate			
1	.692ª	.478	.465	.78070			

- Suma de cuadrados de la regresión (sum of squares, regression): indica qué tanta variación de la variable dependiente explica nuestro
- of squares, residual): indica qué tanta variación de la variable dependiente no explica nuestro modelo.

A 1	-	<b>1</b> / /	١.
A٨	ш	W	١.

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	21.239	1	21.239	34.848	.000b
	Residual	23.161	38	.609		
	Total	44.400	39			

- a. Dependent Variable: NUMERO\_FAM\_1ER\_GRADO\_AFECT b. Predictors: (Constant), EDAD\_INICIO\_DEPRESION

Model	Model		d Coefficients	Stdandardized Coefficients			
Wodel		В	Std. Error	Beta	t	Sig.	
1	(Constant)	4.119	.412		10.003	.000	
	EDAD_INICIO_DEPRESION	204	.035	692	-5.903	.000	

a. Dependent Variable: NUMERO\_FAM\_1ER\_GRADO\_AFECT

Figura 3 Resultados de la regresión lineal



res en primer grado con trastorno depresivo mayor) a partir de "x" (en el ejemplo, edad de inicio del trastorno depresivo mayor). La intensidad de la asociación o el porcentaje de explicación del modelo se define con el coeficiente de determinación (R2), que puede ser corregido o no y que equivale al cuadrado del coeficiente de correlación "R" (figura 3), que en nuestro modelo fue igual a 0.692.

La R<sup>2</sup> corregida para este modelo fue de 0.465, cuya traducción es que el número de familiares en primer grado que podrían tener el trastorno depresivo mayor se relaciona en 46.5 % con la edad de inicio de ese trastorno en el caso índice; en 53.5 % de los casos se debe a otros factores no incluidos en este modelo  $(1 - R^2)$ .

Uno de los últimos pasos de este método de análisis es el establecimiento de la significación de la curva de regresión mediante la prueba de hipótesis, en la que se supone que el coeficiente de regresión no es igual a 0. Si bien el programa SPSS permite obtener automáticamente este resultado, anteriormente se debía analizar la varianza de la regresión, en la que si el coeficiente de regresión no es igual a 0, el valor de "F" observado es mayor que el valor crítico de "F", lo que se corresponde con un valor de p < 0.05. De esta forma, se rechaza la hipótesis nula, se acepta la hipótesis alterna y, de esa manera, se determina que la pendiente sí permite predecir "y" a partir de "x", es decir, que existe significación estadística.

Es importante recordar que la predicción de la variable dependiente a partir de una o más variables independientes no significa causalidad y que esta solo deberá considerarse si se cumplen las condiciones enunciadas en mayo de 1965 por Austin Bradford Hill: plausibilidad, especificidad, temporabilidad, etcétera.<sup>13</sup>

#### Conclusiones

El análisis de regresión es solo una herramienta más dentro de las opciones para que el clínico y el investigador se acerquen a la naturaleza de los resultados. 14,15 Los aspectos importantes que deben recordarse al momento de realizar y leer correctamente los resultados del análisis de regresión lineal son:

- La variable dependiente debe ser continua.
- La o las variables independientes pueden ser continuas o categóricas.
- El intercepto.
- El coeficiente de regresión.
- El coeficiente de determinación (R<sup>2</sup>), importante para definir la magnitud de la relación de la o las variables predictoras sobre la variable resultante o predicha.
- El intervalo de confianza.
- El valor de "F" del análisis de la varianza de la regresión.

alnstituto Nacional de Psiguiatría "Ramón de la Fuente Muñiz". Secretaría de Salud. Distrito Federal. México <sup>b</sup>Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica, Coordinación de Investigación en Salud, Centro Médico

Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Correspondencia: Lino Palacios-Cruz Correo electrónico: palacioslino@gmail.com

#### Referencias

- 1. Talavera-Piña JO, Antonio-Ocampo A, Castellanos-Olivares A, Wacher-Rodarte NH. Regresión lineal simple. Rev Med IMSS. 1995;33(3):347-51.
- 2. Weisberg S. Linear hypothesis: regression (basics). En: Neil JS, Paul BB, editores. International encyclopedia of the social & behavioral sciences. Oxford: Pergamon; 2001. p. 8884-8.
- 3. Wikipedia. La Enclopedia Libre. Regresión lineal. [Consultado el 2 de septiembre de 2013]. Disponible en http://es.wikipedia.org/w/index.php?oldid= 67582255.
- 4. Lam GK. On the unit of dose equivalent and the linear hypothesis. Health Phys. 1989;57(3):495-6.
- 5. Galton F. Regression towards mediocrity in hereditary stature. J Anthropol Inst. 1886;15:246-63.
- 6. Galton F. Natural inheritance. London-New York: MacMillan: 1889.
- 7. Pearce J. Regression, linear and nonlinear. En: Rob K, Nigel T, editores. International encyclope-

- dia of human geography. Oxford: Elsevier; 2009. p.
- Canavos GC. Probabilidad y estadística. Aplicaciones y métodos. México: McGraw-Hill; 1988.
- Devore JL. Probabilidad v estadística para ingeniería v ciencias. México: International Thomson Editores: 2005. 10. Dawson P, Trapp R. Bioestadística médica. México:
- Manual Moderno; 1990. p. 239-365. 11. Seber GAF. The linear hypothesis: a general theory.
- London: Griffin: 1966. 12. Raftery AE, Madigan D, Hoeting JA. Bayesian model
- averaging for linear regression models. J Am Stat Assoc. 1997:92(437):179-91.
- 13. Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med. 1965;58(5):295-300.
- 14. Talavera JO, Rivas-Ruiz R. Investigación clínica IV. Pertinencia de la prueba estadística. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(4):401-5.
- 15. Talavera JO, Rivas-Ruiz R. Investigación clínica XIV. Del juicio clínico al modelo estadístico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(5):170-5.

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):656-61 661 Práctica clínico-quirúrgica

### Colecistectomía laparoscópica con tres puertos e incisión de 25 mm

Enrique David Gómez Tagle-Morales<sup>a</sup>

#### Laparoscopic cholecystectomy with three-port and 25 millimeters long incision

Background: three-port and 25 mm total incision laparoscopic cholecystectomy has shown benefits compared to conventional laparoscopy. The aim was to examine the safety and feasibility of this technique.

Methods: a three-port laparoscopic cholecystectomy trial was conducted through Cinvestav metasearcher. Seriunam and Rencis. The eligibility criteria were: three port laparoscopic cholecystectomy, 25 mm total incision, and score ≥ 17 on Data Review System. Trials which employed instruments smaller than 5 mm in diameter were excluded. The comparative variables were documented and results obtained in the selected trials were described.

Results: four trials were selected, comprising 1767 cases (1329 females and 438 males), average age was 44.3 years. Chronic cholecystitis was documented in 84.3 %, and acute cholecystitis in 14.7 %. Average surgical time was 54.5 minutes. An additional port was required in 4.8 % and 1.4 % was converted to open technique. Bile duct injury was presented in 0.11 %. The success rate was 94.9 %.

Conclusions: three port and 25 mm total incision in laparoscopic cholecystectomy is safe and feasible.

#### Key words

cholecystectomy, laparoscopic cholecystitis

n los hospitales del segundo nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México, la colecistectomía laparoscópica con técnica convencional es el estándar en las cirugías programadas para tratar la colecistitis crónica.

La colecistectomía laparoscópica con tres puertos y 25 mm de incisión puede realizarse con ahorro de recursos materiales (un trócar y una pinza menos) y de personal (un ayudante menos), disminuye la posibilidad de complicaciones al traumatizar menos la pared abdominal y proporciona un mejor resultado estético.

La colecistectomía laparoscópica con reducción de puertos usa menos de cuatro incisiones e instrumentos con diámetro menor o igual a 5 mm en uno o más sitios.1 El uso de tres puertos se fundamenta en que no es necesario el puerto en el flanco derecho, cuya función es retraer el fondo de la vesícula biliar.<sup>2,3</sup> La adecuada distribución de los puertos laparoscópicos depende de conservar un ángulo entre 60 y 90 grados entre las puntas de dos instrumentos laparoscópicos, con el fin de que sus fundas no choquen entre sí y la traslación del movimiento desde las manos del cirujano al campo operatorio sea adecuada.<sup>4</sup> La distribución en la técnica de colecistectomía laparoscópica con tres puertos y 25 mm de longitud total de la incisión se representa en la figura 1 y es como sigue:

- Puerto 1 (del laparoscopio o umbilical). Mide 10 mm de diámetro y está situado a 3 mm del pliegue supraumbilical. Su utilidad es facilitar la introducción del videolaparoscopio.
- Puerto 2 (de trabajo o epigástrico). Mide 10 mm de diámetro y está situado a 2 cm del proceso xifoideo y 2 cm a la izquierda de la línea media. Su utilidad es permitir la introducción de instrumentos para la
- Puerto 3 (para manejo del infundíbulo o subcostal derecho). Mide 5 mm de diámetro y está situado a 2 cm del borde costal derecho a nivel de la línea medioclavicular. Su utilidad es dar espacio a la pinza que manipula el infundíbulo, al abrir el triángulo de Calot y proporcionar el campo para la visión crítica de seguridad.5

Las ventajas más importantes de la colecistectomía laparoscópica con tres puertos e incisión total de 25 mm se exponen en el cuadro I, en el que se agregó el grado de evidencia conforme a los criterios del Scottish Intercollegiate Review Group,6 que se interpretan de acuerdo al Third US Preventive Services Task Force:7 grado A, extremadamente recomendable y grado B, recomendable.

Los metaanálisis acerca de la colecistectomía laparoscópica<sup>1,8</sup> incluyen el uso de instrumentos para microlaparoscopia con diámetros menores y mayores



Gómez Tagle-Morales ED. Colecistectomía laparoscópica con tres puertos

Resumen

663

Introducción: la colecistectomía laparoscópica con tres puertos e incisión total de 25 mm ha mostrado ron 1767 casos (1329 mujeres y 438 varones), la ventajas en comparación con la colecistectomía con edad promedio de los pacientes fue de 44.3 años. cuatro puertos. El objetivo de esta revisión es exami- Se documentó colecistitis crónica en 84.3 % y aguda nar la seguridad v factibilidad de esta técnica.

tomía laparoscópica con tres puertos con los meta- necesaria la conversión a cirugía abierta en 1.4 %. La buscadores del Cinvestav, SeriUNAM y Rencis. Los lesión de la vía biliar se presentó en 0.11 %. La tasa criterios de elegibilidad fueron la colecistectomía lapa- de éxito fue de 94.9 %. roscópica con tres puertos, la incisión total de 25 mm v Conclusiones; la colecistectomía laparoscópica con la puntuación ≥ 17 del Sistema de Revisión de Datos. tres puertos e incisión de 25 mm es factible v segura. Se excluveron los estudios que emplearon instrumentos con más de 5 mm de diámetro. De los ensayos seleccionados se documentaron los resultados de las variables comparativas.

Resultados: se eligieron cuatro ensayos que sumaen 14.7 %. El tiempo quirúrgico promedio fue de 54.5 Métodos: búsqueda de ensavos sobre colecistec- minutos. Se requirió un puerto adicional en 4.8 %. Fue

Palabras clave

colecistectomía laparoscópica colecistitis

de 5 mm. En contraste, los ensayos sobre colecistectomía laparoscópica con tres puertos e incisión total de 25 mm incluyen únicamente instrumentos con diámetro menor de 5 mm de diámetro. El objetivo de esta revisión es orientar si esta técnica tiene la posibilidad de ser empleada en nuestro medio.

#### Métodos

Se realizó una búsqueda en la que se emplearon las siguientes combinaciones de términos: three, trocar, port, laparoscopic cholecystectomy; y tres, trócares, puertos, colecistectomía laparoscópica. Las bases de datos consultadas fueron The Cochrane Library, Web of Knowledge, EBSCO, Pubmed, Ovid, ScienceDirect, Mdconsult, Wiley Journals, Siam Journals, Biomed y Scielo. Los recursos fueron el Metabuscador del Cinvestav (Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional), SeriUNAM (sistema automatizado de publicaciones

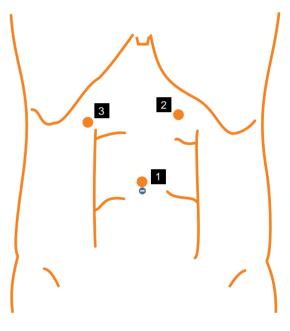
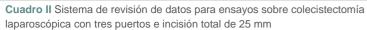


Figura 1 Distribución de los tres puertos en colecistectomía laparoscópica con incisión total de 25 mm

Cuadro I Ventajas de la colecistectomía laparoscópica con tres puertos e incisión total de 25 mm respecto a la colecistectomía laparoscópica convencional

Ventaja	Resultado	Grado de evidencia
1. Menor tiempo quirúrgico	El tiempo quirúrgico en el grupo de 3 puertos fue de $47.3 \pm 29.8$ minutos (con cuatro puertos fue de $60.8 \pm 32.2$ minutos [ $p = 0.04$ ]) <sup>9</sup>	Α
Menor dolor en los sitios de los puertos	La escala visual análoga para dolor posoperatorio fue de $2.19 \pm 1.06$ , (con cuatro puertos fue de $2.91 \pm 1.20$ [ $p = 0.02$ ]) <sup>9</sup>	Α
<ol> <li>No aumenta la incidencia de lesión de la vía biliar</li> </ol>	En el grupo con tres puertos se presentó lesión de las vías biliares (Strasberg D) en 0.05 % de los casos¹² (con cuatro puertos se presentó en 0.6 %)¹6	В
No hay diferencia en la tasa de conversión	La intervención con tres y cuatro puertos se completa exitosamente en 97.7 % de los casos <sup>9</sup>	Α
<ol> <li>No hay diferencia en la estancia hospitalaria</li> </ol>	Con tres puertos fue de 1.19 ± 1.06 días (con cuatro puertos fue de 1.44 ± 0.17 días) <sup>9</sup>	Α
<ol> <li>Regreso más temprano a las actividades física, profesional y laboral</li> </ol>	Con tres puertos fue de $4.9 \pm 0.85$ días (con cuatro puertos fue de $5.8 \pm 1.94$ días) $^{12}$	Α

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):662-7 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):662-7



<ul> <li>Publicado en revista con factor de impacto &gt;</li> </ul>
Define claramente objetivos
Incluye definiciones operacionales
Diseño prospectivo
Aleatorización
Ocultamiento de las asignaciones
Seguimiento

II. De datos específicos para una revisión sistemática	
<ul> <li>Aspectos poblacionales</li> </ul>	

Citterios de inclusion
Criterios de exclusión
Tipo de cirugía

•		·····
<ul><li>Cor</li></ul>	ndición pa	atológica

Critarias de inclusión

•	Tiempo	quirúrgico	

- Requerimiento de un puerto adicional
- Razones para el requerimiento de un puerto adicional
- Conversión a cirugía abierta
- Razones para la conversión
- Tasa de éxito
- Complicaciones mayores
- Complicaciones menores
- Complicaciones tempranas
- Complicaciones tardías
- Valoración del dolor
- Estancia hospitalaria
- Regreso a la actividad

#### Asignación de los grupos de acuerdo con su puntuación

Grupo 1	17 a 25 puntos	Ensayo con información y calidad de diseño adecuado
Grupo 2	9 a 16 puntos	Ensayo con información y calidad de diseño moderado
Grupo 3	0 a 8 puntos	Ensayo con información y calidad de diseño deficiente

periódicas de la Universidad Nacional Autónoma de México) y Rencis (Red Nacional de Colaboración en Información y Documentación en Salud).

Se seleccionaron los ensayos conforme los siguientes criterios: técnica de colecistectomía laparoscópica con tres puertos o trocares, extensión total de la incisión de 25 mm, calificación ≥ 17 puntos en el Sistema de Revisión de

Datos. Se excluyeron los ensayos que emplearon o incluyeron instrumentos con un diámetro menor de 5 mm.

El Sistema de Revisión de Datos se elaboró para calificar la información y la calidad del diseño de los ensayos para esta revisión. Se asignó un punto si se incluyó un determinado aspecto y 0, en caso contrario. De la suma de los puntos se obtuvo una calificación que asignó el ensayo a un determinado grupo (cuadro II).

Una vez seleccionados los ensayos, se clasificaron conforme a su grado de evidencia<sup>6</sup> y se asignó una recomendación de acuerdo con su validez.<sup>7</sup> Se documentaron los parámetros de referencia de las variables, se calcularon los resultados generales y se emitieron conclusiones de acuerdo con el objetivo de esta revisión.

#### Resultados

A continuación se enlistan los ensayos que cumplieron con los criterios para ser incluidos en esta revisión, se especifica su puntuación, su grado de evidencia<sup>6</sup> y la interpretación de su validez:<sup>7</sup>

- Three port versus standard four port laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial in a community-based teaching hospital in Eastern Nepal: 22 puntos, grupo 1, grado A (extremadamente recomendable).9
- Is four port really required in laparoscopic cholecystectomy?: 20 puntos, grupo 1, grado B (recomendable).<sup>10</sup>
- Three-port versus four port laparoscopic cholecystectomy: 18 puntos, grupo 1, grado A (extremadamente recomendable).<sup>11</sup>
- Laparoscopic cholecystectomy: Complications and conversions with the 3-trocar technique: 18 puntos, grupo 1, grado B (recomendable).<sup>12</sup>

Se incluyeron 1767 pacientes (1329 mujeres y 438 varones), con una edad promedio de 44.3 años (intervalo de 15 a 88 años); más de tres cuartas partes de los casos tuvieron una condición crónica de la colecistitis.

La anatomía confusa fue la principal causa del requerimiento de un cuarto puerto y la conversión a cirugía abierta fue causada por las adherencias densas y la inflamación severa. Las dos lesiones de la vía biliar documentadas en esta revisión fueron clasificadas como Strasberg *D* y estuvieron relacionadas con la inflamación severa en un escenario de colecistitis aguda. <sup>12</sup> La lesión incidental documentada fue una perforación gástrica por la navaja de un trocar al momento de su introducción.

La documentación de los aspectos acerca del diseño y variables comparativas, así como los resultados totales se presentan en los cuadros III, IV y V.



Cuadro III Ensayos en colecistectomía laparoscópica con tres puertos e incisión total de 25 mm

Autor	Revista	Factor de impacto	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra que utilizó tres puertos	Edad promedio en años (intervalo) o DE
Kumar <sup>9</sup>	Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons	1.4	Prospectivo/comparativo aleatorio	36 (30 F, 6 M)	38.22 ± 13.67
Chalkoo10	Indian Journal of Surgery	0.07	Prospectivo/cohorte consecutiva	50 (39 F, 11 M)	45 (15-56)
Cerci <sup>11</sup>	Hepato-Gastroenterology	0.6	Prospectivo/comparativo aleatorio	73 (54 F, 19 M)	50.08 ± 12.5
Tuveri <sup>12</sup>	Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percuta- neous Techniques	1.0	Retrospectivo/revisión de cohorte	1 608 (1206 F, 402 M)	44 (16-88)

DE= desviación estándar, F = femenino, M = masculino

#### Discusión

Los aspectos relevantes desde el punto de vista clínico-quirúrgico que fue posible comparar en esta revisión fueron el tiempo quirúrgico, la incidencia de lesión de las vías biliares, la tasa e indicaciones de conversión, la tasa de éxito y la tasa e indicación de un puerto adicional.

Más de tres cuartas partes de las intervenciones se debieron a colecistitis crónica como condición de la enfermedad (n=1355), debido posiblemente a que el uso de tres puertos se considera una condición experimental y se prefiere en cirugías programadas. Incluso, se presume que la aleatorización en cuanto al tipo de procedimiento está sesgada en estos ensayos.

En 0.68 % de los casos (n = 12) se encontró como indicación de intervención quirúrgica la colelitiasis asintomática, en un escenario preventivo con referencia a padecimientos hematológicos. Debe aclararse que de acuerdo con las Guías para la Aplicación Clínica de la Sociedad Americana de Cirujanos Gastrointestinales y Endoscopistas,  $^{13}$  publicadas en 2010, no

existen indicaciones que justifiquen realizar colecistectomía profiláctica.

Se identificó una tendencia al manejo quirúrgico diferido de la colecistitis concomitante a la pancreatitis biliar aguda en los casos no severos. Actualmente, se acepta como evidencia grado B la extracción laparoscópica de litos del conducto biliar común junto con la colecistectomía temprana.  $^{14,15}$ 

La incidencia de la lesión de las vías biliares con la técnica de tres puertos fue de 0.11 % (dos pacientes), mientras que en los ensayos con cuatro puertos es de 0.6 %, <sup>16</sup> lo que descarta como causa no emplear cuatro puertos para la colecistectomía laparoscópica y orienta a que la lesión se debió a la falta de seguimiento de los principios de disección cuidadosa de la unión del conducto cístico con la vesícula, lo cual dificulta lograr la visión crítica de seguridad propuesta por Strasberg. <sup>5,17</sup>

El tiempo quirúrgico promedio en esta revisión fue de 54.5 minutos, menor a los 60.8 minutos promedio en la colecistectomía laparoscópica convencional. Se requirió un puerto adicional en 4.8 % (n = 85), lo que indica que la colecistectomía laparoscópica con tres

Cuadro IV Resultados de la revisión de los ensayos en colecistectomía laparoscópica de tres puertos e incisión total de 25 mm respecto a la condición de la enfermedad

	Ensayos prospectivos		Ensayos retrospectivos (n = 1608)		Resultado total $(n = 1767)$	
	(n = 159)					
	n	%	n	%	n	%
Condición de la enfermedad	-	•				
Colecistitis aguda	11	6.92	249	15.4	260	14.7
Colecistitis crónica	135	84.9	1355	84.2	1490	84.3
Colelitiasis asintomática	12	7.55	0	0	12	0.68
Tumores de la vesícula biliar	1	0.63	4	0.24	5	0.28
Como condición coexistente	-					
Coledocolitiasis con o sin pancreatitis biliar	0	0	102	6.34	102	5.77
Pólipo vesicular	0	0	32	1.99	32	1.81

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):662-7 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):662-7 665



Cuadro V	Resultados	de la revisión d	le los ensavos e	en colecistectomía	lanaroscópica de tres	puertos e incisión total de 25 mm

	Ensayos p	rospectivos	Ensayos retrospectivos		Resultad	lo total
Aspecto evaluado	(n = 159)		(n = 1 608)		(n = 1	767)
Tiempo quirúrgico (minutos, x̄)	5	4.0	55		54.5	
Mínimo	2	5.8	•	16	20.	9
Máximo	8	7.2	1	45	116.1	
Días de estancia hospitalaria (x ± DE)	2 ±	1.73	No re	portado		•
Mínima	0	.77	No re	portado		
Máxima	2	.93	No re	portado	<del>-</del>	•
	n	%	n	%	n	%
Requerimiento de puerto adicional	3	1.88	82	5	85	4.8
ndicación de puerto adicional				-		•
Anatomía confusa	2	1.26	20	1.24	22	1.24
Extracción de litos en el conducto biliar común	0	0	18	1.12	18	1.02
Colecistitis gangrenada	0	0	16	0.99	16	0.9
Vesícula intrahepática	0	0	12	0.75	12	0.68
Conversión	3	1.88	22	1.36	25	1.4
ndicación de la conversión		-				
Anatomía confusa	3	1.88	5	0.31	8	0.45
Exploración del conducto biliar común	0	0	4	0.25	4	0.23
Adherencias intraperitoneales	0	0	4	0.25	4	0.23
Falla del equipo	0	0	3	0.19	3	0.17
Tasa de éxito		95.8		94.0		94.9
Complicaciones transoperatorias	4	2.51	11	0.68	15	0.85
Mayores		•				
Lesión de la vía biliar	0	0	2	0.1	2	0.11
Hemorragia	0	0	3	0.2	3	0.09
Otra lesión incidental	0	0	1	0.1	1	0.03
Menores en lecho vesicular						•
Sangrado difuso	3	1.89	2	0.1	5	0.15
Fuga biliar	1	0.63	3	0.2	4	0.12
Complicaciones posoperatorias						
Tempranas						
Sangrado en el sitio del puerto	0	0	2	0.2	2	0.1
Tardías						
Infección de la herida	2	1.3	0	0	2	0.1

puertos y 25 mm de incisión parece ser una opción viable en el manejo inicial de la colecistitis aguda y crónica; de existir dificultades para la disección del triángulo de Calot permite la transición a un cuarto puerto o la conversión a cirugía abierta.

La tasa de conversión a cirugía abierta en esta revisión fue de 1.4 % (n=25), con una tasa de éxito de 94.9 %. Se sugiere manejar con criterio el umbral para la conversión, imperativa cuando a pesar de una técnica correcta se presenta dificultad para disecar el triángulo de Calot, lo que sucede habitualmente por inflamación severa.

La complicación posoperatoria temprana más frecuente fue el sangrado en el sitio del puerto en 0.1 %

(n = 2), la cual es prevenible con la técnica de transiluminación de la pared abdominal, sobre todo al elegir el sitio para el puerto epigástrico, cercano al trayecto de la arteria epigástrica superior.

Las limitaciones de este estudio incluyen las distintas metas de los ensayos, por lo que no fue posible comparar los siguientes aspectos: calificación del dolor en el sitio de los puertos, apariencia cosmética, costo general y regreso más temprano a la actividad física, profesional y laboral, por no contar con una medición de estas variables en la totalidad de los ensayos seleccionados, aspectos que abren la oportunidad para su análisis en ensayos prospectivos posteriores.

#### Conclusiones

De la revisión efectuada, se concluyen las siguientes ventajas con la colecistectomía laparoscópica con tres puertos e incisión total de 25 mm:

- Es una opción inicial factible que permite adicionar un cuarto puerto o la conversión a cirugía abierta para preservar la seguridad del procedimiento.
- No aumenta las lesiones de la vía biliar ni las complicaciones trans o posoperatorias.
- Permite el ahorro de recursos materiales (un trócar y una pinza menos) y de personal (un ayudante menos).
- Disminuye la posibilidad de complicaciones al traumatizar menos la pared abdominal.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

<sup>a</sup>Exresidente del Departamento de Cirugía General, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México Comunicación con: Enrique David Gómez Tagle-Morales Teléfono: (55) 5516 2365. Fax: (55) 2614 8329 Correo electrónico: endavidgtm@gmail.com

#### Referencias

- Thakur V, Schlachta CM, Jayaraman S. Minilaparoscopic versus conventional laparoscopic cholecystectomy. A systematic review and meta-analysis. Ann Surg. 2011;253(2):244-58.
- Slim K, Pezet D, Strencl J Jr, Lechber C, Le Roux S, Lontier P, et al. Laparoscopic cholecystectomy: an original three-trocar technique. World J Surg. 1995;19(3):394-7.
- Endo S, Souda S, Nezu R, Yoshikawa Y, Hashimoto J, Mori T, et al. A new method of laparoscopic cholecystectomy using three trocars combined with suture retraction of gallbladder. J Laparoendosc Adv Surg Tech. 2011;11(2):85-8.
- Vernon AH, Hunter JG. Fundamentos de cirugía laparoscópica. En: Zinner MJ, Ashley SW, editores. Maingot operaciones abdominales. México: Mc-GrawHill; 2008. p. 1099-111.
- Strasberg SM, Brunt LM. Rationale and use of the critical view of safety in laparoscopic cholecystectomy. J Am Coll Surg. 2010;211(1):132-8.
- Harbour R, Miller J, for the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ. 2001;323(7308):334-6.
- Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the US: a review of the process. Am J Prev Med. 2001;20(3 Suppl):21-35.
- Sun S, Yang K, Gao M, He X, Tian J, Ma B. Three port versus four port laparoscopic cholecystectomy: meta-analysis of randomized clinical trials. World J Surg. 2009;33(9):1904-8.
- 9. Kumar M, Agrawal CS, Gupta RK. Three port versus standard four port laparoscopic cholecystectomy: a

- randomized controlled trial in a community-based teaching hospital in Eastern Nepal. JSLS. 2007;11 (3):358-62.
- Chalkoo M, Ahangar S, Durrani AM. Is fourth port really required in laparoscopic cholecystectomy? Indian J Surg. 2010;72(5):373-6. Texto libre en http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3077134/
- Cerci C, Tarhan OR, Barut I, Bülbül M. Three-port versus four port laparoscopic cholecystectomy. Hepatogastroenterology. 2007;54(73):15-6.
- Tuveri M, Tuveri A. Laparoscopic cholecystectomy: complications and conversions with the 3-trocar technique. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2007;17(5):380-4.
- Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). [Internet]. Guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. Publicado en enero de 2010. Disponible en http://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-the-clinical-application-of-laparoscopic-bi liary-tract-surgery/
- Gurusamy KS, Davidson BR. Surgical treatment of gallstones. Gastroenterol Clin North Am. 2010;39(2): 229-44.
- Taylor E, Wong C. The optimal timing of laparoscopic cholecystectomy in mild gallstone pancreatitis. Am J Surg. 2004;70(11):971-5.
- Nuzzo G, Guiliante F, Giovannini I, Ardito F, Dácapito F, Vellone M, et al. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: results of an Italian national survey on 56,591 cholecystectomies. Arch Surg. 2005;140(10):986-92. Texto libre en http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=509003
- Litwin DE, Cahan MA. Laparoscopic colecystectomy. Surg Clin N Am. 2008;88(6):1295-313.

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):662-7 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):662-7 667

### **Campamentos para pacientes** con hemofilia

Julieta Juárez-Sierra a Laura del Pilar Torres-Arreola Teresa Marín-Palomares.ª María Teresa Dueñas-González.ª Martha Patricia Monteros-Rincón.º Maricela Osorio-Guzmánd

#### **Hemophilia** camps

We reported the experience of hemophilia camps, that was accomplished with patients from hospitals of the Instituto Mexicano del Seguro Social. The aim was to prepare the families and patients about the disease treatment, in order to promote the self sufficiency and to know the impact of the program on the course of the disease. Surveys were applied about treatment items and personal opinions were collected. The results of the national hemophilia camp were: group of 56 patients, average 14 years, 2 % women, 51 % severe hemophilia and 43 % had hemophilic brothers. Benefits: patients increased their knowledge about earlier bleedings identification and self infusion method, they became aware on their responsibility in self care, timely treatment and duties at home. Hemophilia camps with patients are an option for attitude change before disease complications. Social network creation and the increase in self sufficiency are other benefits.

Key words hemophilia camping



a hemofilia se encuentra entre los desórdenes hereditarios de sangrado más frecuentes; el ✓ tipo A tiene una prevalencia en la población general de uno por cada 5000 habitantes y la B, de uno por cada 30 000 habitantes. Su forma de transmisión está relacionada con el cromosoma X. Clínicamente se manifiesta con hemorragias, principalmente en músculos y articulaciones, y su intensidad depende del nivel del factor deficiente.2

La hemorragia en las zonas de las articulaciones es la más frecuente y característica de la enfermedad, requiere atención oportuna y adecuada para evitar las artropatías que pueden llevar al paciente a lesiones irreversibles y discapacitantes, con los consecuentes trastornos emocionales secundarios.3

Respecto a la incidencia de la hemofilia, se estima que existen 400 000 enfermos en el mundo; en México se reportaron 4925 hasta diciembre de 2012.4

En el Departamento de Hematología Pediátrica del Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, se atiende a 148 pacientes menores de 16 años de edad, 83 % es portador de deficiencia del factor VIII (hemofilia A) y 17 %, del factor IX (hemofilia B); 54 % corresponde a la forma grave, 30 % a la moderada y 16 % a la leve.

Al inicio del diagnóstico, los padres de los pacientes viven con ansiedad e incertidumbre, ya que desconocen esta condición y la forma más apropiada para enfrentarla, lo cual los lleva al excesivo cuidado y vigilancia de sus hijos<sup>5</sup> y a restringir la libertad de estos para desarrollarse, lo que puede generar dificultades en el área emocional como baja autoimagen y baja autoestima o depresión.<sup>6,7</sup> A la vez, el niño debe enfrentar situaciones difíciles desde muy pequeño, como el dolor, la culpa, el rechazo, la frustración, la dependencia, la incertidumbre ante las hemorragias, el ausentismo escolar, 8,9 las secuelas físicas y los tratamientos erróneos.

En la etapa de la adolescencia se agravan estas situaciones, sobre todo si el enfermo presenta severas limitaciones, producto no pocas veces de una actitud retadora e irreflexiva en la que el más dañado es él mismo, al poner a prueba la adherencia terapéutica y olvidarse de los medidas de autocuidado.

Con la finalidad de prevenir las múltiples complicaciones de esta enfermedad, los equipos de salud comprometidos con el tratamiento integral han desarrollado diversos programas en beneficio de los pacientes y sus familias, uno de ellos son los campamentos de verano, iniciados en varios países desde 1970.<sup>10</sup>

Estudios que analizan los resultados de diversos campamentos en el área de hematología y otras especialidades indican múltiples beneficios en los asistentes: representan una oportunidad para inculcar la práctica de deportes y hacer valoraciones oftalmoló-



Se informa la experiencia con los campamentos de hemofilia que incluyen a pacientes de un hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México y de otros hospitales en el país, realizados con el obietivo de capacitar a los enfermos y a sus familiares tuno y los deberes en el hogar. De tal forma, se señala en los cuidados de la enfermedad y de promover la autosuficiencia. Se aplicaron cuestionarios sobre los temas de actitud ante la enfermedad, para crear redes sociatratados y se recabaron las opiniones personales. De les y favorecer la autosuficiencia. la experiencia con el primer campamento nacional de hemofilia se observó que en el grupo de 56 pacientes Palabras clave (promedio de edad de 14 años, 2 % muieres, 51 % con hemofilia hemofilia severa, 43 % con hermanos con hemofilia) campamentos

se incrementaron los conocimientos en la identificación de los sangrados y la técnica de autoinfusión. De igual forma, los pacientes se concientizaron acerca de su responsabilidad en el autocuidado, el tratamiento opor-

Resumen

gicas, ortopédicas y dentales;<sup>11</sup> aceleran el paso hacia la independencia, autonomía y madurez emocional; permiten la capacitación sobre la enfermedad, la socialización y, en algunos casos, mejoran el nivel escolar. 12-16 Bradley 17 afirma que los pacientes aprenden de la enfermedad con la convivencia diaria y "el equipo de salud mejora su actitud al experimentar los efectos de la enfermedad crónica en la vida del niño fuera del hospital". Algunas investigaciones muestran que se requiere menos asistencia médica después del campamento.<sup>18</sup> Por otro lado, permiten la formación de líderes: en Venezuela se han desarrollado varias generaciones de guías y jefes de cam-

En 1987, el Departamento de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza inició los campamentos de hemofilia en México, que continúa realizando de manera ininterrumpida cada año, todos en los centros vacacionales pertenecientes al Instituto Mexicano del Seguro Social, donde se cuenta con lo necesario para la capacitación y las actividades recreativas y deportivas.

#### Tipos de campamentos

#### **Familiares**

Estos campamentos tuvieron por objetivo, además de capacitar al niño y a sus padres en el manejo de la enfermedad, prepararlos para su participación en la conducción de una red de apoyo. En esta modalidad, el paciente asistió acompañado de sus padres, hermanos y tíos con hemofilia. Se efectuaron de esta manera durante siete años.

Las actividades educativas incluyeron aspectos generales de la enfermedad, tratamiento, prevención, autoinfusión, acondicionamiento físico, técnicas de

rehabilitación, sexualidad, cuidado dental, relajación y control del dolor, psicoterapia grupal, talleres vivenciales, dinámicas de integración y nutrición, así como actividades recreativas culturales: natación, tenis, ping-pong, artes plásticas, computación, fogatas, caminata, terapia de juego, teatro, cine, visitas guiadas y papiroflexia, entre otras.

La mayoría de los especialistas involucrados en la atención del paciente ha participado en los campamentos; los relacionados con la salud mental han realizado el manejo de los complejos problemas emocionales que aquejan a los pacientes y a sus familias. La terapia de grupo facilita la expresión de miedos, dudas, culpas e informaciones erróneas.

Desde 1984, se llevan a cabo talleres y cursos para padres y pacientes sobre actualización en hemofilia, autoinfusión, programa de natación y acondicionamiento físico.

#### Con pacientes

Esta modalidad de campamentos se aplicó paulatinamente y con la colaboración de algunos padres en la etapa inicial. Previamente se realizó una evaluación para conocer qué sentían los niños al asistir sin sus padres. La mayoría manifestó entusiasmo y alegría, aunque a la vez refirió miedo y temor a los posibles accidentes, enfermedades o peleas con los compañeros. Al final del primer campamento, casi todos los pacientes pidieron asistir en lo sucesivo sin sus padres, ampliar el tiempo de estancia y disponer de

El programa educativo incluyó capacitación en relación con la hemofilia y la técnica de autoinfusión, así como sensibilización en la necesidad del cuidado personal y el tratamiento.

Con los adolescentes, uno de los principales objetivos es bajar los niveles de ansiedad y proporcionar opciones para el manejo del enojo, que con frecuencia

669

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):668-73 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):668-73



Cuadro I Características generales de los asistentes al car	mpamento
nacional de hemofilia	

_	Media	Rango
Edad (años)	14	9-20
	n	%
Sexo		
Femenino	1	2
Masculino	55	98
Γipo de hemofilia		
Α	49	87.5
В	7	12.5
Grado de severidad		
Grave	29	51
Moderada	16	29
Leve	11	20

acompaña a las limitaciones físicas. Compartir con otros pacientes las mismas inquietudes y analizar los diversos procesos de afrontamiento, son elementos invaluables para lograr una mejor adaptación al padecimiento.

Con los pacientes también se ha promovido la premiación a las mejores calificaciones escolares, lo que ha resultado ser un incentivo para el mejoramiento en el rendimiento académico. En evaluaciones posteriores, los padres comentaron haber observado mayor seguridad en el manejo de la enfermedad y más responsabilidad e independencia de los niños y los adolescentes.

Otra modalidad dentro de estos campamentos consistió en invitar a portadoras y adultos jóvenes, con el objetivo de sensibilizarlos acerca de los riesgos hereditarios.

### Con padres de niños con diagnóstico reciente

El objetivo de este tipo de campamentos fue proporcionar orientación general sobre la enfermedad para prevenir las múltiples complicaciones, así como apoyo emocional oportuno a los padres.

Se programó una guardería a cargo de personal especializado, para que los padres pudieran participar en todas las sesiones con tranquilidad.

La mayoría de los padres asistió en pareja y mostró interés en las actividades programadas.

### Organización de los campamentos

El equipo de salud participante está conformado por hematólogos, enfermeras, psiquiatras, psicólogos, tanatólogos, terapistas físicos, odontólogos, médicos en el deporte, nutriólogos, trabajadores sociales, profesores de natación, pintura y diseño gráfico.

El Instituto Mexicano del Seguro Social ha facilitado los recursos necesarios para la realización del programa (transporte, hospedaje, alimentación, factor antihemofílico, medicamentos e insumos) y la Asociación de Hemofilia del Estado de México ha contribuido con los premios y los materiales para los talleres.

El coordinador del campamento y el equipo de salud definen los objetivos, el tipo de campamento, el programa, el sistema de evaluación y de promoción. Según el tipo de campamento, se seleccionan los alimentos, los talleres, las actividades educativas, recreativas y deportivas.

De acuerdo con las limitaciones físicas de los pacientes, se solicitan sillas de ruedas, muletas y personal voluntario.

Para la asistencia del paciente, el médico hematólogo evalúa las condiciones generales y excluye a quienes cursan con sangrado activo, proceso infeccioso agudo o inhibidores.

Se establecen guardias rotatorias de médicos y enfermeras las 24 horas para brindar tratamiento oportuno.

### Primer campamento nacional

El objetivo del campamento nacional fue capacitar a niños y adolescentes en el autocuidado y promover su autosuficiencia, así como conocer el impacto de esta estrategia en su tratamiento.

La Federación de Hemofilia de la República Mexicana auspició este primer campamento y a través de ella se convocó a las asociaciones de todo el país para la invitación a los pacientes.

Participaron 56 pacientes con hemofilia procedentes de 10 estados del país, 73 % del Estado de México, Michoacán, Jalisco y el Distrito Federal; 98 % fue del sexo masculino, la mediana de edad del grupo fue de 14 años, 71 % se encontraba en el rango entre nueve y 16 años; 51 % padecía hemofilia grave (cuadro I) y 43 % tenía un hermano con hemofilia.

Algunos pacientes adultos fungieron como responsables. Durante seis días y cinco noches, los asistentes convivieron en cabañas colectivas del Albergue "Alfredo V. Bonfil" del DIF (Desarrollo Integral de la Familia) en la ciudad de Aguascalientes, del 14 al 19 de julio de 2003. Este albergue proporcionó hospedaje y alimentación gratuitos, pero los participantes deben contribuir en la higiene de los dormitorios y los sanitarios, así como en el servicio de distribución de los alimentos a las mesas.

Se estableció comunicación con los directivos de la Unidad de Medicina Familiar y del Hospital Regional de Zona del Instituto Mexicano del Seguro Social cercanos al Albergue, para el apoyo médico e insumos, en caso de que fuera necesario.

Al índice

Cada paciente envió a la Federación de Hemofilia, la ficha de inscripción, el historial médico, la carta de autorización de los padres, el cuestionario social y el depósito de \$100.00 pesos.

Las actividades educativas incluyeron sesiones y talleres sobre aspectos de hemofilia, inhibidores, autoinfusión, férulas, vendajes, salud sexual, hepatitis *B* y *C*, relajación, control del dolor, cuidado dental y derechos en la discapacidad. Para los talleres de enfermería y psicología se dividió el grupo por edades de nueve a 12 y de 13 a 20 años.

Las actividades recreativas, culturales y deportivas comprendieron sesiones de integración (organización en equipos), taller de pintura, visitas a lugares de interés, juegos, noche de música disco, acondicionamiento físico, natación, caminata, torneos de básquetbol y cachibol. Se observó interés especial por las actividades acuáticas. En los momentos libres, los niños y jóvenes mostraron interés por jugar fútbol, actividad que se realizó bajo la supervisión del profesor de educación física y previo recordatorio de la responsabilidad del autocuidado propio y el de los compañeros. Se instaló un buzón de sugerencias para conocer las opiniones y las necesidades de los pacientes. Algunas peticiones que se recibieron fueron cambio de cabaña, más tiempo libre, permitir el consumo de comida chatarra y acortar el tiempo de las sesiones. Los desacuerdos y las desavenencias entre los asistentes fueron ocasionales.

Únicamente fue necesario atender un evento severo de salud: un adolescente de 16 años desarrolló hemartrosis en el hombro derecho con dolor incontrolable a pesar de la infusión de altas dosis del factor VIII, por lo que fue necesario hospitalizarlo en el servicio de urgencias. En la investigación posterior con su grupo médico tratante se aclaró que era positivo a inhibidores.

Al inicio y al final del campamento se aplicó un cuestionario para evaluar el grado de participación de los concurrentes y sus conocimientos acerca de la enfermedad. Los cuestionarios incluyeron el concepto de la enfermedad y de los inhibidores, identificación de las hemartrosis y cómo atenderlas, manejo de la técnica de autoinfusión e impacto de las actividades programadas.

Los sentimientos más referidos por los participantes a su llegada al campamento fueron la alegría, la libertad y la confianza, aunque algunos mencionaron temor o nerviosismo por ser una experiencia nueva o por encontrarse lejos de sus padres.

La encuesta realizada a los seis meses del campamento solo incluyó a 42 pacientes debido a que solo ellos contestaron el cuestionario. Se identificó incremento en el nivel de conocimiento sobre inhibidores y la técnica de autoinfusión comparado con la evalua-

Cuadro II Conocimientos sobre hemofilia y su tratamiento de los asistentes al campamento nacional de hemofilia

	Antes		% de cambio
Características de la enfermedad bien definidas	32	46	25
Concepto general de inhibidores	21	53	56
Identificación de hemartrosis	45	53	15
Conocimiento de la técnica de autoinfusión	19	37	32
Acciones inmediatas en hemorragias	48	54	11

ción inicial (cuadro II) y que 80 % de los pacientes que aprendieron la técnica de autoinfusión ya la llevaban a cabo y que quienes no lo hacían (cinco) era porque no recibían el factor liofilizado en su clínica; solo dos pacientes requirieron mayor entrenamiento. De los asistentes al campamento, 70 % incrementó su responsabilidad en el autocuidado y tratamiento oportuno y 59 % participaba en las tareas domésticas.

A los seis meses de realizado el campamento, se entrevistó a los pacientes y a sus padres, a través de las asociaciones, para conocer el impacto real del campamento: técnica y práctica actual de autoinfusión, actitud ante la enfermedad y cambios en su vida rutinaria a partir del campamento.

La percepción de los pacientes respecto a los aprendizajes adquiridos durante el campamento reflejó el interés por el manejo de la enfermedad, pues 85 % consideró este aspecto como lo más importante. Llama la atención la valoración que hacen de la amistad, respeto y disciplina, lo que indica un proceso formativo trascendente (cuadro III).

### **Conclusiones**

Múltiples estudios han demostrado la trascendencia del trabajo con grupos. En el presente análisis se pueden apreciar los logros de la promoción del apoyo mutuo y se confirma lo mencionado por Balcells: <sup>19</sup> "la finalidad de este es dar soporte emocional, reforzarse y expandir las habilidades de enfrentar de cada persona".

Cuadro III Percepción de enseñanzas significativas de los asistentes al campamento nacional de hemofilia

	Frecuencia
Autoinfusión, sesiones de hemofilia, férulas	48
Actividades deportivas	18
Talleres de pintura y control del dolor	11
Amistad, respeto y disciplina	22

671

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):668-73 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):668-73

Los campamentos de hemofilia son una estrategia educativa para la aceptación de la enfermedad, capacitación sobre cuidados esenciales y mecanismos de afrontamiento. Además, se demuestra que la actividad física no es dañina, con lo que se desmiente uno de los mitos más comunes en torno a la hemofilia. Los resultados obtenidos concuerdan con los informados por diversos organizadores de campamentos en otras partes del mundo. Si bien algunos beneficios no pueden evaluarse objetivamente, el solo hecho de participar en un campamento genera un efecto positivo por la relación con los pares y extender el contacto más allá del campamento.

La experiencia con el primer campamento nacional arrojó datos muy interesantes como las sensaciones de libertad, alegría y tranquilidad, reportadas a la llegada al campamento, y la apreciación de la utilidad de la convivencia al considerar fundamental la amistad, el respeto y la disciplina, lo que permitirá a los enfermos reforzar su autoestima y autoimagen. César Garrido<sup>21</sup> lo ha definido así: "toman conciencia de la calidad de vida a la que pueden aspirar, así como de sus limitaciones y descubren que aun teniendo hemofilia pueden reírse y ser optimistas".

Las modalidades de campamentos que se han llevado a cabo representan solo algunas de las diversas opciones, por lo que se sugiere a la comunidad con hemofilia continuar impulsando este programa, que ha demostrado un impacto positivo en la vida de los pacientes y sus familias.

Con el objetivo de prevenir las frecuentes complicaciones musculoesqueléticas, se requiere iniciar la educación del paciente y sus familiares desde temprana edad,<sup>22</sup> así como brindar apoyo y orientación para prevenir o tratar las alteraciones psicosociales, pues "entre más pronto se confronten esas problemáticas, más fácil será la adaptación a ellas".<sup>23</sup> Los campamentos con los padres de niños de reciente diagnóstico son un espacio ideal para esto, al encontrarse en un ambiente relajado, seguro y supervisado.

Una reflexión necesaria respecto al campamento nacional es evitar un rango de edad como el permitido, ya que dificulta la homogeneidad en los intereses y actividades de los participantes.

Actualmente existen reportes exitosos de otros campamentos: los realizados desde 2006 por la Asociación Tabasqueña de Hemofilia, en su Centro de Enseñanza "La Ceiba", donde se reciben grupos de pacientes de diversos estados del país para su capacitación y recreación; así como los efectuados desde hace varios años por el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Recientemente, en el estado de Nuevo León se realizó el primer campamento de hemofilia.

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

<sup>a</sup>Departamento de Trabajo Social, Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza <sup>b</sup>División de Excelencia Clínica. Coordinación de

Unidades Médicas de Alta Especialidad

Federación de Hemofilia de la República Mexicana, A. C.,
Distrito Federal. México

<sup>d</sup>Unidad de Investigación, Facultad de Escuela Superior Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, Tlalnepantla, Estado de México

a.bInstituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal,

Comunicación con: Julieta Juárez-Sierra Correo electrónico: julietajs@terra.com.mx

### Referencias

- Rick ME, Walsh C, Key NS. Congenital bleeding disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003;559-74.
- Banco Central de Sangre. Hemofilia A y B. En: Radillo-González A, editor. Tópicos selectos de medicina transfusional. México: Prado; 2002.
- Hernández E, Borrajas H. Manifestaciones clínicas de la hemofilia. En: Martínez Q. Hemofilia. México: Prado; 2001.p. 83-92.
- Federación de Hemofilia de la República Mexicana. [Sitio web]. Hemofilia. Estadística. Disponible en http://www.hemofilia.org.mx/?sec=menu2&id=14& id\_menu=7

- Tussel JM. Su hijo tiene hemofilia. Madrid: Real Fundación Victoria Eugenia/Federación Española de Hemofilia; 2000. p. 24-5.
- Heredia ED. Hemofilia y las familias hispana. Un manual para padres. USA: Fundación Nacional de Hemofilia; 1995. p. 37.
- Sarmiento S, Carruyo-de Vizcaíno C, Carrizo E, Vizcaíno J, Arteaga-Vizcaíno M, Vizcaíno G. Funcionamiento social en niños hemofílicos. Rev Med Chile. 2006:134 (1):53-9.
- Arranz P. El apoyo psicológico al paciente hemofílico y su familia. En: Martinez Q, editor. Hemofilia. México: Prado; 2001. p. 207-13.
- Kelley LA. Cómo criar a un niño con hemofilia. Tercera edición. USA: Aventis Behring; 1999.



- Jones P. Atrévete. Canadá: Federación Mundial de Hemofilia: 1998.
   Borel A. Happy life for hemophiliacs an original summer for self-treatment and educational programme.
- Rubio A. Beneficits in the activities during summer campsites for hemophiliac children. XXV International Congress of the World Federation of Hemophilia, Seville, Spain, 2002.
- Ortega F, Cabre P. Recreational activities of the ACA: 15 years of experience. XXIII International Congress of the World Federation of Hemophilia, The Hague, Netherlands, 2000.
- 13. Schwartzberg N. La experiencia del campamento. Selecciones Hemalog. 1996:27-31.
- Graña S. Una mirada sobre la actividad de los campamentos. Rev Conocernos 2002;6(19):16-7.
- Seeler RA, Ashenhurst JB, Langehennig PL. Behavioral benefits in hemophilia as Noted at a Special Summer Camp. Clin Pediatr. 1977;16(6):525-9.
- Ojeda CG. Campamento Hermanos de Sangre. El Mundo de la Hemofilia. 1995;2(2):9.
- 17. Bradley AW. Campamento terapéutico para niños en etapa terminal de enfermedad renal. Pediatric Nephrol. 1994;8:381-90.

- Borel A. Happy life for hemophiliacs an original summer for self-treatment and educational programme.
   XXV International Congress of the World Federation of Hemophilia. Seville. Spain. 2002
- Balcells M. Psychotherapy groups. XXIII International Congress of the World Federation of Hemophilia, The Hague. Netherlands, 2000.
- Mulder K. Talleres de fisioterapia. El Mundo de la Hemofilia. 2007:14(3):4.
- Garrido CA. Campamento de verano venezolano. El Mundo de la Hemofilia. 1999;6(2):12.
- Herrera E. Orthopedic situation children hemophiliacs assisted to the camp of haemophilia in Spain.
   XXV International Congress of the World Federation of Hemophilia, Seville, Spain, 2002
- Cassis F. Atención psicosocial para personas con hemofilia. Canadá: Federación Mundial de Hemofilia; 2007. Texto libre en http://www1.wfh.org/ publication/files/pdf-1199.pdf

672 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):668-73 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):668-73 673

Resumen

## Prueba de marcha de seis minutos en niños con enfermedad neuromuscular

Israel Didier Cruz-Anleu.ª Beniamín Omar Baños-Meiía. Susana Galicia-Amorb

### Six-minute walk test in children with neuromuscular disease

Background: neuromuscular diseases affect the motor unit. When they evolve, respiratory complications are common; the six-minute walk test plays an important role in the assessment of functional capacity.

**Methods:** prospective, transversal, descriptive and observational study. We studied seven children with a variety of neuromuscular diseases and spontaneous ambulation. We tested their lung function, and administered a six-minute walk test and a test of respiratory muscle strength to these children.

**Results:** the age was  $9.8 \pm 2.4$  years. All patients were males. Forced vital capacity decreased in three patients (42.8 %), forced expiratory volume during the first second (2.04  $\pm$  1.4 L) and peak expiratory flow (4.33 ± 3.3 L/s) were normal. The maximum strength of respiratory muscles was less than 60 % of predicted values. The distance covered in the six-minute walk test was lower when compared with healthy controls

Conclusions: the six-minute walk test can be a useful tool in early stages of this disease, since it is easy to perform and well tolerated by the patients.

### Key words

neuromuscular disease respiratory function tests child

as enfermedades neuromusculares se caracterizan por la disminución progresiva de la ✓ fuerza muscular y se clasifican de acuerdo con el órgano comprometido (motoneurona, nervio periférico, unión neuromuscular o músculo). Sus manifestaciones clínicas son hipotonía al nacimiento, retraso del desarrollo motor, alteraciones de la marcha, caídas frecuentes, falta de fuerza y trastornos del lenguaie, de la deglución v respiratorios.1

Su incidencia varía en cada país. Kleinsteuber et al. 1,2 registraron una incidencia en Chile de uno por cada 3500 recién nacidos vivos varones con distrofia muscular de Duchenne y de uno por cada 6000 nacidos vivos con atrofia muscular espinal. En España se estima una incidencia de uno por cada 100 000 habitantes por año. Aunque en México se desconoce la incidencia, Domínguez et al.,3 en un periodo de 10 años (de 2004 a 2009), documentaron 79 casos de pacientes con diversas enfermedades neuromusculares, atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la Ciudad de México. Actualmente existen escasos estudios que describan las características de la prueba de marcha de seis minutos en este tipo de pacientes, por lo que el objetivo fue identificarlas en siete niños con enfermedades neuromusculares (distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker y distrofia de cintura).

### Métodos

Estudio prospectivo, transversal, descriptivo y observacional, en el que se estudiaron siete niños entre siete y 15 años de edad con algún tipo de enfermedad neuromuscular diagnosticada por biopsia o estudio cromosómico; todos debían mantener la bipedestación y la deambulación espontánea; se descartaron aquellos con enfermedades respiratorias, uso de ventilación mecánica no invasiva, cirugía que impidiera la deambulación o alterara la función pulmonar, parálisis cerebral infantil o retraso psicomotor severo. La selección de pacientes se realizó después de revisar 72 expedientes clínicos; se eligieron 26 pacientes que cumplieron con los criterios establecidos. Todos fueron localizados telefónicamente en su domicilio. Debido a que la mayoría vivía en estados lejanos al Distrito Federal, únicamente participaron siete.

Los niños fueron evaluados en una sola ocasión: a todos se les realizó una espirometría simple (Sensor Medics®, Yorba Linda, California, USA), presiones máximas de los músculos inspiratorios y espiratorios (forcímetro Cosmed Spirivis SRL®, Italia) y dos pruebas de marcha de seis minutos el mismo día, en las que se registraron la saturación arterial de oxígeno mediante oximetría de pulso (Nonin Onyx



afectan la unidad motora. Las complicaciones más comunes son las neumológicas, por lo que la prueba de marcha de seis minutos desempeña un papel importante para la valoración de la capacidad funcional.

Métodos: estudio prospectivo, transversal, descriptivo y observacional. Se estudiaron siete niños con enferde marcha de seis minutos y fuerza máxima de los bien tolerada por los pacientes. músculos respiratorios

Resultados: la edad fue de 9.8 ± 2.4 años, todos los pacientes fueron varones; la capacidad vital forzada fue menor a la normal en tres pacientes (42.8 %), el volumen espirado durante el primer segundo (2.04 ± niño

II 9550 Fingertip Pulse Oximeter®, Plymouth, MN,

USA), el índice de Borg, las frecuencias cardiaca y

Introducción: las enfermedades neuromusculares 1.4 L) y el flujo espiratorio pico (4.33 ± 3.3 L/segundos) fueron normales. La fuerza máxima de los músculos respiratorios fue 60 % inferior a la normal. La distancia recorrida en la prueba de marcha de seis minutos fue menor al compararla con la obtenida por los controles sanos (29 9 %)

Conclusiones: la prueba de la marcha de seis minumedad neuromuscular y deambulación espontánea. tos puede ser una herramienta útil en etapas iniciales Se les realizaron pruebas de función pulmonar, prueba de la enfermedad neuromuscular, es fácil de realizar y

enfermedades neuromusculares pruebas de función respiratoria

Los resultados de la prueba de marcha de seis minutos demostraron que la distancia recorrida fue de 243 a 484 m (339.7  $\pm$  80 m), la velocidad fue de 56.6 ± 13.3 m/seis minutos. Si se consideran los criterios establecidos por Lammers et al.,8 la distancia promedio recorrida fue 22.7 % menor al límite inferior promedio esperado para la talla (440 m). La saturación arterial de oxígeno se encontró por arriba de 90 % durante toda la prueba de marcha.

Todos los pacientes recuperaron sus valores basales de las frecuencias cardiaca y respiratoria a los cinco minutos de finalizar la prueba. La calificación máxima obtenida mediante la escala de Borg para fatiga al final fue de 8 en 14.2 % y la mínima fue de cero en 57.1 % de los pacientes. En cuanto a la disnea, la máxima fue

respiratoria antes de la prueba de marcha, inmediatamente después y cinco minutos después de finalizada. Todas las pruebas cumplieron con las normas establecidas por la American Thorax Society y la European Respiratory Society. 4,5 La medición de las presiones máximas de los músculos inspiratorios y espiratorios se realizó con la técnica descrita por Black v Hyatt.6

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 13 para Windows. Los resultados se presentan como media y desviación estándar para las variables cuantitativas; las variables cualitativas se expresan como proporciones y porcentajes. Todos los padres de los pacientes firmaron previamente un formato de consentimiento informado.

### Resultados

Se analizaron todas las características demográficas de los niños (cuadro I). La edad fue de  $9.8 \pm 2.4$  años, con un rango de siete a 15 años, el índice de masa corporal fue de  $18.5 \pm 3.8$  y la edad al momento del diagnóstico fue de 4.5 ± 1.3 años. Los siete pacientes fueron varones, 71.4 % con distrofia muscular de Duchenne, 14.3 % con distrofia muscular de Becker y 14.3 % con distrofia de cintura. La espirometría demostró un patrón sugerente de restricción en tres pacientes (42.8 %), la media de la relación volumen espirado forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada fue de  $87.4 \pm 4.1$  %, mientras que los valores del volumen espirado forzado en el primer segundo oscilaron entre 1.04 y 6.58 L (2.3  $\pm$  1.76 L). Las presiones máximas de los músculos inspiratorios (58.2  $\pm$  21.3 cm de H<sub>2</sub>O) y espiratorios (71.7  $\pm$  22.6 cm de H<sub>2</sub>O) fueron menores que las obtenidos por Szeinberg<sup>7</sup> (cuadro II).

Cuadro I Características generales de los niños con enfermedades neuromusculares

Sexo masculino	n=	: 7
	x ± DE	Valores de referencia
Edad (años)	9.8 ± 2.4	<del></del>
Peso (kg)	34.1 ± 17.6	26 ± 6
Talla (cm)	131.7 ± 16.7	136 ± 10
Índice de masa corporal	18.5 ± 3.8	16.6 ± 3.6
Tiempo de diagnóstico (años)	4.5 ± 1.3	<del></del>
Pimax (cm de H <sub>2</sub> O)	58.2 ± 21.3	116 ± 26
Pemax (cm de H <sub>2</sub> O)	71.1 ± 22.6	142 ± 25
Relación FVE1/FVC (%)	87.4 ± 4.1	≥ 80 %
FVC (L)	2.39 ± 1.7	2.13
FEV1 (L)	2.04 ± 1.4	1.82
PEF (L/s)	4.33 ± 3.3	4.22
		•

FEV1 = volumen espiratorio durante el primer segundo, FVC = capacidad vital forzada, PEF = flujo espirado pico, Pimax = presión inspiratoria máxima, Pemax = presión espiratoria máxima

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):674-9 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):674-9 de dos en 28.5 % y de cero en 71.4 %. Ningún paciente presentó un valor mayor que cero (fatiga y disnea) antes de realizar el estudio. En el cuadro III se describen las características evaluadas en la prueba de marcha de seis minutos. Todos los niños presentaron un incremento lineal en la distancia recorrida durante toda la prueba (figura 1). Ningún paciente necesitó oxígeno suplementario durante la prueba o la fase de recuperación. No se presentó ninguna complicación durante la prueba de marcha ni después de 30 minutos de finalizada.

### Discusión

Más de 70 % de las personas afectadas por una enfermedad neuromuscular fallecerá por complicaciones neumológicas. Estas complicaciones inicialmente alterarán la capacidad para desempeñar las actividades de la vida diaria, área en la que la prueba de marcha de seis minutos desempeña un papel importante para la valoración de los padecimientos crónicos pulmonares y para la prescripción del ejercicio en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En cuanto al comportamiento de las características demográficas, en estos niños se observó que la edad de aparición fue la misma a la documentada por otros autores, debido a que el inicio de la sintomatología en las distrofias muscular de Duchenne y de cintura es aproximadamente a los cuatro años de edad y a los ocho años en la distrofia muscular de Becker. También en cuanto al sexo se corroboró que los varones son los que presentan sintomatología y las mujeres son portadoras.<sup>1-3</sup>

En la actualidad, para el estudio de los pacientes con enfermedades neuromusculares es fundamental la valoración de la función física y de la calidad de vida relacionada con la salud (por medio de la prueba de

marcha de seis minutos y cuestionarios de funcionalidad, como el índice de Barthel), aunque siempre deberán complementarse con pruebas de función pulmonar como la espirometría, la pletismografía, la medición de la fuerza máxima de los músculos respiratorios y la gasometría arterial, para cuantificar el grado de disfuncionalidad y la evolución del padecimiento. La prueba de marcha de seis minutos fue bien tolerada por todos los niños con enfermedades neuromusculares, no se presentaron complicaciones (tal como fue descrito y validado por la *American Thorax Society* en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas) ni fue necesario realizar modificaciones a la prueba y esta resultó fácil de realizar y de bajo costo.

Las modificaciones de la prueba que llevaron a cabo McDonald  $et\ al.^9$  les permitió evaluar adecuadamente la capacidad funcional de los niños con enfermedades neuromusculares. Esos investigadores observaron una relación negativa entre los metros recorridos y la edad (R = 0.74, R² = 0.55, p < 0.0001) o la talla (R = 0.37, R² = 14, p < 0.0001). En nuestra muestra, la distancia según la talla fue menor a la informada por McDonald  $et\ al.^9$  y a la indicada por Lammers  $et\ al.^8$  El aumento de la edad no influyó para que se presentara una mayor disminución en los metros recorridos en la prueba de marcha de seis minutos, a pesar de que estos estudios se ha realizado en pacientes con distrofia muscular de Duchenne o con distrofia muscular de Becker.

Las características mencionadas, sumadas a la alta relación con las actividades de la vida cotidiana, sitúan a la prueba de marcha de seis minutos como la prueba de caminata ideal, además de que puede ser de uso rutinario y adecuada para evaluar la capacidad funcional en estos padecimientos. <sup>10</sup> Infortunadamente, su mayor limitante es que cada población (raza y grupo étnico) deberá disponer de sus propios valores de referencia. <sup>8,11-14</sup> Otra característica es que se ha observado

Cuadro II Variables espirométricas,	fuerza muscular máxima de los músculos respiratorios y recorrido final en la prueba de marcha
de seis minutos	

Р	Talla (cm)	Metros recorridos (m)	Velocidad (m/6 minutos)	Sat. basal (%)	FC basal (lpm)	FR basal (rpm)	FEV1/FVC (%)	FCV (L)	FEV1 (L)	PEF (L/s)	Pimax (cm de H <sub>2</sub> O)	Pemax (cm de H <sub>2</sub> O)
1	116	285	47.50	98	106	25	96.00	1.04	1	2.86	58	58
2	119	243	40.50	90	98	18	82.70	1.21	1	2.19	20	45
3	123	279	46.50	96	94	20	89.70	2.2	1.81	3.96	67	70
4	121	300	50.00	95	96	30	86.20	1.9	1.64	2.74	64	56
5	133	375	62.50	98	108	30	88.00	1.57	1.38	2.60	39	67
6	143	412	68.60	96	95	20	84.50	2.29	1.94	3.50	92	88
7	167	484	80.60	94	74	20	84.70	6.58	5.57	12.50	68	118

P = paciente, Sat. = saturación, FC = frecuencia cardiaca, FR = frecuencia respiratoria, FEV1 = volumen espiratorio durante el primer segundo, FVC = capacidad vital forzada, PEF = flujo espirado pico, Pimax = presión inspiratoria máxima, Pemax = presión espiratoria máxima



una correlación importante entre la disminución de los metros recorridos y el incremento de la mortalidad en diversas patologías pulmonares crónicas. <sup>15-18</sup> En la actualidad, todavía no existen estudios que relacionen estas variables en pacientes con enfermedades neuromusculares.

Un factor importante en la prueba de marcha de seis minutos es la medición de la saturación arterial de oxígeno mediante oximetría de pulso, si bien algunos autores indican que no es necesaria la medición de esta variable durante el transcurso de la prueba,19 debido a que el oxímetro de pulso puede alterar la marcha del paciente, que se traducirá en disminución de la distancia recorrida. Por lo que nosotros pudimos observar en estos niños, esta medición puede realizarse con un oxímetro de pulso pequeño, lo que no producirá cambios importantes en la forma habitual para deambular por parte del paciente y, por lo tanto, no se producirá una disminución de los metros recorridos después de finalizar la prueba. El manual de procedimiento para la prueba de marcha de seis minutos, realizado en Chile, refiere que una desaturación por debajo de 88 % es un excelente predictor de mortalidad en pacientes con fibrosis pulmonar, <sup>20</sup> por lo que puede ser útil en pacientes con enfermedades neuromusculares, debido a que la disminución en la fuerza de los músculos respiratorios provocará hipoxemia con el paso del tiempo, la cual puede ser evidente durante el ejercicio. Esta medición tal vez podría ayudar a identificar el riesgo de mortalidad en este tipo de pacientes, sobre

Cuadro III Resultados de los parámetros medidos al iniciar y finalizar la prueba de marcha de seis minutos

p. 4004 404.04 40 00.0		
	Al inicio (x ± DE)	Al finalizar $(\bar{x} \pm DE)$
Metros recorridos (m)	_	339.7 ± 80.0
Velocidad promedio (m/6m)	_	56.6 ± 13.3
Frecuencia cardiaca (Ipm)	95.8 ± 10.3	91.7 ± 8.0
Frecuencia respiratoria (rpm)	$23.3 \pm 4.7$	25.8 ± 7.2
Tensión arterial (mm Hg)		
Sistólica	$98.5 \pm 9.9$	93.2 ± 8.2
Diastólica	64.2 ± 9.0	57.1 ± 4.5
SpO <sub>2</sub> inicial (%)	95.3 ± 1.3	96.0 ± 1.6
Borg disnea	0	$0.3 \pm 0.7$
Borg fatiga	0	1.8 ± 3.0

TA = tensión arterial, SpO<sub>2</sub> = saturación de oxígeno mediante oximetría de pulso

todo en fases avanzadas debido a que ninguno de los niños estudiados presentó disminución de la saturación de oxígeno durante la prueba. <sup>19</sup> El índice de Borg fue menor a 4 en todos los pacientes estudiados, por lo que la prueba puede realizarse fácilmente en cualquier nivel de atención y con buena tolerancia en este tipo de niños. <sup>9,10,20</sup>

Para finalizar, Dourado *et al.*<sup>21</sup> observaron que la disminución en la distancia recorrida en la prueba de marcha de seis minutos (R = 0.48/0.45, p < 0.001) se

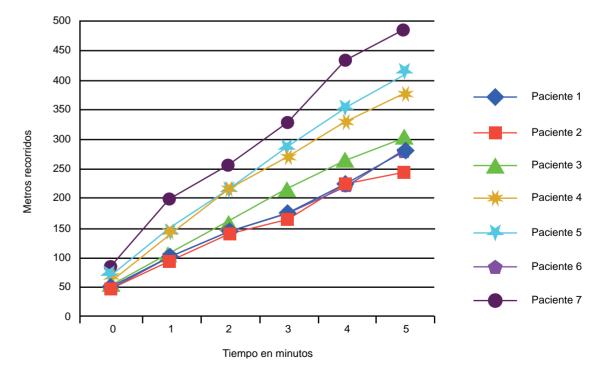


Figura 1 Distancia recorrida acumulada en cada niño con enfermedad neuromuscular

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):674-9 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):674-9 677

correlacionaba con disminución de la presión máxima de los músculos inspiratorios en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. A pesar de que en la muestra estudiada se observó disminución importante en las presiones máximas respiratorias y en los metros recorridos, no se pudo corroborar esta por el pequeño tamaño de la muestra.

Respecto a las características espirométricas. Domínguez et al.3 observaron un predominio del patrón sugestivo de restricción en los pacientes con enfermedades neuromusculares, lo cual se corroboró en los pacientes estudiados aun cuando cursaban las etapas iniciales de su padecimiento, a diferencia de lo registrado por Cruz et al. 22 en niños con distrofia muscular de Duchenne, la mayoría de los cuales obtuvo resultados normales.

Debido a que las presiones máximas de los músculos inspiratorios y espiratorios se encontraron por debajo de 60 % del valor predicho por Szeinberg, la rehabilitación pulmonar temprana estaba indicada en su momento. Por ello, es importante reconocer que la primera valoración neumológica debe indicarse inmediatamente después del diagnóstico.

### **Conclusiones**

La prueba de marcha de seis minutos puede ser una herramienta útil, sencilla y barata para valorar la capacidad física submáxima en los pacientes con enfermedades neuromusculares. Su mayor desventaja es la necesidad de obtener valores de referencias para la población que será estudiada. Algunos autores como McDonald et al.9,10 han realizado variaciones a la prueba para aplicarla a pacientes con enfermedades neuromusculares, con lo que se ha observado mejor tolerancia.

Nuestros pacientes mostraron adecuada tolerancia y les resultó fácil realizar la prueba conforme el método estandarizado por la American Thorax Society, sin embargo, fue imposible comparar ambas técnicas, debido a la diversidad y escasez de la muestra. El método deberá elegirse con base en la experiencia del médico o técnico que la realiza.

Finalmente, algunos ensavos clínicos refieren la relación entre incremento de la mortalidad y disminución de los metros recorridos o la presencia de desaturación menor que 88 % durante la prueba de marcha de seis minutos. En los pacientes con enfermedades neuromusculares e importante pérdida de los metros recorridos y presencia de desaturación, incluso en el estado de reposo, sobre todo en etapas tardías o en enfermedades severas como la esclerosis lateral amiotrófica, será recomendable estudiar estas variables mediante ensavos clínicos controlados.

No menos importante es señalar el envío tardío a rehabilitación pulmonar, lo que resultó en menor calidad de vida del enfermo y sus familiares.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, v no fue reportado alguno en relación con este artículo.

<sup>a</sup>Servicio Clínico de Neumología Pediátrica, Hospital de Especialidades Pediátricas, Centro Regional de Alta Especialidad, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas <sup>b</sup>Servicio de Rehabilitación Pulmonar, Instituto Nacional

de Enfermedades Respiratorias, Distrito Federal

Comunicación con: Israel Didier Cruz-Anleu Teléfono: (961) 617 0700 Correo electrónico: canleu2@yahoo.com.mx

Secretaría de Salud, México

### Referencias

- 1. Kleinsteuber K, Avaria MA. Enfermedades neuromusculares en pediatría. Rev Pediatr Elec. 2005;2
- Cammarata-Scalis F, Camacho N, Alvarado J, Lacruz-Rengel M. Distrofia muscular de Duchenne, Presentación clínica. Rev Chil Pediatr. 2008;79(5): 495-501.
- 3. Domínguez M, Luna E, Peñalosa L, Galicia S, Toral S, Baños B, et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones respiratorias en las enfermedades neuromusculares. Neumol Cir Torax. 2011;70(1):5-66.
- 4. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS State-

- ment: quidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):111-17.
- 5. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-38.
- 6. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures. Normal values and relationship to age and sex. Am Rev Respir Dis. 1969;99(5):696-702
- 7. Szeinberg A, Marcotte JE, Roizin H, Mindorff C, England S, Tabachnik E, et al. Normal values of maximal inspiratory and expiratory pressures with a portable apparatus in children, adolescents, and young adults. Pediatr Pulmonol. 1987;3(4):255-8.
- 8. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. The 6-minute walk test: normal values for children



9. McDonald C. Henricson EK. Han JJ. Abresch RT. Nicorici A. Atkinson L. et al. The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: longitudinal observations. Muscle Nerve. 2010;42(6):966-74.

**R** Al índice

- 10. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A. Elfring G. et al. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve. 2010;41(4):500-10.
- 11. Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. J Pediatr. 2007;150(5):395-9.
- 12. Li AM, Yin J, Au JT, So HK, Tsang T, Wong E, et al. Standard reference for the six-minute-walk test in healthy children aged 7 to 16 years. Am J Respir Crit Care Med. 2007:176(2):174-80. Texto libre en http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ 19. Vargas-Domínguez C, Gochicoa-Rangel L, Velázrccm.200607-883OC?url\_ver=Z39.88-2003&rfr\_ id=ori:rid:crossref.org&rfr\_dat=cr\_pub%3dpubmed
- 13. Escobar M, López A, Véliz C, Cristomo S, Pinochet R. Test de marcha en 6 minutos en niños chilenos sanos. Kinesiologia 2001:62:16-20.
- 14. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body subjects. Braz J Med Biol Res. 2009:42(11):1080-5. Texto libre en http://www.scielo.br/scielo. php?script=sci\_arttext&pid=S0100-879X20090050 00032&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- 15. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med. 2000:161(2 Pt 1):487-92. Texto libre en http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/

- ajrccm.161.2.9906015?url ver=Z39.88-2003&rfr id =ori:rid:crossref.org&rfr\_dat=cr\_pub%3dpubmed&
- 16. Lederer DJ. Arcasov SM. Wilt JS. D'Ovidio F. Sonett J. Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(6):659-64. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ articles/PMC2648057/
- 17. Reibi IB. Trabelsi Y. Chouchene A. Ben Turkia W. Ben Saad H, Zbidi A, et al. Changes in six-minute walking distance during pulmonary patients with COPD and in healthy subjects. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010;9(5):209-15. Texto libre en http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2921688/
- 18. Salhi B, Troosters T, Behaegel M, Joos G, Derom E. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with restrictive lung disease. Chest. 2010:137(2):273-9.
- quez-Uncal M, Mejía-Alfaro R, Vázquez-García JC, Pérez-Padilla R, et al. Pruebas de función respiratoria, ¿cuál y a quién? Neumol Cir Torax. 2011;70(2):
- 20. Gutiérrez M. Beroíza T. Cartagena C. Cavides I. Céspedes J. Gutiérrez M. et al. Prueba de caminata de seis minutos. Rev Chil Enferm Respir. 2009;25(1):15-24.
- weight-walk distance product in healthy Brazilian 21. Dourado VZ, Antunes LC, Tanni SE, de Palva SA, Padovani CR, Godoy I. Relationship of upper-limb and thoracic muscle strength to 6-min walk distance in COPD patients, Chest, 2006:129(3):551-7. Texto libre en http://iournal.publications.chestnet.org/article. aspx?articleid=1084365
  - 22. Cruz-Anleu ID, Baños-Mejía BO, Galicia-Amor S. Descripción de las características de la capacidad funcional en niños con distrofia muscular de Duchenne. Bol Pediatr. 2012;52(291):23-8. Texto libre en http://www.sccalp.org/documents/0000/1837/Bol Pediatr2012\_52\_23\_28.pdf

678 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):674-9 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):674-9



# **Eventos adversos en pacientes** de un hospital pediátrico

José Manuel Ornelas-Aguirre.<sup>a</sup> José de Jesús Arriaga-Dávila,<sup>b</sup> María Isabel Domínguez-Serrano.º Beatriz Filomena Guzmán-Bihouet.d Susana Navarrete-Navarroe

### Adverse events in patients from a pediatric hospital

Introducción: la detección de los eventos adversos es Background: detection of adverse events is part of the dencia de los eventos adversos ocurridos en un hospital events occurred in a pediatric hospital. de pediatría del Instituto Mexicano del Seguro Social entre Methods: cross-sectional study of the adverse events 2007 y 2009.

estadístico fue descriptivo y bivariado, con tablas de convalor de  $p \le 0.05$  fue significativo.

Resultados: se identificaron 177 eventos adversos en el taron en 71 pacientes (40 %, IC 95 % = 64-78).

caída ocupó el primer lugar de los eventos adversos identificados.

Palabras clave

seguridad del paciente calidad de la atención de salud hospitales pediátricos

parte de la gestión de la seguridad en los pacientes hos- safety management in hospitalized patients. The objecpitalizados. El objetivo de este estudio fue describir la inci-

occurred in a pediatric hospital from 2007 to 2009. Fac-Métodos: estudio transversal analítico de los eventos tors associated to their developmental causes were adversos ocurridos en pacientes pediátricos. El análisis identified. The statistical analysis was descriptive and bivariate, with contingency tables to estimate the relatingencia para estimar la relación entre los factores. Un tionship between those factors. A p value ≤ 0.05 was

**Results:** a total of 177 adverse events were registered. periodo de estudio. En su génesis, el factor humano se When they began, human factor occurred in 23 cases relacionó en 23 casos (13 %, RM = 1.41, p = 0.001), el (13 %, OR = 1.41, p = 0.001), organizational factor was factor organizacional en 71 (40 %, RM = 1.91, p = 0.236) present in 71 cases (40 %, OR = 1.91, p = 0.236) and y el factor técnico en 46 (26 %, RM = 0.87, p = 0.01). Las technical factor in 46 cases (26 %, OR = 0.87, p = 0.01). contusiones como consecuencia de las caídas se presen- Blows or bruises from falls as a result of adverse events occurred in 71 cases (40 %, 95 % CI = 64-78).

egresos hospitalarios durante el periodo de estudio. La discharges during the study period. The fall of patients

Key words

patient safety quality of health care hospitals, pediatric

os errores forman parte de la condición humana y ocurren en todas las profesiones, sin embargo, son más evidentes en el área de la salud por estar llena de incertidumbre y en juego vidas humanas.1

El texto Errar es humano; construyendo un sistema de salud más seguro, publicado en el año 2000 por el Instituto de Medicina de Estados Unidos de América, colocó el problema de los eventos adversos y sus implicaciones en la seguridad del paciente en el centro del debate público en todo el mundo.<sup>2-5</sup> En ese informe se señala que los errores médicos representan la octava causa de muerte en Estados Unidos y superan el número de fallecimientos por accidentes automovilísticos, cáncer de mama y sida.6

Es un hecho que la complejidad de la práctica clínica, en la que interactúan múltiples personas y procesos, incrementa la probabilidad de errores durante la atención, que puede dañar la salud de las personas.<sup>7,8</sup> Es importante advertir que los errores se pueden presentar por fallas en la estructura o en los procesos de atención; entre las fallas por estructura se puede mencionar el equipo insuficiente, las fallas y la falta de mantenimiento del equipo y el personal insuficiente o de mala calidad.9 En las fallas de los procesos de atención puede mencionarse la cultura organizacional, los procesos del cuidado, la competencia profesional insuficiente y los factores inherentes al paciente. 1,10

En años recientes, se ha puesto atención en la prevención de errores o fallas dentro de los hospitales, por considerárseles potenciales desencadenantes de un evento adverso, que se define como todo daño no intencional ocurrido como consecuencia del cuidado de la salud y no de la propia enfermedad del paciente.<sup>11</sup> Especialmente en pediatría, los eventos adversos deben ser reconocidos y discutidos, por la vulnerabilidad y dependencia de los pacientes afectados.9

En marzo de 2002, la Organización Mundial de la Salud informó tasas altas de eventos adversos en diferentes países, que oscilaron entre 3.2 y 16.6 %, lo que corroboró la existencia del problema en el ámbito mundial. 12,13 Otros estudios han mostrado estadísticas similares, en las que la frecuencia de los eventos adversos varía dependiendo del servicio analizado, el tipo de institución y el método para su medición. 5,14-18 Es importante mencionar que de 25 a 50 % de los eventos adversos se considera prevenible y que entre 5 y 13 % provoca la muerte del paciente. <sup>19</sup> En México, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias publicó que en 2001 los eventos adversos tuvieron una frecuencia de 9.1 %, que ocasionaron una estancia prolongada en 52 % de los pacientes que los padecieron y que contribuyeron a la mortalidad en 26 % de ese grupo; además, se estableció que 74 % de los eventos adversos era prevenible.20

Actualmente se sabe que hasta 95 % de los eventos adversos no se documenta.<sup>21,22</sup> La notificación depende no solo de la conciencia del trabajador de la salud sino también de la buena voluntad para realizarla y, sobre todo, de que exista un clima laboral de confianza, donde los líderes de la organización comprendan que la notificación es una oportunidad para mejorar la seguridad v no un mecanismo para culpar a los involucrados. 21,22 Desde entonces, muchas estrategias y herramientas han sido desarrolladas para identificar y reducir los eventos adversos.<sup>23-25</sup>

Proporcionar seguridad al paciente hospitalizado es una meta del Consejo de Salubridad de México; por ello, a partir de 2005, el Instituto Mexicano del Seguro Social inició el programa Sistema de Vigilancia de Eventos Centinela y Riesgos (VENCER), que actualmente se encuentra en su segunda versión. Vencer tiene como propósito el registro de la información relacionada con eventos adversos mediante mecanismo de identificación, notificación voluntaria y anónima por el personal de enfermería, así como el análisis de las causas raíz que permita implementar planes de mejora con el objetivo de evitar su recurrencia.<sup>4,26</sup>

Cabe mencionar que el programa no tiene una función punitiva. Estudios previos han demostrado que la búsqueda de culpables no soluciona los problemas ya que numerosos errores están vinculados con el estrés, la fatiga, la insatisfacción, las condiciones de trabajo y la inapropiada selección o conducción del personal.<sup>9,27</sup> El programa VENCER tiene un enfoque hacia el análisis de causas raíz a través del Comité de Calidad del hospital para la implementación de planes, acciones correctivas, preventivas y de mejora para la seguridad.<sup>6</sup>

La evidencia actual sugiere que el problema de los efectos adversos afecta a los hospitales pediátricos y a los que atienden a adultos.<sup>28</sup> En una encuesta realizada en Estados Unidos se demostró que entre 7 y 39 % de los pediatras de un hospital aceptaron haber estado involucrado en algún evento adverso en sus pacientes.29

En virtud de que la información sobre el comportamiento de los eventos adversos en los pacientes pediátricos es escasa, el objetivo de este estudio fue describir y analizar de manera retrospectiva los eventos adversos ocurridos en un hospital pediátrico de México de 2007 a 2009, así como su relación con factores humanos, organizacionales, técnicos y propios del paciente.

### Métodos

Se realizó un estudio transversal y retrospectivo de los eventos adversos, a partir del reporte y evaluación de los expedientes clínicos. Se consideró como elegible todo evento adverso ocurrido durante la internación



de un paciente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara, Jalisco, entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2009.

El Hospital de Pediatría tiene un promedio de egresos de 800 pacientes por mes. Dispone de 30 camas en urgencias, 32 camas en terapia intensiva y 268 en hospitalización. Se incluveron los eventos adversos de pacientes con una estancia hospitalaria superior a 24 horas y de los cuales fuera posible su análisis a partir de la información en el expediente clínico. Para fines de este estudio, como evento adverso se definió toda lesión o complicación no intencional derivada del cuidado de la salud y no de la propia enfermedad del paciente.<sup>26</sup> Además, se definió la presencia de un evento centinela tipo A cuando el evento adverso provocó herida física o daño psicológico o tipo B cuando existía riesgo inminente de muerte.<sup>30</sup> Se calificó como cuasifalla a los eventos adversos o a la situación que podría haber tenido como resultado un accidente, herida o enfermedad, pero no lo tuvo por casualidad o por una intervención oportuna. La identificación y diagnóstico de cada evento adverso se realizó en dos etapas:

- Notificación y rastreo: identificación de los casos y selección de todos aquellos eventos con reporte que fueron informados y validados por el personal de enfermería conforme la metodología institucional correspondiente,
- Confirmación: fue realizada por el Departamento de Calidad de la Atención Médica. De manera independiente, cada evento fue analizado con el fin de En el periodo de estudio ocurrieron 177 eventos buscar y confirmar su presencia en los registros hospitalarios, se entrevistó a los involucrados y se revisó el expediente clínico del paciente. Las incon-

gruencias fueron resueltas por un segundo revisor, generalmente el jefe de servicio de cada departamento, o en sesión del comité correspondiente.

La estancia hospitalaria y los factores humanos, organizacionales, técnicos y los relacionados con el paciente se consideraron variables secundarias. Se buscó proporcionar una explicación de la causa que dio origen a los eventos adversos de acuerdo a si en su génesis existió el factor humano (actitudes negativas, negligencia o impericia en el personal de salud), algún factor organizacional (falla en algún proceso relacionado con la gestión, organización o diseño de los procesos) o técnico (falta de conocimientos, habilidades o competencias por el personal de salud).

La información fue capturada en una base de datos en Excel (Windows® versión 2003) y analizada mediante el programa estadístico SPSS versión 15.0. Para las variables dicotómicas se utilizaron proporciones e intervalo de confianza de 95 %. Se utilizó el análisis bivariado, mediante tablas de contingencia y prueba de  $\chi^2$  de Pearson, para identificar las variables relacionadas con la ocurrencia de un evento adverso. Mediante un análisis dicotómico se estimó la relación entre los factores encontrados y el desarrollo de un evento adverso (razón de momios, RM). Un valor de p menor o igual a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

adversos. En 2007, de 38 eventos adversos, ocho (21 %, IC 95 % = 8-40) correspondieron a eventos centinela y dos (7 %, IC 95 % = -1-15), a cuasifallas.

683

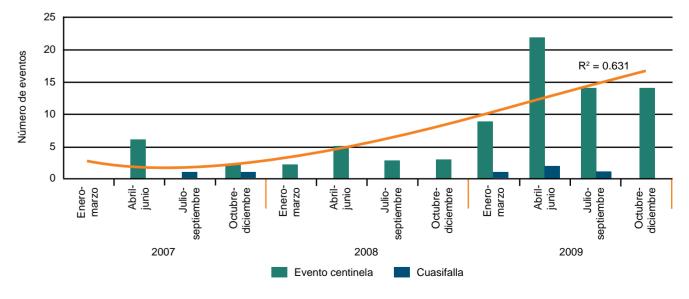


Figura 1 Eventos adversos evaluados en un hospital pediátrico durante un periodo de tres años

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):680-7 682 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):680-7

Figura 2 Tipo de eventos adversos en un hospital pediátrico durante un periodo de tres años. Qx = quirúrgico (a)

En 2008, con el mismo número de eventos adversos se identificó mayor número de eventos centinela y no se notificaron cuasifallas. En 2009 se identificaron 101 eventos adversos, de los cuales 59 (58 %, IC 95 % = 48-68) correspondieron a eventos centinela y cuatro (11 %, IC 95 % = 1-21), a cuasifallas.

En la figura 1 se muestran los eventos ocurridos durante los tres años de vigilancia; se presentan en trimestres, ya que las evaluaciones se realizaban en conjunto con el comité de calidad del hospital con esa periodicidad. A partir de 2007, cuando se inició la campaña de difusión, capacitación y vigilancia de los eventos adversos dentro del hospital, hubo un incremento sustancial de su reporte, con un índice de correlación cercano a 80 % ( $R^2 = 0.631$ ).

En la figura 2 se grafican los tipos de eventos adversos: los más frecuentes fueron las caídas (61 casos, 35 %, IC 95 % = 28-42), seguidas de las quemaduras (29 casos, 16 %, IC 95 % = 11-21), errores en la medicación (24 casos, 14 %, IC 95 % = 9-19) y las complicaciones quirúrgicas (10 casos, 6 %, IC 95 % = 6-14).

En el cuadro I se describen los eventos adversos ocurridos de 2007 a 2009, clasificados de acuerdo con el posible factor desencadenante. El factor humano se presentó con mayor frecuencia en los eventos centinela tipo A (23 casos, 13 %, IC 95 % = 8-17) y en los tipo B (10 casos, 6 %, IC 95 % = 3-10), con una RM = 1.41 (p = 0.001). Respecto al factor organizacional, la mayoría de los eventos adversos fue tipo A (71 casos, 40 %, IC 95 % = 33-47), a diferencia de solo cuatro tipo B (2 %, IC 95 % = 0-4), con una RM = 1.91, no significativa estadísticamente (p = 0.236). Por último, el factor técnico se observó en 46 eventos adversos tipo A (26 %, IC 95 % = 20-32), con una RM = 0.87

(p = 0.01). Un aspecto relevante fue que los factores relacionados con el paciente y los atribuibles a otras causas no clasificables se observaron en pequeña proporción.

En relación con el resultado posterior a sufrir eventos adversos, existieron golpes o contusiones por caídas en 71 de 177 pacientes (40 %). No se identificó asociación estadísticamente significativa entre el tipo de evento centinela (A o B) y una consecuencia grave.

### Discusión

En los tres años revisados se identificaron 177 eventos adversos, que representaron 1.84 eventos por cada 100 egresos hospitalarios en ese periodo (de 9600 egresos). La frecuencia de los eventos adversos estuvo por debajo de la informada en la bibliografía (2 a 16 %). Miller *et al.*<sup>31</sup> revisaron datos administrativos en una población cuya edad se encontraba entre cero y 19 años; mediante la aplicación de una serie de indicadores de seguridad, describieron una tasa de eventos adversos de 1.2 por 100 egresos.

Ciertas características de la población podrían explicar la menor frecuencia en nuestra serie, además de que el tiempo de estancia en terapia intensiva es un factor independiente para la ocurrencia de un evento adverso, hecho demostrado en estudios previos y que en nuestro caso no fue considerado como una variable.

Se estima que hasta 95 % de los eventos adversos no se documenta,<sup>4,22</sup> lo que depende no solo de la conciencia del error sino también de la participación del personal de salud para documentarlo, así como de situaciones como el clima organizacional y mantener



Cuadro I Eventos adversos ocurridos de 2007 a 2009 en un hospital pediátrico, clasificados según el factor desencadenante

	Evento	centinela		
	Tipo A	Tipo B		
Factor	n = 162	n = 15	RM	p
Humano	23 (13 %, IC 95 % = 8-17)	10 (6 %, IC 95 % = 3-10)	1.41	0.001*
Organizacional	71 (40 %, IC 95 % = 33-47)	4 (2 %, IC 95 % = 0-4)	1.91	0.236
Técnico	46 (26 %, IC 95 % = 20-32)	<del></del>	0.87	0.01*
Propio del paciente		1 (0.5 %, IC 95 % = 0-2)	0.07	0.001**
Otras causas	22 (12 %, IC 95 % = 7-17)	_	0.89	0.102

p < 0.05 fue considerada significativa

- \* Valor de *p* calculado con χ<sup>2</sup> de Pearson
- \*\* Valor de p calculado con  $\chi^2$  de Fisher

IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %, RM = razón de momios

un enfoque hacia la mejora continua y seguridad del paciente.<sup>4</sup> Como recomienda Echevarría Zuno *et al.*<sup>26</sup> "para reducir la frecuencia de los eventos adversos es necesario entender sus causas y diseñar métodos para prevenirlos o detectarlos antes de que produzcan daño a los pacientes".

En nuestro hospital, se sigue trabajando para lograr un mayor registro de los eventos adversos, mediante el convencimiento del personal de salud involucrado en la detección y el reporte. Un reto futuro será eliminar la cultura de la culpa en el personal que puede verse involucrado una vez ocurrido el evento y pasar a un entendimiento de las causas que motivaron su aparición, para corregir los procesos de atención que lo requieran en beneficio de una mayor seguridad del paciente.

Es necesario mencionar que en nuestra serie, la caída de pacientes ocupó el primer lugar de los eventos adversos identificados. Al respecto, un estudio de Mendes et al., 32 realizado en Brazil, informó una prevalencia de 15.2 %. Esta diferencia puede estar más relacionada con las condiciones de infraestructura hospitalaria y de las camas que con la falta de cuidado por el personal de salud, por lo que deberá realizarse un seguimiento para disminuir la frecuencia de este evento. Si bien en hospitales como el nuestro se debe contar con implementos y equipos diseñados para los pacientes pediátricos, a veces en el mercado nacional es difícil obtenerlos. Algunos autores mencionan que hasta 70 % de los eventos adversos se debe a fallas técnicas.<sup>33</sup> Otras causas involucradas incluyen defectos en la toma de decisiones, no actuar de la manera más apropiada en función de la información disponible, falta de los cuidados necesarios o prestación inadecuada de estos, situaciones que deberán ser atendidas en el hospital.

Entre los eventos adversos ocurridos, llama la atención la presencia de errores en la medicación (medicamento incorrecto, dosis incorrecta, vía de administración equivocada o temporalidad inade-

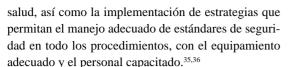
cuada), hecho ya documentado por otros investigadores,¹ sin embargo, la cifra observada coincide con el 15 % informado por Michael Soop *et al.*³⁴ en una serie de 241 eventos adversos ocurridos en un hospital de Suecia. Esos mismos autores señalan una frecuencia de 7 % de complicaciones por procedimientos quirúrgicos (procedimiento mal indicado o falla en el procedimiento quirúrgico), frecuencia similar a la identificada en nuestra serie.

En relación con los eventos centinela, nuestros datos son congruentes con estudios previos, 13 % para eventos tipo A y 6 % para tipo B.

Smits *et al.*<sup>19</sup> exploraron las causas de los eventos adversos en los hospitales y las estrategias para prevenirlos. En este estudio, 61 % de las causas de un evento adverso estuvo relacionado con factores humanos, sin embargo, en nuestra serie representó la última causa con 13 %, más bajo que 44.7 % reportado por la Comisión Nacional de Arbitraje Médico de México (Conamed)<sup>5</sup> en una serie de quejas médicas durante el año 2008 en las que existieron eventos adversos. En nuestro análisis, el factor organizacional estuvo relacionado con mayor frecuencia (40 %), en comparación con los resultados de otros estudios en los que se reporta que entre 13 y 22.8 % de los eventos adversos puede asociarse con este factor.<sup>5,19</sup>

### Conclusiones

Reconocer los errores es el primer paso para su prevención. 15,30 En nuestro caso, se deberá continuar la vigilancia y el registro de los eventos adversos ocurridos, para que se genere una respuesta encaminada al diseño, difusión y aplicación de protocolos de atención basados en guías de práctica clínica, la integración de una mejor cultura organizacional con la transferencia del conocimiento a todo el personal de



Nuestro estudio tiene valor exploratorio y proporciona un panorama del comportamiento de los eventos adversos que ocurren en nuestro hospital y sus resultados confirman la aseveración de que disponer de un sistema de notificación eficiente es el primer paso para el análisis y seguimiento de los errores ocurridos en un sistema de salud. Para disminuir la probabilidad de su aparición, el primer paso es tomar conciencia de que existen problemas, después aceptar que nos podemos

equivocar, desarrollar sistemas para detectar los errores, estudiar sus causas sin buscar culpables y rediseñar los procesos asistenciales. Un punto relevante en este tema será continuar trabajando en cambiar la actitud de los integrantes del equipo de salud hacia la identificación y reporte de los eventos adversos ocurridos dentro del hospital.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado v enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

<sup>a</sup>División de Investigación en Salud, Hospital de Especialidades 2, Centro Médico Nacional del Noroeste, Ciudad Obregón, Sonora

- <sup>b</sup>Dirección General
- °Dirección de Enfermería
- dDivisión de Calidad de la Atención
- <sup>e</sup>Exdirectora de Educación e Investigación en Salud

b,c,d,eHospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco

Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Comunicación con: José Manuel Ornelas-Aguirre Teléfono: (64) 4462 0471. Fax. (64) 4413 4590 Correo electrónico: jmoapat@gmail.com

### Referencias

- 1. Alba-Leonel A, Papagui-Hernández J, Zarza-Arizmendi MD, Fajardo-Ortiz G. Errores de enfermería en la atención hospitalaria. Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc. 2011;19(3):149-54. Texto libre en http://www.medigraphic.com/pdfs/enfermeriaimss/ eim2011/eim113a.pdf
- 2. Aguirre-Gas HG, Vázquez-Estupiñán F. El error médico. Eventos adversos. Cir Cir. 2006;74(6):495-503. Texto libre en http://www.medigraphic.com/pdfs/ circir/cc-2006/cc066n.pdf
- 3. Telles-Tamez ME. Evento centinela en la atención obstétrica: prevención de caídas. Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc. 2008;16(1):27-30. Texto libre en http://www.medigraphic.com/pdfs/enfermeriaimss/ eim-2008/eim081f.pdf
- 4. Juárez-Pérez H, Durán-Muñoz C. Eventos centinela y la notificación por el personal de enfermería. Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc. 2009;17(1):39-44. Texto libre en http://www.medigraphic.com/pdfs/ enfermeriaimss/eim-2009/eim091g.pdf
- Ruelas-Barajas E, Tena-Tamayo C, Sánchez-González J, Sarabia-González O, Hernández-Gamboa LE, Campos-Castolo EM. Eventos adversos identificables en las quejas médicas. Cir Cir. 2008:76(2):153-60.
- 6. Rangel-Frausto MS, Valenzuela-Flores A, Navarrete-Navarro S, Tabal-Galán N. Evaluación de los eventos adversos. Una medida para estimar la calidad en los hospitales. En: García-Peña MC, Reyes- Morales H, Viniegra-Velázguez L, editores. Las múltiples facetas de la investigación en salud: proyectos estratégicos del IMSS. Volumen 1. México: IMSS; 2001. p. 311-26.

- 7. Ceriani-Cernadas JM. El error en medicina: reflexiones acerca de sus causas y sobre la necesidad de una actitud más crítica en nuestra profesión. Arch Argent Pediatr. 2001;99(6):522-9. Texto libre en http:// www3.sap.org.ar/staticfiles/archivos/2001/arch01
- 8. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. [Sitio web]. What is medication error? [Citado el 9 de agosto de 2010]. Disponible en http://www.nccmerp.org/aboutMed Errors.hmtl
- 9. Fernández-Busso N. Los eventos adversos y la calidad de atención. Estrategias para mejorar la seguridad de los pacientes pediátricos. Arch Argent Pediatr. 2004:102(5):402-10. Texto libre en http://www. scielo.org.ar/pdf/aap/v102n5/v102n5a14.pdf
- 10. Anaya-Prado R, Pérez-Navarro JV, Medina-Portillo JB, González-Izquierdo JJ, Ayala-López EA. El rol de las organizaciones médicas ante el evento adverso y errores médicos. Cir Gen. 2011;33(Supl 2): \$168-72. Texto libre en http://www.medigraphic. com/pdfs/cirgen/cg-2011/cgs112o.pdf
- 11. Pierson S, Hansen R, Greene S, Williams C, Akers R, Jonsson M, et al. Preventing medication errors in long-term care: results and evaluation of a large scale web-based error reporting system. Qual Saf Health Care. 2007;16(4):297-302. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC2464957/pdf/297.pdf
- 12. World Health Organization. World Alliance for Patient Safety forward programme 2005. Geneva: World Health Organization; 2004. Texto libre en http://www. who.int/patientsafety/en/brochure final.pdf
- 13. Gaitán-Duarte H. Gómez-Sánchez Pl. Eslava-Schmalbach J. Actitudes del personal en la vigilancia de eventos adversos intrahospitalarios en Colombia.



14. Woods D. Thomas E. Holl J. Altman S. Brennan T. Adverse events and preventable adverse events in children, Pediatrics, 2005:115(1):155-60. Texto libre en http://pediatrics.aappublications.org/ content/115/1/155.full.pdf+html

**R** Al índice

- 15. Moguel-Parra G, Amor-Santoyo S, Barragán-Pérez E. Seguridad de los pacientes, prioridad del Hospital Infantil de México: punto de vista del médico como paciente. Bol Med Hosp Infant Mex. 2008;65(5):407-11. Texto libre en http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/ v65n5/v65n5a10.pdf
- 16. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I, N Engl J Med. 1991:324(6):370-6. Texto libre en http://www.neim. org/doi/pdf/10.1056/NEJM199102073240604
- 17. Baker GR, Norton PG, Flintoft V, Blais R, Brown A, Cox J, et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. CMAJ 2004;170(11):1678-86. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC408508/pdf/20040525s00028p1678.pdf
- 18. Wilson RM, Runciman WB, Gibberd RW, Harrison BT, Newby L, Hamilton JD. The quality in Australian health care study. Med J Aust. 1995;163(9):458-71.
- 19. Smits M. Zegers M. Groenewegen PP. Timmermans DR. Zwaan L. van der Wal G. et al. Exploring the causes of adverse events in hospitals and potential prevention strategies. Qual Saf Health Care. 2010;19(5):e5. Texto libre en http://qualitysafety.bmj. com/content/19/5/e5.full.pdf+html
- 20. Gutiérrez-Vega R. Eventos adversos y seguridad del paciente. An Radiol Mex. 2007;6(3):177.
- 21. Viniegra-Velázquez L. La nosología del error médico. Rev Invest Clin. 1998;50(6):505-16.
- 22. Cohen H, Robinson ES, Mandrack M. Getting to the root of medication errors: survey results. Nursing. 2003;33(9):36-45.
- 23. Shoiania KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM, Markowitz AJ. Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. Evid Rep 35. Meurer JR, Yang H, Guse CE, Scanlon MC, Layde Technol Assess. 2001;(43):i-x, 1-668
- 24. Evans SM, Berry JG, Smith BJ, Esterman A, Selim P, O'Shaughnessy J, et al. Attitudes and barriers to incident reporting: a collaborative hospital study. Qual Saf Health Care. 2006;15(1):39-43. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC2563993/pdf/39.pdf

- Rev Salud Publica. 2009;11(5):745-53. Texto libre en 25. Donoso FA, Fuentes RI. Eventos adversos en UCI. Rev Chil Pediatr. 2004:75(3):233-9. Texto libre en http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-410620 04000300004&script=sci\_arttext
  - 26. Echevarría-Zuno S. Sandoval-Castellanos F. Gutiérrez-Dorantes S. Alcántar-Bautista A. Cote-Estrada L. Eventos adversos en cirugía. Cir Gen. 2011;33(3): 163-9. Texto libre en http://www.medigraphic.com/ pdfs/cirgen/ca-2011/ca113e.pdf
  - 27. Sexton JB, Thomas EJ, Helmreich RL. Error, stress and teamwork in medicine and aviation: cross sectional surveys. BMJ. 2000;320(7237):745-9. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC27316/pdf/745.pdf
  - 28. Wilkins K, Shields M. Correlates of medication error in hospitals. Help Rep. 2008;19(2):1-12. Texto libre en http://www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/ 2008002/ article/10565-eng.pdf
  - 29. Garbutt J, Brownstein DR, Klein EJ, Waterman A, Krauss MJ, Marcuse EK, et al. Reporting and disclosing medical errors: pediatrician's attitudes and behaviors. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007;161(2):179-85. Texto libre en http://archpedi.iamanetwork.com/ article.aspx?articleid=569612
  - 30. Moreno-Alatorre CR. Evento centinela y error médico en anestesiología. Rev Mex Anestesiol. 2011;34 (4):246-50.
  - 31. Miller MR, Zhan C. Pediatric patient safety in hospitals: a national picture in 2000. Pediatrics, 2004:113
  - 32. Mendes W, Martins M, Rozenfeld S, Travassos C. The assessment of adverse events in hospitals in Brazil. Int J Qual Health Care. 2009;21(4):279-84. Texto libre en http://intqhc.oxfordjournals.org/ content/21/4/279.full.pdf+html
  - 33. Aranaz JM, Aibar C, Galán A, Limón R, Requena J, Elisa-Álvarez E, et al. Health assistance as a risk factor: side effects related to clinical practice. Gac Sanit. 2006;20(Suppl 1):41-7.
  - 34. Soop M, Fryksmark U, Köster M, Haglund B. The incidence of adverse events in Swedish hospitals: a retrospective medical record review study. Int J Qual Health Care. 2009;21(4):285-91.
  - PM; Wisconsin Medical Injury Prevention Program Research Group. Medical injuries among hospitalized children. Qual Saf Health Care. 2006;15(3):202-7. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ articles/PMC2464854/pdf/202.pdf
  - Ruiz-López P, Carrasco-González I. Liderazgo en la seguridad del paciente. Rev Calid Asist. 2010;25(2): 55-7.

686 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):680-7 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):680-7

Resumen

689

# **Profilaxis para la trombosis** venosa profunda

Gloria Alejandra Sandoval-Chagoya, a Rafael Laniado-Laborína, b

### **Deep vein thrombosis prophylaxis**

Background: despite the proven effectiveness of preventive therapy for deep vein thrombosis, a significant proportion of patients at risk thromboembolism do not receive prophylaxis during hospitalization. Our objective was to determine the adherence to thrombosis prophylaxis guidelines in a general hospital as a quality control strategy.

Methods: a random audit of clinical charts was conducted at the Tijuana General Hospital, Baja California, Mexico, to determine the degree of adherence to deep vein thrombosis prophylaxis guidelines. The instrument used was the Caprini's checklist for thrombosis risk assessment in

Results: the sample included 300 patient charts: 182 (60.7 %) were surgical patients and 118 were medical patients. Forty six patients (15.3 %) received deep vein thrombosis pharmacologic prophylaxis; 27.1 % of medical patients received deep vein thrombosis prophylaxis versus 8.3 % of surgical patients (p < 0.0001).

Conclusions: our results show that adherence to DVT prophylaxis at our hospital is extremely low. Only 15.3 % of our patients at risk received treatment, and even patients with very high risk received treatment in less than 25 % of the cases. We have implemented strategies to increase compliance with clinical guidelines.

### Key words

venous thrombosis embolism

a trombosis venosa profunda es la principal causa prevenible de muerte intrahospitalaria. Este evento y sus consecuencias constituyen un problema que afecta a diversas especialidades hospitalarias y habitualmente son incidentales al problema base que llevó al paciente al hospital. La justificación para la profilaxis de la trombosis venosa profunda se basa en la elevada prevalencia del tromboembolismo venoso en los pacientes hospitalizados y en la morbilidad y potencial mortalidad relacionadas con este evento (que contribuye a 10 % de las muertes hospitalarias).<sup>2</sup>

Las guías clínicas nacionales e internacionales para la profilaxis de la trombosis venosa profunda se basan en evidencia que demuestra que esta medida constituye una estrategia sencilla, mínimamente invasiva y, en general, de bajo costo; el principio fundamental es la estratificación del paciente de acuerdo con el nivel de riesgo de la trombosis venosa profunda y el uso de tratamiento profiláctico durante el periodo de hospitalización.3

Sin embargo, a pesar de la amplia evidencia, una proporción significativa de los pacientes en riesgo no recibe profilaxis durante su estancia hospitalaria; 4 según informes internacionales, menos de 40 % de los pacientes no quirúrgicos y menos de 60 % de los pacientes quirúrgicos con alto riesgo reciben profilaxis.<sup>5,6</sup>

Nuestro objetivo, como parte de un proceso institucional de control de calidad, fue determinar el grado de adherencia a las guías para tromboprofilaxis en un hospital general en Tijuana, México.

### Métodos

Entre el 1 de enero y el 31 de mayo de 2012 se llevó a cabo una auditoría de los expedientes clínicos en el Hospital General de Tijuana del Instituto de Servicios de Salud Pública del Estado de Baja California, para determinar el grado de adherencia a las guías clínicas para tromboprofilaxis en diversos servicios de la institución. El hospital dispone de 211 camas censables. Los servicios incluidos en la auditoría fueron Medicina Interna, Cirugía General, Ginecología, Ortopedia y la Unidad de Cuidados Intensivos (para adultos). El instrumento para la captura de la información fue la lista de cotejo de los factores de riesgo de trombosis venosa de Caprini,7 con la que se evalúan todos los factores de riesgo conocidos para la trombosis venosa profunda y se asigna una puntuación para identificar el nivel de riesgo de un paciente; con base en esa puntuación, el paciente se clasifica en una de las cuatro siguientes categorías de riesgo:

• ≤1 punto, con bajo riesgo (incidencia de la trombosis venosa profunda de 2 %).



Introducción: a pesar de la probada efectividad del tratamiento profiláctico para la trombosis venosa proriesgo de tromboembolismo venoso no reciben tromde esta investigación fue determinar la adherencia a cirugía (p < 0.0001). las quías clínicas de tromboprofilaxis en un hospital Conclusiones: la adherencia a las recomendaciones

cos en el Hospital General de Tijuana, para determinar miento y menos de 25 % de los enfermos con muy el grado de adherencia a las guías de tromboprofilaxis. El instrumento utilizado fue la lista de coteio de evaluación de factores de riesgo de trombosis de Caprini. Resultados: se auditaron 300 expedientes, 182 (60.7 %) pertenecieron a pacientes guirúrgicos y 118

a pacientes con tratamiento médico; 46 pacientes (15.3 %) recibieron profilaxis farmacológica; 27.1 % funda, una proporción significativa de pacientes con de los pacientes no quirúrgicos recibió profilaxis farmacológica para trombosis venosa profunda adversus boprofilaxis durante su hospitalización. El obietivo 8.3 % de los pacientes a quienes se les realizó una

de profilaxis para trombosis venosa profunda fue baja: Métodos: auditoría aleatoria de los expedientes clínisolo 15.3 % de los pacientes en riesgo recibió trata-

Palabras clave

trombosis de la vena

• 2 puntos, con riesgo moderado (incidencia de la trombosis venosa profunda de 10 a 20 %).

- 3 o 4 puntos, con alto riesgo (incidencia de la trombosis venosa profunda de 20 a 40 %).
- $\geq$  5 puntos, riesgo muy elevado (incidencia de la trombosis venosa profunda de 40 a 80 %).

A continuación se consignó si el paciente recibió profilaxis. En el hospital analizado, los pacientes con riesgo moderado o mayor reciben, además de medidas generales (deambulación temprana, compresión elástica de miembros inferiores), 5000 UI de heparina no fraccionada por vía subcutánea cada 12 horas.

### Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis descriptivo preliminar para obtener medidas de tendencia central y dispersión. Para el análisis inferencial se utilizaron la  $\gamma^2$  (para variables discretas) y la t (para variables continuas), con el registro de los intervalos de confianza de 95 % (IC 95 %). El análisis de correlación bivariada fue seguido de un análisis de regresión logística (la variable dependiente fue el tratamiento profiláctico, que se evaluó con cero si no se había recibido y con uno si se había prescrito). Se consideró que un resultado había alcanzado significación estadística si el valor de p era menor de 0.05. La información fue procesada con el programa estadístico SPSS versión 18.0.

El protocolo fue evaluado y aprobado por el comité de bioética del Hospital General de Tijuana.

### Resultados

Durante el periodo de estudio se registraron 1612 egresos hospitalarios de los servicios descritos. En la auditoría se incluyeron 300 expedientes seleccionados aleatoriamente, que correspondían a pacientes

hospitalizados en el periodo de la evaluación. La edad media del grupo fue de  $45.4 \pm 20.4$  años (rango de 18 a 95 años), 176 pacientes eran mujeres (58.7 %), 182 (60.7 %) eran pacientes quirúrgicos y 118 recibían tratamiento médico. En total, 46 pacientes (15.3 %) con puntuaciones  $\geq 2$  recibieron profilaxis para la trombosis venosa profunda con heparina no fraccionada. La puntuación, el nivel de riesgo y las tasas de profilaxis por servicio hospitalario se muestran en el cuadro I.

Cuadro I Puntuación, nivel de riesgo y tromboprofilaxis de acuerdo con el servicio hospitalario

Puntuación y nivel de riesgo	Tromboprofilaxis (%)
8.67 ± 3.7 (más alto)	27.1
3.51 ± 1.6 (alto)	8.3
7.16 ± 4.0 (más alto)	16.1
3.38 ± 2.2 (alto)	0
7.32 ± 3.7 (más alto)	50
	riesgo  8.67 ± 3.7 (más alto)  3.51 ± 1.6 (alto)  7.16 ± 4.0 (más alto)  3.38 ± 2.2 (alto)

Una proporción significativamente mayor (24 %) de pacientes con muy alto riesgo (puntuación  $\geq 5$ ) recibió tratamiento en comparación con los pacientes con menor puntuación (6.16 %, p < 0.0001). En general, 2.8 % de los pacientes con dos puntos recibió profilaxis con heparina no fraccionada y 2.1 % de los pacientes con tres o cuatro puntos.

El análisis de acuerdo con el factor de riesgo mostró que 27.1 % de los pacientes con tratamiento médico recibió profilaxis adversus 8.3 % de los pacientes quirúrgicos (p = 0.0001). La duración de la hospitalización en horas (< 72 adversus ≥ 72 horas) no se correlacionó con la profilaxis (15.5 % adversus 14.9%, p = 51). Otros factores como el antecedente de cirugía mayor reciente (30 días antes), el diagnóstico de cáncer y la inmovilización prolongada no influye-

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):688-91 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):688-91



-		•	IC 9	5 %
Variable	Sig	Riesgo	Mínimo	Máximo
Servicio clínico	0.35	1.18	0.833	1.677
Médico adversus quirúrgico	0.003	0.190	0.064	0.562
Edad (años)	0.13	1.023	0.993	1.055
Sexo	0.17	0.584	0.268	1.275
Puntuación total	0.97	0.997	0.798	1.246
Antecedente de cáncer	0.26	0.295	0.034	2.574
Cirugía mayor (30 días)	0.30	0.312	0.034	2.877
Inmovilización (< 30 días)	0.63	1.352	0.385	4.744
Historia de TVP	1.00	0.000	<del>_</del>	<u>—</u>
Fractura de cadera	0.83	2.481	0.464	13.268

TVP = tromboembolismo venoso periférico

ron significativamente en la decisión de indicar profilaxis para la trombosis venosa profunda.

Se llevó a cabo un análisis de regresión logística con el propósito de encontrar el mejor modelo predictivo de la profilaxis (variable dependiente). Se incluyeron las variables que en la correlación bivariada presentaron una significación  $\leq 10$ . La única variable con capacidad predictora fue el tipo de paciente, quirúrgico o médico (cuadro II).

### Discusión

Las guías clínicas tienen como objetivo primordial mejorar la calidad de la atención al disminuir las desviaciones inapropiadas por parte del prestador de salud de lo que se considera la mejor práctica clínica, e inducir simultáneamente la aplicación de avances efectivos a la práctica diaria, basados en la evidencia. Aun cuando existe amplia evidencia del beneficio de utilizar las guías diagnósticas y terapéuticas, la adherencia a las mismas por los clínicos sigue siendo muy pobre. Un ejemplo prominente de la pobre adherencia es la prevención de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo en los pacientes hospitalizados. Ha sido demostrado, más allá de cualquier duda, que la adopción de la profilaxis para la trombosis venosa profunda reduce estas complicaciones, los costos de la atención y, más importante, la mortalidad relacionada con el tromboembolismo.

No obstante, como sucede en muchas otras áreas de la salud, la adopción de las guías nacionales<sup>8</sup> o internacionales en nuestro país es subóptima. Un reciente reporte en México indica que solo 25 % de los pacientes que reciben tratamiento médico y 31.5 % de los pacientes quirúrgicos que tienen riesgo para la trombosis venosa profunda estaban recibiendo profilaxis farmacológica.<sup>9</sup>

Los resultados del presente estudio muestran que nuestro hospital no constituye la excepción a la regla. Solo 15.3 % de los pacientes que requerían profilaxis farmacológica la recibió y menos de 25 % de los pacientes con muy alto riesgo (≥ 5 puntos).

Las estrategias para mejorar la implementación de las guías de tromboprofilaxis incluyen programas de educación médica continua, recordatorios electrónicos o en papel, auditorías y retroalimentación. Infortunadamente, ninguna de ellas por separado ha sido notoriamente exitosa para lograr un cambio conductual en los médicos tratantes.<sup>3</sup>

El hecho de que el personal de salud no aplique rutinariamente la información incluida en las guías de práctica clínica sugiere que las herramientas diseñadas para mejorar la adherencia a las mismas deben ser simples y efectivas; las alertas electrónicas en los expedientes clínicos pueden reducir la incidencia de la trombosis venosa profunda hasta en 41 %. Tener una persona dedicada (por ejemplo, personal de enfermería) a la prevención de la trombosis venosa profunda dentro del hospital ha demostrado mejorar las tasas de adherencia a las guías hasta en 48 %. 10,11 Cada hospital debe desarrollar estrategias viables en su entorno para la profilaxis de la trombosis venosa profunda. 12

Con base en los resultados del presente estudio y en colaboración con el Departamento de Calidad Hospitalaria de la institución se ha desarrollado un plan con tres componentes que incluyen sesiones de educación médica continua para el personal médico y de enfermería para revisar las guías de tromboprofilaxis, la inclusión en los expedientes del formato de evaluación de riesgo y la auditoría y retroalimentación periódica sobre la implementación de estas medidas

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

<sup>a</sup>Hospital General de Tijuana, Instituto de Servicios de Salud Pública del Estado de Baja California. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Mexicali, México

<sup>b</sup>Sistema Nacional de Investigadores, Conacyt, México

Comunicación con: Rafael Laniado-Laborín Teléfono y fax: (664) 686 5626 Correo electrónico: rlaniado@uabc.edu.mx; rafaellaniado@gmail.com



### Referencias

- de Bastos MD, Barreto SM, Caiafa JS, Rezende SM. Thromboprophylaxis: medical recommendations and hospital programs. Rev Assoc Med Bras. 2011;57 (1):87-97. Texto libre en http://www.scielo.br/scielo. php?script=sci\_arttext&pid=S0104-4230201100 0100022&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest. 2001;119(Supl 1):132S-75S.
- Chapman NH, Lazar SP, Fry M, Lassere MN, Chong BH. Clinicians adopting evidence based guidelines: a case study with thromboprophylaxis. BMC Health Serv Res. 2011;11:240. Disponible en http://www. biomedcentral.com/1472-6963/11/240
- Pérez-García A, Briones-Pérez B. Thromboprophylaxis in post-surgical patients: review of 1,500 cases. Cir Cir. 2004;72(4):287-91.
- Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. Chest. 2007;132(3):936-45.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multi-

- national cross-sectional study. Lancet. 2008;371 (9610):387-94.
- Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. Dis Mon. 2005;51(2-3):70-8.
- Martínez-Murillo C, Aguilar-Arteaga MR, Velasco-Ortega E, Alonso-González R, Castellanos-Sinco H, Romo-Jiménez A, et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(9):437-49.
- Martínez-Zubieta R. Tromboembolismo venoso y profilaxis en enfermedades agudas hospitalarias. Resultados en México de un estudio transversal multicéntrico (ENDORSE II). Cir Cir. 2010;78(4):333-41.
- Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. N Engl J Med. 2005;352(10):969-77.
- Huang A, Barber N, Northeast A. Deep vein thrombosis prophylaxis protocol–needs active enforcement. Ann R Coll Surg Engl. 2000;82(1):69-70. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC2503451/pdf/annrcse01623-0077.pdf
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MA; American College of Chest Physicians, et al. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(Supl 6):381S-453S.

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):688-91 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):688-91 691

# Colágeno-polivinilpirrolidona para tratar el síndrome de Parry-Romberg

Giovanni Ahmed Hernández-Vega,ª Rafael Ruiz-Eng,ª Álvaro Montiel-Jarquín,<sup>b</sup> Eduardo Gómez-Conde,<sup>c</sup> Aurelio López-Colombo,<sup>d</sup> Aldo Pérez-Aguilar,<sup>b</sup> Ruth Bejarano-Huertas<sup>e</sup>

# Use of collagen-polyvinylpirrolidone in the treatment of Parry-Romberg syndrome

**Background:** Parry-Romberg syndrome is characterized by the presence of progressive hemifacial atrophy that affects the growth and development of structures on one side of the face. Our objective was to introduce collagen-polyvinylpirrolidone as a new therapeutic option for Parry-Romberg syndrome in two clinical cases.

Clinical cases: two women, aging 56 and 28 years old, with facial hypocrhomic lesions, and right and left fronto-malar sunken area respectively, treated with topic steroids + penicilamina, fat grafts and silicone implants without improvement. We used collagen-polyvinylpirrolidone and they showed improvement: after six months there were not clinical or esthetical complications.

**Conclusions:** collagen-polivinilpirrolidone could be a new therapeutic option for Parry-Romberg syndrome with good clinical and esthetical results. It is easy to apply and it has few side effects and without complications.

### Key words

facial hemiatrophy collagen povidone-iodine

I síndrome de Parry-Romberg fue descrito por vez primera en 1825 por Caleb Parry y, posteriormente, en 1846, por Moritz Romberg.<sup>1</sup>

Se conoce también como hemiatrofia facial progresiva o esclerodermia lineal, aparece en las primeras dos décadas de la vida caracterizado por una atrofia lentamente progresiva y autolimitada de la piel, del tejido celular subcutáneo, músculos faciales y, en ocasiones, de las estructuras subyacentes al hueso, lo que afecta el crecimiento y desarrollo de las estructuras de un lado de la cara y ocasiona un grado variable de deformidad. La atrofia puede ser precedida por hipo o hiperpigmentación cutánea del lado afectado de la cara.<sup>2,3</sup> Se acompaña de síntomas neurológicos como cefalea, neuralgia del trigémino, migraña, hemiatrofia corporal contralateral o crisis convulsivas focales, este último es el síntoma más frecuente y está asociado con anormalidades estructurales cerebrales.<sup>4</sup>

En estos pacientes se han encontrado marcadores inmunológicos como ADN positivos con patrones nucleolares, nucleares homogéneos y moteados, anticuerpos anticentrómero, antihistona y factor reumatoide positivo; además, el síndrome de Parry-Romberg se ha asociado con lupus eritematoso sistémico.<sup>5,6</sup>

Desde 1990, Dupond *et al.* y Hulshof *et al.* reportaron el uso del calcitriol oral con cierto éxito en pacientes con esclerodermia localizada. En México, Honda Fujimara *et al.* informaron por primera vez que el uso del calcitriol oral mejoraba el eritema, disminuía las telangiectasias y la pigmentación de la piel, pero no el hundimiento.<sup>7</sup>

El tratamiento quirúrgico se encamina a mejorar la apariencia física y a restaurar el daño, pero no revierte ni corrige la patología, por lo que se requieren varias intervenciones. Existen diversas opciones: la colocación de colgajos microvasculares, musculares, frontales, injerto óseo y la infiltración de grasa autóloga. Esta última con secuelas importantes en el sitio de la toma del injerto.<sup>8</sup>

En la actualidad se han realizado estudios en los que se trata de encontrar algún tratamiento paliativo, curativo y que revierta la enfermedad. Ninguna de las drogas empleadas elimina la esclerosis ni modifica los depósitos de las fibras de colágeno.<sup>7</sup>

Recientemente, se ha desarrollado el colágeno polivinilpirrolidona (clg-PVP), una mezcla irradiada por rayos de colágeno porcino tipo I atelopeptídico y polivinilpirrolidona, que tiene propiedades inductoras de la cicatrización y de la regeneración tisular cuando se administra por vía intramuscular, cutánea o subcutánea. Es metabolizado de la misma manera que el colágeno endógeno y degradado en el espacio extracelular por medio de las colagenasas intersticiales. Los péptidos de degradación generados son rápidamente metabolizados por enzimas gelatinasas y, posteriormente,



Introducción: el síndrome de Parry-Romberg está caracterizado por la presencia de atrofia hemifacial progresiva, afección del crecimiento y desarrollo de las estructuras de un lado de la cara. El objetivo de este trabajo es describir nuestra experiencia con el colágeno polivinilpirrolidona para tratar el síndrome de Parry-Romberg.

Casos clínicos: dos mujeres de 56 y 28 años de edad, con manchas hiperpigmentadas y hundimiento frontomalar derecho e izquierdo, respectivamente, manejadas con esteroides tópicos más penicilamina, injertos grasos e implantes de silicón, sin mejoría. Se decidió iniciar tratamiento con colágeno-polivinilpirroli-

dona, con lo que se logró una mejoría clínica y estética sin complicaciones después de seis meses de seguimiento.

Conclusiones: el colágeno polivinilpirrolidona es una opción terapéutica para el síndrome de Parry-Romberg que ofrece buenos resultados clínicos y estéticos, es de fácil administración, sin complicaciones y mínimos efectos secundarios.

### Palabras clave

hemiatrofia facial colágeno povidona yodada

Resumen



Figura 1 Mujer de 56 años de edad con síndrome de Parry-Romberg. A) Al inicio del tratamiento. B) Al final del tratamiento

por otras inespecíficas, que forman oligopéptidos y aminoácidos libres.<sup>9</sup>

Dada la fuente de obtención del colágeno empleado y su baja antigenicidad, se considera un material inocuo, excepto en pacientes que manifiesten hipersensibilidad. El clg-PVP es un polímero inerte prácticamente no metabolizable, 95 % se excreta por vía urinaria en un periodo menor de 24 horas.

Los datos generados de los estudios *in vitro* sugieren que el clg-PVP modula el metabolismo del colágeno a nivel de fibroblastos y macrófagos, participando en los procesos reparativos con una mejor calidad y un menor tiempo de la respuesta de cicatrización. Los estudios *in vivo* han mostrado que el clg-PVP modula el proceso inflamatorio crónico de la fibrosis al disminuir los factores proinflamatorios como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) y la interleucina  $1\beta$  (IL1 $\beta$ ).<sup>10</sup>

Los corticoides inhiben los factores proinflamatorios como el TGFb1 y las moléculas de adhesión ELAM1 y VCAM1, mientras que el clg-PVP disminuye parcialmente la IL-1 $\beta$  y la ELAM1 hasta alcanzar niveles semejantes a los normales, lo que favorece el recambio de los componentes del tejido conjuntivo, con la consecuente eliminación del exceso de proteínas fibrosas. Se han realizado estudios experimentales en pacientes con esclerodermia localizada o difusa a quienes se les ha administrado 0.2 mL de clg-PVP a la semana en las placas escleróticas por un tiempo de tres meses, con lo que se ha logrado eliminar la fibrosis localizada, con una mejoría franca de las lesiones, sin interferencia en el tratamiento sistémico de la enfermedad.  $^{11}$ 

El objetivo de este trabajo es presentar los resultados clínicos y estéticos de la utilización del clg-PVP como tratamiento alternativo en dos pacientes con síndrome de Parry-Romberg.





Figura 2 Mujer de 28 años de edad con síndrome de Parry-Romberg. A) Al inicio del tratamiento. B) Al final del tratamiento

### Casos clínicos

### Caso 1

Mujer de 56 años de edad que a los 15 años comenzó a presentar una mancha en hemicara derecha, de color café oscuro y atrofia progresiva, la cual fue tratada con penicilamina y corticoides, sin mejoría. Se le aplicó un injerto graso y se le colocó un implante de silicón en la región malar derecha, con mejoría parcial (figura 1A). Fue referida al servicio de cirugía plástica, donde se le administró 1 mL de clg-PVP más 0.3 mL de lidocaína simple a 2 %, semanalmente por vía subcutánea, en la región deltoidea durante seis meses. A los dos meses se comenzó a observar menor hundimiento y aumento del volumen de la zona afectada, con notable movilidad de los músculos faciales hasta que alcanzó movimientos faciales coordinados; al cuarto mes, la paciente presentaba una coloración homogénea en toda la extensión de la lesión y al sexto ya había regresión total de la contracción cutánea y en la zona central el hundimiento era apenas visible (figura 1B), sin complicaciones ni efectos secundarios, ya que únicamente había dolor en el sitio de la aplicación del medicamento.

### Caso 2

Mujer de 28 años de edad, cuyo padecimiento se inició a los 13 años de edad con una mancha café obscuro

en la hemicara izquierda. Fue tratada con corticoides y penicilamina durante siete meses. A los 24 años de edad se le volvió a aplicar el mismo tratamiento, sin mejoría, por lo que se le realizó rotación de colgajos con colocación de injertos grasos, con mejoría leve (figura 2A). Se le aplicó 1 mL de clg-PVP y 0.3 mL de lidocaína simple a 2 % subcutánea, semanalmente, por seis meses, en región deltoidea. A los dos meses se inició la decoloración de la mancha hipercrómica, los tejidos afectados recuperaron su laxitud y disminuyó el hundimiento ocasionado por la lesión de los músculos. Al término del tratamiento, la recuperación de la movilidad, la hiperpigmentación y la contracción facial fueron casi completas (figura 2B).

### Discusión

El síndrome de Parry-Romberg es una entidad clínica rara de etiología desconocida y con un amplio espectro de complicaciones neurológicas asociadas.

El paciente con síndrome de Parry-Romberg representa un reto, ya que los tratamientos actuales son costosos, tienen diversas reacciones secundarias y los resultados estéticos y funcionales son malos.<sup>7</sup>

Se han descrito diversas modalidades terapéuticas con resultados estéticos y funcionales pobres, entre los que está el manejo quirúrgico, encaminado a la restauración del daño y no a la patología de fondo, por lo que no se revierte el proceso.<sup>8</sup> Las complicaciones

pueden llegar a ser fatales con la aplicación de colgajos microvasculares faciales. Se han registrado infecciones nosocomiales, tiempo quirúrgico prolongado y necrosis ósea.<sup>12</sup>

R Al índice

El clg-PVP induce la modulación de algunos factores proinflamatorios tales como TNF $\alpha$ , IL1, factor derivado de plaquetas y moléculas de adhesión celular, que favorecen la diapédesis leucocitaria y promueven la remodelación del tejido al disminuir la fibrosis, permitiendo la regeneración y la mayor movilidad de las zonas dañadas.<sup>10</sup>

Los buenos resultados con la aplicación del clg-PVP en las pacientes con síndrome de Parry-Romberg des-

critas demuestra que puede ser una opción terapéutica para esta patología, ya que su aplicación es fácil y no presenta complicaciones ni efectos secundarios. También sirven de base para realizar estudios posteriores en los que se demuestre por histopatología, la disminución del proceso inflamatorio y de los depósitos de fibrina.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

<sup>a</sup>Departamento de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Hospital de Especialidades Puebla

<sup>b</sup>División de Investigación en Salud, Hospital de Traumatología y Ortopedia de Puebla

°División de Investigación en Salud, Hospital de Especialidades de Puebla

<sup>d</sup>Coordinación Auxiliar de Investigación en Salud, Delegación Puebla. °Facultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. Puebla. México

a.b.c.dInstituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, Puebla, México

Comunicación con: Álvaro Montiel-Jarquín Teléfono: (222) 249 3099, extensión 208. Correo electrónico: alvaro.montielj@imss.gob.mx

### Referencias

- Waters MF, Bhidayasiri R, Shields WD. Favorable longitudinal outcome in a patient with Parry-Romberg syndrome. Acta Neurol Scand. 2005:112(3): 192-3
- Budrewicz S, Koszewicz M, Koziorowska-Gawron E, Szewczyk P, Podemski R, Slotwisńki K. Parry-Romberg syndrome: clinical, elctrophysiological and neuroimaging correlations. Neurol Sci. 2012;33(2):423-7.
- Okumura A, Ikuta T, Tsuji T, Kato T, Fukatsu H, Nagagawa S, et al. Parry-Romberg syndrome with a clinically silent white matter lesion. AJNR Am J Neuroradiol. 2006;27(8):1729-31.
- Castañeda-Reyna MA, Galarza-Manyari C. Síndrome de Parry-Romberg asociado a epilepsia refractaria, atrofia de la duramadre y leucoencefalopatía quística cerebral. Rev Neurol. 2003;37(10):941-5.
- Gonul M, Dogan B, Izci Y, Varol G. Parry-Romberg syndrome in association with anti-dsDNA antibodies: a case report. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005;19(6):740-2.
- Ruffatti A, Peserico A, Rondinone R, Calligaro A, Del-Ross T, Ghirardello A, et al. Prevalence and characteristics of ant-single-stranded DNA antibodies in localized scleroderma. Comparison with systemic lupus erythematosus. Arch Dermatol. 1991;12 7(8):1180-3.

- Honda-Fujimura SA, Galván-Esquivel V, Montes de Oca F, Ysita-Morales A. Calcitriol oral en el tratamiento de la esclerodermia localizada. Educ Invest Clin. 2000;1(2):92-6.
- Berenguer B, Gallo H, Rodríguez-Urcelay P, Marín-Guztke M, González-Meli B, Enríquez-de Salamanca
  J. Trasplante libre de grasa para tratamiento de la
  enfermedad de Parry-Romberg infantil. Cir Pediatr.
  2005;18(1):49-51.
- Furuzawa-Carballeda CZ, García-Aranda RL, Furuzawa-Carballeda J. Estudio piloto sobre la eficacia del uso de la colágena-polivinilpirrolidona (clg-PVP) en la regeneración ósea en cirugía endodóncica. Rev Odontol Mex. 2005;9(4):191-6.
- Furuzaawa-Carballeda J, Rojas E, Valverde M, Castillo I, Díaz de León L, Krötzsch E. Cellular and humoral responses to collagen-polyvinylpyrrolidone administered during short and long periods in humans. Can J Physiol Pharmacol. 2003;81(11): 1029-35.
- Furuzawa-Carballeda J, Krötzsch E, Barilé-Fabris L, Alcalá M, Espinosa-Morales R. Subcutaneous administration of collagen-polyvinylpyrrolidone down regulates IL-1β, TNF-α, TGF-β1, ELAM-1 and VCAM-1 expression in scleroderma skin lesions. Clin Exp Dermatol. 2005;30(1):83-6.
- temic lupus erythematosus. Arch Dermatol. 1991;12 12. Sikes PJ. Application of microvascular surgery to 7(8):1180-3. 1991;12 12. Sikes PJ. Application of microvascular surgery to plastic surgery. J R Soc Med. 1980;73(1):55-9.

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):692-5 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):692-5 Seguro Soc. 2013;51(6):692-5

Resumen

## Carcinoma de células de Merkel Experiencia en un centro de referencia

Federico Roesch-Dietlen,<sup>a</sup> Raúl Devezé-Bocardi,<sup>a</sup> Isabel Ruiz-Juárez,<sup>b</sup> Peter Grube-Pagola,<sup>b</sup> Graciela Romero-Sierra,<sup>c</sup> José María Remes-Troche,<sup>a</sup> Carmen Sofía Silva-Cañetas,<sup>a</sup> Hilda Lozoya-López Escalera<sup>a</sup>

# Merkel cell carcinoma experience in a reference medical center

**Background:** Merkel cell carcinoma is a rare tumor that occurs on areas exposed to ultraviolet light. It is usually asymptomatic and it is diagnosed late often. The treatment is surgical, associated with adjuvant radiotherapy. The objective was to present the experience in the management of Merkel cell carcinoma in a reference medical center.

**Methods:** all patients with Merkel cell carcinoma treated at the *Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas* of the *Universidad Veracruzana* during the period 2008 to 2011 were studied. Sex, age, evolution time, tumor localization, size, metastases and treatment were analyzed.

**Results:** of 3217 patients treated, three cases were Merkel cell carcinoma (0.09 %), their age was  $52.1 \pm 14.17$ , male predominance of 66.67 %; the evolution time was of  $29.66 \pm 35.36$  months; the tumour localization was on inguinal region, anterior chest and left arm; the noodle size was of  $6.0 \pm 5.19$  cm; two patients had lymph node metastases. In two cases, resection and lymphadenectomy were performed. They all received radiation therapy and chemotherapy in one case. Histologically the medium variant predominated; immunohistochemistry was positive in the three cases. One patient died ten months after the study was done. **Conclusions:** our experience is similar with others authors, Merkel cell carcinoma is a rare tumor, usually diagnosed late, and it has poor survival.

Key words carcinoma, Merkel cell skin neoplasms partir de que en 1972 Cyril Toker hiciera la primera descripción y que, posteriormente, Wolf Peeters le diera el nombre con el que se le conoce, 1,2 en el mundo se han descrito aproximadamente 2000 casos de *carcinoma de células de Merkel*, 3 ya sea en forma aislada o en series cortas.

Se ha identificado que es más frecuente en los sujetos de raza blanca, entre los 70 y 80 años edad, con discreto predominio en los hombres. En los últimos años se ha observado un incremento que pudiera deberse a una mejor capacidad diagnóstica. Su etiología no es clara, pero se han propuesto varios factores: 1.2.6.7

- Exposición solar y radiación ultravioleta B: al parecer producen mutaciones en la proteína p53.
- Inmunodepresión: el carcinoma de células de Merkel se ha identificado en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, leucemia linfocítica crónica, linfoma no-Hodgkin, mieloma múltiple y trasplante de órganos. En ellos es más agresivo y en 60 % hace metástasis a ganglios regionales, con una mortalidad que alcanza 56 %.
- Coexistencia con otras enfermedades malignas: se puede relacionar con otras neoplasias de piel como el carcinoma de células escamosas o de células basales y la leucemia linfocítica crónica.
- Anormalidades cromosomales: se ha descrito la deleción del brazo corto del cromosoma 1 (1p36), encontrada también en melanomas y neuroblastomas, así como la pérdida de la capacidad heterocigota en el cromosoma 3p21, región que se afecta en 90 % de los pacientes con cáncer de células pequeñas de pulmón, también de origen neuroendocrino.
- Exposición crónica al arsénico.

Se manifiesta en forma localizada y, por lo general, asintomática (70 a 88 %), con un nódulo cutáneo o subcutáneo firme, de 0.5 a 5 cm, de rápido crecimiento, indoloro, rosado azulado o castaño rojizo, localizado en cabeza, cara o cuello (50 % de los casos) o en las extremidades (40 %), tronco y glúteos (10 %) (figura 1); es raro en las mucosas perianal, nasal, oral, faríngea y laríngea. En la vulva o el pene es de mal pronóstico. 4.8-10

El carcinoma de células de Merkel es una lesión compuesta por células pequeñas, redondas y azules, localizadas en la dermis, que infiltran hasta el tejido celular subcutáneo, de manera difusa o agrupadas en nódulos. El epidermotropismo es raro y la epidermis superficial está ulcerada hasta en 20 % de los casos. La células neoplásicas presentan escaso citoplasma anfófilo, los núcleos son de diverso tamaño (han sido clasificados como trabeculares, de células pequeñas e intermedias) y es posible encontrar más de una variedad en diferentes porciones del tumor. La disposición granular fina de la cromatina muestra núcleos pálidos,



Introducción: el carcinoma de células de Merkel se presenta en las zonas expuestas a la luz ultravioleta, por lo general es asintomático, con diagnóstico tardío y su tratamiento es quirúrgico con radioterapia adyuvante. El objetivo es presentar la experiencia en el manejo del carcinoma de células de Merkel de un centro de referencia en Veracruz.

**Métodos:** revisión de pacientes atendidos en el Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas de la Universidad Veracruzana entre enero de 2008 y junio de 2011. **Resultados:** de 3217 pacientes, tres tuvieron carcinoma de células de Merkel (0.09 %), la edad promedio fue de 52.17 ± 14.1 años, dos eran hombres; el tiempo de evolución fue de 29.66 ± 35.36 meses, las localizaciones fueron la región inguinal, la cara anterior del

tórax y el brazo izquierdo; el tamaño fue de 6 ± 5.19 cm. Dos pacientes presentaban metástasis ganglionares; en dos se realizó resección y linfadenectomía; los tres recibieron radioterapia y uno, quimioterapia. Histológicamente predominó la variante intermedia. La inmunohistoquímica fue positiva en los tres. Un paciente falleció a los 10 meses.

Conclusiones: los resultados concuerdan con los informados en la literatura. El carcinoma de células de Merkel es raro, habitualmente es diagnosticado tardíamente y su pronóstico es malo.

### Palabras clave

carcinoma de células de Merkel neoplasias cutáneas

aunque también pueden haber núcleos hipercromáticos. Las mitosis y los cuerpos celulares apoptóticos son abundantes (figuras 2A y 2B).

El diagnóstico diferencial histológico debe realizarse con las lesiones primarias de la piel (sarcoma de Ewing cutáneo o linfomas), así como con las diseminadas (carcinoma pulmonar de células pequeñas), por lo que el análisis inmunohistoquímico es fundamental. El carcinoma de células de Merkel es positivo para los marcadores neuroendocrinos (sinaptofisina, enolasa neurona específica y cromogranina) y para los epiteliales, de los cuales el más empleado es la citoqueratina 20, que muestra un patrón paranuclear característico (dot)<sup>11-13</sup> (figuras 2C y 2D). El estudio inmunohistoquímico y la microscopia electrónica permiten distinguirlo del melanoma amelanótico, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, osteosarcoma de células pequeñas, neoplasias anexiales y neuroectodérmicas, tumores neuroendocrinos de origen interno, linfomas, dermatofibroma, sarcoma de Kaposi y queratoacantoma. 14,15

Aún no existe consenso en el sistema adecuado para estadificarlo y establecer su pronóstico, pero los más empleados son la clasificación del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* y la de la Unión Internacional Contra el Cáncer.

El tratamiento recomendado es la resección quirúrgica con un amplio margen libre de tumor (2 a 3 cm), con lo que se reduce la posibilidad de recurrencia. Otra opción en las lesiones de cabeza y cuello es la cirugía micrográfica de Mohs, con la que es posible preservar el tejido adyacente normal y la recurrencia local es de 4 a 8 %. <sup>16,17</sup> Ya no se usa la linfadenectomía regional profiláctica, pues no incrementa la supervivencia. <sup>6</sup>

En los pacientes con tumor irresecable o contraindicación para la cirugía puede optarse por la radioterapia. La radioterapia adyuvante disminuye las recurrencias e incrementa la supervivencia; <sup>15,16</sup> como complemento del tratamiento quirúrgico, con ella se ha observado disminución del riesgo local de recidivas (10.5 *adver*-

sus 52.6 %), con aumento de la supervivencia libre de enfermedad (88 *adversus* 58 meses).<sup>18</sup>

Por su parte, la quimioterapia adyuvante no mejora la supervivencia e, incluso, se han informado efectos negativos, además de toxicidad considerable. Los esquemas más utilizados son la combinación de ciclofosfamida, doxorrubicina y vincristina, con respuesta de 75 %; con el etopósido y el cisplatino o carboplatino es de 60 %. La quimioterapia está indicada solo en pacientes con enfermedad metastásica o en quienes el tratamiento locorregional con cirugía y radioterapia no ha logrado el control de la enfermedad.

La tasa de supervivencia a cinco años es de 50 a 68 %. La supervivencia a cinco años en pacientes en estadio I es de 64 %, con una media de 30 meses para aquellos en estadio IA y de 26 meses con estadio IB. En los pacientes en estadio II, la supervivencia es de 46 %, con una media de 18 meses; en los pacientes en estadio III, la supervivencia es de cinco meses, con una supervivencia a los cinco años de 0 %. 19,20

Se estima que la recurrencia del carcinoma de células de Merkel es de 55 a 79 %, generalmente en el sitio



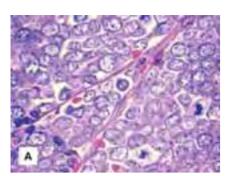


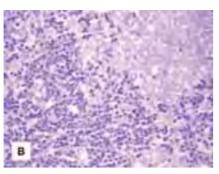
Figura 1 A) Aspecto de un carcinoma de células de Merkel localizado en el miembro superior. B) Aspecto macroscópico al corte

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):696-9

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):696-9

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):696-9





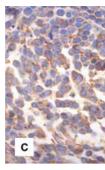




Figura 2 A) Células neoplásicas pequeñas con escaso citoplasma, núcleos con cromatina dispersa y fina, con pequeños nucléolos y numerosas mitosis. B) Células neoplásicas metastásicas a ganglio linfático, entremezcladas con linfocitos residuales. C) Tinción de inmunohisto-química positiva en las células neoplásicas con cromogranina. D) Positiva con citoqueratina 20, con el patrón paranuclear característico (dot)

de la lesión primaria o en los ganglios regionales, lo cual ocurre entre los seis y 12 meses del diagnóstico. La mayoría de los pacientes fallece por la enfermedad diseminada a pulmón, cerebro, hígado y hueso.<sup>21</sup>

El objetivo del presente estudio fue informar tres casos de carcinoma de células de Merkel atendidos en el Departamento de Oncología del Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas de la Universidad Veracruzana en Veracruz, México.

### Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, analítico y descriptivo de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico histológico de tumor de Merkel atendidos en el Departamento de Oncología referido entre enero de 2008 y junio de 2011.

Se analizó edad, sexo, talla, peso, índice de masa corporal, tiempo de evolución, antecedentes oncológicos, localización de la lesión, tamaño, metástasis, diagnóstico histológico, resultados de exámenes de laboratorio y gabinete, estadificación, tratamiento y evolución. Los resultados fueron analizados con estadística descriptiva: medidas de frecuencia relativas y centrales, para la obtener porcentajes, media, promedio y desviación estándar.

### Resultados

Durante el periodo estudiado se atendieron 3217 pacientes, de los cuales tres (0.09 %) correspondieron a carcinoma de células de Merkel. La edad osciló entre los 39 y 67 años, con una promedio de 52.17 ± 14.01 años; dos pacientes eran hombres (66.67 %).

En cuanto a los valores antropométricos se identificó talla promedio de  $1.56 \pm 0.014$  m, con rango de 1.60 a 1.58 m; peso un promedio de  $66.63 \pm 6.02$  kg, con rango de 67 a 60 kg; índice de masa corporal promedio de  $25.34 \pm 1.10$ , con rango de 26.17 a 24.09.

El tiempo de evolución promedio hasta el momento del diagnóstico fue de  $29.66 \pm 35.36$  meses, con un rango de 70 a cuatro meses. De los tres pacientes, ninguno refirió antecedentes oncológicos.

Las lesiones se encontraron en un paciente en la región inguinal izquierda, en uno en el tórax anterior y superior y en otro en el codo. El tamaño en los tres casos fue mayor de 2 cm  $(6 \pm 5.19 \text{ cm})$ .

Dos pacientes presentaron metástasis a ganglios axilares y yugulares y en uno no se identificó adenopatía. En los tres, el diagnóstico histológico fue de carcinoma de células de Merkel, en dos de tipo intermedio y en uno, trabeculado.

Solamente a un paciente se le realizó tomografía axial computarizada de abdomen, que corroboró la lesión en la región inguinal, de 12 × 12 cm, sin evidencia de metástasis locorregionales o a distancia.

En nuestra serie se aplicó la Clasificación del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, con la que se identificaron dos casos en estadio III (T2, N1, M0) y uno en estadio II (T2, N0, M0).

Dos pacientes fueron sometidos a resección amplia de la lesión; en uno se complementó con linfadenectomía axilar ipsolateral. Los tres pacientes recibieron radioterapia externa y uno de ellos recibió tratamiento quimioterapéutico con 5-fluouracilo y cisplatino.

El pacientes que había recibido radioterapia adyuvante falleció a los 10 meses del diagnóstico. Al momento de este informe, los dos restantes se encontraban vivos, uno con actividad tumoral y una supervivencia de 28 meses y el otro con supervivencia de cuatro meses sin actividad tumoral.

### Discusión

El carcinoma de células de Merkel es un tumor infrecuente, en nuestra serie su incidencia fue de 0.09 % de todos los tumores malignos tratados durante tres años. Todos nuestros pacientes se encontraban en la sexta década de la vida y predominaron los hombres,



acorde con lo informado por otros autores. En todos, el carcinoma de células de Merkel se manifestó por un nódulo cutáneo, asintomático, en partes expuestas a la radiación solar, aunque el tamaño fue mayor que lo informado, con una media de  $6 \pm 5.19$  cm; un paciente se etapificó en estadio II y dos, en estadio III.

La variante histológica predominante fue la intermedia (66.67 %), con una frecuencia más elevada que la informada en otras series (50 %).

Dos pacientes fueron sometidos a resección amplia de la lesión y uno de ellos, además, a disección ganglionar axilar. A los tres se les administró radioterapia adyuvante y dos de ellos, además, recibieron quimioterapia adyuvante. La respuesta al tratamiento fue mala en dos pacientes, uno de los cuales falleció y el otro continuó con actividad tumoral. En el otro paciente, el periodo de seguimiento aún es muy corto. El tratamiento y sus resultados concuerdan con lo expresado por diversos autores respecto a la oportunidad de la detección temprana, ya que los pacientes con tumores menores de 3 cm se estadifican en estadio I o II y su supervivencia a cinco años es superior a 55 %.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

<sup>a</sup>Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana

<sup>b</sup>Laboratorio de Patología de Veracruz

°Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana

<sup>a,b,c</sup>Veracruz, Veracruz, México

Comunicación con: Federico Roesch-Dietlen Teléfono: (229) 932 2292

Correo electrónico: froesch@uv.mx

### Referencias

- Tai PT, Yu E, Tonita J, Gilchrist J. Merkel cell carcinoma of the skin. J Cutan Med Surg. 2000;4 (4):186-95.
- Paradela S, Peña C, Fernández-Jorge B, Vieira V, Rodríguez-Lozano J, García-Rozado A, et al. Carcinoma de células de Merkel. Actas Dermosifiliogr. 2004:95(9):553-9.
- Tovar-Franco R, Peniche-Castellanos A, Fierro-Arias L, Mercadillo-Pérez P. Carcinoma de células de Merkel en la Unidad de Dermato-Oncología del Hospital General de México. Revisión de 10 años. Dermatol Rev Mex. 2010;54(4):183-7.
- Koljonen V. Merkel cell carcinoma. World J Surg Oncol. 2006;4:7
- Popp G. Merkel cell carcinoma of the skin. Hospital Physician. 2009;45(5):1-6.
- González-Henríquez CE, Valderrama-Landaeta JL, López F, Stock F, Plata-Patiño JL. Carcinoma de células de Merkel. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev Med Extension Portuguesa ULA. 2008:2(2):63-9.
- Boulais N, Misery L. Merkel cells. J Am Acad Dermatol. 2007;57(1):147-65.
- Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the "AEIOU" features. J Am Acad Dermatol. 2008;58(3):375-81.
- Dinh V, Feun L, Elgart G, Savaraj N. Merkel cell carcinomas. Hematol Oncol Clin North Am. 2007;21(3): 527-44.
- Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, Johnson TM, et al. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. Cancer. 2007;110(1):1-12.

- Amin B, Busam KJ. Cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma. En: Busam KJ, editor. Dermatopathology. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier: 2010. p. 631-6.
- LeBoit PE, Bürg G, Weedon D, Sarasain A, editores. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of skin tumours. Lyon: IARC Press; 2006.
- Weedon D, Geoffrey S, Adam IR. Weedons's skin pathology. Third edition. Edinburg: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
- Pérez PJA, Torres SM, Montoya DL. Carcinoma de células de Merkel. Cuad Cir. 2008;22(1):64-72.
- Ferringer T, Rogers HC, Metcalf JS. Merkel cell carcinoma in situ. J Cutan Pathol. 2005;32(2):162-5.
- Gollard R, Weber R, Kosty MP, Greenway HT, Masullo V, Humberson C. Merkel cell carcinoma: review of 22 cases with surgical, pathologic, and therapeutic considerations. Cancer. 2000;88(8):1842-51.
- Henness S, Vereecken P. Management of Merkel tumours: an evidence-based review. Curr Opin Oncol. 2008;20(3):280-6.
- Fang LC, Lemos B, Douglas J, Lyer J, Nghiem P. Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. Cancer. 2010;116(7):1783-90.
- Longo MI, Nghiem P. Merkel cell carcinoma treatment with radiation: a good case despite no prospective studies. Arch Dermatol. 2003;139(12):1641-3.
- Mojica P, Smith D, Ellenhorn JD. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. J Clin Oncol. 2007;25(9):1043-7.
- Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. J Clin Oncol. 2005;23(10):2300-9.

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):696-9 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):696-9 699

# Guía de práctica clínica Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias

Elvia Canalizo-Miranda.ª Eddie Alberto Favela-Pérez.b Javier Alejandro Salas-Anaya, c Rita Gómez-Díaz, Ricardo Jara-Espino, c Laura del Pilar Torres-Arreola, Arturo Viniegra-Osorio

### Clinical practice guideline. Diagnosis and treatment of dyslipidemia

Non-communicable diseases are a public health problem in México. Coronary heart disease and diabetes mellitus are the first and second cause of death in the country, followed by thrombotic cerebrovascular events. Cardiovascular diseases are the leading cause of death; one primary risk factor is hypercholesterolemia. The detection and treatment of lipid abnormalities is the key to the prevention and management of chronic non-communicable diseases. Two nationally representative survevs have shown that lipid abnormalities are the most common risk factors in Mexican adults. The purpose of this guide is to provide a basis for identifying dyslipidemia in a timely manner, and to systematize the criteria for diagnosis and treatment in the first and second level of care.

### Kev words

dvslipidemia cardiovascular diseases hypercholesterolemia practice guideline



as enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en México; entre los factores de riesgo se encuentra la hipercolesterolemia, cuya incidencia ha ido en aumento por el consumo de grasas saturadas, el sedentarismo y otros factores de riesgo mayores como el tabaquismo, la diabetes y la hipertensión arterial.

Las dislipidemias son un conjunto de enfermedades asintomáticas causadas por concentraciones anormales de las lipoproteínas sanguíneas. Se clasifican por síndromes que engloban diversas etiologías y distintos riesgos cardiovasculares. Se debe establecer su etiología y la probabilidad de que causen un evento cardiovascular.

En la Encuesta Nacional de Salud 2006 se informa una prevalencia de hipercolesterolemia en la población general de 26.5 %, 28.8 % en las mujeres y 22.7 % en los hombres. La prevalencia general de la hipercolesterolemia es de 50.6 %, 56.9 % en las mujeres y 44.2 % en los hombres. La dislipidemia más frecuente es la hipoalfalipoproteinemia (58.9 % en la población total, 69.7 % en los hombres y 48.8 % en las mujeres).1

Las enfermedades crónicas no transmisibles son el problema de salud primario en México, y entre ellas la enfermedad coronaria y la diabetes son las dos primeras causa de muerte en el país, seguidas de los eventos vasculares cerebrales tromboembólicos. La detección y tratamiento de las alteraciones de los lípidos son clave para la prevención y manejo de las enfermedades crónicas no transmisibles. Dos encuestas nacionales representativas han mostrado que las anormalidades de los lípidos son los factores de riesgo más comunes en los adultos mexicanos. En Inglaterra y Gales, la enfermedad cardiovascular fue la causa de una de cada tres muertes en el año 2005 (alrededor de 124 000 muertes, de las cuales 39 000 se presentaron en menores de 75 años de edad). Por cada muerte por enfermedad cardiovascular existen dos eventos mayores cardiovasculares no fatales.2

El nivel de colesterol sanguíneo tiene una relación lineal con el riesgo de enfermedad coronaria y es un factor de riesgo modificable. Se estima que en los países de ingreso alto, los niveles de colesterol-LDL por arriba de 147 mg/dL (3.8 mmol/L) son responsables de más de 50 % de las enfermedades cardiovasculares.<sup>2</sup>

Dado que las dislipidemias son susceptibles de ser modificadas, los objetivos de esta guía de práctica clínica son identificar y tratar de manera oportuna las dislipidemias para disminuir el riesgo de aterosclerosis, sistematizar los criterios para el diagnóstico de las dislipidemias en el primer y segundo nivel de atención, formular las recomendaciones para el tratamiento farmacológico y no farmacológico individualizado y establecer los criterios de referencia al tercer nivel de atención del paciente con dislipidemia.<sup>3,4</sup>

Para ello, se realizó una búsqueda sistematizada de guías de práctica clínica y bibliografía complementaLas enfermedades crónicas no transmisibles son un problema de salud pública en México; entre ellas, la enfermedad coronaria y la diabetes son la primera y la segunda causa de muerte en el país, seguidas de los más de sistematizar los criterios para el diagnóstico y eventos vasculares cerebrales embólicos. Entre los principales factores de riesgo se encuentra la hipercolesterolemia. La detección v el tratamiento de las alteraciones de los lípidos son clave para la prevención dislipidemias y manejo de las enfermedades crónicas no transmisibles. Dos encuestas nacionales representativas han hipercolesterolemia mostrado que las anormalidades de los lípidos son los quía de práctica clínica

factores de riesgo más comunes en los adultos mexicanos. El propósito de esta guía es servir de base para identificar de manera oportuna las dislipidemias, adetratamiento en el primer v segundo nivel de atención.

### Palabras clave

enfermedades cardiovasculares

Resumen

ria a partir de preguntas clínicas sobre el diagnóstico y el tratamiento de las dislipidemias. La búsqueda se realizó en Tripdatabase, PubMed, Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse y NICE, entre otras bases de datos. Se seleccionaron artículos publicados en los últimos 10 años y cinco guías de práctica clínica evaluadas con el instrumento AGREE I.

Con base en las dislipidemias más frecuentes en nuestra población, esta guía es acorde con la Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología<sup>4</sup> y la Norma oficial mexicana NOM-037-SSA2-2012, para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias.<sup>5</sup>

### Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico de las dislipidemias se basa en los niveles séricos de las lipoproteínas y de sus lípidos o el depósito de ellos en la piel y tendones (cuadro I).

Se recomienda evaluar los niveles de colesterol total, triglicéridos y colesterol-HDL en todos los pacientes adultos. Las mediciones no deben realizarse en los sujetos que en las últimas seis semanas hayan sufrido estrés físico, incluidas enfermedades intercurrentes agudas, cirugía o pérdida de peso.

En relación con los límites de normalidad de los lípidos, se ha considerado su evaluación con base en el riesgo cardiovascular:5

• Colesterol HDL: se consideran niveles bajos de colesterol-HDL cuando estos se encuentren por debajo de 40 mg/dL. No obstante, se recomienda usar el juicio clínico en los sujetos que tienen como único factor de riesgo cardiovascular una concentración de colesterol-HDL entre 35 y 40 mg/dL o en las mujeres que tengan otros factores de riesgo cardiovascular cuyo colesterol-HDL se encuentre entre 40 y 46 mg/dL.

- Triglicéridos: el Adult Treatment Panel III Guidelines ha identificado la elevación de los triglicéridos como un factor de riesgo independiente. No obstante, hay controversia en relación con esta aseveración. Los mecanismos conocidos de la asociación de hipertrigliceridemia con aterosclerosis son múltiples. La hipertrigliceridemia se relaciona con mayor prevalencia de diabetes, obesidad e hipertensión arterial. El punto de corte sugerido por el Adult Treatment Panel III Guidelines es en 150 mg/dL, el cual se basa en las siguientes condiciones:
- La prevalencia del patrón B (causado por la acumulacipón de subclases pequeñas y densas) de las lipoproteínas de baja densidad, anormalidad reconocida como un factor de riesgo cardiovascular. Las dislipidemias aterogénicas como la hiperlipidemia familiar combinada o la causada por el síndrome metabólico se relacionan con valores de triglicéridos entre 150 y 200 mg/dL. La prevalencia de hipoalfalipoproteinemia aumenta exponencialmente por arriba de este punto de corte. En México, 17.9 % de los adultos tiene una concentración de triglicéridos de ayuno entre 150 y 200 mg/dL. Las categorías de las cifras anormales de los triglicéridos son:
- Limítrofes, de 150 a 199 mg/dL.
- Altas, de 200 a 499 mg/dL.
- Muy altas,  $\geq 500 \text{ mg/dL}$ .
- Colesterol total y colesterol-LDL: el Adult Treatment Panel III Guidelines considera como normales los niveles inferiores a 200 mg/dL, límitrofes cuando se encuentran entre 200 y 239 mg/dL y altos cuando son ≥ 240 mg/dL. Para fines de la identificación de los casos de riesgo, un nivel de 200 mg/dL ya define a un paciente con hipercolesterolemia.

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):700-9 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):700-9 El colesterol-LDL se calcula con la fórmula de Friedewald: *colesterol total* – (*colesterol-HDL* + *triglicéridos/5*). Se considera como nivel óptimo < 100 mg/dL, cercano al óptimo si se encuentra entre 100 y 129 mg/dL, limítrofe entre 130 y 159 mg/dL, alto entre 160 y 189 mg/dL y muy alto si es > 190 mg/dL.

Colesterol-no HDL: se ha utilizado como un estimador del número total de partículas aterogénicas en plasma (lipoproteínas de muy baja densidad + lipoproteínas de densidad intermedia + lipoproteínas de baja densidad) y se relaciona muy bien con los niveles de la alipoproteina B (apoB). Para cuantificarlo se emplea la fórmula colesterol total – colesterol-HDL. (A)

Cuadro I Niveles de lípidos recomendados por el Adult Treatment Panel III Guidelines

Guidellites		
Lípidos	Niveles (mg/dL)	Categoría
	< 100	Óptimo
	100-129	Deseable
Colesterol-LDL	130-159	Límite alto
	160-189	Alto
	≥ 190	Muy alto
Colesterol total	< 200	Deseable
	200-239	Límite alto
	≥ 240	Alto
Colesterol-HDL	< 40	Bajo
Colesteroi-FibL	≥ 60	Alto
	< 150	Normal
Triglicéridos	150-199	Límite alto
riigiiceriaos	200-499	Alto
	≥500	Muy alto
Colesterol no-HDL	< 100-190	Según el riesgo cardiovascular

### Hábitos alimentarios y ejercicio físico

La probabilidad de que un sujeto sufra un evento cardiovascular relacionado con la hipercolesterolemia secundaria a la dieta es significativamente menor al causado por la hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia familiar o hiperlipidemia familiar combinada). El sobrepeso y la obesidad corporal o central contribuyen al desarrollo de las dislipidemias. La pérdida de 5 a 10 % del peso basal mejora el perfil de lípidos e influye favorablemente en otros factores de riesgo cardiovascular.

Los resultados de dos metaanálisis muestran el efecto positivo del ejercicio físico de intensidad moderada para aumentar 1.9 a 2.5 mg/dL (0.05 a

0.06 mmol/L) los niveles de colesterol-HDL<sup>6</sup> (E:1a) y disminuir el colesterol total, 3.9 mg/dL el colesterol-LDL (0.10 mmol/L) y 7.1 mg/dL (0.08 mmol/L) los niveles de triglicéridos.<sup>7</sup> Para incrementar los niveles de colesterol-HDL es necesario realizar ejercicio físico con el que se gasten 900 kcal de energía por semana o realizar 120 minutos de ejercicio aeróbico.<sup>8</sup> (E:1a)

El ejercicio aeróbico en pacientes con enfermedad cardiovascular incrementa los niveles de colesterol-HDL en un rango de 9 % (3.7 mg/dL) o 10 mmol/L y disminuye los niveles de colesterol en 11 % (19.3 mg/dL o 0.22 mmol/L). La evidencia sugiere grandes beneficios en los grupos con alto riesgo. 8.9 (E:1a)

La evaluación nutricional no solo incluye la evidencia clínica de los efectos benéficos relevantes para mejorar la salud de los sujetos y la reducción del riesgo cardiovascular, sino también demuestra la tolerabilidad y la presencia de efectos indeseables. La evidencia hasta el momento es limitada y los ensayos clínicos en los que se han evaluado intervenciones nutricionales no han sido concluyentes. (E:1a)

El consumo diario de ácidos grasos omega-3 en pacientes con enfermedad coronaria (850 mg de ácido eicosapentanoico y ácido docosahexenoico) reduce la mortalidad alrededor de 20 % por cualquier causa y 47 % la muerte súbita<sup>9</sup> (E:1a). La dieta con ácidos grasos saturados tiene un impacto importante en el incremento de los niveles de colesterol-LDL.<sup>9</sup> (E:1a)

La evidencia en relación con el tipo de dieta que favorece el mantenimiento de la salud es controversial. Existen estudios que han demostrado un incremento en la salud de la población cuando en la dieta se reduce el consumo de grasas saturadas y azúcar refinada y se aumenta el consumo de frutas vegetales y fibra.

En los pacientes con hipertrigliceridemia, reducir la ingesta de alcohol y carbohidratos refinados y aumentar el consumo de omega-3 y omega-6 disminuye los triglicéridos y eleva el colesterol-HDL. (E:1a)

No existe evidencia documentada que justifique la administración diaria en los pacientes con coronariopatía estable, de 1 a 4 g de EPA/DHA como suplemento en cápsulas o su equivalente en ácido alfalinolénico de origen vegetal o la ingesta de al menos dos raciones por semana de pescado.<sup>2</sup> (E:D)

La ingesta dietética o no dietética de ácidos omega-3 poliinsaturados puede reducir la mortalidad y la muerte súbita en pacientes con coronariopatía<sup>10,11</sup> (A, B, C M, R). La Asociación Americana del Corazón concluye que la proteína de soya no ofrece ventajas particulares como hipolipemiante.<sup>7</sup> (A)

El consumo de 10 a 30 g/día de alcohol ha mostrado tener un efecto en el aumento de los niveles de colesterol-HDL. <sup>10,11</sup> (A, B, C M, R)

La inactividad física tiene profundos efectos negativos en el metabolismo lipídico del colesterol-LDL.



Se ha mostrado que la reducción de peso y la actividad regular con ejercicio de moderada intensidad pueden prevenir la incidencia de diabetes tipo 2 y disminuir el riesgo cardiovascular.<sup>7,11</sup> (A)

### Recomendaciones

- El cambio en el estilo de vida es fundamental como estrategia de prevención primaria y secundaria.
- Se debe reducir la ingesta calórica de 300 a 500 kcal/día y aumentar el gasto energético con ejercicio físico de intensidad moderada en las personas con sobrepeso y obesidad corporal y abdominal.
- La ingesta de sal no debe exceder los 5 g/día. 12 (R:A)
- La ingesta de hidratos de carbono puede variar entre 45 y 55 % de la energía total. Se recomienda consumir verduras, legumbres, fruta fresca o seca y cereales integrales, así como otros alimentos ricos en fibra con bajo índice glucémico y que aporten la adecuada cantidad y variedad de antioxidantes.
- La dieta con limitación de grasas que aporta 25 a 40 g de fibra (como mínimo 7 a 13 g de fibra soluble) controla el nivel de los lípidos plasmáticos.
- La ingesta de azúcares no debe exceder 10 % de la ingesta calórica total (además de la cantidad presente en alimentos naturales como la fruta y los lácteos); en las personas que necesitan adelgazar o con triglicéridos altos, el consumo de azúcar debe ser aún menor.<sup>12</sup> (R:A)
- La inclusión de fibra soluble en la dieta no debe ser mayor de 30 g al día.<sup>12</sup> (R:A)
- El plan de alimentación debe considerar los siguientes porcentajes de proteínas, grasas y carbohidratos:
   45 a 55 % de carbohidratos y menor porcentaje de los simples;
   25 a 35 % de grasas (< 7 % de saturadas,</li>
   ≤ 20 % de monoinsaturadas y ≤ 10 % de poliinsaturadas);
   así como 5 a 20 % de proteínas.
- El consumo de dos o tres raciones semanales de pescado, además de otras fuentes de ácidos grasos poliinsaturados omega-3.<sup>13,14</sup> (R:D)
- Evitar el consumo de carbohidratos simples y moderar el de bebidas sin alcohol o evitarlo en las personas con triglicéridos altos.<sup>13,14</sup> (R:D)
- El consumo de bebidas alcohólicas no debe ser superior a dos copas (20 a 30 g/día) en los varones y una (10 a 20 g/día) en las mujeres, siempre que las concentraciones de triglicéridos no sean altas. 13,14 (R:D)

### Factores de riesgo

Para identificar a los sujetos con posibilidad de riesgo, en las guías canadienses se establece el rastreo a hombres de 40 años o más, mujeres de 50 años o más o en edad posmenopáusica y pacientes con diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad, historia familiar de enfermedad cardiovascular temprana (edad menor de 60 años), enfermedades inflamatorias (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), enfermedad renal crónica (filtración glomerular < 60 mL/minuto/ 1.73 m²), evidencia de aterosclerosis, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana manejada con terapia antirretroviral, manifestaciones clínicas de hiperlipidemia (xantomas, xantelasma, arco corneal prematuro), disfunción eréctil, antecedentes familiares de hipercolesterolemia o quilomicronemia en niños.<sup>7</sup> (III)

Asimismo, se registran los factores de riesgo cardiovascular identificados en los estudios epidemiológicos: edad, sexo masculino, tabaquismo, diabetes mellitus, nivel de colesterol, niveles de colesterol-HDL, presión sanguínea, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (en sujetos menores de 60 años), biomarcadores de inflamación, sobrepeso y obesidad<sup>7</sup> (III) (cuadro II).

El Adult Treatment Panel III Guidelines propone un método para calcular el riesgo de desarrollar un evento vascular en un tiempo determinado, por lo general en los próximos 10 años o por el resto de la vida en la población caucásica en la que la hipercolesterolemia es la dislipidemia más frecuente. (IV)

La evaluación de un paciente con dislipidemia incluye la historia clínica con búsqueda intencionada de las siguientes condiciones:

- Enfermedades cardiovasculares relacionadas con la aterosclerosis.<sup>5</sup> (III)
- Historia de enfermedad cardiovascular prematura en familiares de primer grado (hombres < 55 años</li>

**Cuadro II** Recomendaciones para realizar el perfil de lípidos de acuerdo con el factor de riesgo cardiovascular

Condición	Recomendación	Evidencia
Diabetes tipo 2	I	С
Enfermedad cardiovascular conocida	I	С
Hipertensión	I	С
Tabaquismo	I	С
IMC > 30 o circunferencia abdominal > 94 cm en hombres y > 80 en mujeres	I	С
Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura	I	С
Enfermedad inflamatoria crónica	I	С
Enfermedad renal crónica	I	С
Historia familiar de dislipidemias	IB	С

Fuente: ESC/EAS guidelines for the management of dislipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS).<sup>7</sup>

702 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):700-9 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):700-9 703

- o mujeres < 65 años), pancreatitis, obesidad, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia (colesterol-HDL < 40 mg/dL).
- Tabaquismo, alcohol, hipertensión arterial, diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico.
- Uso de medicamentos que modifiquen el perfil de los lípidos.
- Causas secundarias de dislipidemia (hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colestasis, insuficiencia renal, hiperglucemia).

Los individuos con niveles muy altos de triglicéridos (400 mg/dL) y aquellos con cifras superiores a 900 mg/dL tienen un riesgo incrementado de pancreatitis aguda y deben ser tratados por esta razón. <sup>12</sup> (IV)

En las mujeres pre y posmenopáusicas, la decisión de iniciar tratamiento debe basarse en su diagnóstico etiológico. 12 (1b)

En los pacientes con hipertrigliceridemia se debe evaluar la ingesta de alcohol y la presencia de diabetes e hipotiroidismo, para controlar estas condiciones subvacentes que pueden afectar el tratamiento.<sup>12</sup> (1b)

Tanto el Consenso Europeo como la Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología proponen clasificar las dislipidemias en hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia mixta e hipoalfalipoproteinemia. Esta calificación es útil para hacer el diagnóstico diferencial de las dislipidemias (algoritmo 1).9 (IV)

Adicionalmente, deberá ser posible establecer el tipo de dislipidemia para determinar si es primaria o secundaria<sup>12,15</sup> (C). En la dislipidemia secundaria, la prioridad es reducir los niveles séricos de triglicéridos para disminuir el riesgo de pancreatitis.<sup>12</sup> (C)

En la Norma oficial mexicana NOM-037-SSA2-2012, para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias se recomienda iniciar el escrutinio a partir de los 20 años de edad en los sujetos con factores de riesgo cardiovascular, con una periodicidad anual o bianual de acuerdo con el criterio médico, y cada cinco años en la población sin factores de riesgo. Sin embargo, dada la diversidad étnica, los consensos más recientes concuerdan en que las estrategias para prevenir los eventos vasculares deben ser adaptadas a las características de la población en la que se aplicarán. Las acciones deberán dar respuesta a los factores de riesgo más comunes. En nuestro país, las características más frecuentes son los niveles bajos de colesterol-HDL y la hipertrigliceridemia. En la población caucásica, la hipercolesterolemia es la anormalidad más común. Por lo anterior, los puntos críticos en el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias de acuerdo con la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología se describen en el cuadro III.

### Cuadro III Puntos críticos en el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias

- 1. El escrutinio es costo/efectivo en todo adulto mayor de 20 años.
- 2. El abordaje diagnóstico inicia al clasificar los casos por síndromes (hipercolesterolemia aislada, hipertrigliceridemia aislada, hiperlipidemia mixta e hipoalfalipoproteinemia).
- 3. El diagnóstico etiológico de la dislipidemia puede ser identificado en la mayoría de los casos.
- 4. La identificación de la etiología ayuda a la estimación del riesgo cardiovascular.
- 5. No se recomienda el uso sistemático de las tablas de Framingham.
- 6. Se identifican como condiciones que requieren tratamiento prioritario de la dislipidemia las siguientes: cardiopatía isquémica, insuficiencia carotídea, insuficiencia arterial de miembros inferiores, diabetes, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia familiar combinada, así como otras dislipidemias primarias (disbetalipoproteinemia, la hipertrigliceridemia familiar, la hipoalfalipoproteinemia familiar) si coexisten con otro factor de riesgo cardiovascular, un trasplante, síndrome nefrótico o ingesta de antirretrovirales. Individuos con un riesgo superior a 20 % a 10 años al momento de su evaluación o al extrapolar su pronóstico a la edad de 60 años también serán considerados como prioritarios para recibir tratamiento. Los casos considerados de alta prioridad son candidatos para recibir tratamiento farmacológico.
- 7. Los casos no incluidos en el número previo no son prioritarios; su tratamiento deberá basarse en las modificaciones del estilo de vida.
- 8. El colesterol-LDL es la meta primaria del tratamiento en la hipercolesterolemia aislada. El colesterol no-HDL es la meta en los pacientes con triglicéridos > 200 mg/dL. En la hipertrigliceridemia con colesterol HDL bajo, la normalización de los triglicéridos y del colesterol HDL son la meta de tratamiento. Si coexiste con niveles limítrofes de colesterol no HDL (> 160 mg/dL) su corrección también debe ser considerada como un objetivo terapéutico. En la hipoalfalipoproteinemia aislada, el objetivo debe ser normalizar la concentración de colesterol HDL. Sin embargo, ante la dificultad de lograrlo, la reducción del colesterol LDL es la meta a alcanzar en los casos en quienes el colesterol HDL no pueda ser corregido.
- 9. No se recomienda el uso de metas estratificadas para el colesterol LDL.
- Las estatinas son los fármacos de primera elección en casos con hipercolesterolemia aislada; los fibratos lo son para la hipertrigliceridemia aislada.

Fuente: Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología<sup>4</sup>



Los niveles de colesterol están determinados por múltiples factores genéticos, así como por factores ambientales y hábitos dietéticos. La hipercolesterolemia puede ser secundaria a hipotiroidismo, síndrome nefrótico, Cushing, embarazo, anorexia nervosa, inmunosupresores y corticosteroides.

La posibilidad de hipercolesterolemia secundaria debe ser considerada antes de iniciar un tratamiento.<sup>9</sup>(A)

### Tratamiento farmacológico

Existen seis grupos de medicamentos: inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril coenzima *A* reductasa (estatinas), inhibidores de la absorción del colesterol (ezetimiba), secuestradores de ácidos biliares, derivados del ácido nicotínico niacina, derivados del ácido fíbrico (fibratos) y ácidos grasos omega-3.

Las estatinas son los medicamentos más estudiados en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Un gran número de estudios han demostrado que disminuyen el riesgo de morbimortalidad cardiovascular, tanto en la prevención primaria como en la secundaria; también se ha demostrado que disminuyen la progresión de la aterosclerosis coronaria.<sup>7,9</sup> (A)

Las estatinas reducen la síntesis de colesterol a nivel hepático por inhibición de la competitividad de la enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa. La reducción de las concentraciones a nivel intracelular del colesterol induce la expresión del receptor de LDL en la superficie del hepatocito, lo cual resulta en un aumento de la extracción del colesterol-LDL de la sangre y secundariamente disminuye las concentraciones del colesterol-LDL circulante y apoB, incluyendo partículas de triglicéridos.<sup>7,9</sup> (IIb) Se debe ser cauteloso en la prescripción de estatinas para la prevención primaria en personas con bajo riesgo cardiovascular. Pruebas actuales sugieren que el beneficio clínico es autónomo del tipo de estatina, pero depende de la meta terapéutica a la que se quiera llevar al paciente<sup>7,9</sup> (A) (cuadro IV).

El primer estudio que evaluó la asociación entre diabetes y estatinas mostró resultados contrarios a los esperados. Aun cuando la terapia con estatinas disminuye en gran medida el riesgo cardiovascular, incluso entre aquellos pacientes con riesgo de diabetes, la relación del tratamiento con estatinas en la incidencia de diabetes sigue siendo incierta, por lo que deberán diseñarse ensayos que aborden formalmente el tema. <sup>16</sup> (A)

La ezetimiba es el primer fármaco que disminuye los lípidos e inhibe la absorción intestinal de colesterol en la dieta y ácidos biliares, sin afectar la absorción de nutrientes de las grasas solubles, así como la absorción del colesterol a través del borde intestinal en cepillo (en interacción con las proteínas NPC1L1). Es un efectivo reductor del colesterol-LDL, sobre

todo en combinación con las estatinas, pero su empleo requiere la valoración del médico especialista.<sup>7,9</sup> (A)

La dosis de 10 mg/día de ezetimiba puede ser administrada en la mañana o por la noche, sin importar la ingesta de alimentos. No hay efectos clínicos significativos en la farmacocinética en cuanto a la edad, el sexo o la raza, ni requiere ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o insuficiencia renal grave IIB.<sup>7,9</sup> (A)

La ezetimiba combinada con un secuestrador de ácidos biliares reduce adicionalmente las concentraciones del colesterol-LDL, sin aumentar los efectos adversos comparada con el tratamiento con un secuestrador.<sup>7,9</sup>

Los secuestradores de los ácidos biliares son resinas de intercambio aniónico que se utilizan como adyuvantes en el tratamiento con estatinas para pacientes que requieren más reducción en el colesterol-LDL. El más reciente es el colesevelam, que es bien tolerado y constituye una opción como monoterapia para el incremento leve o moderado aislado del colesterol-LDL o como adyuvante en el tratamiento con estatinas o niacinas para dislipidemias mixtas más severas.<sup>12</sup> (1b)

El mecanismo de acción de las resinas de intercambio aniónico es la disminución de 15 a 30 % del colesterol-LDL, aumento de 3 a 5 % del colesterol-HDL, los triglicéridos no son afectados, 97 % de los ácidos biliares de origen endógeno es reabsorbido del intestino y regresado al hígado vía circulación portal; solo 3 % de los ácidos biliares es excretado en las heces.<sup>7,9</sup> (A)

Es importante considerar los efectos secundarios con el uso de estos medicamentos: malestar abdominal, estreñimiento, flatulencia, hemorroides, impostación fecal, fisuras anales y transaminasas altas.

Los fibratos son agonistas del receptor alfa del activador de la proliferación de los peroxisomas, actúan en la vía de los factores de transcripción del metabolismo de los lípidos, tienen una gran eficacia en la disminución de los triglicéridos en ayuno y posprandial y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, pero su efecto en el colesterol-HDL es modesto. También disminuyen los

Cuadro IV Metas terapéuticas por alcanzar en los niveles de colesterol según el riesgo cardiovascular

Nivel de riesgo	LDL mg/dL	Colesterol-no-HDL (mg/dL)
Bajo	< 160	< 190
N.A P	< 130	< 160
ivieulo	Opcional < 100	Opcional < 130
	< 100	< 130
Alto/muy alto	Opcional < 70	Opcional < 100

Se deben alcanzar niveles de colesterol-LDL < 100 mg/dL o de colesterolno HDL < 130 mg/dL en los pacientes con riesgo intermedio con proteína *C* reactiva de alta sensibilidad > 2 mg/dL o con aterosclerosis detectada por el índice de presión sistólica tobillo/brazo

704 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):700-9 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):700-9 705

niveles de los triglicéridos al aumentar la actividad de la lipoproteína lipasa, que hidroliza los triglicéridos de las LDL. <sup>7,9</sup> (A) Si bien disminuyen la incidencia del infarto no fatal, en la enfermedad cardiovascular su eficacia *adversus* la de las estatinas no es tan buena. <sup>7,9</sup> (IB) Si bien los fibratos son bien tolerados, pueden ocasionar efectos gastrointestinales (menos de 5 %) y rash (2 %). El riesgo de miopatía ha sido informado en 5.5 % con

La niacina disminuye las LDL y los triglicéridos y eleva las HDL. Su principales efectos secundarios son la rubicundez y el prurito, que aparecen a los 30 minutos de la ingesta y duran casi 30 minutos.<sup>12</sup> (IB)

el uso de fibratos y estatinas.<sup>9</sup> (IB)

Las estatinas están contraindicadas en mujeres embarazadas o que deseen embarazarse. 12 (IV)

Los ácidos grasos omega-3 (DHA y EPA) son eficaces en dosis altas en el tratamiento de la hipertrigliceridemia severa. Las dosis altas de ácidos grasos omega-3 disminuyen la producción de VLDL y del colesterol-LDL, decrementan 20 a 45 % los triglicéridos y aumentan 5 a 10 % el colesterol-HDL. Durante el embarazo solo se indica el tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia severa (≥ 900 mg/dL). El único medicamento recomendado es el aceite de pescado omega-3 después de una intensiva terapia dietética.

El papel de los triglicéridos como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares ha sido controversial, pero se ha demostrado que las lipoproteínas ricas en triglicéridos son un factor de riesgo cardiovascular. El riesgo de pancreatitis es significativo si los triglicéridos son > 10 mmol/L (> 880 mg/dL) y los pacientes sintomáticos ameritan manejo hospitalario con restricción de la ingesta de calorías y grasas (recomendado 10 a 15 %) y abstinencia de alcohol.

Debe iniciarse el tratamiento con fibratos (fenofibratos) con ácidos grasos omega-3 (2 a 4 g/día) como terapia conjunta o ácido nicotínico. En los diabéticos, debe iniciarse el tratamiento con insulina para un control adecuado de la glucemia. Por lo general, se observa un rápido descenso de las concentraciones de los triglicéridos en dos a cinco días.

Las estatinas son los medicamentos de primera elección en la hipercolesterolemia aislada, con mayores propiedades para disminuir el colesterol-LDL. Se recomiendan las dosis más altas o las máximas toleradas para alcanzar el nivel objetivo (cuadro V). Si existe intolerancia, puede considerarse el uso de secuestradores de ácidos biliares, el ácido nicotínico o la ezetimiba, sola o en combinación con los anteriores.<sup>7,9</sup> (B)

La decisión de combinar una estatina con un fibrato debe ser individualizada y se indicará solo cuando su empleo esté sustentado. En los pacientes con alto riesgo, como aquellos con hipercolesterolemia primaria (homocigota o heterocigota) o con intolerancia a las estatinas, pueden considerarse otras combinaciones.

Las dosis recomendadas de las resinas de intercambio aniónico son las siguientes: (IIa)

Cuadro V Opciones pa	ra tratar farmaco	lógicamente	las dislipid	emias				
Trastorno lipídico	Monoterapia	% LDL	% HDL	% TGC	Terapia combinada	% LDL*	% HDL*	% TGC
	Estatinas	25-63 ↓	<del>_</del>	<del></del>	Estatina + ezetimiba	46-61 ↓	_	<del></del>
Hipercolesterolemia	Ezetimiba	18 ↓	<u>—</u>	<u>—</u>	Estatina + niacina	36-42 ↓	16-27 ↑	
LDL altas TG normales	Niacina	6-25 ↓	_	_	Estatina + BAS	45-64 ↓	_	_
HDL normales	BAS	15-30 ↓	_	_	Estatina + niacina + BAS	66 ↓	16-27 ↑	_
					Niacina + BAS	25-55 ↓	16-27 ↑	_
Hiperlipidemia mixta	Estatinas	25-45 ↓	5-15 ↑	5-37 ↓	Estatina + ácido fíbrico	20-35 ↓		35 ↓
LDL altas	Ácido fíbrico	10-28 ↓	5-35 ↑	10-50 ↓	Niacina + estatina	36-42 ↓	16-27 ↑	15-45 ↓
TG altos	Niacina	6-25 ↓	8-38 ↑	30-50 ↓	Niacina + ácido fíbrico	<del>-</del>	16-27 ↑	20-37 ↓
HDL normales o bajas					Niacina + BAS	25-55 ↓	16-27 ↑	
	Estatinas	_	_	5-10 ↓	Niacina + ácido fíbrico	_	16-27 ↑	20-37 ↓
Hipertrigliceridemia	Ácido fíbrico	<del></del>	<del></del>	30-50 ↓				
	Niacina		<del>_</del>	10-50 ↓				
	Ácido fíbrico	_	6-12 ↑	_				
HDL baja aislada	Estatina	_	5-10 ↑	_				
	Niacina	_	5-35 ↑	<del></del>				

<sup>\*</sup> Los cambios en el porcentaje son aproximados. LDL = lipoproteínas de baja densidad, TG = triglicéridos, HDL = lipoproteínas de alta densidad. BAS = secuestrador de ácidos biliares



- Colestiramina: 4 a 8 g/día, que se incrementan según tolerancia hasta 12 a 24 g/día, divididos en dos o tres dosis, antes o durante la comida.
- Colestipol: 5 a 10 g/día, que se incrementan según tolerancia hasta 15 a 30 g/día, divididos en dos o tres dosis, antes o durante la comida.
- Colesevelam: 3750 mg/día, divididos en dos tomas o una vez al día con las comidas.

Los fármacos de primera elección en la hiperlipidemia mixta son las estatinas y los fibratos. Con frecuencia es necesario su uso combinado. Es una práctica común iniciar una estatina si los niveles de colesterol son mayores que los de los triglicéridos. En caso contrario, se inicia el tratamiento con un fibrato. Sin embargo, un alto porcentaje de los casos no alcanza la normalización del colesterol-no HDL ni de los triglicéridos.

El empleo combinado de fibratos y estatinas se relaciona con mayor riesgo de miopatía; por ello, la combinación está contraindicada en los pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de miopatía (hipotiroidismo, insuficiencia renal, empleo de ciclosporina, eritromicina o itraconazol). Los fibratos están contraindicados en pacientes con daño severo hepático o renal o enfermedad de vesícula biliar. Se recomienda la medición de la concentración de la creatincinasa en los primeros 10 días del tratamiento y en las visitas subsecuentes.<sup>7,9</sup> (IIa)

### Metas terapéuticas

La corrección de los niveles de las LDL es prioritaria para el manejo del riesgo cardiovascular.<sup>7,9</sup> (C)

La reducción de cada 40 mg/dL de colesterol-LDL se relaciona con 22 % de disminución en la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular. En la mayoría de los pacientes, se logra con monoterapia con estatinas. Por lo tanto, en los pacientes con riesgo cardiovascular muy alto, la meta es alcanzar < 70 mg/dL de colesterol-LDL o reducir 50 % sus niveles basales. (IA) La meta en los pacientes con alto riesgo cardiovascular se extrapoló en varios ensayos clínicos; 2.5 mmol/L de colesterol-LDL (< 100 mg/dL) es el nivel indicado para este grupo de pacientes. (A)

Las metas secundarias son relación de colesterol total/colesterol-HDL < 4 mmol/L, apoB/apoA1 < 0.8 mmol/L, no colesterol-HDL < 3.5 mmol/L (< 130 mg/dL), proteína C reactiva < 2 mg/L y triglicéridos < 1.7 mmol/L (< 150 mg/dL).  $^{13}$  (clase IIA, nivel C)

Si bien no hay metas específicas para los niveles del colesterol-HDL ni de los triglicéridos, el incremento del nivel del colesterol-HDL predice la regresión de la aterosclerosis y el nivel bajo de colesterol-HDL se relaciona con la ocurrencia de eventos cardiovasculares, aun cuando el colesterol-LDL sea inferior a 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL). (clase IIA, nivel C)

La normalización de los niveles de la proteína *C* reactiva de alta sensibilidad no debe ser un objetivo secundario terapéutico, ya que no se ha demostrado su ventaja clínica. <sup>13</sup> (IIB A, nivel C)

Las guías de prevención de la enfermedad cardiovascular recomiendan modular la intervención preventiva conforme el nivel de riesgo; asimismo, las metas pueden ser menos demandantes cuando el riesgo cardiovascular disminuye de muy alto a alto o moderado. Uno de los aspectos más controversiales en el tratamiento es alcanzar ciertos niveles de colesterol-LDL. Adult Treatment Panel III Guidelines recomienda metas estratificadas de acuerdo con el riesgo cardiovascular. Concentraciones < 100 mg/dL se indican en casos con cardiopatía isquémica o equivalente; valores < 130 mg/dL aplican a casos con dos o más factores de riesgo, pero con riesgo < 20 % a 10 años. Los individuos que pertenezcan a este grupo y con un riesgo calculado < 10 % son candidatos para tratamiento farmacológico si el colesterol-LDL es > 160 mg/dL. En contraste, si el riesgo es entre 10 y 20 %, el tratamiento farmacológico se inicia si el colesterol-LDL es > 130 mg/dL. Finalmente, en individuos con un factor de riesgo o sin factores de riesgo, la meta es un nivel de colesterol-LDL < 160 mg/dL.9 (IIC)

### Adherencia terapéutica

Una tercera parte de los pacientes con tratamiento por dislipidemia tiene mal apego terapéutico y, lo más grave, cuatro de cada cinco pacientes identificados con riesgo cardiovascular no llegan a la meta terapéutica<sup>7,9</sup> (IIa).

Los factores que afectan la adherencia al tratamiento son la naturaleza asintomática y crónica de la enfermedad, los factores demográficos (como la edad y la educación), el conocimiento del paciente y su percepción de la dislipidemia, la forma como el profesional médico administra el tratamiento, las relaciones entre el paciente y los profesionales de la salud y los regímenes medicamentosos crónicos y complejos. Mención especial merece la resistencia al cambio en el estilo de vida por parte de los pacientes<sup>7,9</sup> (IIa).

Por lo tanto, los objetivos en la práctica clínica son la iniciación del tratamiento en los pacientes con trastornos vasculares y en aquellos con alto riesgo de enfermedad vascular cerebral, el aumento de la dosis hasta alcanzar las concentraciones adecuadas de lípidos, siempre que sea posible, y conseguir la adherencia al tratamiento.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

707



**R** Al índice

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona 24 <sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional 1. Distrito Distrito Federal

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Ignacio García Téllez", Mérida,

°Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Noroeste, Ciudad Obregón, Sonora <sup>d</sup>Unidad de Investigación Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Distrito Federal

Federal

División de Excelencia Clínica, Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad, Distrito Federal

Instituto Mexicano del Seguro Social

Comunicación con: Laura del Pilar Torres-Arreola Correo electrónico: laura.torres@imss.gob.mx

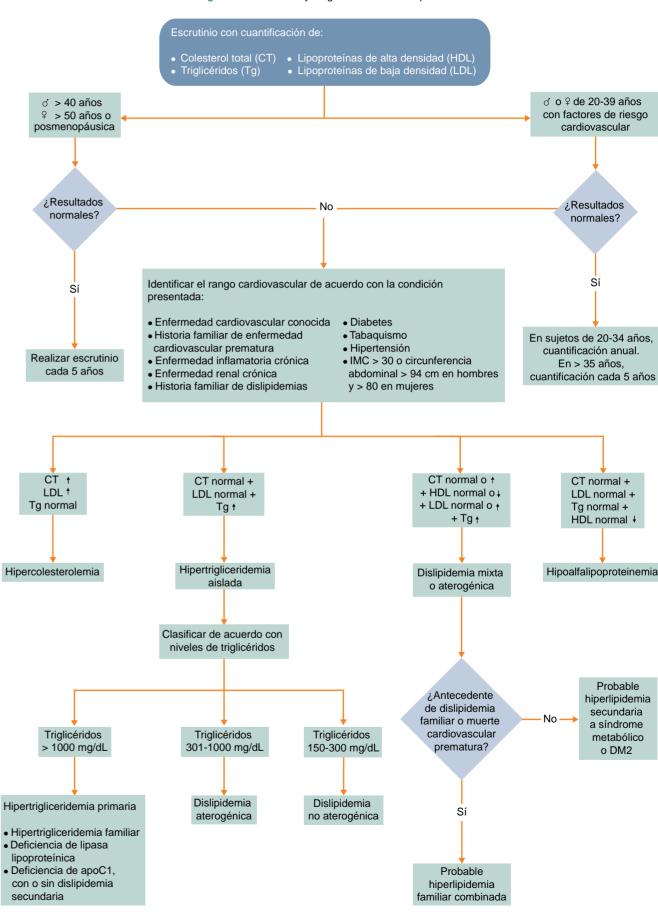
### Referencias

- 1. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Ávila M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, 2006, Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública: 2006.
- 2. The National Collaboration Centre for Primary Care. 10. Cooper A, Nherera L, Calvert N, O'Flynn N, Turnbull Lipid Modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline 67. London: Royal College of General Practitioners; 2008. Última modificación:
- FJ. Dislipidemias de lo clínico a lo molecular. México: Intersistemas: 2008.
- 4. Aquilar-Salinas CA. Gómez-Pérez FJ. Lerman-Garber I, Vázquez-Chávez C, Pérez-Méndez O, Posadas-Romero C. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. Posición de la Sociedad Mexicana 2004;12(1):7-41.
- 5. Secretaría de Salud. Norma oficial mexicana NOM-037-SSA2-2012, para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. Diario Oficial de la Federación del 13 de julio de 2012.
- 6. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2007;167 (10):999-1008.
- 7. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dislipidemias: The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the Eu-2011:32:1769-818
- Kelley GA, Kelley KS, Franklin B. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in patients with cardiovascular

708

- disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiopulm Rehabil. 2006;26(3):131-9.
- Grundy SM, Cleeman JI, Bairey N, Brewer B, Clark L, Hunninghake D, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24:e149-61.
- N, Robson JI, et al. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners: 2008
- 3. Aguilar-Salinas CA, Gómez-Díaz RA, Gómez-Pérez 11. Institute for Clinical Systems Improvement. [Sitio web]. Guidelines and more. Lipid management in adults. Eleventh edition. Institute for Clinical Systems Improvement: 2009. Disponible en https:// www.icsi.org/guidelines more/catalog guidelines and\_more/catalog\_guidelines/catalog\_ cardiovascular\_guidelines/lipid/
  - de Nutrición y Endocrinología. Rev Endocrinol Nutr. 12. Ministry of Health. Clinical Practice Guidelines. Lipids. Singapore: Ministry of Health; 2006.
    - 13. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. Can J Cardiol. 2009;25(10):567-79.
    - 14. American Dietetic Association. Disorders of lipid metabolism. Evidence-based nutrition practice guideline. Chicago (IL): American Dietetic Associa-
    - 15. Caja Costarricense de Seguro Social. Guías para la detección, el diagnóstico y el tratamiento de las dislipidemias para el primer nivel de atención. San José de Costa Rica: Caja Costarricense de Seguro Social: 2004
  - ropean Atherosclerosis Society (EAS). Eur Hearth J. 16. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai M, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2009;32(10):1924-9.





maree acamar	ativo voiai	11011 2010			
	:	Corrillo Dochoco A	(4):420 :	G	
Indice de auto	res	Carrillo-Pacheco A Casares-Queralt S	(4):420	9	
		Castañeda-Borrayo Y	(1):4 (2):176	Galicia-Amor S	(6):674
		Castanedo-Cázares JP	(3):264	Galicia-Arnor S Galicia-Rodríguez L	(2):192, (3):314
		Castalledo-Cazalles 3F Castelán-Martínez OD	(5):552	Galindo-Suárez RM	(5):514
		Castellar-Leones SM	(4):460	Gallegos-Cabriales EC	(5):522
		Castillo-Chávez MA	(3):304	Galván-García E	(4):396
Α		Castro-Barajas FJ	(3):308	García-Elorriaga G	(1):42, (4):424
		Castuera-Gómez CM	(4):364	García-García EG	(5):514
Abud-Mendoza C	(2):218	Cerda-Belmont GA, de la	(4):456	García-Gutiérrez MR	(6):628
Acuña-Sánchez ME	(4):378, (4):450	Chamorro-Sánchez J	(4):402	García-Monroy J	(2):212
Aguilar-Madrid G	(3):270	Chávez-Delgado ME	(2):204	García-Regalado JF	(6):637
Aguilar-Salas I	(2):228	Chávez-Negrete A	(3):276	García-Ruiz E	(1):86
Aguilar-Sánchez L	(1):58	Clapé-Laffita O	(2):200	García-Zavala GU	(4):444
Aguirre-García MC	(2):142	Collado-Arce G	(4):468	Garza-Casas YE, de la	(5):522
Aguirre-Gas HG	(5):486	Collazo-Jaloma J	(5):502	Garza-Rodríguez V	(1):50
Aguirre-Güemez AV	(5):486	Conde-Embarcadero M	(5):562	Garzón-Sanabria V	(1):86
Alba-Barba I	(3):264	Constantino-Casas P	(5):506	Gil R	(4):402
Albores-de la Riva NX	(2):204	Cordero-Guillén MA	(2):228	Gil-Velázquez LE	(1):58, (1):104
Alcalá-Cerra G	(4):460	Córdova-Pérez N	(5):496	Godoy-Díaz D	(5):532
Aldaco-García VD	(5):592	Corona-de los Santos JC	(4):424	Gómez-Conde E	(6):692
Alonso-Avelino JA	(6):644	Correa C	(3):340	Gómez-Contreras DE	(5):558
Álvarez-Reyes JM	(2):218	Cruz-Anleu ID	(6):674	Gómez-Díaz R	(6):700
Álvarez-y Muñoz MT	(2):158	Cruz-Avelar A	(2):228	Gómez-Negrete A	(6):614
Alvear-Galindo MG	(4):378, (4):450	Cruz-Domínguez MP	(4):464	Gómez Tagle-Morales ED	(6):662
Amador-Medina LF	(6):638	Cruz-Ortiz M	(2):222	González-Arriola VM	(3):336
Andrade-Rodríguez HJ	(3):254			González-Bonilla C González-Carmona B	(1):42
Araujo-Mendoza GJ Arenas-Osuna J	(1):74 (2):204	D			(5):562
Arenas-Téllez JM	(5):496	<b>D</b>		González-Gamez JG González-Guevara MB	(2):136
Arévalo-Vargas A	(1):4	Dávalos-Rodríguez N	(2):136	González-Méndez R	(3):320 (5):584
Arriaga-Dávila JJ	(6):680	Delgadillo-Teller G	(2):204	González-Pérez B	(5):558
Arroyo-Anlló EM	(4):402	Devezé-Bocardi R	(6):696	González-Rico JL	(3):e6
Ávalos-Mejía AM	(2):142, (2):228	Díaz de León-Gonzaléz E	(2):188	González-Santes M	(3):276
Ávila-Jiménez L	(3):344	Díaz de León-Medina R	(1):98	González-Villalobos CG	(4):432
Ávila-Sanchéz J	(2):188	Díaz de León-Ponce M	(3):330	Gracia-Ramos AE	(4):464
	, ,	Díaz-Marta JP	(4):402	Grajales-Muñiz C	(3):248
		Domínguez-Moreno R	(2):222	Granados-López SL	(5):588
В		Domínguez-Sánchez ER	(1):104	Grube-Pagola P	(6):696
		Domínguez-Serrano MI	(6):680	Grupo Mexicano de Estudio	
Baca-Zúñiga J	(2):228	Dueñas-González MT	(6):668	de la Enfermedad de Pomp	e (5):536
Báez-Revueltas FB	(4):384	Durán-Fernández YC	(2):142	Guerrero-Álvarez R	(3):251
Baños-Mejía BO	(6):674	Durán-Íñiguez F	(3):308	Guerrero-Hernández A	(3):330
Bárcenas-López SJ	(2):158			Guerrero-Quintero LG	(5):574
Barragán-Garfias JA	(2):e2	_		Gutiérrez-Aguilar J	(3):344
Barrera-Cruz A	(3):292, (3):344	E		Gutiérrez-Hermosillo H	(2):188
Barrientos-Guerrero CE	(5):558			Gutiérrez-Hermosillo V	(2):188
Barrón-Saldaña DA	(5):486	Echevarría-Zuno S	(1):58	Gutiérrez-Paternina JJ	(4):460
Basavilvazo-Rodríguez MA	(4):472	Ehnis-Pérez A	(3):264	Guzmán-Bihouet BF	(6):680
Basurto-Acevedo L	(3):270, (6):650	Elizondo-Rueda MEM	(2):136		
Bejarano-Huertas R	(6):692 (2):130, (6):620	Enríquez-Bárcenas LF	(1):86 (5):562	н	
Bernárdez-Zapata I Blanco-Cornejo AV	(3):276	Escobar-Rodríguez DA Escobedo-Islas O	(5):506		
Bojórquez-Ramos JC	(4):438	Esmer-Sánchez MC	(5):536	Haro-García L	(3):270
Braverman-Bronstein A	(6):620	Espinosa-Cuervo G	(5):562	Hernández-Aguilar CM	(5):558
Bravo-Oro A	(5):536	Espinosa-Larrañaga F	(3):244	Hernández-Manzano M	(2):228
Briones-Garduño JC	(3):330	Estrada-Andrade ME	(4):444	Hernández-Ordóñez OF	(2):124, (4):472
Briones-Vega CG	(3):330		( ),	Hernández-Quijano T	(4):420
· ·				Hernández-Sousa MG	(2):182
		F		Hernández-Valencia M	(4):420,
C					(4):472, (5):496
		Fajardo-Dolci G	(5):486	Hernández-Vega GA	(6):692
Cabrera-Gaytán DA	(3):248	Fajardo-Ortiz G	(2):164	Herrera-Paz EF	(2):150
Cabrera-Pivaral CE	(2):136, (3):e6	Favela-Pérez EA	(6):700	Huacuja-Ruiz L	(3):e6
Canalizo-Miranda E	(6):700	Ferreira-Hermosillo A	(4):378, (4):450	Huerta-García GC	(2):158
Candelario-Mejía G	(3):e6	Figueroa-Castrejón G	(2):128		
Cano-Pérez E	(3):344	Flores-Aguilar S	(5):592		
Cantú-Ramírez S	(4):396	Flores-Alvarado LJ	(3):e6		
Careaga-Reyna G	(4):456	Fuente-Cortez B, de la	(5):536	Interior I I I I I	(0) 170 (0) 000
Carpio-Orantes L, del	(1):8	Fu-Espinosa M	(1):80	Iglesias-Leboreiro J	(2):130, (6):620



J		Miranda-Novales MG	(2):158	Pérez-Hernández J	(5):592
		Mireles-Pérez ABI	(2):176	Pérez M	(5):552, (6):656
Jara-Espino R	(6):700	Moctezuma-Bravo GS	(1):98	Pérez-Rodríguez M	(3):300
Jiménez-Bernardino CA	(5):574	Molina-Ayala MA	(3):292, (3):344	Pineda-Aquino V	(2):142
Juárez-Muñoz IE	(6):614	Molina-García A	(5):536	Plascencia-Fernández I	(4):372
Juárez-Oropeza MA	(4):378, (4):450	Monteros-Rincón MP	(6):668	Plascencia-García JL	(2):176
Juárez-Pérez CA	(3):270	Montesinos-Gómez G	(5):486	Prieto-Miranda SE	(5):574
Juárez-Sierra J	(6):668	Montiel-Jarquín A	(6):692	Prince-Vélez R	(5):584
		Morales-Esponda M	(2):222	Puente-Fernández A	(5):532
		Morales-Jaimes R	(3):320		, ,
K		Morales-Morales A	(4):472		
		Morán-Álvarez C	(4):378, (4):450	Q	
Krug-Llamas E	(3):248	Morán-Benavente A	(4):396		
Rrug Elamas E	(3).240	Moreno-Alcázar OM	(4):472	Quintana-Vidaurri AG	(4):432
		Moreno-Palacios J	(4):414	Quintana-vidadin AO	(4).432
1		Morfín-Vela A			
_			(5):584	R	
	(7) 770	Moscote-Salazar LR	(4):460	K	
Lagunes-Mijangos A	(3):336	Mota-Sanhua V	(1):86	- /	40. <del>7</del> .4
Lamshing-Salinas P	(6):620	Muciño-Bermejo J	(3):330	Ramírez-Arriola MC	(1):34
Laniado-Laborín R	(6):688	Muciño-Ortega E	(5):514	Ramirez-Garcia SA	(2):136, (3):e6
Larragoiti-Correa E	(3):284	Mugártegui-Sánchez S	(4):428	Ramírez-Parra G	(4):370
León-González G	(5):506	Muñoz-Cortés G	(4):444	Ramón-García G	(6):610
León-Mazón MA	(1):74	Murillo-Godínez G	(2):127, (4):368	Ramos-Hernández RI	(3):344
Lezama-Urtecho CA	(4):456	Murrieta-Pruneda JF	(3):320	Ramos-López JM	(2):192
Lifshitz A	(6):604			Ramos-Peñafiel CO	(5):502
Linares-Vieyra C	(3):320			Ramos-Ramírez IM	(2):136
Linos-Vázquez ZZ	(1):74	N		Rangel-Rodríguez G	(4):390
López-Aburto G	(4):396			Remes-Troche JM	(6):696
López-Colombo A	(6):692	Nava-González EJ	(5):522	Rendón-Macías ME	(2):130, (3):284,
López-Enríquez CC	(2):130	Navarrete-Navarro S	(6):680		(6):610, (6):620
López-González R	(5):486	Navarro-Trujillo LR	(2):176	Rey-Pineda G, del	(1):42, (4):424
López-Palomo DA	(1):92	Neri-Páez E	(4):472	Reyna-Medina M	(2):212
López-Rojas P	(4):384	Nevárez-Sida A	(5):506	Ríos-Martínez BP	(4):390
López-Roldán VM	(5):562	Nicola-Delfín L, de	(3):326	Rivas-Ayala L	(1):86
López-Velázquez A	(3):e6	Nieva-de Jesús RN	(1):34, (3):254	-	):68, (2):170, (3):300,
Lozoya-López Escalera H	(6):696	Novoa-Boldo A	(5):486	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	:414, (5):552, (6):656
Luna-Medina MA	(2):142	NOVOA-BOIGO A	(3).400	Rivera-Pérez MP	(3):314
Luna-Medina MA	(2).142			Robledo-Nolasco R	(1):92
		0		Rodríguez-Campos EA	(2):222
М		•		- '	
111		Oceana Condieni I	(1),50	Rodríguez-Gallardo GB	(5):574
M / 1/ 00	(0) 170	Ocampo-Candiani J	(1):50	Rodríguez-González A	(3):292
Macías-López GG	(2):136	Ocegueda-Sosa MA	(5):592	Rodríguez-Guzmán LM	(2):222, (6):635
Manilla-Lezama N	(5):592	Olarte-Carrillo I	(5):502	Rodríguez-Leyva I	(5):536
Marín-Cotoñieto IA	(4):384	Olmos-Bringas M	(1):86	Rodríguez-Pérez CV	(1):34, (3):254
Marín-Palomares T	(6):668	Ontiveros-Martínez R	(4):396	Rodríguez-Quilantán FJ	(1):98
Marín-Romero M	(2):130	Ornelas-Aguirre JM	(6):680	Rodríguez-Velasco A	(6):610
Márquez-Celedonio FG	(3):276, (3):336	Oros-Ovalle C	(2):218	Roesch-Dietlen F	(6):696
Martínez-González L	(2):192, (3):314	Ortiz-Mendoza CM	(3):260, (5):580	Rojas-Carrasco KE	(6):606
Martínez-Martínez MU	(2):218	Ortiz-Montalvo A	(2):164	Rojas-Carrera SI	(3):276, (3):336
Martínez-Murillo C	(5):502	Osorio-Guzmán M	(6):668	Rojas-Jiménez JA	(1):86
Martínez-Tovar A	(5):502			Rojas-Uribe M	(3):276
Matute-González MM	(6):614	_		Román-Acosta S	(2):218
Mazón-González B	(5):486	Р		Romero-Campos S	(1):26
Medina-Beltrán GR	(2):228			Romero-Díaz V	(5):536
Medina-Chávez JH	(1):104	Palacios-Cruz L	(6):656	Romero-Guadarrama M	(5):502
Medina-Escobedo M	(1):26	Palacios-Rodríguez JM	(4):396	Romero-Márquez RS	(6):628
Mejía-Aranguré JM	(6):614	Palmer-Morales Y	(5):584	Romero-Mora LM	(3):308
Meljem-Moctezuma J	(5):486	Palou-Fraga E	(3):254	Romero-Sierra G	(6):696
Menchaca-Cervantes C	(6):610	Paredes-Solís CA	(2):124	Romero-Zepeda H	(6):628
Méndez-Tovar S	(4):424	Parrilla-Ortiz JI	(3):344	Rosales-Gómez RC	(3):e6
Méndez-Vargas MM	(4):384	Paz-Román MP	(3):270	Rossiere-Echazarreta NL	(2):222
Mendoza-Aguilar M	(1):42	Pedraza-Moctezuma LG	(4):390	Rozen-Fuller E	(5):502
Mendoza-Aguilar M Mendoza-García CA	(5):502	Peñaloza-Santillán JA		Ruiz-Eng R	(6):692
Mendoza-Garcia CA  Mendoza-Larios LA		Penaloza-Santillari JA  Peniche-Alvarado C	(4):369 (5):502	_	
Mendoza-Larios LA Mendoza-Romo MA	(5):486		(5):502	Ruiz-Juárez I	(6):696
	(1):34, (3):254	Peralta-Pedrero ML	(2):142, (2):228		
Meneses-García A	(3):326	Pérez-Aguilar A	(6):692	S	
NA	(6):614	Pérez-Cardoso AL	(5):486	3	
Mercado-Arellano JA		D' 0 '''			
Meza-Sánchez JC	(3):320	Pérez-Casillas RX	(4):424		
	(3):320 (1):58 (3):270	Pérez-Casillas RX Pérez-Contreras A Pérez-García G	(4):424 (5):588 (3e):6	Sáenz-Coronado AG Salas-Anaya JA	(3):330 (6):700

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):710-2 Rev Med Inst

2013

Salas-Flores R (5):558 Salazar-Montalvo RG (5):522 Salcido-Daniel R (5):584 Salgado-Rodríguez SJ (3).320Salinas-Escudero G (5):514 Sánchez-Avendaño ME (2):182 (4):428 Sánchez-Cruz J Sánchez-Garza JA (5):558 (2):124, (4):472 Sánchez-Martínez LC Sánchez-Mosco DI (4):372 Sánchez-Ruvalcaba IR (2):124 (3):330 Sandoval-Avala OI Sandoval-Balanzario M (4):468 Sandoval-Chagova GA (6):688 Sansores-España D (1):26Santana-Baez S (5):532Santana-Chávez LA (4):432 Santibáñez-Beltrán S (2):192 Santos-Franco JA (4):468 Santos-Munive V, de los (6):644 (3):326Sanz-Chávez TLN Sanz-Peláez O (5):532 Sciandra-Rico MM (6):614 Serrano-Brambila EA (4):472 Serrano-Fuentes M (5):532 (2):204 Servin-Torres E Sil-Acosta MJ (1):58, (1):104 Silva-Cañetas CS (6):696 Soler-Huerta E (3):276Solís-Díaz MG (4):378, (4):450 (2):182 Solís-Rodríauez A Solórzano-Santos F (2):158 Sosa-Caballero A (3):344 Sosa-López ML (5):558 Sosa-Ruiz MR (3):344 Suárez-Ortega S (5):532

712

	Т
Talavera JO	(1):68, (2):170, (3):300,
(4):364	, (4):414, (5):552, (6):656
Tamez-Peréz HE	(2):188
Tavares-García JS	(5):588
Texon-Fernández O	(3):276
Tinoco-Samos A	(5):496
Tolosa-Dzul G	(4):396
Topete-González LR	(2):136, (3):e6
Torres-Álvarez B	(3):264
Torres-Arreola LP	(1):58, (1):104, (4):472,
	(6):668, (6):700
Torres-Durán PV	(4):378, (4):450
Torres-Félix VG	(5):584
Tovalín-Ahumada JH	(4):384

(5):562

(2):136

(1):80

Treio-León G

Troyo-Sanromán R

Truiillo-Olivera LE

V	
Valdespino-Salinas EA	(2):212
Valdez-Hernández P	(5):584
Valdez-Jiménez LA	(1):34
Valdivia-Ibarra FJ	(2):228
Valencia-Huarte E	(5):506
Valenzuela-Flores AA	(4):472, (5):592
Vallejo-Moncada C	(4):468
Varela-Ruiz M	(6):614
Vargas-Cruz A	(1):92
Vargas-Daza ER	(2):192, (3):314
Vargas-Girón A	(5):496
Vargas-Lares JJ	(4):372
Vargas-Ruiz AG	(6):638
Vargas-Valencia J	(5):514
Vázquez-de Anda GF	(2):212
Vázquez-Rosales JG	(2):158

:	Vázquez-Solís MG	(4):372
i	Velasco-Chávez JF	(1):34, (3):254
	Velasco-Contreras ME	(1):12
i	Velasco-Navarro C	(3):260
	Velázquez-García JA	(2):204
	Venegas-Páez FV	(5):486
	Vera-Lastra OL	(4):464
	Verdugo-Salazar N	(5):584
	Verduzco-Fragoso W	(5):506
	Vicente-Cruz DC	(2):212
	Vicente-González E	(5):486
	Vilar-Compte D	(3):326
	Villalba-Espinoza I	(5):486
	Villalpando-Navarrete E	(4):468
	Villa-Manzano Al	(4):372
	Villanueva-Jorge S	(1):26
	Villarreal-Alarcón MA	(1):50
i	Villarreal-Ríos E	(2):192, (3):314
	Villa-Ruano N	(3):e6
i	Villeda F	(4):384
i	Viniegra-Osorio A	(6):700
	Viveros-Cortés A	(1):26
	Y	
	Yamamoto-Kimura LT	(4):378, (4):450
	Yáñez-Estrada M	(2):182
	_	
	Z	
	Zamarripa-Sandoval TA	(5):584
	Zamudio-Lara JO	(4):384
	Zárate A	(2):e2, (3):358,
		(4):420, (5):484,
		(5):496, (6):650
	Zárate-Márquez RE	(5):584
:	Zetina-Tun H	(4):456



Índice acumulativo Volumen 51 2013 antitiroglobulina Índice temático Relación entre las enfermedades tiroideas autoinmunes y las del tejido aprendizaje Estilos de aprendizaje en médicos residentes y sus profesores en un hospital de pediatría (6):614 arteria bronquial Embolización de una arteria bronquial con oclusor vascular en un paciente con hemoptisis arteria cerebral media Infarto arterial cerebral: una rara complicación de la otitis accidentes por caídas media aguda Programa para la rehabilitación funcional del adulto mayor. artritis reumatoide Mejorar la marcha, el equilibrio y la independencia (5):562 Etanercept y otras terapias biológicas en artritis reumatoide. actividades recreativas Un análisis de costo-efectividad Actividad extraescolar y obesidad en los niños. Influencia del ámbito (4):378 artrosis familiar y del vecindario Guía de práctica clínica. Fractura cerrada de la meseta tibial administración de los servicios de salud en el adulto El enfoque de las ciencias de la complejidad en la administración atención primaria de salud de servicios de salud (2):164Female breast symptoms in patients attended in the family medicine adulto mayor Prescripción inapropiada en el adulto mayor con padecimiento (5).558practice (2):142 crónico degenerativo Programa para la rehabilitación funcional del adulto mayor. В (5):562 Mejorar la marcha, el equilibrio y la independencia agotamiento profesional Desgaste profesional y calidad de vida en médicos residentes (5):574 balance postural (4):428 Programa para la rehabilitación funcional del adulto mayor. Síndrome de agotamiento profesional en los médicos familiares Mejorar la marcha, el equilibrio y la independencia bibliografía de medicina Perfil de salud de los trabajadores del Instituto Mexicano del Seguro (1):12 Uso desmedido de referencias extranjeras Social alelos bienestar materno Genetic polymorphisms of the tumor necrosis factor and ymphotoxin  $\boldsymbol{\alpha}$  in Análisis de las muertes maternas en México ocurridas durante 2009 (5):486 type 2 diabetes brotes de enfermedades Factores de riesgo en la epidemia de dengue en Querétaro analgesia Percepción paterna de tolerabilidad al dolor y requerimientos analgésicos después de cirugía abdominal en niños (3):284 C análisis costo-beneficio Costo económico de la polifarmacia en el adulto mayor calcifilaxia (2):192 en el primer nivel de atención Costo-efectividad de dos esquemas de atención hospitalaria Calcifilaxis, insuficiencia renal y gota. Un paciente con hiperuricemia como factor de riesgo para morir psiquiátrica (5):506 análisis estadístico calidad de la atención de salud Eventos adversos en pacientes de un hospital pediátrico Investigación clínica XVI. Diferencias de medianas con la (4):414 Práctica médica e investigación clínica: claves para generar U de Mann-Whitney anciano conocimiento y mejorar la atención calidad de vida Complicaciones quirúrgicas de la vesícula y vía biliar en el paciente Costo-efectividad de dos esquemas de atención hospitalaria geriátrico (2):204Costo económico de la polifarmacia en el adulto mayor psiguiátrica (2):192 Desgaste profesional y calidad de vida en médicos residentes en el primer nivel de atención campamentos angioscopia microscópica Campamentos para pacientes con hemofilia Etiopatogenia y tratamiento de la esclerodermia. Conceptos actuales (1):50 cáncer de próstata anorexia El antígeno prostático específico. Su papel en el diagnóstico Síndrome constitucional: entidad clínica o cajón de sastre (5):532 del cáncer de próstata ANOVA Investigación clínica XV. Del juicio clínico al modelo estadístico. carbamazepina Mejoría clínica de la neuropatía diabética con carbamazepina Diferencia de medias. Prueba t de Student (3):300 o diclofenaco ansiedad rasgo-estado carcinoma de células de Merkel Niveles de ansiedad en madres y padres con un hijo en terapia Carcinoma de células de Merkel. Experiencia en un centro (6):606 intensiva anticonvulsivantes de referencia carcinoma endometrioide (3):330 Síndrome de DRESS. Reporte de un caso clínico La obesidad: principal factor de riesgo para cáncer de endometrio anticuerpos carcinoma papilar folicular Relación entre las enfermedades tiroideas autoinmunes y las del tejido Características clínicas del carcinoma folicular de tiroides conectivo cardiomiopatía hipertrófica antígeno prostático específico Ablación septal con alcohol para tratar miocardiopatía El antígeno prostático específico. Su papel en el diagnóstico del cáncer de próstata (2):124

(2):e2

(4):460

(5):514

(5):592

(5):562 (4):368

(6):628

(2):218 (6):680 (4):364 (5):506 (5).574

(6):668

(2):124

(5):496

(6):696

(3):260 (2):188

hipertrófica (4):396 cardiopatías congénitas

Infección perinatal por el virus de la rubéola en lactantes con (2):158 cardiopatía congénita

Relación entre las enfermedades tiroideas autoinmunes y las del tejido

antimieloperoxidasa

conectivo

R Al índice

Indice acumulativo Volumen 51 2013



er
In
er Ba
-
er
Te
er
Lā
er Co
G
Uı
es
Pr
es
Et
es
La
-
es
C
es
In
In
In
In
es
es A
es
es A
es A
es Ad es Gi
es Ad es Gd
es Ad es Gd
es Gi es Ai
es Gr es Ar et Al
es Gr es Ar et Ar La
es Ad es Gd es Ad et La ev
es Gr es Ar et Ar La
es Go es Al et Al et La ev
es Gr es Ar et Ar et Ev
es Go es Al et Al et La ev
es Gu es Al et Al ét La ev Ev
es Gu es Al et Al ét La ev Ev
es Gr es Ar et Ar Ex In en
es Gri es Al et La ev In ev
es Ac
es Go es Al et La ev In ev
es Ades Ades Ades Ades Ades Ades Ades Ad
es Ac
es Ades Ades Ades Ades Ades Ades Ades Ad
es Ades Ades Ades Ades Ades Ades Ades Ad
es Ades Ades Ades Ades Ades Ades Ades Ad

	ensayo clínico	
	Investigación clínica XIII. El diseño de investigación en la revisión	(1) (1)
	estructurada de un artículo	(1):68
	enterocolitis neutropénica	
	Bacterias oportunistas y microbiota en niños con leucemia	(4):42
	y enterocolitis neutropénica envenenamiento	(4):42
'	Tentativa suicida por intoxicación con fosfuro de aluminio	(2):21
	epidemiología	(2).21
	La obesidad: principal factor de riesgo para cáncer	
	de endometrio	(3):260
	errata	(0).20
	Consideraciones lingüísticas de un lector	(4):369
	Gazapos y perlas	(4):370
	Una letra hace la diferencia	(2):12
	escala de coma de Glasgow	
	Pronóstico del traumatismo craneoencefálico pediátrico. Estudio	
	de una cohorte dinámica	(4):37
	esclerodermia sistémica	
	Etiopatogenia y tratamiento de la esclerodermia. Conceptos actuales	(1):50
	escritura	
	La ética en las publicaciones médicas	(6):604
	Las publicaciones científicas: parte del desarrollo intelectual	/=\
	del médico	(5):484
	esguinces y distensiones	(7).70
	Consideraciones médico-legales del esguince cervical estadística	(3):304
	Investigación clínica XIV. Del juicio clínico al modelo	
	estadístico	(2):170
	Investigación clínica XV. Del juicio clínico al modelo estadístico.	(2).17
	Diferencia de medias. Prueba <i>t</i> de Student	(3):300
	Investigación clínica XVIII. Del juicio clínico al modelo de regresión	(-)
	lineal	(6):656
	Investigación clínica XVII. Prueba $\chi^2$ , de lo esperado	
	a lo observado	(5):552
	estilo de vida sedentario	
	Actividad extraescolar y obesidad en los niños. Influencia del ámbit	0
	familiar y del vecindario	(4):378
	estrechez uretral	
	Guía de práctica clínica. La estenosis de uretra postraumática	
	en el hombre	(4):47
	estructuras genéticas	
	Apellidos e isonimia en las comunidades garífunas de la costa atlántica de Honduras	(2):15(
	etanol	(2):150
	Ablación septal con alcohol para tratar miocardiopatía hipertrófica	(1).30
	ética	(4).55
	La ética en las publicaciones médicas	(6):604
	evaluación de la discapacidad	(0).00
	Evaluación funcional e isocinética lumbar en trabajadores	
	pensionados con minusvalía	(2):176
	Incapacidad por esguince cervical I y II y el uso del collarín	(2):182
	evaluación del impacto sanitario	
	Impacto de un programa institucional educativo en el control	
	del paciente diabético	(3):254
	examen físico	
	Exploración física y morbilidad de miembros pélvicos en el paciente	9
	diabético tipo 2	(3):314
	exposición profesional	
	Perfil hormonal masculino de trabajadores expuestos a tolueno	(7) 0=
	en una fábrica de empaques industriales	(3):270
	Silicosis and industrial bronchitis by exposure to silica powders and cement	
	Cement	(4):384

F

### factores de necrosis tumoral

(1):26

Genetic polymorphisms of the tumor necrosis factor and lymphotoxin  $\alpha$  in type 2 diabetes  $\qquad \qquad \text{(1):42}$ 

714 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):713-9 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):713-9 715

enfermedades renales

Modificaciones en la composición corporal según el daño renal en

pacientes con diabetes mellitus tipo 2

716

R Al índice

intolerancia a la glucosa Niveles de radiación UV ambiental para dosificar el PUVA-sol Hiperglucemia en ayuno e intolerancia a la glucosa. El papel de los (3):264 en México antecedentes familiares directos (3):308 miltefosine investigación Leishmaniasis visceral en un paciente VIH positivo (2).222 Investigación clínica XIV. Del juicio clínico al modelo estadístico (2):170 modelos estadísticos Investigación clínica XVI. Diferencias de medianas con la Investigación clínica XVIII. Del juicio clínico al modelo de regresión U de Mann-Whitney (4):414 (6):656 lineal La ética en las publicaciones médicas (6):604 modelos lineales Investigación clínica XVIII. Del juicio clínico al modelo de regresión Las publicaciones científicas: parte del desarrollo intelectual del médico (5).484(6):656 Notas históricas sobre la investigación científica en el IMSS (6):650 morbilidad Práctica médica e investigación clínica: claves para generar Exploración física y morbilidad de miembros pélvico en el paciente conocimiento y mejorar la atención (4):364 (3):314 diabético tipo 2 isonimia mortalidad materna Análisis de las muertes maternas en México ocurridas durante 2009 (5):486 Apellidos e isonimia en las comunidades garífunas de la costa atlántica de Honduras (2).150mucosa bucal Lesiones de mucosa bucal. Factores asociados en población infantil (3):320 Ν iurisprudencia Consideraciones médico-legales del esguince cervical nacimiento prematuro Morbilidad y mortalidad neonatal intrahospitalaria en trillizos pretérmino (6):620 negociación Trascendencia social del arbitraje médico (1):4 lactantes neoplasias Infección perinatal por el virus de la rubéola en lactantes con Síndrome constitucional: entidad clínica o cajón de sastre (5):532 (2):158 cardiopatía congénita neoplasias cutáneas leishmaniasis visceral Carcinoma de células de Merkel. Experiencia en un centro (6):696 Leishmaniasis visceral en un paciente VIH positivo (2):222de referencia neoplasias de la mama Lesiones de mucosa bucal. Factores asociados en población Female breast symptoms in patients attended in the family medicine infantil (3):320 (5):558 practice lesiones por latigazo cervical Mercadotecnia social para detectar el cáncer de mama. Su impacto Consideraciones médico-legales del esquince cervical (3):304 clínico (4):432 Incapacidad por esguince cervical I y II y el uso del collarín (2):182neoplasias de la médula espinal Liposarcoma mixoide en columna vertebral lumbosacra. Informe La impronta del ganglio linfático para el diagnóstico de neoplasias de un caso clínico (5):588 linfoides (5):502neoplasias de la tiroides Características clínicas del carcinoma folicular de tiroides liposarcoma (2):188 Liposarcoma mixoide en columna vertebral lumbosacra. Informe neoplasias del cuello uterino de un caso clínico (5).588Deseguilibrios cromosómicos en el cáncer cervicouterino (6).644El Papanicolaou para detectar cambios celulares por el virus del papiloma humano (4):420M neoplasias encefálicas Tumor epidermoide del cuarto ventrículo. Informe de dos casos (4):468 marcha neoplasias endometriales Programa para la rehabilitación funcional del adulto mayor. La obesidad: principal factor de riesgo para cáncer Mejorar la marcha, el equilibrio y la independencia (5):562de endometrio (3):260Sobrepeso, obesidad, diabetes e hipertensión en cáncer medicina del trabaio Consideraciones médico-legales del esguince cervical (3):304 (3):326 de endometrio médicos de familia neoplasias maxilares Síndrome de agotamiento profesional en los médicos familiares (4):428 Osteosarcoma maxilar. Mujer con supervivencia de 12 años (1):98 memoria implícita neoplasias renales Memoria procedimental en pacientes con enfermedad de Alzheimer (4):402 Un simulador de tumor ovárico: cáncer de riñón pélvico (5):580 mercadeo social en herradura Mercadotecnia social para detectar el cáncer de mama. Su impacto neumoconiosis Silicosis and industrial bronchitis by exposure to silica powders and clínico (4):432metagenoma cement (4):384 Bacterias oportunistas y microbiota en niños con leucemia neumología y enterocolitis neutropénica (4):424 : Reflexiones en torno a la neumología en México (3):251 metástasis linfática neumonía La impronta del ganglio linfático para el diagnóstico de neoplasias Hospitalización pediátrica por influenza A H1N1. El ámbito de la (2):130 (5):502 linfoides atención privada durante la pandemia en México México neuropatías diabéticas Impacto de un programa institucional educativo en el control Mejoría clínica de la neuropatía diabética con carbamazepina del paciente diabético (3):254 o diclofenaco (5):496

(3):260

Índice acumulativo

Volumen 51

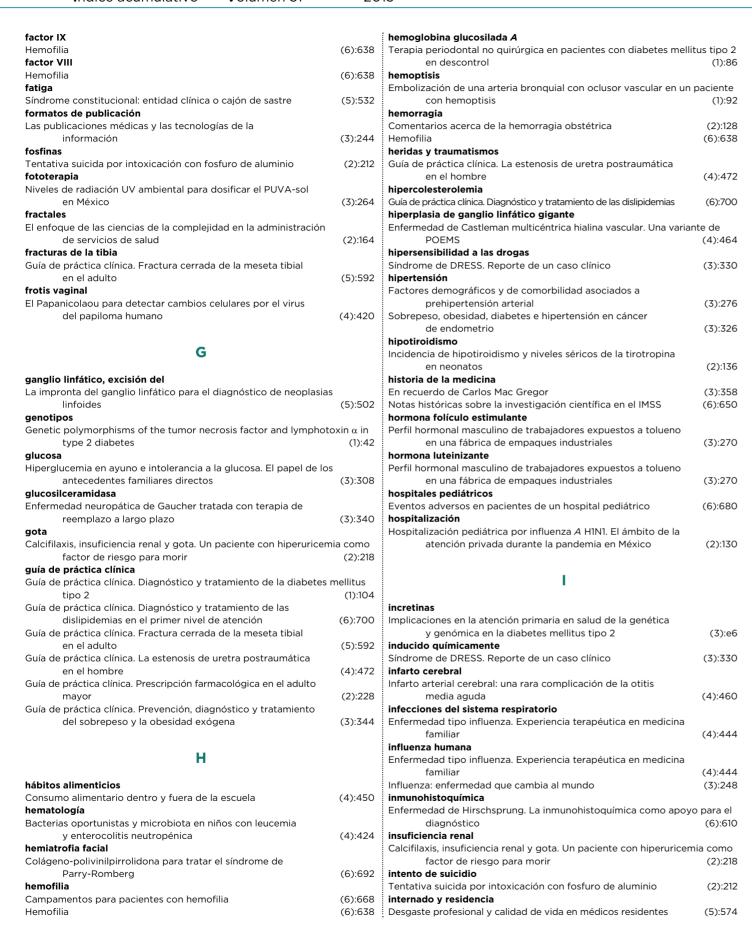
Sensibilidad y especificidad de un modelo de utilidad para la

(1):34

detección de neuropatía diabética

2013





Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):713-9

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):713-9

717

La obesidad: principal factor de riesgo para cáncer

de endometrio

Trace dearrance voluments	20		
nicotina		povidona yodada	
Perfil de salud de los trabajadores del Instituto Mexicano del Segu	ro	Colágeno-polivinilpirrolidona para tratar el síndrome de	
Social	(1):12	Parry-Romberg	(6):692
niño	(.,	prehipertensión	(0).002
Actividad extraescolar y obesidad en los niños. Influencia del ámb	ito	Factores demográficos y de comorbilidad asociados a	
familiar y del vecindario	(4):378	prehipertensión arterial	(3):276
Consumo alimentario dentro y fuera de la escuela	(4):450	prescripciones de medicamentos	
Eventos adversos en pacientes de un hospital		Guía de práctica clínica. Prescripción farmacológica en el	
pediátrico	(6):680	adulto mayor	(2):228
Hospitalización pediátrica por influenza A H1N1. El ámbito de la		Prescripción inapropiada en el adulto mayor con padecimiento	
atención privada durante la pandemia en México	(2):130	crónico degenerativo	(2):142
Lesiones de mucosa bucal. Factores asociados en población		proyectos de investigación	
infantil	(3):320	Investigación clínica XIV. Del juicio clínico al modelo estadístico	(2):170
Niveles de ansiedad en madres y padres con un hijo en terapia		pruebas de función respiratoria	
intensiva	(6):606	Prueba de marcha de seis minutos en niños con enfermedad	
Prueba de marcha de seis minutos en niños con enfermedad	(6) 674	neuromuscular	(6):674
neuromuscular	(6):674	prueba t	
		Investigación clínica XV. Del juicio clínico al modelo estadístico.	(7).700
0		Diferencia de medias. Prueba t de Student	(3):300
		psoralenos  Niveles de radiación LIV ambiental para desificar el DLIVA sel	
obesidad		Niveles de radiación UV ambiental para dosificar el PUVA-sol en México	(7):264
Actividad extraescolar y obesidad en los niños. Influencia del ámb	ito	publicaciones periódicas	(3):264
familiar y del vecindario	(4):378	La ética en las publicaciones médicas	(6):604
Escenario actual de la obesidad en México	(3):292	Las publicaciones científicas: parte del desarrollo intelectual	(0).004
Guía de práctica clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento	(3).232	del médico	(5):484
del sobrepeso y la obesidad exógena	(3):344		(3).404
How do the obese persons perceive their overall health?	(4):390	conocimiento y mejorar la atención	(4):364
La obesidad: principal factor de riesgo para cáncer	(4).550	conocimiento y mejorar la atención	(4).504
de endometrio	(3):260		
Sobrepeso, obesidad, diabetes e hipertensión en cáncer	(0).200	Q	
de endometrio	(3):326	_	
osteosarcoma	(-)	quiste epidérmico	
Osteosarcoma maxilar. Mujer con supervivencia de 12 años	(1):98	Tumor epidermoide del cuarto ventrículo. Informe de dos casos	(4):468
otitis media	,,,,,,	, , ,	,
Infarto arterial cerebral: una rara complicación de la otitis			
media aguda	(4):460	R	
		radiación	
P		Niveles de radiación UV ambiental para dosificar el PUVA-sol	
		en México	(3):264
pacientes		rayos ultravioleta	
Impacto de un programa institucional educativo en el control	(T) 05 4	Niveles de radiación UV ambiental para dosificar nel PUVA-sol	(T) 00 f
del paciente diabético	(3):254	en México	(3):264
papiloma		rehabilitación	(4):400
El Papanicolaou para detectar cambios celulares por el virus del papiloma humano	(4):420	Memoria procedimental en pacientes con enfermedad de Alzheimer	(4):402
	(4):420	Programa para la rehabilitación funcional del adulto mayor.  Mejorar la marcha, el equilibrio y la independencia	(E):E62
parálisis facial Síndrome de Moebius. Informe de un caso clínico	(5):584	reproducibilidad de resultados	(5):562
patología conformacional	(3).304	Investigación clínica XVI. Diferencias de medianas con la	
Implicaciones en la atención primaria en salud de la genética		U de Mann-Whitney	(4):414
y genómica en la diabetes mellitus tipo 2	(3):e6	residentes	(4).414
pie diabético	(0).00	Estilos de aprendizaje en médicos residentes y sus profesores en u	n
Exploración física y morbilidad de miembros pélvicos en el pacien	te	hospital de pediatría	(6):614
diabético tipo 2	(3):314	resistencia a la insulina	(0).01.
Sensibilidad y especificidad de un modelo de utilidad para la	(-)	Implicaciones en la atención primaria en salud de la genética	
detección de neuropatía diabética	(1):34	y genómica en la diabetes mellitus tipo 2	(3):e6
pitiriasis liquenoide		riñón	( )
Enfermedad de Mucha-Habermann y trasplante ortotópico de		: Un simulador de tumor ovárico: cáncer de riñón pélvico en herradura	(5):580
corazón. Informe de un caso clínico	(4):456	· ·	
polifarmacia			
Costo económico de la polifarmacia en el adulto mayor		S	
en el primer nivel de atención	(2):192		
Guía de práctica clínica. Prescripción farmacológica en el		salud pública	
adulto mayor	(2):228	Escenario actual de la obesidad en México	(3):292
Prescripción inapropiada en el adulto mayor con padecimiento		seguridad del paciente	
crónico degenerativo	(2):142	Eventos adversos en pacientes de un hospital pediátrico	(6):680
polimorfismos de una sola base		sensibilidad y especificidad	
Genetic polymorphisms of the tumor necrosis factor and lymphoto	oxin α in	Sensibilidad y especificidad de un modelo de utilidad para la	
tuna 2 diabatas		dotacción de nouvenatía diabética	(1).7.4

(1):42

detección de neuropatía diabética

type 2 diabetes

718



servicios de salud materna tetralogía de Fallot Análisis de las muertes maternas en México ocurridas durante 2009 (5):486 Infundibulectomía mínima adversus ventriculotomía clásica servicios de salud mental en tetralogía de Fallot (4):438 Costo-efectividad de dos esquemas de atención hospitalaria tiempo de reacción Memoria procedimental en pacientes con enfermedad psiguiátrica (5):506 sesgo de Alzheimer (4):402 Investigación clínica XIII. El diseño de investigación en la revisión tirotropina estructurada de un artículo (1):68Incidencia de hipotiroidismo y niveles séricos de la tirotropina silicosis (2):136 en neonatos Silicosis and industrial bronchitis by exposure to silica powders and tolerancia cement (4):384 Percepción paterna de tolerabilidad al dolor y requerimientos síndrome constitucional analgésicos después de cirugía abdominal en niños (3):284 Síndrome constitucional: entidad clínica o cajón de sastre (5):532 tolueno Perfil hormonal masculino de trabajadores expuestos a tolueno síndrome de inmunodeficiencia adquirida Leishmaniasis visceral en un paciente VIH positivo (2):222en una fábrica de empaques industriales (3):270 síndrome de Moebius trabajadores Síndrome de Moebius. Informe de un caso clínico (5):584 Perfil de salud de los trabajadores del Instituto Mexicano del Seguro síndrome de rubéola congénita Social (1):12 Infección perinatal por el virus de la rubéola en lactantes con trasplante de corazón cardiopatía congénita Enfermedad de Mucha-Habermann y trasplante ortotópico de síndrome POEMS (4):456 corazón. Informe de un caso clínico Enfermedad de Castleman multicéntrica hialina vascular. Una variante de trastorno depresivo POFMS (4):464 Trastorno depresivo y aspectos relacionados con beneficiarios sistema musculoesquelético DiabetIMSS (1):80 Evaluación funcional e isocinética lumbar en trabajadores trastornos cerebrovasculares (2):176 Infarto arterial cerebral: una rara complicación de la otitis pensionados con minusvalía (4):460 sobrepeso media aguda Actividad extraescolar y obesidad en los niños. Influencia del ámbito trastornos de los cromosomas (4):378 Deseguilibrios cromosómicos en el cáncer cervicouterino (6):644 familiar v del vecindario Consumo alimentario dentro y fuera de la escuela (4):450 traumatismo craneoencefálico pediátrico Pronóstico del traumatismo craneoencefálico pediátrico. Estudio Escenario actual de la obesidad en México (3):292Guía de práctica clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento de una cohorte dinámica (4):372 (3):344 : traumatismos del cuello del sobrepeso y la obesidad exógena How do the obese persons perceive their overall health? (4):390 : Consideraciones médico-legales del esguince cervical (3):304 sobrevida sin enfermedad trillizos Osteosarcoma maxilar. Muier con supervivencia de 12 años. (1):98 Morbilidad y mortalidad neonatal intrahospitalaria en trillizos (6):620 subtipo H1N1 del virus de la influenza A pretérmino Hospitalización pediátrica por influenza A H1N1. El ámbito de la trombosis de la vena atención privada durante la pandemia en México (2):130 Profilaxis para la trombosis venosa profunda (6):688 U tamizaje neonatal Incidencia de hipotiroidismo y niveles séricos de la tirotropina Guía de práctica clínica. La estenosis de uretra postraumática (2):136 en el hombre (4):472 en neonatos técnicas de ablación Ablación septal con alcohol para tratar miocardiopatía hipertrófica (4):396 V técnicas y procedimientos diagnósticos Sensibilidad y especificidad de un modelo de utilidad para la detección de neuropatía diabética valor predictivo de las pruebas terapia antirretroviral altamente activa La impronta del ganglio linfático para el diagnóstico de neoplasias Estrategias farmacológicas para facilitar la adherencia a la terapia linfoides (5):502antirretroviral altamente activa (2):200 variables cualitativas terapia de reemplazo enzimático Investigación clínica XVII. Prueba  $\chi^2$ , de lo esperado a lo observado (5):552 Diagnóstico y tratamiento en la enfermedad de Pompe (5):536 terapia PUVA Leishmaniasis visceral en un paciente VIH positivo (2):222 Niveles de radiación UV ambiental para dosificar el PUVA-sol virosis Virosis emergentes en México en México (3):264testosterona virus del dengue Perfil hormonal masculino de trabajadores expuestos a tolueno Factores de riesgo en la epidemia de dengue en una fábrica de empaques industriales (3):270 en Querétaro (6):628

Índice acumulativo

Volumen 51

2013

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):713-9

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):713-9

719

(1):34

### **Guía para autores**

Los artículos deberán ser enviados a *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, 06725 México, D. F.; o por correo electrónico a *revista.medica@imss.gob.mx*. Se entregará acuse de recibo al autor e informe del dictamen del Consejo Editorial.

Los manuscritos que se envíen serán trabajos no publicados ni remitidos a otra revista, excepto en forma de resumen. Todo material aceptado para su publicación quedará en propiedad de *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, por lo que la reproducción del texto o sus partes requerirá autorización previa de los editores.

(Marque con una X una vez verificado el cumplimiento de cada apartado)

### Carátula

- O Impresión original a doble espacio en papel tamaño carta.
- O Grabación electrónica en un disco etiquetado.
- O Numeración consecutiva de cada página.
- O Transferencia de cesión de derechos de autor a favor de Revista Médica, firmada por todos los autores, disponible en http://revistamedica.imss.gob.mx
- O Título en español e inglés sin abreviaturas o siglas. Máximo 15 palabras.
- O Título corto en español. Máximo seis palabras.
- Nombre completo de los autores, sin abreviaturas, iniciales ni grados académicos.
- O Dirección electrónica del autor responsable de la correspondencia, así como número telefónico, fax y domicilio.

### Resúmenes

- O En español e inglés. Extensión: 190 palabras cada uno.
- O Deben estar organizados en forma estructurada.

### **Palabras clave**

O En español e inglés, correspondientes al Medical Subject Headings del Index Medicus (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Mínimo tres, máximo cinco.

### Texto

- O En Arial a 12 puntos, doble espacio, máximo 20 cuartillas, sin incluir resúmenes.
- Los nombres genéricos, posología y vías de administración de fármacos, drogas o sustancias químicas están indicados y expresados conforme a la nomenclatura internacional.

### Cuadros

- O La información que contienen no se repite en el texto o en las figuras. Máximo seis en conjunto con las figuras.
- O Están encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números romanos de acuerdo con su aparición en el texto.
- O Están integrados al final del archivo de texto, después de las referencias, y realizados con tablas de Word o están importados de Excel

### **Figuras**

- O Están consideradas las fotografías, los dibujos, las gráficas y los esquemas. Deben ser máximo seis en conjunto con los cuadros.
- O Están identificadas en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con su aparición en el texto.
- O Tienen títulos y explicaciones.
- O Se entrega archivo electrónico en formato TIFF o JPG, con una resolución mínima de 300 dpi y máxima de 350 dpi.
- O Las gráficas y los esquemas aparecen juntos en un archivo diferente al del texto y en el formato donde fueron originalmente realizadas (PowerPoint, Excel, Corel, Illustrator, etcétera).

### Referencias

- O De 25 a 30 en artículos originales; de 25 a 35 en artículos de revisión; de 20 a 25 en artículos de práctica clínica; de 15 a 20 en reportes breves.
- O Estructuradas de acuerdo con los modelos de la *National Library of Medicine* de Estados Unidos (versión en español *http://bvs.sld.cu/revistas/recursos/Vancouver%202007.pdf*)

### Artículos de publicaciones periódicas

Revilla-Monsalve MC, Arreola F, Castro-Martínez G, Escobedo-de la Peña J, Fiorelli S, Gutiérrez C *et al.* Pruebas de laboratorio útiles para el control de la diabetes mellitus. Hemoglobina glucosilada. Rev Med IMSS. 1995;33(5):501-4.

### Libros

Corral-Corral C. El razonamiento médico. Madrid, España: Díaz de Santos; 1994.

### Capítulos de libros

Anspaugh S. Educating library users in two-year higher education institution. En: John Lubans Jr, editor. Educating the library user. New York, USA: RR Bowker Company; 1974. p. 69-82.

