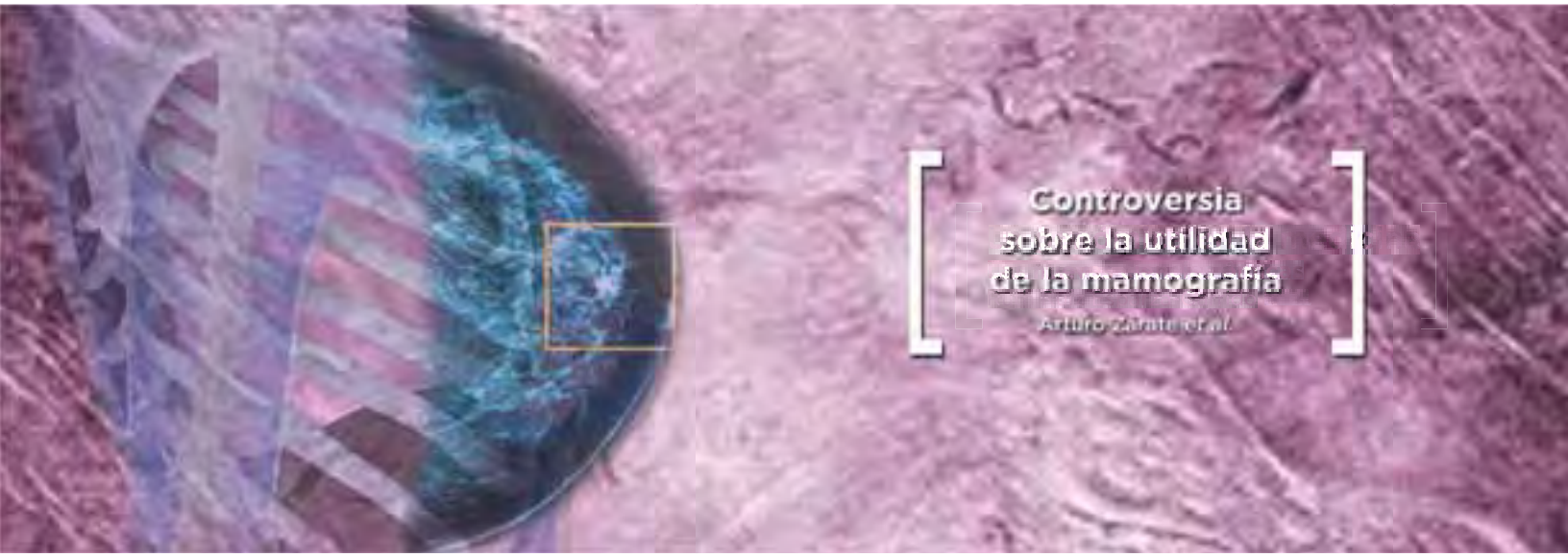
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

volumen 52 número 6 noviembre-diciembre 2014

ISSN 0443-5117



Aportaciones originales

Detección de citomegalovirus por PCR en tiempo real en plasmas positivos a VIH
Martha Eugenia Ruiz-Tachiquín *et al.*

Temas de actualidad

Cómo combatir con bacterias a las enfermedades infecciosas parasitarias
Gabriel Alberto March-Rosselló *et al.*

Práctica clínico-quirúrgica

Osteoporotic risk fracture evaluation. Options to central densitometry
María del Socorro Romero-Figueroa *et al.*

Reportes breves

Síndrome de Coffin-Lowry asociado con canal cervical estrecho congénito y mielomalacia
Arie Benoit Dansac-Rivera *et al.*

Instrumentos clínicos

Citología cervical satisfactoria
Maritza del Consuelo Díaz-Hernández *et al.*

Incluida en:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov http://www.imbiomed.com

http://revistamedica.imss.gob.mx

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social
vol. 52 núm. 6 noviembre-diciembre 2014

DIRECTOR GENERAL
José Antonio González Anaya

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

JEFA DE LA DIVISIÓN DE INNOVACIÓN EDUCATIVA
Norma Magdalena Palacios Jiménez

EDITORES EMÉRITOS
Francisco Olvera Esnaurrizar
Juan Manuel Sauceda García

JEFE DE EDITORES
Manuel Ramiro H.

EDITOR
Francisco Espinosa Larrañaga

EDITORES ASOCIADOS
Arturo Fajardo Gutiérrez
María Gabriela Liceaga Craviotto
Laura del Pilar Torres Arreola
Olga Lidia Vera Lastra

CONSEJEROS EMÉRITOS
Silvestre Frenk Freund
Jesús Kumate Rodríguez
Alberto Lifshitz

CONSEJO EDITORIAL
Héctor G. Aguirre Gas
Petróleos Mexicanos
César Athié Gutiérrez
Secretaría de Salud
Víctor Hugo Borja Aburto
Instituto Mexicano del Seguro Social
José Halabe Cherem
Academia Nacional de Medicina
Carlos Lavalle Montalvo
Universidad Nacional Autónoma de México
Abraham Majluf Cruz
Instituto Mexicano del Seguro Social
Marco Antonio Martínez Ríos
Instituto Nacional de Cardiología
Guillermo J. Ruiz Argüelles
Academia Nacional de Medicina
Arturo Zárate Treviño
Instituto Mexicano del Seguro Social

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL
Australia
Paul Z. Zimmet
Colombia
Hugo Castaño A.
EE.UU.
Fernando Arias
Jaime Davison
Horacio Jinich Brook
Erlo Roth
Horacio Toledo Pereyra
Finlandia
Jaakko Tuomilehto
Inglaterra
Graham R. V. Hughes
Marruecos
Carlos Campillo Artero
Uruguay
Blanca Stéffano de Perdomo

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL
Octavio Amancio Chassin
Secretaría de Salud
Roberto Arenas Guzmán
Secretaría de Salud
Lilia Patricia Bustamante Montes
Universidad Autónoma del Estado de México
Alfonso Martín Cueto Manzano
Instituto Mexicano del Seguro Social
Adolfo Chávez Negrete
Instituto Mexicano del Seguro Social
Juan Carlos de la Fuente Zuno
Instituto Mexicano del Seguro Social
María del Carmen García Peña
Instituto Mexicano del Seguro Social
Gerardo Guinto Balanzar
Instituto Mexicano del Seguro Social
Oscar Arturo Martínez Rodríguez
Instituto Mexicano del Seguro Social
Haiko Nellen Hummel
Colegio Mexicano de Medicina Interna
Alejandro Reyes Fuentes
Academia Mexicana de Cirugía
Rafael Rodríguez Cabrera
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ana Carolina Sepúlveda Vildósola
Instituto Mexicano del Seguro Social
Carlos Viesca Treviño
Academia Mexicana de Historia de la Medicina
Miguel Ángel Villasis Keever
Instituto Mexicano del Seguro Social
Arturo Viniegra Osorio
Instituto Mexicano del Seguro Social
Niels Wacher Rodarte
Instituto Mexicano del Seguro Social
Lydia Estela Zerón Gutiérrez
Instituto Mexicano del Seguro Social

VERSIÓN ELECTRÓNICA
Gabriela Ramírez Parra

CUIDADO DE LA EDICIÓN
Gabriela Ramírez Parra
Iván Álvarez Hernández

DISEÑO GRÁFICO
Mylene Araiza Márquez
Tannia Y. Juárez Rivera
Ruth Jiménez Segura

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

ASISTENTE EJECUTIVA
Ivón Luna Robles

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, ARTEMISA, Scopus, PERIÓDICA, Imbiomed, MEDIGRAPHIC, MedicLatina, Europe PubMed Central, EMBASE. Tiraje: 23 000 ejemplares en couché mate de 100 g, más sobrantes para reposición. Versión electrónica disponible a partir del 3 de noviembre de 2014. 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.

Impresa por: Impresiones Precisas Alfer, S. A. de C. V. Domicilio: Nautla 161, bodega 8, col. San Juan Xalpa, Del. Iztapalapa, 09850 México, D. F. Teléfonos: (55) 5866 5090; 5866 5095

CORRESPONDENCIA DE 2ª CLASE, REG. D.G.C. 015-015-0883
CARACTERÍSTICA: 229441116 ISSN 0443-5117

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(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

Las imágenes

En portada: *Mamografía,* ilustración, 2014
Por Mylene Araiza Márquez
En artículo destacado: *ilustración artística aparecida en Scientific American, mayo de 2011*

Clic en los títulos

Editoriales
Editorials

604
Acerca del cáncer de mama y la mamografía
About breast cancer and mammography
Francisco Espinosa-Larrañaga, Manuel Ramiro-H.

Aportaciones originales
Original contributions

606
Sobrepeso y obesidad en niños de guarderías
Overweight and obesity among children in nurseries
Andrea Socorro Álvarez-Villaseñor, Víctor George-Flores

610
Esperanza de vida saludable en adultos mayores con seguridad social
Healthy life expectancy in older adults with social security
Gabriela Rodríguez-Ábrego, Teresita de Jesús Ramírez-Sánchez, José Luis Torres-Cosme

618
Influencia del conflicto armado en la mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes
Influence of armed conflict on mortality due to traumatic brain injury in children and adolescents
Gabriel Alcalá-Cerra, Ángel Paternina-Caicedo, Betty Palacio-Babilonia, Luis Rafael Moscote-Salazar, Lucía M. Niño-Hernández, Juan José Gutiérrez-Paternina

624
Detección de citomegalovirus por PCR en tiempo real en plasmas positivos a VIH
Detection of cytomegalovirus by real-time PCR in HIV-positive plasm
Martha Eugenia Ruiz-Tachiquín, Alejandro Gómez-Delgado, Hilda Alicia Valdez-Salazar, Penélope Aguilera

630
Experiencia en la atención de un brote de hepatitis *A* en una guardería infantil
Experience on the management of a hepatitis A outbreak in a children daycare center
David Alejandro Cabrera-Gaytán, Martha Lorena Nava-Martínez, David Ontiveros, María del Rosario Niebla-Fuentes, Concepción Grajales-Muñiz, Teresita Rojas-Mendoza

638
Atelectasia por extubación en neonatos prematuros con muy bajo peso. Factores relacionados con su presencia
Factors associated with atelectasis following extubation in very low weight premature newborns
Cristina María del Carmen Castilla-Castilla, Lydia Beatriz Vidales-Roque, Juana Pérez-Durán, Daniel Tena-Reyes, Carlos Antonio Tapia-Rombo

644
Los fenotipos del metabolismo óseo y del tejido adiposo. Revisión sistemática de su relación
Phenotypes of bone and adipose tissue metabolism. A systematic review of their relationship
Edna J. Nava-González, Esther C. Gallegos-Cabriales, Raúl A. Bastarrachea

Cartas al editor
Letters to the editor

651
La lesión renal aguda. Terapias de reemplazo renal continuo y pronóstico
Acute renal injury. Continuous renal replacement therapies and prognosis
José Ángel Baltazar-Torres, Alejandro Esquivel-Chávez, Luis Alejandro Sánchez-Hurtado, Abraham Antonio Cano-Oviedo, Sergio Zamora-Varela

Temas de actualidad
Current themes

654
Cómo combatir con bacterias a las enfermedades infecciosas parasitarias. El caso de *Wolbachia pipientis*
How to fight parasitic infectious diseases with bacteria. The case of Wolbachia pipientis
Gabriel Alberto March-Rosselló, José María Eiros-Bouza

660
Anemia en enfermedad renal crónica
Anemia in chronic kidney disease
Lauro Fabián Amador-Medina

666
Investigación clínica XXIV. Del juicio clínico a la ética en la investigación en humanos
Clinical research XXIV. From clinical judgment to ethics in research on humans
Marcela Pérez-Rodríguez, Lino Palacios-Cruz, Rodolfo Rivas-Ruiz, Juan O. Talavera

Práctica clínico-quirúrgica
Clinical and surgical practice

674
Osteoporotic fracture risk evaluation. Options when central densitometry is not available
Evaluación del riesgo de fracturas osteoporóticas. Opciones a la densitometría central
José de Jesús Garduño-García, Ingrid Pérez-Espejel, Gerardo Huitrón-Bravo, María del Socorro Romero-Figueroa

680
Coagulación intravascular diseminada. Serie de casos y revisión de la literatura
Disseminated intravascular coagulation. Case series and literature review
Luis del Carpio-Orantes, Jorge José García-Ortiz

Reportes breves
Brief reports

692
Síndrome de Coffin-Lowry. Su asociación con canal cervical estrecho congénito y mielomalacia
Coffin-Lowry syndrome. Its association with congenitally narrow cervical canal and myelomalacia
Adrián García-Suárez, Arie Benoit Dansac-Rivera

Práctica clínico-quirúrgica

684
Trombólisis en la válvula mecánica cardiaca izquierda obstruida. Seguimiento y resultados
Thrombolysis in left mechanical prosthetic heart valve obstruction by thrombus. Following and results
Jesús Salvador Valencia-Sánchez, Roberto Arriaga-Nava

Instrumentos clínicos
Clinical instruments

696
Citología cervical satisfactoria. Extendido exocervical circular comparado con longitudinal
Satisfactory cervical cytology. Circular exocervical cytologic smears against longitudinal exocervical smears
Gregorio Ramos-Ortega, Maritza del Consuelo Díaz-Hernández, José Raymundo Rodríguez-Moctezuma, Francisco Guillermo Domínguez-Gómez

704
Utilidad y riesgos de la mamografía rutinaria para detectar cáncer de mama
Usefulness and risks of routine mammography for the detection of breast cancer
Marcelino Hernández-Valencia, Tomás Hernández-Quijano, Arturo Zárate, Renata Saucedo

Índice acumulativo volumen 52/año 2014

709
Índice de autores/*authors index*

712
Índice temático/*subject index*

Acerca del cáncer de mama y la mamografía

About breast cancer and mammography

The development of health public politics is not easy and requires a long time to be established and evaluated the most of the times. There are a lot of determiners that influence on results. An example is the rule that is looking for identification of non palpable lesions in breast through the practicing a mammography with the goal of decreasing mortality on a health problem in Mexico and worldwide: breast cancer.

Keywords: Breast cancer, Mammography, Health public policy

En la mayoría de las ocasiones, el desarrollo de políticas en salud no es fácil y requiere mucho tiempo para su aplicación y evaluación. Existen múltiples determinantes que influyen en sus resultados. Un ejemplo es la norma que busca identificar lesiones no palpables en mama mediante la realización de mamografía, con la finalidad de disminuir la mortalidad por una entidad patológica que constituye un problema de salud pública en todo el mundo: el cáncer de mama.

Palabras clave: Neoplasias de la mama, Mamografía, Políticas públicas en salud

Francisco Espinosa-Larrañaga,[a] Manuel Ramiro-H.[a]

[a]Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Innovación Educativa, Coordinación de Educación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Francisco Espinosa Larrañaga
Correo electrónico: francisco.espinosal@imss.gob.mx

Recibido: 29/09/2014
Aceptado: 13/10/2014

Hace algunos años se planteó a la mamografía como instrumento de escrutinio para identificar el cáncer de mama en etapas tempranas, y así resolver el problema de la elevada incidencia de este padecimiento y la alta mortalidad asociada.

La expectativa inicial fue afirmativa a ambos planteamientos, sin embargo, en la literatura internacional[1-3] recientemente se han cuestionado estos postulados como consecuencia de resultados de investigaciones que concluyen lo siguiente: la mortalidad no ha descendido, la incidencia de cáncer de mama continúa en incremento, existe sobrediagnóstico por resultados falsos positivos y aplicación de tratamientos innecesarios.

En un informe del Sistema de Información de Cáncer de la Mujer se indicó que de 2003 a 2008 nueve de cada 10 casos diagnosticados se encontraban en etapas avanzadas o no clasificables, y que 8 % de esos pacientes tenía al menos una mamografía como antecedente.[4] Estos resultados explican por qué el cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en las mexicanas. La mortalidad asociada para los estadios IIIB, IIIC y IV (nódulo > 0.5 cm con metástasis a ganglios axilares o con extensión a la pared pectoral o torácica) es mayor de 75 % a cinco años.[5]

Es probable que las respuestas o explicaciones formuladas desde un enfoque reduccionista sean parciales. Desde esta visión se espera que la práctica generalizada de la mamografía en mujeres del grupo de edad con mayor incidencia disminuya la ocurrencia de cáncer de mama, debido a identificación temprana, tratamiento oportuno y respuesta al procedimiento terapéutico. Si bien la pregunta y la propuesta de solución no son

equivocadas, cabe la consideración de si la pesquisa realmente se realiza en la población adecuada: mujeres entre 40 y 60 años de edad *sin lesión palpable*.

El uso de la mamografía como método de detección temprana de cáncer de mama tiene como objetivo identificar lesiones clínicamente no palpables. Las mujeres mexicanas, y de muchas otras naciones, acuden al médico para solicitar la mamografía hasta que presentan una lesión palpable, conducta favorecida por la estrategia de autoexploración. En este escenario, la mamografía ya no tiene fines de escrutinio o búsqueda de lesiones tempranas.

Rodríguez *et al.*[6] publicaron que la edad de presentación del cáncer de mama en México es 10 años menor que en los países desarrollados. Una explicación es que 70 % de la población femenina adulta cursa con obesidad o sobrepeso,[7] reconocido factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.

La *Norma oficial mexicana para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama*[8] está alineada con los criterios de la American Cancer Society,[9] en los cuales se recomienda la mamografía de escrutinio en mujeres sin lesión palpable a partir de los 40 años de edad y cada dos años. Con lo anterior, las mujeres menores de esa edad no serán identificadas, sin embargo, no se puede indicar la mamografía de manera generalizada a ese grupo poblacional y deberían ser los expertos quienes definan los criterios para su realización a las mujeres en riesgo. Por su parte, el National Cancer Institute[10] sí considera realizar mamografía en pacientes menores de 40 años con alto riesgo o con antecedente de cáncer de mama en familiares directos.

Otras consideraciones relacionadas con el sobrediagnóstico es la calidad y la acreditación. Incluso en países desarrollados existen diferencias entre los mastógrafos utilizados: por su antigüedad, mantenimiento o tipo de tecnología. Una imagen digital puede ser evaluada en tiempo real y permite indicar tomas adicionales en posiciones diferentes. También influye el uso de herramientas que facilitan la "lectura", como la magnificación con lupa electrónica y la inversión de la polaridad de las imágenes, que disminuyen los errores en la interpretación. Más aún, se reconoce que existen diferencias entre los observadores (que pueden ser mayores cuando no existen lesiones palpables) o si el centro de salud o unidad médica está acreditada o no para realizar este tipo de exámenes. A ello se agregan las derivadas del desempeño del personal técnico que realiza el estudio y del profesional que lo interpreta.

Nuevas tecnologías están en desarrollo para mejorar la calidad del diagnóstico del cáncer de mama. A pesar de ello, ninguna es aplicable como técnica para el escrutinio. Las pacientes con resultados falsos positivos manifiestan, además, ansiedad, inestabilidad emocional, depresión o negación a realizarse mamografías posteriormente, a lo cual se suma que entre 7 y 9.8 % fueron sometidas a biopsias innecesarias y algunas a tratamientos innecesarios.[11]

La reflexiones que Hernández Valencia *et al.*[12] comparten en su artículo de este número 6 de *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* son sin duda importantes, de actualidad y favorecerán el intercambio científico y académico para establecer criterios precisos para el uso de la mamografía en nuestro país. La discusión está abierta.

Referencias

1. Esserman LJ, Thompsom IM Jr, Reid B. Overdiagnosis and over treatment in cancer: An opportunity for improvement. JAMA. 2013;310(8):797-8.
2. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. N Engl J Med. 2012;367(21):1998-2005.
3. Zackrisson S, Andersson I, Janson L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: Follow up study. BMJ. 2006;332(7543):689-92.
4. Martínez-Montañez OG, Uribe-Zúñiga P, Hernández-Ávila M. Políticas públicas para la detección del cáncer de mama en México. Salud Publica Mex [en línea]. 2009;51 Supl 2:s350-60.
5. Herrera-Gómez A, Granados-García M. Manual de oncología. Procedimientos médico quirúrgicos. Quinta edición. México: McGrawHill; 2013. p. 593-604.
6. Rodríguez-Cuevas S, Macías CG, Franceshi D, Labastida S. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than women in the United States and European countries. Cancer. 2001;91(4):863-8.
7. Gutiérrez JP, River-Dommarco J, Shamah-Levi T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, 2012. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.
8. Norma oficial mexicana NOM-041-SSA2-2011 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. Diario Oficial de la Federación del 9 de junio de 2011.
9. American Cancer Society. [Sitio web]. Press Releases. American Cancer Society responds to changes to USPSTF mammography guidelines. Disponible en http://pressroom.cancer.org/index.php?s=43&item=201.2009
10. National Cancer Institute. [Sitio web]. Fact Sheets. Mammograms. Disponible en http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/mammograms
11. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. JAMA. 2014;311(13):1327-35.
12. Hernández-Valencia M, Hernández-Quijano T, Zárate A, Saucedo R. Utilidad y riesgos de la mamografía rutinaria para detectar cáncer de mama. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(6):704-8.

Sobrepeso y obesidad en niños de guarderías

Andrea Socorro Álvarez-Villaseñor,[a] Víctor George-Flores[b]

Overweight and obesity among children in nurseries

Background: Childhood obesity is a public health problem worldwide, which is associated with the diet, decreased physical activity and caloric imbalance, as well as genetic, behavioral and environmental factors.
Methods: A cross-sectional study was conducted where the prevalence of overweight and obesity was estimated in nurseries from the Mexican Institute of Social Security in the state of Baja California Sur. Three hundred and sixty-eight children aged between two and 47 months who were being looked after in nurseries of three geographical areas from the state were analyzed. The children's body mass index was measured with the Anthro software, version 3.2.2, as recommended by the World Health Organization. Data analysis was performed using descriptive statistics and the chi-square test.
Results: Of the 368 studied children, 176 were male (48 %) and 192 female (52 %). The nurseries belonged to the northern, central-La Paz and southern areas. Average age was 26.1 ± 13.1 months. The prevalence of overweight and obesity was 17.3 %: 30 % in the central zone, 8.5 % in the Northern zone and 7.6% in the Southern zone. There was no relationship between diagnosis and age.
Conclusions: The prevalence of overweight and obesity was lower than that reported worldwide. The highest prevalence was observed in the central-La Paz zone, probably due to cultural and social contexts. The prevalence of overweight and obesity in nurseries from the Baja California Sur institutional office was 17.3 %.

Keywords	Palabras clave
Obesity	Obesidad pediátrica
Infant	Lactante
Child development	Desarrollo infantil

Recibido: 05/12/2013 **Aceptado:** 26/05/2014

La obesidad infantil es un problema de salud pública relacionado con cambios en la dieta, disminución de la actividad física por una tendencia al sedentarismo, gasto calórico menor a la ingesta calórica, así como factores genéticos, de comportamiento y ambientales.[1] En Estados Unidos, de 9 a 12 % de los niños menores de dos años presenta sobrepeso y hasta 26 % de aquellos en edad preescolar.

Los factores de riesgo para el sobrepeso y la obesidad son la ganancia rápida de peso en los primeros dos años de vida[2] y que los padres padezcan obesidad.[3] El sobrepeso y la obesidad a los seis años de edad (periodo de mayor adiposidad) se consideran predictores de obesidad a los 18 años, más en las niñas.[5,6] Otros factores predictores son el incremento del peso corporal en relación con la talla en los primeros seis meses de vida,[4] el nivel socioeconómico, la lactancia materna, el tabaquismo y sobrepeso maternos, el tiempo que se invierte en ver televisión y la poca actividad física.[7-11] En 2006, la prevalencia en México de sobrepeso y obesidad en preescolares fue de 7.8 %, que se incrementó a 9.7 % en 2012; en el norte aumentó de 5 a 12 %.[12]

Actualmente, numerosos niños son cuidados en guarderías.[3] Algunos desde las seis semanas de vida permanecen en ellas hasta 40 horas por semana, 41 % de los infantes en edad preescolar permanece hasta 35 horas por semana; 25 % de 15 a 35 horas por semana; 25 %, 14 horas y solo 18 %, menos de 15 horas. El impacto de las políticas públicas relativas a la activación física es mínimo, ya que no consideran las necesidades de los grupos de seis meses a tres años,[14] a lo que se suman los patrones dietéticos basados en bebidas y comidas ricas en azúcar en la edad escolar, con lo que se incrementa el riesgo de sobrepeso y obesidad, cuyo espectro epidemiológico en nuestro país fundamenta la necesidad de modificar el futuro nutricional de los niños.[8]

En el estado de Nuevo León se implementó el Sistema de Vigilancia Alimentaria y Nutricional, con el que se busca mejorar los alimentación en los extremos de la malnutrición y la realización de ejercicio físico en las estancias infantiles; hasta el momento se ha logrado disminuir 1 a 4 % la prevalencia de sobrepeso y obesidad en los grupos de intervención.[15]

Una vez hecho el diagnóstico de sobrepeso-obesidad en un niño, el manejo depende del resultado del índice

[a]Coordinación Médica de Investigación en Salud, Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas
[b]Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas

[a,b]Instituto Mexicano del Seguro Social, La Paz, Baja California Sur, México

Comunicación con: Andrea Socorro Álvarez-Villaseñor
Correo electrónico: andrea.alvarez@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: la obesidad infantil es un problema de salud pública en el mundo que está relacionado con la dieta, la disminución de la actividad física y el desequilibrio calórico, así como con factores genéticos, de comportamiento y ambientales.
Métodos: se llevó a cabo un estudio transversal en el que se estimó la prevalencia de sobrepeso y obesidad en guarderías del Instituto Mexicano del Seguro Social en Baja California Sur. Fueron analizados 368 niños con edades entre dos y 47 meses que eran cuidados en guarderías de tres áreas geográficas del estado. El índice de masa corporal de los infantes fue medido con el programa Anthro versión 3.2.2, recomendado por la Organización Mundial de la Salud. Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva y chi cuadrada.
Resultados: de los 368 niños estudiados, 176 eran hombres (48 %) y 192, mujeres (52 %). Las guarderías correspondieron a las zonas norte, centro-La Paz y sur. La edad promedio fue de 26.1 ± 13.1 meses. La prevalencia de sobrepeso y obesidad fue de 17.3 %: en la zona centro fue de 30 %, en la zona norte de 8.5 % y en la zona sur de 7.6 %. No hubo relación entre el diagnóstico y la edad.
Conclusiones: la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue menor a la informada en el ámbito internacional. En la zona centro se observó la prevalencia más alta, probablemente debido a los contextos culturales y sociales. La prevalencia de sobrepeso y obesidad en las guarderías de la delegación institucional en Baja California Sur fue de 17.3 %.

de masa corporal o de la puntuación *Z* de acuerdo con la clasificación percentilar y la presencia o no de complicaciones. Cualquiera que sea el manejo debe incluir cambios en el estilo de vida que aseguren la pérdida de peso.[16] Debe existir modificaciones en el ambiente del niño y no basta con la prevención en las instituciones educativas y guarderías si no hay refuerzo en el ambiente externo, dado que es común que los niños estén expuestos a alimentos con escaso o nulo aporte nutricional en el trayecto entre la casa y la escuela.[17]

La American Heart Association y la American Stroke Association han hecho recomendaciones para prevenir el sobrepreso y la obesidad en las guarderías:

- Proporcionar a los niños alimentos frescos y nutritivos que cumplan con los estándares de calidad nutricional, agua simple y leche baja en grasa.
- Alentar la realización de actividad física por lo menos 60 minutos al día.
- Alentar la reducción a 30 minutos al día el uso de televisión, computadoras y videojuegos.
- Capacitar a los padres y cuidadores sobre los principios de la cocina saludable y la actividad física.
- Proporcionar a los cuidadores un curso de nutrición y actividad física, como parte de su formación académica.
- Fomentar la siesta, ya que la obesidad se relaciona con la privación del sueño.
- Supervisar las guarderías.
- Evitar la publicidad de alimentos no sanos.
- Realizar la búsqueda de factores de riesgo cardiovascular en los niños.[18]

Otros modelos agregan no usar la comida como premio o castigo, comer con los niños los mismos alimentos que ellos consumen, alentarlos a que coman pero no obligarlos, no retener el juego como castigo, jugar en el exterior en un área sombreada y no sentar a los niños más de 30 minutos solo para comer o dormir.[19]

El incremento alarmante en México del sobrepeso y la obesidad, principalmente en el norte de la república, impulsa a implementar estrategias desde los primeros meses de vida de los niños. El espacio de las estancias infantiles representa un área de oportunidad, de ahí que el objetivo de nuestra investigación fue determinar la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en niños de guarderías de la delegación del Instituto Mexicano del Seguro Social en Baja California Sur.

Métodos

Se realizó un estudio con diseño trasversal descriptivo en el que se seleccionaron 368 niños y niñas con edades entre dos y 47 meses, que acudían a una guardería de manera regular. Se eligieron siete de 15 guarderías distribuidas en Baja California Sur. Se invitó a participar a las responsables de las estancias infantiles, así como al personal de salud que laboraba en ellas (enfermeras y nutriólogas), a quienes se les proporcionó capacitación sobre conceptos básicos de obesidad y sobrepeso y las consecuencias presentes y futuras en los niños, así como capacitación y reforzamiento en la técnica de somatometría en los niños mayores y menores de dos años.

Una vez estandarizados los instrumentos de medición se realizó la somatometría en cada estancia infantil, para recabar en una hoja de cálculo los datos de edad, sexo, zona geográfica, fecha de nacimiento, fecha de realización de la somatometría, peso, talla, técnica de medición (acostados en los menores de dos años y de pie en los mayores de esa edad).

Para hacer el cálculo del índice de masa corporal y percentilar de cada infante se empleó el programa Anthro versión 3.2.2, recomendado por la Organización Mundial de la Salud. Una vez con el diagnóstico se estratificó por grupo de edad, sexo y zona geográfica, para realizar comparaciones. Se utilizó el programa

SPSS versión 21 para obtener información descriptiva como promedio, media y desviación estándar, así como χ^2 para las variables cualitativas.

Resultados

Se llevó a cabo un estudio trasversal para determinar la prevalencia de sobrepeso y obesidad en los niños de 15 guarderías de Baja California Sur que atienden aproximadamente a 2000 infantes. Se obtuvo una muestra de 368 niños, representativa de las diferentes zonas geográficas: norte, centro-La Paz y sur. Se trató de 176 hombres (48 %) y 192 mujeres (52 %). El promedio de edad fue de 26.1 ± 13.1 meses. La prevalencia de sobrepeso y obesidad en su conjunto fue de 17.3 %, 5 % de los niños presentó bajo peso y 77.4 %, peso normal. La distribución por peso y sexo fue la siguiente: bajo peso, nueve hombre y 10 mujeres; peso normal, 138 hombres y 147 mujeres; sobrepeso, 17 hombres y 21 mujeres; obesidad, 12 hombres y 14 mujeres.

Fue evidente la diferencia en la prevalencia de sobrepeso y obesidad según la zona geográfica: en el centro-La Paz se identificó hasta 30 % de prevalencia, en el norte del estado 8.5 % y en el sur 7.6 %. No hubo diferencia significativa en el diagnóstico del estado nutricional y la edad de los infantes al presentar la misma tendencia antes y después de los dos años de edad: en menores de dos años, ocho con bajo peso, 127 con peso normal, 18 con sobrepeso y 12 con obesidad; en los mayores de dos años, 11 con bajo peso, 158 con peso normal, 20 con sobrepeso y 14 con obesidad.

Discusión y conclusiones

La prevalencia de 17.3 % de sobrepeso y obesidad en los niños que acuden a guarderías institucionales en Baja California Sur fue menor a la identificada en otras partes del mundo: en los niños brasileños alcanza 28.8 %[20] y en Estados Unidos es de 26.2 %;[21] al igual que en nuestro estudio, no se identificaron diferencias entre los grupos de edad. En Grecia, los niños de uno a cinco años tienen 2.3 veces más probabilidad de tener sobrepeso si los padres padecen a su vez obesidad.[22] Otros factores en los niños mexicanos es la relación de la obesidad con la tipología familiar: en las guarderías de Morelia se observó que la obesidad era más frecuente en las familias monoparentales.[23] Además, en los niños menores de cinco años de edad coexisten la anemia y la obesidad, lo que debe alertar sobre la necesidad de implementar programas encaminados a solucionar estos problemas.[24] La influencia cultural y social es importante y es probable que la mayor prevalencia de obesidad en la zona centro-La Paz se deba a la urbanización y a lo que esta conlleva; por su parte, en la zona norte existe importante migración del sur del país, donde se identifica la mayor prevalencia de bajo peso.

Todos debemos participar en la prevención del sobrepeso y obesidad en los niños: la familia debe vigilar y fomentar los buenos hábitos de alimentación y estilos de vida; las estancias infantiles tienen el compromiso de fomentar la actividad física efectiva y proporcionar apoyo con programas de educación nutricional y alimentaria a las familias; los médicos deben identificar factores de riesgo, realizar mediciones precisas de peso y talla y dar seguimiento al índice de masa corporal, recurso indispensable para la evaluación pediátrica.[25,26]

El periodo preescolar es crítico para el crecimiento y desarrollo de los niños, así como para el riesgo de padecer obesidad. La reglamentación en materia de nutrición y actividad física en los centros de cuidados infantiles debe actualizarse para avanzar frente a esta epidemia.[27] Dado que en México 21 % de los adolescentes tiene sobrepeso y 9.3 % obesidad, se infiere que una buena alimentación y una deficiente actividad física aumentan la prevalencia del sobrepeso y la obesidad.[28,29]

Dado que la edad critica de los lactantes y preescolares marca la tendencia al sobrepeso y obesidad en etapas posteriores de la vida, deberá procurarse que el personal de los centros de cuidados infantiles sea capacitado en el fomento de la adopción de estilos de vida saludable, realización de activación física y dosificación del tiempo que se destina a ver la televisión.[29]

Se debe medir la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en todas las estancias infantiles del país, utilizando los datos como punto de partida de programas de reforzamiento en donde se requiera de manera urgente.

Declaración de con f icto 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.

Referencias

1. Solís J. Obesidad en la población pediátrica. Act Pediatric Costarric. 2009;21(2):86-9.
2. Benjamin SE, Rifas-Shiman SL, Taveras-ME, Haines J, Finkelstein J, et al. Early child care and adiposity at ages 1 and 3 years. Pediatrics. 2009;124(2):555-62.
3. Klünder-Klünder M, Cruz-M, Medina-Bravo P, Flores-Huerta S. Padres con sobrepeso y obesidad y el riesgo de que sus hijos desarrollen obesidad y aumento en los valores de la presión arterial. Bol Med Hosp Infant Mex. 2011;68(6):438-46.
4. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Belfort-MB, Kleinman KP, Oken E, Gillman-MW. Weight status in the first 6 months of life and obesity at 3 years of age. Pediatrics. 2009;123(4):1177-83.
5. Albañil-Ballesteros MR, Rogero-Blanco ME, Sánchez-Martín M, Olivas-Domínguez A, Rabanal-Basalo A, Sanz-Bayona MT. Riesgo de mantener obesidad desde la infancia hasta la adolescencia. Rev Pediatr Aten Primaria. 2011;13(50):199-211.
6. Robbins JM, Khan KS, Lisi LM, Robbins SW, Michel SH, Torcato BR. Overweight among young children in the Philadelphia Health Care Centers. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007;161(1):17-20.
7. Ruijsbroek A, Wijga AH, Kerkhof M, Koppelman-HG, Smit HA, Droomers M. The development of socio-economic health differences in childhood: Results of the Dutch longitudinal PIAMA birth cohort. BMC Public Health. 2011;11:225.
8. Rodríguez-Ramírez S, Mundo-Rosas V, García-Guerra A, Shamah-Levy T. Dietary patterns are associated with overweight and obesity in Mexican school-age children. Arch Latinoam Nutr. 2011;61(3): 270-9.
9. Hawkins SS, Law C. A review of risk factors for overweight in preschool children: A policy perspective. Int J Pediatr Obes. 2006;1(4):195-209.
10. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. Arch Dis Child. 2012;97(12):1019-26.
11. Hawkins SS, Law C. A review of risk factors for overweight in preschool children: A policy perspective. Int J Pediatr Obes. 2006;1(4):195-209.
12. Secretaría de Salud. [Sitio web]. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados principales. Disponible en http://ensanut.insp.mx/informes/ensanut2006.pdf
13. Story M, Kaphingst-MK, French S. The role of child care settings in obesity. Child Obes 2006;6(1):143-68.
14. Bonvin A, Barral J, Kakebeeke TH, Kriemler S, Longchamp A, Schindler C, et al. Effect of a governmentally-led physical activity program on motor skills in young children attending child care centers: A cluster randomized controlled trial. Int J Behav Nutr Phys Act. 2013;10:90.
15. Núñez-Rocha GM, Meléndez-Buitrón MA, Salinas-Martínez AM, de la Garza-Casas YE, Garza-Elizondo ME, Villarreal-Ríos E. Guarderías infantiles, un espacio para la vigilancia alimentaria y nutricional. Rev Invest Clin. 2010;62(1):54-62.
16. Comité Nacional de Nutrición. Guías de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad. Arch Argent Pediatr. 2011; 109(3):256-66.
17. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Méndez Gómez-Humarán I, Jiménez-Aguilar A, Mendoza-Ramírez AJ, Villalpando S. La obesidad en niños mexicanos en edad escolar se asocia con el consumo de alimentos fuera del hogar: durante el trayecto de la casa a la escuela. Arch Latinoam Nutr. 2011;61(3):288-94.
18. American Heart Association/American Stroke Association. Policy Recommendations for Obesity Prevention and Health Promotion in Child Care Settings. Disponible en http://www.heart.org/idc/groups/heartpublic/@wcm/@adv/documents/downloadable/ucm_304549.pdf
19. Duke University. Department of Community and Family Medicine. [Sitio web]. Preventing obesity in the child care setting: Evaluating state regulations Disponible en http://cfm.mc.duke.edu/wysiwyg/downloads/State_Reports_FInal.pdf
20. Nascimento VG, Costa da Silva JP, Bertoli CJ, Abreu LC, Engrácia-Valenti V, Leone C. Prevalence of overweight preschool children in public day care centers: A cross-sectional study. Sao Paulo Med J. 2012;130(4):225-9.
21. Benjamin SE, Cradock A, Walker EM, Slining M, Gillman MW. Obesity prevention in child care: A review of US state regulations. BMC Public Health. 2008;8:188. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2438347/
22. Manios Y, Costarelli V, Kolotourou M, Kondakis K, Tzavara C, Moschonis G. Prevalence of obesity in preschool Greek children, in relation to parental characteristics and region of residence. BMC Public Health. 2007;7:178.
23. Magaña-Ruiz P, Ibarra-Ramírez F, Ruiz-García J, Rodríguez-Orozco AR. Hay relación entre estado nutricional estimado por antropometría y tipología familiar, en niños mexicanos entre 1 y 4 años. Nutr Hosp. 2009;24(6):751-2.
24. Torres-Ornelas P, Evangelista-Salazar JJ, Martínez-Salgado H. Coexistence of obesity and anemia in children between 2 and 18 years of age in Mexico. Bol Med Hosp Infant Mex. 2011;68(6):431-7.
25. Organización Mundial de la Salud. [Sitio web]. Patrones de crecimiento infantil. OMS Anthro (versión 3.2.2, enero de 2011) y macros. Disponible en http://www.who.int/childgrowth/software/es/
26. Vásquez-Garibay EM, Romero-Velarde E, Ortiz-Ortega MA, Gómez-Cruz Z, González-Rico JL, Corona-Alfaro R. Guía clínica para el diagnóstico, tratamiento y prevención del sobrepeso y la obesidad en pediatría. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2007;45 (2):173-86.
27. Morales-Ruán MC, Hernández-Prado B, Gómez-Acosta LM, Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L. Obesity, overweight, screen time and physical activity in Mexican adolescents. Salud Publica Mex. 2009;51 suppl 4:S613-20.
28. Díaz-Martínez X, Mena-Bastías C, Chavarría-Sepúlveda P, Rodríguez-Fernández A, Valdivia-Mora PA. Estado nutricional de escolares según su nivel de actividad física, alimentación y escolaridad de la familia. Rev Cubana Salud Publica. 2013;39(4):640-50. Disponible en http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol39_4_13/spu03413.htm
29. Finch M, Wolfenden L, Falkiner M, Edenden D, Pond N, Hardy LL, Milat AJ, Wiggers J. Impact of a population based intervention to increase the adoption of multiple physical activity practices in center based childcare services: A quasi-experimental, effectiveness study. Int JBehav Nutr Phys Act. 2012;9:101.

Esperanza de vida saludable en adultos mayores con seguridad social

Gabriela Rodríguez-Ábrego,[a] Teresita de Jesús Ramírez-Sánchez,[b]
José Luis Torres-Cosme[c]

Healthy life expectancy in older adults with social security

Background: Population aging increases the prevalence of chronic diseases. This morbidity impacts on the relatively high mortality levels and has disabling effects. Classic health indicators —life expectancy at birth and gross mortality rate— are complemented by the disability-free life expectancy (DFLE), whose advantage is a standardization of concepts, sources of information and calculation methods. In this investigation, the healthy life expectancy in adult older population with social security in Mexico is estimated.
Methods: Life expectancy was estimated from the mortality analysis and by constructing life tables of the population affiliated to the Mexican Institute of Social Security. Chiang's method was used and the disability prevalence-adjusted life table was modified using Sullivan's method. The healthy life expectancy, life expectancy free of disability and life expectancy with disability in the older adult analysis was highlighted.
Results: Life expectancy free of disability was estimated at 66.5 years. In females, it was 16 years and, in men, 15.2 years, indicating that from this age on they live less time with a healthy life.
Conclusions: Healthy life expectancy is an indicator that can be useful to build scenarios to support the planning, administration and strategic management of healthy aging programs.

Keywords	Palabras clave
Longevity	Longevidad
Aging	Envejecimiento
Active life expectancy	Esperanza de vida activa
Quality-adjusted life expectancy	Esperanza de vida ajustada a la calidad de vida
Quality of life	Calidad de vida

Recibido: 27/11/2013 **Aceptado:** 16/04/2014

La mayoría de los países de América Latina se encuentra en etapas intermedias o avanzadas de la transición demográfica. El envejecimiento poblacional ocasiona un incremento en la prevalencia de las enfermedades crónicas. Esta carga de morbilidad incide en los niveles de mortalidad relativamente altos, pero también tiene efectos discapacitantes en los adultos mayores. Los indicadores clásicos de salud —como la esperanza de vida al nacer y la tasa bruta de mortalidad— se complementan con nuevos indicadores demográficos, como la esperanza de vida libre de discapacidad (EVLD), útil para uso poblacional porque el método de cálculo es sencillo y los resultados fáciles de interpretar. Una de sus ventajas está relacionada con la estandarización de los conceptos, las fuentes de información y los métodos de cálculo.[1] De ahí que se ha promovido el uso de la esperanza de vida saludable en la política pública, planeación y evaluación de programas de salud pública. Además, la EVLD es un indicador recomendado por la Organización Mundial de la Salud para el seguimiento de las estrategias de salud y se ha incorporado como uno de los indicadores estructurales de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico[2] y la Unión Europea.[3]

En México, específicamente en el Instituto Mexicano del Seguro Social, se ha desarrollado la metodología para el cálculo de la esperanza de vida saludable (EVISA), con la finalidad de evaluar las condiciones de salud de los derechohabientes y el proceso de transición demográfica y epidemiológica que vive su población.[4] La EVLD introduce el concepto de calidad de vida como el equivalente de años de buena salud, se interpreta como el número medio de años sin discapacidad que en promedio una persona podría esperar vivir, de no modificarse las tasas de mortalidad y la distribución de la prevalencia de los problemas de salud o discapacidad en una sociedad determinada.[5] Por su parte, el porcentaje de esperanza de vida vivido sin discapacidades se considera una medida relativa del estado de salud.

Por otro lado, la EVISA es independiente del tamaño de la población y de su estructura etaria, por ello permite hacer comparaciones directas entre distintos subgrupos poblacionales según el sexo, categoría socioeconómica o, incluso, países.

[a]Servicio de Epidemiología Hospitalaria, Hospital General Regional 1
[b]Coordinación de Evaluación de Delegaciones
[c]División de Salud Pública, Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Perinatología, Distrito Federal, México

[a,b]Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Gabriela Rodríguez-Ábrego
Teléfono: (55) 5639 5822, extensión 20555
Correo electrónico: gabriela.rodrigueza@imss.gob.mx; uiepigra@gmail.com

Resumen

Introducción: El envejecimiento poblacional incrementa la prevalencia de enfermedades crónicas. Esta morbilidad incide en los niveles de mortalidad relativamente altos y tiene efectos discapacitantes. Los indicadores clásicos de salud —esperanza de vida al nacer y tasa bruta de mortalidad— se complementan con la esperanza de vida libre de discapacidad (EVLD), cuya ventaja es la estandarización de los conceptos, las fuentes de información y los métodos de cálculo. En esta investigación se estima la esperanza de vida saludable en población adulta mayor con seguridad social en México.
Métodos: la esperanza de vida se estimó a partir del análisis de la mortalidad y construcción de tablas de vida de la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se utilizó el método de Chiang y se modificó la tabla de vida ajustada por la prevalencia de discapacidad mediante el método de Sullivan. Se resaltó el análisis de la esperanza de vida saludable, esperanza de vida libre de discapacidad y esperanza de vida con discapacidad en el adulto mayor.
Resultados: la esperanza de vida libre de discapacidad se estimó en 66.5 años. En las mujeres fue de 16 años y en los hombres de 15.2 años, lo que indica que a partir de esta edad viven menos tiempo con vida saludable.
Conclusiones: la esperanza de vida saludable es un indicador que puede ayudar a construir escenarios para sustentar la planeación, administración y gestión estratégica de programas de envejecimiento saludable.

En la investigación que se presenta se hace énfasis en la importancia y utilidad de emplear un indicador de salud positiva como la EVISA a nivel nacional, en especial en el grupo de adultos mayores que, por sus características de alta prevalencia de padecimientos crónicos relacionados con diferentes niveles de discapacidad, cada día utiliza mayor número de servicios de salud.

En México, el Instituto Mexicano del Seguro Social es una institución de salud que atiende a 57.5 millones de derechohabientes, es decir, poco más de la mitad de la población mexicana; los adultos mayores representan aproximadamente 12 % de la población total. Entre 2004 y 2012 se ha registrado aumento en la población adscrita a médico familiar en los grupos de 45 a 64 años y ≥ 65 años, los cuales crecieron a una tasa de 47.3 y 45.9 %, respectivamente, en la demanda de atención, con lo que se duplicó la utilización de los servicios de consulta familiar. El índice de crecimiento en la utilización hospitalaria en el grupo de 65 años y más ha pasado a ser 3.6 veces más alto en comparación con 1986.[6]

Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo fue analizar la esperanza de vida libre de discapacidad en los adultos mayores de 60 años.

Métodos

Se utilizó la información de las estadísticas nacionales del Instituto Mexicano del Seguro Social para 2010, así como del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática respecto a la estructura poblacional de los derechohabientes por grupos de edad y sexo, las causas de consulta y los egresos hospitalarios.

El procedimiento metodológico permitió la estimación de tablas de vida para el cálculo de la esperanza de vida, de los casos prevalentes de discapacidad y la modificación de la tabla de vida con la prevalencia de discapacidad para el cálculo de la esperanza de vida saludable.

Estimación de los años de vida saludables perdidos (AVISA)

Para el cálculo de este indicador se utilizó la metodología del estudio de Carga Global de Enfermedad, que se obtiene de la suma del indicador años perdidos por muerte prematura más años vividos con discapacidad.[7,8]

Para el cálculo de los años perdidos por muerte prematura se validaron y ajustaron las causas de muerte con la metodología para la corrección del subregistro y la mala clasificación, con los criterios de la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades.[9] Se reasignaron las muertes que en la causa básica de la defunción se registraron como inespecíficas, para ello se utilizaron los algoritmos validados.[10] Los datos por grupos de edad y sexo se estandarizaron con la tabla de vida de Coale Demeny modelo Oeste nivel 26, que representa una sociedad de baja mortalidad con una esperanza de vida al nacer de 82.5 años para las mujeres y de 80 años para los hombres; con ello se eliminaron las particularidades de la estructura de población.

Dado que la esperanza de vida en hombres y mujeres es diferente en todas las sociedades del mundo, se toma un límite de vida diferente según el sexo. Se aplicó una función de ponderación de los años vividos a las edades por las que habría transcurrido la persona fallecida, que da mayor peso a los años vividos en la etapa productiva de la vida y menor peso a los años vividos en los extremos de la vida.

Para el cálculo de años vividos con discapacidad se utilizó el programa de cómputo DISMOD II, que sirvió para construir los modelos matemáticos y dar consistencia interna a la información epidemiológica

Cuadro I Indicadores de esperanza de vida y esperanza de vida saludable según sexo y grupo de edad

Esperanza de vida en años					Esperanza de vida saludable en años (%)				EV con discapacidad en años (%)		EV sin discapacidad en > 60 años* (%)	
Total población	Hombres		Mujeres		Hombres		Mujeres		Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Al nacer	Al nacer	A 60 años	Al nacer	A 60 años	Al nacer	A 60 años	Al nacer	A 60 años				
76.2	74.8	20.5	77.6	22.2	65.4	15.2	67.1	16.0	9.4	10.5	74.1	72.0

EV = esperanza de vida
*Esperanza de vida libre de discapacidad/esperanza de vida × 100

disponible de incidencia-remisión y letalidad de 129 causas y 245 secuelas desagregadas por grupo de edad y sexo, además de estimar la prevalencia y duración promedio de la enfermedad. Se procedió a realizar la sumatoria de los casos estimados (los casos corregidos se multiplican por la edad de inicio y el tiempo de duración y ponderación de la discapacidad según la gravedad de la secuela).[11]

Se aplicó una tasa de descuento de 3 %, en virtud de la necesidad de actualizar los años de vida saludables que se perderían en el futuro con valores al momento del estudio.

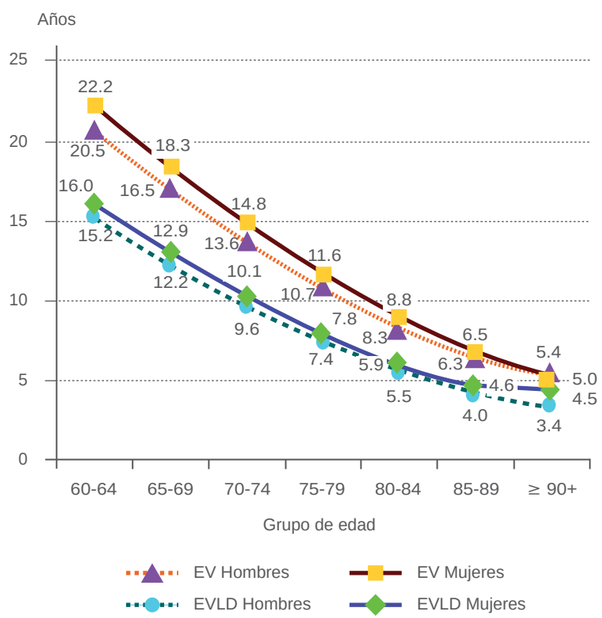


Figura 1 Esperanza de vida (EV) y esperanza de vida libre de discapacidad (EVLD) en adultos mayores según sexo. Fuente: Proyecto esperanza de vida saludable. México: IMSS; 2010

Estimación de la prevalencia de discapacidad

Para el cálculo de la prevalencia de discapacidad se estimó la discapacidad relacionada con las causas estudiadas por grupo de edad y sexo. Los casos prevalentes de cada padecimiento y su respectiva secuela fueron ponderados según la gravedad de su discapacidad, se estratificaron por clases de discapacidad y se elaboró un mapa según la escala de gravedad correspondiente (con un valor entre 0, para perfecta salud, y 1 cercano a la muerte). Una vez calculados los casos prevalentes se estimó la proporción de población con discapacidad, que equivale a la prevalencia de discapacidad.

Metodología para la construcción de las tablas de vida

Previo cálculo de las tasas específicas de mortalidad por grupos quinquenales, se estimó la probabilidad de morir y el resto de las funciones de la tabla de vida, hasta llegar a la esperanza de vida de los diferentes grupos de edades según el método demográfico de Chiang.[12]

Modificación de la tabla de vida por el método de Sullivan

La EVISA fue calculada mediante el método de Sullivan,[13] previa construcción de las tablas de vida para uno y otro sexo. Este método pondera el número de años que ha vivido la cohorte teórica de la tabla de vida, ajustada por la prevalencia de discapacidad (multiplicando por 1 menos la proporción de discapacitados), con lo que se obtuvieron dos subcohortes hipotéticas: los años vividos con y sin discapacidad. Finalmente, se obtuvo la esperanza de vida y la EVLD al dividir el tiempo vivido (con discapacidad y sin discapacidad) entre el número de supervivientes en cada edad. Para el cálculo se emplearon los grupos de edad quinquenales hasta los 90 años y más. También se calculó la expectativa de vida con discapacidad (número medio de años que se espera sean vividos con discapacidad):

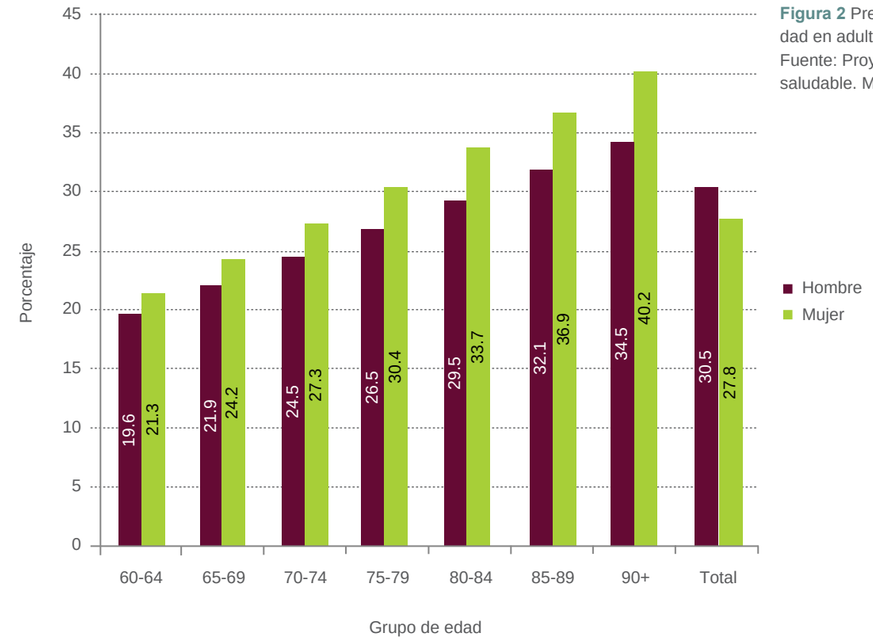


Figura 2 Prevalencia de discapacidad en adultos mayores de 60 años. Fuente: Proyecto esperanza de vida saludable. México: IMSS; 2010

$$\textit{Expectativa de discapacidad} = \frac{\textit{EVLD}}{\textit{esperanza de vida}} \times 100$$

El indicador relacionado con la EVISA es la esperanza de vida con discapacidad; en este indicador, todas las enfermedades y sus secuelas son ponderadas con severidades cercanas o iguales a 1 (equivalente a muerte), razón por la cual en este caso todos los años de vida vividos con las enfermedades y sus secuelas son considerados años perdidos. Finalmente, el indicador EVISA es la diferencia entre la esperanza de vida calculada en la tabla y los años vividos con discapacidad:

EVISA = esperanza de vida – años vividos con discapacidad

En la estimación de la EVISA, la medición de la comorbilidad implicó el análisis de cada uno de los padecimientos y de las secuelas discapacitantes de manera independiente,[14] para lo cual previamente se calculó la prevalencia de discapacidad para cada enfermedad y los casos prevalentes fueron ajustados por la gravedad de las secuelas.

Aun cuando este método tiene la desventaja de que supone que la mortalidad se comporta igual con y sin discapacidad, el objetivo en el presente estudio no fue proporcionar un indicador que reflejara diferentes condiciones de salud de la población en el tiempo y que permitiera discriminar estados absolutos como muerte o discapacidad.

Aspectos éticos

Los siguientes resultados forman parte del proyecto estratégico “Esperanza de vida saludable en población derechohabientes del IMSS”, con registro institucional y financiamiento FIS/IMSS/PROT/G11-2/1027 del Fondo de Investigación en Salud. Para llevar a cabo el proyecto no se requirió consentimiento informado por tratarse de un análisis de información estadística de fuentes secundarias. El informe corresponde a un trabajo original y no presenta conflictos de interés.

Resultados

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, en 2010 se registraron 185 469 muertes, con una tasa de mortalidad general de 523.7 por 100 000 derechohabientes y 128 096 muertes en adultos mayores, con una tasa de mortalidad de 3432 muertes por cada 100 000 derechohabientes, lo que representa 68.9 % del total de las defunciones en el país. La esperanza de vida al nacimiento se estimó en 76.3 años, con una diferencia de 2.8 años más a favor de las mujeres. La EVISA se

Cuadro II Razón mujer-hombre de la morbimortalidad en población adulta mayor del Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010

Enfermedad	Hombres				Mujeres				Razón M:H	
	Muertes	Mortalidad	Casos	Morbilidad	Muertes	Mortalidad	Casos	Morbilidad	Mortalidad	Morbilidad
Diabetes mellitus*	12 388	517.3	511 726	21.4	13 902	524.4	622 601	23.5	1.1	1.1
Enfermedad cerebrovascular	4 569	190.8	19 177	0.8	5 017	189.2	17 534	0.7	1.0	0.8
Cardiopatía isquémica	11 573	483.2	39 398	1.6	9 697	365.8	13 567	0.5	0.8	0.3
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*	4 749	198.3	272 746	11.4	3 586	135.3	185 222	7.0	0.7	0.6
Cirrosis hepática	3 566	148.9	76 072	3.2	2 447	92.3	66 019	2.5	0.6	0.8
Hipertensión arterial*	2 309	96.4	1 317 119	55.0	2 964	111.8	1 750 721	66.0	1.2	1.2
Trastornos depresivos mayores*	16	0.7	122 964	5.1	20	0.8	254 498	9.6	9.0	1.9
Artritis reumatoide*	81	3.4	2 182	0.1	223	8.4	9 462	0.4	4.5	3.9
Insuficiencia renal crónica	1 784	74.5	65 383	2.7	1 487	56.1	61 235	2.3	0.7	0.8
Demencia y otros trastornos degenerativos del SNC	430	18.0	20 490	0.9	597	22.5	24 071	0.9	1.3	1.1
Infección respiratoria baja	2 086	87.1	7 820	0.3	1 912	72.1	11 623	0.4	0.4	1.3
Cáncer de tráquea, bronquios y pulmones	1 642	0.1	422	0.0	744	28.1	457	0.0	0.5	1.0
Enfermedad de Parkinson	267	11.1	34 311	1.4	199	7.5	27 815	1.0	0.7	0.7
Cáncer de estómago	790	33.0	2 710	0.1	560	21.1	457	0.0	0.9	0.2
Cáncer de colon y recto	611	25.5	3 042	0.1	563	21.2	2 748	0.1	0.8	0.8
Dependencia del alcohol*	128	5.3	60 669	2.5	11	0.4	14 255	0.5	0.1	0.2

Tasa de mortalidad por 100 000 personas. SNC = sistema nervioso central, M:H = mujer:hombre
*Los casos incidentes y prevalentes fueron estimados con el programa DISMOD II
Fuente: Instituto Nacional de Estadística y Geografía, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010

estimó en 66.5 años y la esperanza de vida con discapacidad en 9.8 años, lo que indica que la población asegurada permanecerá enferma casi 10 años. En el cuadro I se describe la tendencia del indicador en los mayores de 60 años. La proporción de vida libre de discapacidad fue mayor en los hombres (74.1 %) que en las mujeres, y la expectativa de discapacidad fue menor en los hombres (9.4 años).

En la figura 1 se aprecia la brecha entre la esperanza de vida y la EVLD. El análisis del componente de la EVLD muestra que las mujeres adultas mayores viven aproximadamente 16 años con vida saludable, aun cuando la diferencia entre hombres y mujeres no es significativa (menos de un año). Por otra parte, la esperanza de vida con discapacidad se estimó en 6.2 años en las mujeres en comparación con 5.4 años en los hombres, tiempo que permanecerán enfermos y utilizarán los servicios de salud.

La prevalencia global de discapacidad en este grupo etario fue de 28.7 %: uno de cada tres adultos mayores de 60 años tuvo algún grado de discapacidad, proporción que se incrementó conforme avanzaba la edad, para alcanzar su cifra máxima a los 90 años, con una prevalencia mayor en las mujeres (figura 2).

En los cuadros II y III se muestran las estimaciones de la carga de la enfermedad y se comparan los resultados del indicador AVISA por causas seleccionadas, según el sexo. Para 2010 se perdieron 1.8 millones de AVISA, 47.4 % correspondió a los años de vida perdidos en las mujeres y 52.6 % en los hombres. En el análisis por causas se identificó una mayor pérdida de años de vida saludable en las mujeres, con la diabetes mellitus como la primera causa y que representa la quinta parte del total; le siguieron en orden de importancia el glaucoma, la cardiopatía hipertensiva y los trastornos depresivos mayores; en esta última,

la carga de enfermedad fue casi dos veces más alta en la mujer. La artritis reumatoide fue 3.9 más frecuente en las mujeres respecto a los hombres. En contraste, la cardiopatía isquémica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica resultaron menos frecuentes en las mujeres.

Discusión

En el análisis realizado en la población del Instituto Mexicano del Seguro Social se hace especial énfasis en la tendencia del indicador AVISA-EVISA en las mujeres, con claras diferencias en la expectativa de vida y en las causas de muerte. Al igual que en otras poblaciones se identifica que las mujeres en promedio viven más y también permanecen más tiempo con enfermedades crónicas y limitaciones funcionales, lo que reduce su esperanza de vida saludable. Dicha condición ha sido identificada en diversos estudios, en los que la esperanza de vida y la expectativa de vida saludable son mayores en las mujeres, pero la proporción de años libres de enfermedad en realidad es más baja en las mujeres. Lo anterior sugiere que la mayor proporción de años vividos con discapacidad en las mujeres puede ser explicada por una mayor supervivencia después de desarrollar la enfermedad.[15]

Los resultados de carga de enfermedad en las mujeres muestran un patrón consistente con padecimientos relacionados con una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad (los cuales se presentan desde edades tempranas),[16] la exposición a estilos de vida no saludables, así como patrones de consumo de alcohol y tabaco relacionados directamente con el desarrollo de condiciones de enfermedad que impactan en edades tardías y que se identifican en nuestro estudio como las principales causas de AVISA perdidos en la población adulta mayor. Puesto que la probabilidad de padecer una discapacidad aumenta con la edad, también es cierto que existe preocupación respecto a la calidad de vida y el efecto en la salud que esto tiene en las mujeres, ya que incrementa la utilización de los servicios de salud.

Cuadro III Peso de la enfermedad por causas seleccionadas en población adulta mayor con seguridad social

Orden	Causa	Años de vida saludable perdidos						Razón M:H
		Mujeres	Tasa	%	Hombres	Tasa	%	
1	Diabetes mellitus	172 692	6 847	19.3	130 118	5 689	13.1	1.2
2	Cardiopatía isquémica	76 908	3 049	8.6	98 839	4 322	10.0	0.7
3	Enfermedad cerebrovascular	81 816	3 244	9.2	74 870	3 274	7.5	1.0
4	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	52 186	2 069	5.0	56 726	2 480	5.7	0.8
5	Glaucoma	62 562	2 481	7.0	45 303	1 981	4.6	1.3
6	Cirrosis hepática	43 059	1 707	4.8	56 968	2 491	5.7	0.7
7	Cardiopatía hipertensiva	32 771	1 299	3.7	23 184	1 014	2.3	1.3
8	Lesiones	27 542	1 092	3.1	25 484	1 114	2.6	1.0
9	Trastornos depresivos mayores	34 923	1 385	3.9	16 907	739	1.7	1.9
10	Nefritis y nefrosis	20 987	832	2.3	22 780	996	2.3	0.8
11	Demencia y otros trastornos degenerativos del SNC	19 374	768	2.2	16 971	742	1.7	1.0
12	Artritis reumatoide	24 227	961	2.7	6 187	271	0.6	3.6
13	Neumonía y bronconeumonía	15 586	618	1.7	14 595	638	1.5	1.0
14	Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón	9 902	393	1.1	20 167	882	2.0	0.4
15	Osteoartritis	15 328	608	1.7	12 197	533	1.2	1.1
16	Enfermedad de Parkinson	10 160	403	1.1	12 388	542	1.2	0.7
17	Tumor maligno de próstata				19 521	854	2.0	
18	Tumor maligno de hígado	10 813	429	1.2	8 474	371	0.9	1.2
19	Tumor maligno de mama	18 240	723	2.0				
20	Tumor maligno de estómago	8 477	336	0.9	9 446	413	1.0	0.8
	Otras causas	156 280	6 196	17.5	320 934	14 033	32.4	
	Total	893 833	35 439	100.0	992 059	43 378	100.0	0.8

Tasa por 100 000 derechohabientes. SNC = sistema nervioso central, M:H = mujer:hombre

Al comparar la percepción de salud entre hombres y mujeres del mismo grupo de edad, las mujeres generaron mayores condiciones de dependencia, situación que se da por igual en los países desarrollados y en los que están en desarrollo.[17]

En contraste, algunos países desarrollados muestran que las tasas de discapacidad entre la población mayor de 60 años está disminuyendo de manera constante. No obstante, es preciso tener en cuenta que los datos disponibles no son suficientes para evaluar el alcance real de la discapacidad entre las mujeres de edad avanzada.[18]

Los resultados en el Instituto Mexicano del Seguro Social muestran consistencia con los informados previamente y las cifras de EVISA son superiores, comparadas con las que se registran en otros países con economías emergentes como Brasil, Rusia, India y China, con 64, 60, 56 y 66 años, respectivamente.[19] Por otra parte, países desarrollados como Canadá y Estados Unidos alcanzan 73 y 70 años de esperanza de vida saludable, respectivamente. Chile, Costa Rica y Cuba son los países en desarrollo con mayor avance en este indicador. En países pobres como El Salvador y Haití, la mujer pierde más de 14 % de su esperanza de vida al padecer una enfermedad crónica o una discapacidad. El diferencial entre hombres y mujeres es mayor en la esperanza de vida al nacer que en la esperanza de vida saludable.[20]

Desde la perspectiva económica, los datos disponibles indican que la vejez en sí misma no está relacionada con el aumento de los gastos sanitarios, sino más bien con el costo de la discapacidad y la mala salud relacionados con la edad avanzada. A medida que las personas envejezcan con un mejor estado de salud, será posible lograr que el gasto médico no se incremente.

Es bien conocido que es más barato prevenir la enfermedad que curarla, por ejemplo, se ha calculado que cada dólar invertido en medidas para fomentar la actividad física moderada genera un ahorro de 3.2 dólares en gastos médicos.[21] Desde el punto de vista económico, se hace énfasis en la importancia de establecer programas de promoción de la salud, como acciones costo-efectivas que permitan una asignación de recursos más racional, con una perspectiva social basada en el bienestar. El objetivo debe ser maximizar la utilidad que dé por resultado que los tomadores de decisión formulen objetivos de máximo beneficio.[22]

Conclusiones

El Programa sobre Envejecimiento y Salud de la Organización Mundial de la Salud reconoce que el género es uno de los principales factores determinantes de la salud, pero también las condiciones sociales, económicas y de acceso a los servicios.[23]

La salud es un estado acumulativo que debe cuidarse a lo largo de toda la vida con el fin de asegurar que se disfruten sus beneficios a edades avanzadas. La buena salud es esencial para que las personas mayores conserven una calidad de vida aceptable y para asegurar su contribución continuada en la sociedad. Por lo tanto, llevar una vida basada en una dieta sana, ejercicio diario y hábitos saludables sigue siendo determinante al momento de asegurar "una vida más larga y de mejor calidad".[24]

En efecto, el fin último de las instituciones de salud es alcanzar el mejor nivel de salud de su población, por ello los tomadores de decisiones requieren instrumentos sensibles para priorizar y elaborar los planes y programas acordes con las necesidades de los grupos específicos. Es clara la ventana de oportunidad para reestructurar las estrategias de operación de los programas de salud hacia un modelo de atención a la salud que retome la visión integral y anticipatoria con base en los patrones de morbilidad, mortalidad y discapacidad con énfasis en la población adulta mayor.

El desafío es maximizar la tecnología disponible para la prevención y detección de enfermedades, retomar otras perspectivas como la atención en salud mental, la atención paliativa en el hogar y la promoción de la salud como acciones de alto impacto que modifiquen los estilos vida no saludables e incorporen la participación social y familiar dentro de esta nueva visión para la atención del adulto mayor.

Declaración de con f icto 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.

Referencias

1. REVES, International Network on Health Expectancy and the Disability Process. [Sitio web]. Report REVES Paper n° 639. The 17th Meeting of the International Network of Health Expectancy, REVES Meeting Population Health and Health Expectancy. Policy Implications. Beijing, China: REVES; 2005. Disponible en http://www.prw.le.ac.uk/cgi-bin/reves/ 2005.cgi
2. Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD. [Sitio web] Health at a glance 2011: OECD indicators. Paris, France: OECD Publishing; 2011. Disponible en http://www.oecd.org/els/health-systems/49105858.pdf

3. Kramers PG. The ECHI project: Health indicators for the European Community. Eur J Public Health. 2003;13(3 Suppl):101-6. Texto libre en http://eurpub.oxfordjournals.org/content/13/suppl_3/101.full.pdf+html
4. Rodríguez-Ábrego G, Escobedo-de la Peña J, Zurita-Garza B, Ramírez-Sánchez TJ. Esperanza de vida saludable en la población mexicana con seguridad social. Perinatol Reprod Human. 2006;6(1-3):4-18. Texto libre en http://www.inper.edu.mx/descargas/pdf/esperanzadevidasaludableenlapoblacionmexicanaconseguridadsocial.pdf
5. Gispert R, Gutiérrez-Fisac JL. Esperanza de vida saludable: pasado y presente de un indicador con futuro. En: Porta-Serra M, Álvarez-Dardet C, Fernández-Muñoz E, editores. Revisiones en salud pública. Barcelona: Masson; 1997. p. 7-32.
6. Instituto Mexicano del Seguro Social. Informe al Ejecutivo Federal y al Congreso de la Unión sobre la situación financiera y los riesgos del Instituto Mexicano del Seguro Social 2012-2013. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2013. Disponible en http://archivos.diputados.gob.mx/Comisiones_LXII/seguridad_social/informes/INFORME_IMSS_2013.pdf
7. Murray CJL, López AD. Cuantificación de la discapacidad; datos, métodos y resultados. Bol Oficina Sanit Panam. 1995;118(5):429-47. Texto libre en http://hist.library.paho.org/Spanish/BOL/v118n5p429.pdf
8. Murray CJL. Rethinking in DALYs. En: Murray CJL, López AD, editores. The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard School of Public Health; 1996. p. 1-98, 412-4.
9. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Internacional Estadística de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Décima revisión. Washington, DC: OPS/OMS; 1995.
10. Murray CJ. Validity of cause of death attribution and practical methods for cause adjustments. En: Michaud C, Mahapatra P, Acharya A, Shibuya K, Lozano R, Galddou E. Designing and Implementing a national burden of disease study. Burden of disease. Boston: Harvard Center for Population and Development Studies; 1995. p. 91-118.
11. Barendregt JJ, Oortmarssen GJ, Vos T, Murray CJ. A generic model for the assessment of disease epidemiology: The computational basis of DISMOD II. Popul Health Metr. 2003;14(1):4.
12. Chiang CL. Life table and mortality analysis. Geneve, Switzerland: World Health Organization; 1978.
13. Mathers C, Sadana R, Salomon JA, Murray CJ, López A. Estimates of DALE for 191 countries: methods and results. Global Programme on Evidence for Health Policy Working Paper No. 16. Geneve, Switzerland: World Health Organization; 2000.
14. Murray CJ. Global and regional descriptive epidemiology of disability: Incidence, prevalence, health expectancies and years lived with disability. En: The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard School of Public Health; 1996. p. 201-46.
15. Robine JM, Romieu I, Cambois E. Health expectancy indicators. Bull World Health Org. 1999;77 (2):181-5. Texto libre en http://www.who.int/bulletin/archives/77(2)181.pdf
16. Oláiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Ávila M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
17. Mathers CD, Iburg KM, Salomon JA, Tandon A, Chatterji S, Ustün B, et al. Global patterns of healthy life expectancy in the year 2002. BMC Public Health. 2004;4:66. Disponible en http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2458-4-66.pdf
18. Barendregt JJ, Bonneux L, Van der Maas PJ. Health expectancy: An indicator for change. Technology Assessment Methods Project Team. J Epidemiol Community Health. 1994;48(5):482-7.
19. World Health Organization. [Sitio web]. World Health Statistics 2010. Geneve: Switzerland: World Health Organization; 2010. Texto libre en http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS10_Full.pdf
20. Organización Panamericana de la Salud. Mayores saludables. Portal de envejecimiento y salud de las Américas. Disponible en http://www.mayoressaludables.org/focos/por- cuanto-tiempo-podemos-vivir-saludables-0
21. Bonita R. Mujer, envejecimiento y salud. Conservar la salud a lo largo de la vida. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 1998. Disponible en http://www.segg.es/sites/default/files/documento_interes/bonita-mujeres-01.pdf
22. The Swedish National Institute of Public Health R. Healthy ageing: A challenge for Europe. Sweden: The Swedish National Institute of Public Health; 2006. Texto libre en http://ec.europa.eu/health/archive/ph_projects/2003/action1/docs/2003_1_26_frep_en.pdf
23. Cutler DM. Declining disability among the elderly. Health Aff. 2001;20(6):11-27.
24. Singer BH, Manton KG. The effects of health changes on projections of health service needs for the elderly population of the United States. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95(26):15618-22.

Influencia del conflicto armado en la mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes

Gabriel Alcalá-Cerra,[a,b] Ángel Paternina-Caicedo,[a] Betty Palacio-Babilonia,[a] Luis Rafael Moscote-Salazar,[a] Lucía M. Niño-Hernández,[a] Juan José Gutiérrez-Paternina[a]

Influence of armed conflict on mortality due to traumatic brain injury in children and adolescents

Background: In the presence an armed conflagration, the mortality behavior of a country is expected to be affected. The aim of this investigation was to assess, in a country with internal warfare, the trend of mortality associated with traumatic brain injury in children and adolescents, which even under social peace conditions, is one of the most common causes of death and disability in this population groups.
Methods: A retrospective, population-based study was conducted, where the trend of mortality due to traumatic brain injury during the 1999 to 2008 period was assessed. A linear regression was performed to establish its correlation with mortality associated with warfare events of the armed conflict.
Results: Global mortality rate was 12.7 per 100 000 inhabitants. The temporary analysis showed a –9.67% annual decrease throughout the entire period of study (95 % CI = –9.25 % to –10.1 %; $p < 0.001$). The mortality rate was increased by 0.28 and 0.62 for each incremental unit in the armed conflict-related violent death rate and in civilian population, respectively.
Conclusions: In an armed conflict scenario, mortality behavior varies according to the intensity of warfare actions. Mortality due to traumatic brain injury in children and adolescents can be used as an indicator of the impact of war on civilian population not involved with the armed conflict.

Keywords	Palabras clave
Craniocerebral trauma	Traumatismos craneocerebrales
Adolescent	Adolescente
Child	Niño
Armed conflict	Conflicto armado

Recibido: 25/11/2013 **Aceptado:** 28/05/2014

El trauma craneoencefálico es una de las causas más frecuentes de muerte y discapacidad en niños y adolescentes, tanto en los países desarrollados como en los que están en desarrollo.[1-6] Adicionalmente, estas lesiones constituyen la principal causa de deceso en los pacientes admitidos en las unidades de cuidados intensivos pediátricos y son responsables de aproximadamente 65 % de la mortalidad total y más de 90 % de la mortalidad en niños previamente sanos.[7,8]

La implementación de estrategias de prevención del trauma pediátrico, aunada a los adelantos científicos y tecnológicos para optimar el cuidado del paciente con trauma craneoencefálico, ha ocasionado un descenso progresivo de la mortalidad durante las últimas tres décadas, más notoria en los países de Norteamérica y Europa, aunque también se ha evidenciado en algunos países en desarrollo, como India.[2,9-11]

Colombia es un país en desarrollo que ha permanecido en conflicto armado interno durante más de cinco décadas consecutivas. Este escenario no solamente ha modificado la tendencia de la mortalidad de los integrantes de los grupos armados, sino que también ha influido indirectamente en la de la población civil.[12,13] Por este motivo, es posible que la tendencia de la mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes también haya sido influida por la frecuencia de eventos violentos perpetrados en el marco del conflicto.[14] El impacto sanitario indirecto de estos actos es incierto y el escenario colombiano constituye una oportunidad única para explorar el comportamiento de la mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes y su posible relación con la mortalidad derivada de los hechos violentos perpetrados por los actores del conflicto armado.

Métodos

Se realizó un estudio poblacional retrospectivo dirigido a evaluar la tendencia de la mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2008. Adicionalmente fueron exploradas las correlaciones de la tasa de mortalidad con los resultados fatales de las actividades bélicas en Colombia.

[a]Grupo de Investigación en Ciencias de la Salud y Neurociencias
[b]Sección de Neurocirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena

Cartagena de Indias, Colombia

Comunicación con: Gabriel Alcalá-Cerra
Fax: (57) 672 6017, extensión 301
Correo electrónico: cisneuro.investigacion@gmail.com

Resumen

Introducción: ante un conflicto bélico es de esperar que el comportamiento de la mortalidad de un país se vea afectado. El objetivo de esta investigación fue evaluar en un país en guerra interna, la tendencia de la mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes, que aun en condiciones de paz social constituye una de las causas más frecuentes de muerte y discapacidad en esos grupos poblacionales.
Métodos: se llevó a cabo un estudio poblacional y retrospectivo en el que se evaluó la tendencia de la mortalidad por trauma craneoencefálico durante el periodo de 1999 a 2008. Se realizó una regresión lineal para determinar su correlación con la mortalidad relacionada con los eventos bélicos del conflicto armado.
Resultados: la tasa de mortalidad global fue de 12.7 por 100 000 habitantes. El análisis temporal demostró una disminución anual de –9.67 % durante todo el periodo de estudio (IC 95 % = –9.25 % a –10.1 %, $p < 0.001$]. La tasa de mortalidad se incrementó 0.28 y 0.62 por cada unidad de incremento en la tasa de muertes violentas relacionadas con el conflicto armado y en población civil, respectivamente.
Conclusiones: en un escenario de conflicto armado, el comportamiento de la mortalidad varía en función de la intensidad de las acciones bélicas. La mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes puede utilizarse como un indicador del impacto de la guerra sobre la población civil ajena al conflicto armado.

La información acerca de la mortalidad por trauma craneoencefálico fue recopilada del registro realizado por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística de Colombia. En esta base de datos se compila la mortalidad nacional y se clasifica cada causa de muerte de acuerdo con la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10).

Fueron seleccionados todos los códigos CIE-10 relacionados con trauma craneoencefálico, en concordancia con la propuesta del Centro Nacional para la Prevención y Control de las Lesiones Traumáticas del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de Norteamérica.[10] Los códigos seleccionados fueron los siguientes:

- S01.0 y S01.9: herida abierta de la cabeza.
- S02.0, S02.1, S02.3, S02.7 y S02.9: fractura del cráneo y de los huesos faciales.
- S04.0: lesión del nervio óptico y las vías ópticas.
- S06.0 y S06.9: lesión intracraneal.
- S07.0, S07.1, S07.8 y S07.9: lesión de la cabeza por aplastamiento.
- S09.7 y S09.9: lesiones de la cabeza no especificadas.
- T01.0: heridas abiertas que afectan la cabeza y el cuello.
- T02.0: fracturas que afectan la cabeza y el cuello.
- T04.0: lesiones por aplastamiento que afectan la cabeza y el cuello.
- T06.0: lesiones de cerebro y nervios craneales con lesiones de nervios y la médula espinal a nivel del cuello.
- T90.1, T90.2, T90.4, T90.5, T90.8 y T90.9: secuelas de lesiones de la cabeza.

Fueron analizados los casos ocurridos en los individuos menores de 20 años de edad, de acuerdo con la definición propuesta por la Organización Mundial de la Salud.[15]

Los datos de las víctimas fatales de las acciones bélicas relacionadas con el conflicto armado colom-

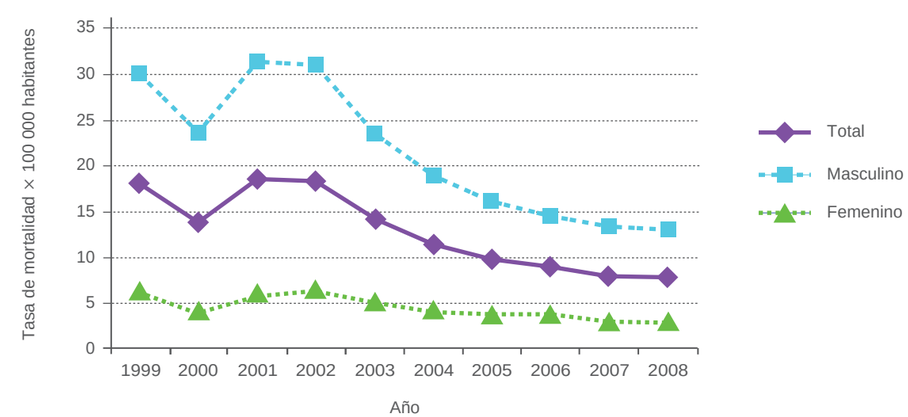


Figura 1 Tendencia de la mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes en Colombia

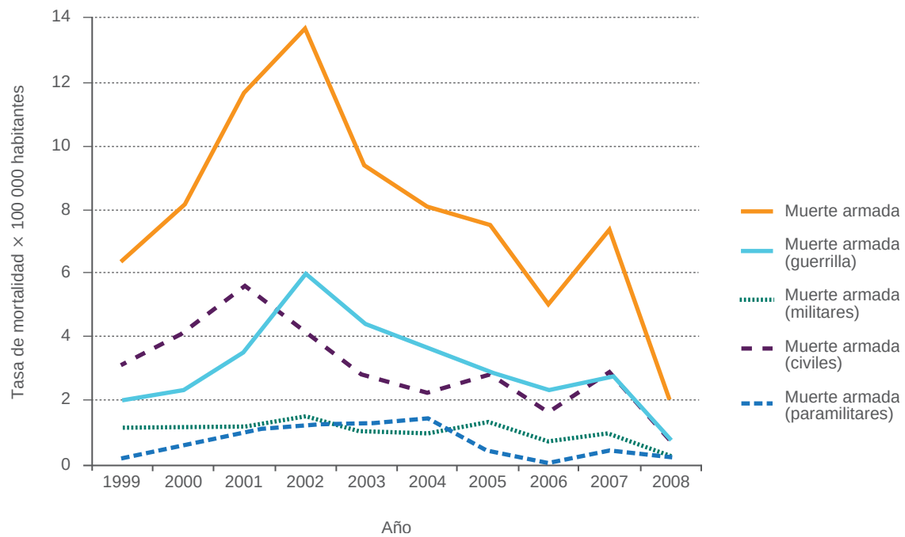


Figura 2 Tendencias de las tasas de mortalidad relacionadas con eventos del conflicto armado en Colombia

biano fueron obtenidos de la base de datos del Centro de Investigación y Educación Popular-Programa por la Paz, fundación sin fines lucrativos encargada de la recopilación, análisis y producción de la información relacionada con las consecuencias de las actividades bélicas realizadas en el contexto del conflicto armado interno colombiano.[16]

Análisis estadístico

Los datos fueron ingresados a una hoja de cálculo y posteriormente analizados con el programa estadístico Stata versión 11 (StataCorp, TX, USA).

Se calcularon las tasas de mortalidad para cada sexo y se utilizaron como denominadores los datos demográficos derivados de los estimados poblacionales para el periodo de 1999 a 2008, los cuales a su vez fueron calculados con base en el censo nacional del Departamento Administrativo Nacional de Estadística de Colombia relativo a los años 1995 a 2005.

La prueba de Shapiro-Wilk sirvió para determinar si la distribución de las variables continuas era paramétrica. Las variables continuas con distribución paramétrica se presentaron como medias con sus correspondientes desviaciones estándar, mientras que las que no mostraron distribución normal se agruparon en cuartiles y se presentaron como medianas con su respectivo rango intercuartílico.

Para la evaluación de los cambios temporales de la tasa de mortalidad se aplicó un modelo de Poisson, con el cual se calcularon los coeficientes β y sus respectivos intervalos de confianza de 95 % (IC 95 %). La fórmula para calcular el porcentaje anual de variación de la tasa fue la siguiente:

$$100\ (\exp\beta - 1)$$

Donde expβ = razón de la tasa de mortalidad

Para evaluar la correlación entre la tasa de mortalidad por trauma craneoencefálico pediátrico y la mortalidad relacionada con acciones del conflicto armado, se calculó el coeficiente β de la regresión lineal y el coeficiente de determinación (R^2) de la asociación. Se realizó la evaluación de los supuestos de heterocedasticidad y normalidad en los residuos en las regresiones realizadas. Las variables analizadas para determinar su correlación con la tasa de mortalidad por trauma craneoencefálico en población pediátrica fueron las siguientes:

- Tasa de mortalidad total relacionada con el conflicto armado.
- Tasa de mortalidad en integrantes de la milicia colombiana.
- Tasa de mortalidad en integrantes de la guerrilla.
- Tasa de mortalidad en integrantes de los grupos paramilitares.
- Tasa de mortalidad en la población civil.

Para todos los análisis comparativos, un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Tasas y tendencias de mortalidad

Durante los 10 años de estudio fueron registradas 22 155 muertes relacionadas con trauma craneoencefálico en niños y adolescentes. De estas, 18 308 (82.6 %) acontecieron en el sexo masculino y 3847 (17.4 %) en el femenino, lo que representó una razón de masculinidad de 4.8:1. De estas muertes, 17 485 (78.9 %) ocurrieron en localidades urbanas, mientras que 4387 (19.8 %) en sectores rurales.

La tasa ajustada de mortalidad global fue 12.7 por cada 100 000 habitantes (rango de 7.7 a 18.4). En los hombres fue de 21.5 por 100 000 habitantes (rango de 12.8 a 31.3), siempre más alta que en las mujeres durante todos los años analizados. La mortalidad global en las mujeres fue de 4.3 por 100 000 habitantes (rango de 2.7 a 6.2). La distribución de las tasas anuales de mortalidad, global y por cada sexo se muestra en la figura 1.

La evaluación del comportamiento temporal de la mortalidad mediante el modelo de Poisson demostró que las tasas globales de mortalidad por trauma craneoencefálico disminuyeron –9.67 % por año (IC 95 % = –9.25 a –10.1 %, $p < 0.001$). La reducción fue de mayor magnitud en los hombres: –9.92 por año (IC 95 % = –9.45 a –10.39 %, $p < 0.001$), mientras que en las mujeres disminuyó –8.11 % por año (IC 95 % = –7.08 a –9.14 %, $p < 0.001$).

Cuadro I Correlación entre las diferentes tasas de mortalidad en el conflicto armado y la tasa de trauma craneoencefálico en niños y adolescentes

	Coeficiente β	IC 95 %	*p*	R^2
Mortalidad armada total	0.28	0.43-0.52	0.02	0.41
Mortalidad de civiles	0.62	0.05-1.20	0.03	0.37
Mortalidad de guerrilleros	0.54	–0.0-1.14	0.07	0.26
Mortalidad de paramilitares	1.23	–0.76-3.24	0.19	0.10
Mortalidad de militares	2.57	–0.06-5.21	0.05	0.38

Las pruebas de Breusch-Pagan/Cook-Weisberg para detectar homocedasticidad fueron adecuadas para los modelos lineales. Los residuos de las regresiones mostraron una tendencia paramétrica

El comportamiento de la mortalidad relacionada con eventos bélicos demostró una tendencia decreciente de la tasa global de muertes relacionadas directamente con el conflicto armado. Asimismo, se observó una tendencia decreciente de las tasas de mortalidad en la población civil, integrantes de la guerrilla, grupos de paramilitares y de las fuerzas armadas gubernamentales (figura 2).

La regresión lineal indicó que por cada unidad que se incrementó la tasa de muertes violentas relacionadas con el conflicto armado, la tasa de mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes se incrementó 0.28 (IC 95 % = 0.43 a 0.52, $p = 0.02$). Esta asociación aumenta cuando se usa la tasa de mor-

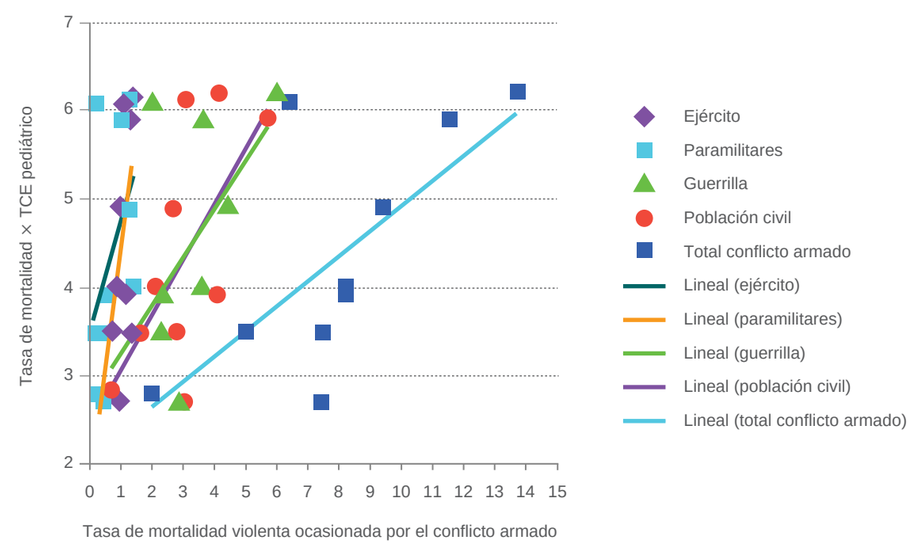


Figura 3 Correlación entre la tasa de mortalidad relacionada con eventos del conflicto armado y la mortalidad por traumatismo craneoencefálico (TCE)

talidad en civiles (coeficiente β = 0.62, IC 95 % = 0.05 a 1,20, p = 0.03) (cuadro I y figura 3).

Discusión

En Colombia, las muertes violentas han sido la principal causa de mortalidad durante las últimas cuatro décadas: entre 49 y 70 % de ellas fueron ocasionadas directamente por trauma craneoencefálico.[17] Sin embargo, la tendencia de la mortalidad ocasionada por trauma craneoencefálico no había sido descrita previamente en niños y adolescentes, como tampoco su relación con los eventos del conflicto armado.

El presente estudio evidenció que la mortalidad por trauma craneoencefálico en la población menor de 20 años de edad fue notablemente superior a la informada en países desarrollados, así como en regiones que no están en conflicto armado. En Estados Unidos, por ejemplo, el informe de vigilancia de la mortalidad por trauma craneoencefálico demostró que entre 1997 y 2007 la tasa ajustada de mortalidad se situó en 8.2 por 100 000 habitantes, lo cual supone que durante la misma época en Colombia fue 1.5 veces superior.[10]

El comportamiento temporal de la mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes también difiere de lo observado en los países que no viven en conflicto armado. En el presente estudio se registró un descenso acelerado de la mortalidad a partir de 2002 (figura 1): 9.6 % por año. Este porcentaje de cambio anual supera la magnitud de reducción observada durante toda una década en Estados Unidos (1997-2007), la cual fue de 8.2 %.[10] Estos hallazgos sugieren que, además del mejoramiento de los procesos de atención de los pacientes con trauma craneoencefálico, otros factores influyen en la reducción de la mortalidad. Al respecto, cabe resaltar que la mortalidad por homicidios aumentó vertiginosamente en Colombia hasta el año 2002, cuando pasó a declinar de forma acelerada (44 %) entre 2002 y 2009 (p < 0.001).[13] Estos hallazgos demuestran un comportamiento temporal similar entre la mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes y la mortalidad total por homicidios en todo el país.

Mortalidad por trauma craneoencefálico como indicador epidemiológico

Las tasa de mortalidad por trauma craneoencefálico es uno de los principales indicadores para la vigilancia del impacto sanitario de las lesiones traumáticas, de acuerdo con el consenso del International Collaborative Effort on Injury Statistics.[18] Sin embargo, los resultados del presente estudio demuestran que su utilización en los países en conflicto armado subestima el impacto de la implementación de los diferentes avances tecnológicos y científicos dirigidos a mejorar la supervivencia de los pacientes con trauma craneoencefálico. No obstante, ante la observación de que tiene una correlación positiva con la mortalidad derivada de los eventos bélicos, los resultados de este estudio permiten proponer la utilización de la tasa mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes como un indicador fiable de la intensidad del conflicto armado y su impacto sobre la mortalidad de la población pediátrica y civil en general. Este indicador podría ser útil en otros países de Latinoamérica, como México, donde investigadores locales han demostrado alta tasa de muertes violentas en niños y adolescentes relacionadas con la escasa percepción social de la violencia contra los menores.[19]

Limitaciones

Debido a la utilización de una fuente secundaria, el presente estudio podría estar sujeto a potenciales sesgos relacionados con errores en la asignación de la causa de muerte según la codificación de la CIE-10.[20] Otro factor que puede influir en los resultados es el sesgo de información que puede ocurrir durante el diligenciamiento de los reportes por parte del médico tratante. Sin embargo, debido a que pocas veces el diagnóstico de trauma craneoencefálico es incierto, particularmente en los casos fatales, es posible que su impacto sobre los resultados sea mínimo.

Por otra parte, en el presente estudio no fueron explorados los mecanismos del traumatismo, lo cual podría proporcionar mayor orientación hacia la problemática de fondo, ya que se han registrado variaciones de la mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes como consecuencia de las modificaciones de la incidencia de los traumatismos durante los accidentes de tránsito y de las lesiones producidas por armas de fuego.[10,21]

Conclusiones

Este estudio es el primer análisis de las tendencias de la mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes en un país que se encuentra en conflicto armado interno, con él fue posible registrar una tendencia diferente a la observada en zonas pacíficas: disminución vertiginosa en la mortalidad por trauma craneoencefálico, relacionada positivamente con la mortalidad de la población civil. Por lo tanto, la mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes puede utilizarse como un indicador fiable del impacto del conflicto armado sobre la salud de la población menor de 20 años de edad.

Referencias

1. Pineda JA, Leonard JR, Mazotas IG, Noetzel M, Limbrick DD, Keller MS, et al. Effect of implementation of a paediatric neurocritical care programme on outcomes after severe traumatic brain injury: A retrospective cohort study. Lancet Neurol. 2013;12(1): 45-52.
2. Maas AI, Menon DK. Integrated approaches to paediatric neurocritical care in traumatic brain injury. Lancet Neurol. 2013;12(1):26-8.
3. Robertson BD, McConnel CE, Green S. Charges associated with pediatric head injuries: A five year retrospective review of 41 pediatric hospitals in the US. J Inj Violence Res. 2013;5(1):51-60. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3591731/
4. Daniëlle van Pelt E, de Kloet A, Hilberink SR, Lambregts SA, Peeters E, Roebroeck ME, et al. The incidence of traumatic brain injury in young people in the catchment area of the University Hospital Rotterdam, The Netherlands. Eur J Paediatr Neurol. 2011;15(6): 519-26.
5. Ferreros I, Peiro S, Chirivella-Garrido J, Duque P, Gagliardo P, Pérez-Vicente R, et al. Incidencia de la hospitalización por traumatismo craneoencefálico en la infancia y adolescencia (Comunidad Valenciana, 2002-2009). Rev Neurol. 2012;54(12):719-28.
6. García-García JJ, Manrique-Martínez I, Trenchs Sainz de la Maza V, Suárez-Suárez A, Martín de la Rosa L, Travería-Casanova FJ, et al. Registro de traumatismos craneoencefálicos leves: estudio multicéntrico de la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas. An Pediatr (Barc). 2009;71(1):31-7.
7. Au AK, Carcillo JA, Clark RS, Bell MJ. Brain injuries and neurological system failure are the most common proximate causes of death in children admitted to a pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med. 2011;12(5):566-71.
8. Rivas-Pumar PM, Rodríguez-Núñez A, Blanco-Ons Fernández P, Sánchez-Santos L, Redondo-Collazo L, Martinon-Torres F, et al. Consecuencias a largo plazo de los traumatismos pediátricos que precisaron cuidados intensivos. An Pediatr (Barc). 2007;66(1):4-10.
9. Agrawal A, Galwankar S, Kapil V, Coronado V, Basavaraju SV, McGuire LC, et al. Epidemiology and clinical characteristics of traumatic brain injuries in a rural setting in Maharashtra, India. 2007-2009. Int J Crit Illn Inj Sci. 2012;2(3):167-71. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500010/
10. Coronado VG, Xu L, Basavaraju SV, McGuire LC, Wald MM, Faul MD, et al. Surveillance for traumatic brain injury-related deaths. United States, 1997-2007. MMWR Surveill Summ. 2011;60(5):1-32. Texto libre en http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6005a1.htm
11. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. Acta Neurochir (Wien). 2006;148 (3):255-268; discussion 268.
12. García HI, Giraldo CA, López MV, Pastor M del P, Cardona M, Tapias CE, et al. Treinta años de homicidios en Medellín, Colombia, 1979-2008. Cad Saude Publica. 2012;28(9):1699-712. Texto libre en http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000900009&lng=en&nrm=iso&tlng=en
13. Gawryszewski VP, Sanhueza A, Martínez-Piedra R, Escamilla JA, de Souza Mde F. Homicídios na região das Américas: magnitude, distribuição e tendências, 1999-2009. Cien Saude Colet. 2012; 17(12):3171-182. Texto libre en http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232012001200003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
14. Nieto GA, Mutis FS, Mercer R, Bonati M, Choonara I. Child health in Colombia. Arch Dis Child. 2009;94 (11):900-3.
15. World Health Organization. WHO Study Group on Young People and 'Health for All by the Year 2000. Acta de “La salud de los jóvenes: un desafío para la sociedad”, informe de un Grupo de Estudio de la OMS acerca de los jóvenes y la Salud para Todos en el Año 2000; 1984, junio 4-8; Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 1986.
16. Centro de Recursos para el Análisis de Conflictos. [Sitio web]. Información cuantitativa para página web CERAC. Bogotá, Colombia: Centro de Recursos para el Análisis de Conflictos; 2013. Disponible en www.cerac.org.co/assets/files/DatosPaginaWeb.xlsx
17. Maraby J, Alvis-Miranda HR, Alcalá-Cerra G, Moscote-Salazar LR. Progesterona y lesión cerebral traumática: revisión de la literatura. Neurocien Colomb. 2013;20(2):123-34.
18. Cryer C, Fingerhut L, Segui-Gómez M. Injury mortality indicators: Recommendations from the International Collaborative Effort on Injury Statistics. Inj Prev. 2011;17(4):281-4.
19. Vega-López MG, Valle-Barbosal A, Cabrera-Pivaral C, González-Pérez GJ, Muñoz-De la Torre A, Quintero-Vega PP. Niñez, violencia y género en México homicidios en menores de diez años, 1980-2000. Rev Vasca Sociol Cienc Politica. 2003;36(1):111-22.
20. Kwon JW, Lee HJ, Hyun MK, Choi JE, Kim JH, Lee NR, et al. Trends in the incidence of subarachnoid hemorrhage in South Korea from 2006-2009: An ecological study. World Neurosurg. 2013;79(3-4): 499-503.
21. Asemota AO, George BP, Bowman SM, Haider AH, Schneider EB. Causes and trends in traumatic brain injury for United States adolescents. J Neurotrauma. 2013;30(2):67-75.

Detección de citomegalovirus por PCR en tiempo real en plasmas positivos a VIH

Martha Eugenia Ruiz-Tachiquín,[a] Alejandro Gómez-Delgado,[b] Hilda Alicia Valdez-Salazar,[b] Penélope Aguilera[c]

Detection of cytomegalovirus by real-time PCR in HIV-positive plasm

Background: Cytomegalovirus is a betaherpesvirus responsible for persistent infections that are generally asymptomatic in healthy individuals. In the absence of an effective immune response, as in neonates, cancer patients, organ transplant recipients, individuals with AIDS, etc., cytomegalovirus may cause severe disease. Early detection of this virus would prevent serious health consequences in immunocompromised patients; it is important to employ sensitive methods and accurate detection to support treatment-related decision making. Real-time molecular methods, such as the polymerase chain reaction, possess higher sensitivity to detect positive samples.
Methods: We compared the sensitivity and specificity of the following detection methods: the endpoint PCR trade-validated method (*Pol*, viral gene target) and real-time PCR, which detects viral genes *Pol* (early gene), and *pp65* (late gene). We performed a cross-sectional study of 43 human immunodeficiency virus-positive samples.
Results: The molecular detection methods in real-time detected a greater number of cytomegalovirus-positive samples than those at the endpoint.
Conclusions: There must be at least two independent cytomegalovirus target-genes in order to make the detection by real-time PCR.

Keywords	Palabras clave
Cytomegalovirus	Citomegalovirus
Polymerase chain reaction	Reacción en cadena de la polimerasa
Viral load	Carga viral
Acquired immunodeficiency syndrome	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
HIV	VIH

Recibido: 03/09/2013 **Aceptado:** 07/04/2014

El citomegalovirus humano es un patógeno oportunista que pertenece a la familia betaherpesvirus. Posee un genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena con aproximadamente 230 mil pares de bases y 200 marcos de lectura abiertos.[1-3] La infección por este virus se manifiesta como retinitis, esofagitis, colitis o encefalitis y representa la principal complicación y primera causa de morbimortalidad en pacientes inmunocomprometidos.[2] De 20 a 40 % de los individuos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que no están bajo tratamiento antirretroviral desarrollan enfermedad a causa del citomegalovirus humano. Se ha observado que la coinfección con estos dos virus en individuos con una cuenta de linfocitos CD4+ menor a 50/µL incrementa el riesgo de presentar severas complicaciones en su estado de salud.[4-6] El citomegalovirus humano inicia su proceso de infección y replicación al unirse a los receptores de la célula hospedera, provocando eventos que dan por resultado la expresión de varios tipos de genes:

- *Inmediatos o precoces*: son el primer grupo que se expresa en una infección viral activa. Las proteínas virales que producen (IE) son requeridas para iniciar la replicación viral y regular la expresión de sus homólogos tempranos (como *UL54*, también conocido como *Pol*) y tardíos (como *UL83*, también denominado *pp65*).
- *Tempranos*: son dependientes de las proteínas virales IE, las cuales son factores que influyen en la replicación del virus.
- *Tardíos*: son expresados esencialmente después del inicio de la replicación del ADN y están involucrados primordialmente en la ensambladura y la morfogénesis del virus.[7-9]

Las pruebas de detección molecular comerciales-validadas y semiautomatizadas, como COBAS AMPLICOR HCMV MONITOR™ Test (CACM, Roche Diagnostics) se basan en la detección por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) en punto final (al término de la reacción se observan resultados) del gen de expresión temprana *UL54*, para determinar la carga viral y auxiliar en el monitoreo de la infección en pacientes infectados y/o coinfectados (VIH y/o citomegalovirus humano).[10-14] Para realizar esta técnica se requiere un robot, lo que limita su accesibilidad en diferentes sectores de las comunidades. Diversos estudios indican que la PCR en tiempo real (en el transcurso de la reacción se observan amplificaciones) tiene una mayor sensibilidad para detectar muestras positivas al compararla con los métodos comerciales empleados para las pruebas de rutina en los laboratorios.[11,15-23] Además, se señala que las pruebas de PCR de manufactura casera son rápidas, precisas, accesibles y económicas respecto al número de muestras analizadas por ensayo. El objetivo de esta investigación fue hacer un análisis comparativo en función de la sensibilidad y especificidad de los siguientes métodos moleculares:

- *CACM* (estándar de referencia), con el cual se detecta al gen temprano *UL54* (constitutivo) con PCR en punto final.
- *PCR en tiempo real*, con la que se evalúa la detección de los genes *UL54* y *UL83* del citomegalovirus humano.

Se determinó el límite de detección, sensibilidad y concordancia de los ensayos de PCR en punto final y se compararon con los obtenidos en tiempo real.

[a]Unidad de Investigación Médica en Genética Humana
[b]Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias
[c]Laboratorio de Patología Vascular Cerebral, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Secretaría de Salud, Distrito Federal, México

[a,b]Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Martha Eugenia Ruiz-Tachiquín
Teléfono: (55) 5627 6941
Correo electrónico: mertachiquin@yahoo.com.mx

Resumen

Introducción: el citomegalovirus es responsable de infecciones persistentes, generalmente asintomáticas en personas sanas pero que en ausencia de una respuesta inmune efectiva puede causar enfermedad severa, por ello es muy importante su detección temprana en los individuos con trastornos de la inmunidad. El objetivo de esta investigación fue hacer un análisis del límite de detección, sensibilidad y concordancia de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en punto final con los obtenidos con la PCR en tiempo real.
Métodos: se realizó un estudio transversal con 43 muestras de plasma humano positivas al virus de la inmunodeficiencia humano, provenientes de individuos de 18 o más años de edad, de uno u otro sexo. Todas las muestras tuvieron una carga viral-VIH mayor a 100 000 copias/mL. Para la PCR en punto final se empleó un método comercial para identificar *UL54* (gen viral blanco) y para la PCR en tiempo real se amplificaron fragmentos de los genes *UL54* (gen temprano) y *UL83* (gen tardío) del citomegalovirus humano.
Resultados: mediante PCR en punto final (método comercial-validado) solo tres individuos fueron positivos a citomegalovirus humano (7 %), con una la carga viral de 1500 a 1670 copias/mL. Las muestras positivas a citomegalovirus humano mediante PCR en tiempo real tuvieron un rango de 4.36 a 4692.86 copias de citomegalovirus humano
Conclusiones: es necesario tener al menos dos genes blancos de citomegalovirus humano para detectarlo de manera ratificada mediante PCR en tiempo real.

Métodos

Se analizaron 43 muestras de plasma humano positivas a VIH, provenientes de individuos de 18 o más años de edad, de uno u otro sexo. Todas las muestras tuvieron una carga viral-VIH mayor a 100 000 copias/mL (a mayor carga viral menor número de CD4+). La carga viral de VIH se determinó con COBAS AMPLICOR HIV MONITOR™ Test (CAHM Roche Diagnostics). Las muestras fueron preservadas a –80º C hasta el momento de su uso. El proyecto se realizó conforme a las normas éticas definidas en la Declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como a los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética y el Comité Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social.

La determinación de la carga viral de citomegalovirus humano se llevó a cabo mediante CACM.[24] El método amplifica 362 pares de bases situados en el extremo 5´ del gen *UL54* que codifica para la ADN polimerasa viral, utiliza iniciadores biotinilados (LC342 y LC383) y cuenta con controles positivos, negativos y de cuantificación. Las condiciones de amplificación se llevaron a cabo conforme a las indicaciones del fabricante:

- La extracción del ADN de las muestras se realizó a partir de 200 µL de plasma mediante la lisis de partículas virales con un agente caotrópico (tiocianato de guanidina). Posteriormente, el ADN se precipitó con isopropanol y etanol a 70 %. El ADN se resuspendió en solución diluyente, de la cual 50 µL se emplearon en cada reacción de amplificación. Se determinaron las absorciones y se cuantificaron las partículas virales en el analizador COBAS MONITOR (robot).[11,15,25] Los resultados se expresaron como copias del ADN del citomegalovirus humano/mL de plasma (copias/mL). Los límites de detección dentro del intervalo lineal del ensayo fueron 400 y 100 000 copias/mL.

Para la detección viral por PCR en tiempo real se realizó la extracción del ADN, a partir 1 mL de plasma

Cuadro I Carga viral de las muestras determinadas por PCR en punto final con un método comercial-validado

Carga viral	*n*	%	Copias/mL	Media ± DE
Virus de la inmunodeficiencia humana	43	100	43400-3700000	609753.49 ± 566860.92
Citomegalovirus humano	3	7	1500-1670	1558.67 ± 96.464

DE = desviación estándar

obtenido, mediante el estuche QIAamp® UltraSens® Virus (QIAGEN, Valencia, USA), siguiendo las instrucciones del fabricante:

- 1 mL de plasma se resuspendió en amortiguador de lisis que contenía proteinasa *K*. Después de la digestión, la reacción se colocó dentro de la columna de afinidad con sílica-gel (QIAamp spin) y los ácidos nucleicos fueron eluidos. El ADN se cuantificó en un espectrofotómetro (Beckman, modelo Du530) a 260 nm. La PCR se realizó a partir de 100 ng del ADN total extraído.

Para las PCR en tiempo real se utilizaron ensayos prediseñados (Custom TaqMan® Gene Expression Assay, Applied Biosystems, California, USA) y se amplificaron fragmentos de los genes *UL54* y *UL83* del citomegalovirus humano. Se usaron los siguientes componentes para la reacción de amplificación:

- 2.5 µL de TaqMan.
- 10 µL de mezcla maestra de PCR (Universal Master Mix PCR).
- 1 µL 20X de mezcla de ensayo (Assay Mix).
- 100 ng del ADN total en un volumen final de 20 µL.

Las condiciones de amplificación consistieron en dos minutos a 50 °C (activación de la enzima UNG) y 10 minutos a 95 °C, seguidos de 40 ciclos de 15 segundos a 95 °C para la desnaturalización y un minuto a 60 °C para la alineación y extensión. Todos los ensayos se realizaron por duplicado en el equipo Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR. La valoración del producto de amplificación se llevó a cabo con base en el ciclo umbral de detección (*cycle threshold*) para la PCR en tiempo real. El valor del ciclo umbral de detección es el número de ciclos de amplificación relacionados con la fluorescencia emitida por la sonda TaqMan. Este valor depende del número de blancos de citomegalovirus humano encontrados en la muestra: a mayor número de copias del virus, menor número de ciclos umbral de detección y viceversa. Se utilizó un control negativo libre del ADN de citomegalovirus humano, verificado por PCR en tiempo real. Como control positivo se empleó ADN de citomegalovirus humano estándar: ATCC DNA From HCMV Strain AD169, BSL:1 (VR-538D). El ADN de citomegalovirus humano se utilizó para la generación de las curvas de cuantificación viral con las dos sondas TaqMan correspondientes a los dos genes virales blancos, *UL54* y *UL83*.

Para validar la capacidad predictiva de las pruebas de detección se midió sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo. Se consideró a CACM como estándar de referencia porque es un método comercial-validado y semiautomatizado, que se emplea en todo el mundo en los laboratorios de pruebas de rutina para la detección de citomegalovirus humano en plasma.[26-29]

Resultados

Se analizaron 43 muestras de plasma positivas a VIH, provenientes de individuos con un rango de edad de 23 a 77 años de edad, de uno u otro sexo: seis (14 %) correspondieron al sexo femenino (edad de 34 ± 8.854 años) y 37 (86 %) al masculino (39.73 ± 11.347 años).

El rango de la carga viral del VIH fue de 43 400 a 3 700 000 copias/mL. De las 43 muestras, solo tres fueron positivas a citomegalovirus humano (7 %); la carga viral tuvo un rango de 1500 a 1670 copias/mL (cuadro I), mediante cuantificación con PCR en punto final (método comercial-validado).

Cuadro II Carga viral de citomegalovirus humano de las muestras analizadas mediante PCR en tiempo real

Sonda TaqMan	Gen viral blanco	Muestras positivas a citomegalovirus humano	Ciclo umbral de detección	ADN-Citomegalovirus humano	Copias/mL
UL54	*Pol*	12 (28 %)	32-39	1.16-0.01 pg	4692.86-45.44
UL83	*pp65*	16 (37 %)	25-40	1.12 pg-1. 29 fg	4521.3-5.20

Para evaluar el ensayo de PCR en tiempo real se estableció el rango dinámico de detección. Las curvas de cuantificación generadas para las dos sondas TaqMan correspondientes a los genes *UL54* y *UL83* fue de 4 – 4 × 10^6 copias del virus. *UL54* con una r^2 = 0.985 y una pendiente de –3.300 ± 20.52 y *UL83* con una r^2 = 0.998 y una pendiente de –3.321 ± 14.33. Las muestras positivas a citomegalovirus humano mediante PCR en tiempo real tuvieron un rango de 4.36 a 4692.86 copias (cuadro II).

Al comparar las muestras positivas detectadas por PCR en punto final y las identificadas mediante PCR en tiempo real, se observó que los ensayos en los que se detectaron los genes virales *UL54* y *UL83* tuvieron sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos similares entre ellos (cuadro III). En comparación con los valores generados por un solo gen, la combinación de dos genes (*UL54* y *UL83*) presentó valores de sensibilidad y especificidad mayores: sensibilidad 1, especificidad 0.8, valor predictivo positivo 0.27, valor predictivo negativo 1 y 25.5 % de resultados positivos comparado con 6.9 % que identificó el estándar.

Respecto a los métodos de extracción del ADN viral, la extracción con columna de afinidad coincidió con un mayor número de muestras positivas a citomegalovirus humano, en comparación con la extracción fenólica; el número de muestras positivas con lisis proteica (proteinasa *K*) fue mayor en comparación con un agente caotrópico (tiocianato de guanidina).

Respecto al tamaño del amplicón, el método de detección viral basado en la PCR en punto final genera un amplicón de mayor tamaño (362 pares de bases) que el generado por la PCR en tiempo real (menor de 100 pares de bases); el número de muestras positivas al virus fue mayor con un amplicón pequeño.

Discusión

Es importante mejorar la sensibilidad, especificidad y precisión de los métodos para detectar al citomegalovirus humano, debido a que es el principal agente causal de muerte en los pacientes inmunocomprometidos. Además, es necesaria una buena selección de genes blancos, métodos eficientes, flexibles y rápidos. Nuestro grupo de investigación evaluó la detección del gen *UL123* por PCR en tiempo real en un trabajo previo.[30]

La validación de un resultado positivo de genes tempranos y tardíos, junto con la evaluación médica correspondiente, ayuda al diagnóstico oportuno en los pacientes con una respuesta inmunológica comprometida o suprimida; asimismo, se evitarían serias complicaciones en el desarrollo de la infección. Por lo anterior, las investigaciones en el área se han enfocado a identificar y proponer diferentes alternativas de detección viral.

Cuadro III Eficacia de la PCR en tiempo real comparada con CAMC como estándar de referencia

	Sensibilidad	Especificidad	VP+	VP–	Porcentaje de positivos*
UL54	1	0.78	0.25	1.0	27.9
UL83	1	0.68	0.19	1.0	37.2

VP+ = valor predictivo positivo, VP– = valor predictivo negativo,
*Comparado con 6.9 % de resultados positivos que identifica el estándar

La PCR en tiempo real tiene varias ventajas:

- Posee una metodología simple con la que se obtienen resultados en un tiempo razonable.
- Genera un amplicón pequeño (menor a 100 pares de bases).
- Permite procesar un número flexible de muestras por ensayo (desde una hasta 92 en el termociclador más seis controles).
- Tiene un costo menor en comparación con los ensayos comerciales.
- Sus resultados concuerdan con los obtenidos en ensayos comerciales (todas las muestras positivas a citomegalovirus humano mediante la PCR en punto final fueron positivas por la PCR en tiempo real).

En las técnicas en tiempo real diseñadas y evaluadas en este trabajo se ajustó la cantidad del ADN inicial. Las desviaciones estándar entre las repeticiones de los puntos de las curvas generadas fueron menores a 0.2, con r^2 = 0.999 y pendiente de –3.32, aproximadamente, lo que indica más de 90 % de eficiencia de la amplificación del blanco. Respecto a los valores predictivos positivo y negativo, las técnicas en tiempo real son más certeras en detectar muestras negativas a citomegalovirus humano, por lo que proponemos la detección de más de un gen blanco para validar y ratificar un resultado positivo.

Por lo mencionado, sería factible su implementación en laboratorios de biología molecular con mínima infraestructura y recursos limitados en diferentes sectores del territorio nacional, con resultados confiables, similares o alternativos a los métodos de detección comerciales-validados.

Agradecimientos

Nuestro reconocimiento a Juan Rodrigo Aldariz Amaya y David Maravilla Jiménez, por su asistencia técnica. De igual forma, agradecemos el apoyo financiero que recibimos de la Coordinación de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social (FIS/IMSS/PROT/G10/820) y del Instituto de Ciencia y Tecnología del Distrito Federal (PICSA-12-295).

Declaración de con f icto 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.

Referencias

1. Chee MS, Bankier AT, Beck S, Bohni R, Brown CM, Cerny R, et al. Analysis of the protein-coding content of the sequence of human cytomegalovirus strain AD169. Curr Top Microbiol Immunol. 1990; 154:125-69.
2. Emery V. Investigation of CMV disease in immunocompromised patients. J Clin Pathol. 2001;54(2): 84-8.
3. Mecarski ES, Courcelle CT. Cytomegalovirus and their replication. En: Knipe DMP, Howley M, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE editores. Fields Virology. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 2001. p. 2629-73.
4. Iuliano R, Forastieri G, Brizzi M, Mecocci L, Mezzotta F, Ceccherin-Nell L. Correlation between plasma HIV-1 RNA levels and the rate of immunologic decline. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1997;14(5):408-14.
5. Deayton JR. Changing trends in cytomegalovirus disease in HIV-infected patients. Herpes. 2001;8(2): 37-40.
6. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. Morbid Mortal Weekly Rep. 1993;41(RR-17):1-19. Texto libre en http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm
7. Sainz B Jr, LaMarca HL, Garry RF, Morris CA. Synergistic inhibition of human cytomegalovirus replication by interferon-alfa/beta and interferon-gamma. BMC Virol J. 2005;2:14. Texto libre en http://www.virologyj.com/content/2/1/14
8. García-Ramírez J, Ruchti J, Huang H, Simmen K, Angulo A, Ghazal P. Dominance of virus over host factors in cross-species activation of human cytomegalovirus early gene expression. J Virol. 2001;75 (1):26-35.
9. Grzimek N, Dreis D, Schmalz S, Reddehase M. Random, asynchronous, and asymmetric transcriptional activity of enhancer-flanking major immediate-early genes ie1/3 and ie2 during murine cytomegalovirus latency in the lungs. J Virol. 2001;75(6):2692-705. Texto libre en http://jvi.asm.org/content/75/6/2692.long
10. Wattamano P, Clayton J, Kopicko J, Kissinger P, Elliot S, Jarrott C, et al. Comparison of three assays for cytomegalovirus detection in AIDS patients at risk for retinitis. J Clin Microbiol. 2000;38(2):727-32. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC86188/
11. Pang XL, Chui L, Featon J, LeBlanc B, Preiksaitis JK. Comparison of lightcycler-based PCR, COBAS Amplicor CMV monitor, and pp65 antigenemia assay for quantitative measurement of cytomegalovirus viral load in peripheral blood specimens from patients after solid organ transplantation. J Clin Microbiol. 2003;41(7):3167-74.
12. Pellegrin I, Garrigue I, Binquet C, Chene G, Neau D, Bonot P, et al. Evaluation of new quantitative assays for diagnosis and monitoring of cytomegalovirus disease in human immunodeficiency virus-positive patients. J Clin Microbiol. 1999;37(10):3124-32.
13. Amorim ML, Cabeda JM, Seca R, Mendes AC, Castro AP, Amorim JM. CMV infection of liver transplant recipients: Comparison of antigenemia and molecular biology assays. BMC Infect Dis. 2001;1:2. Texto libre en http://www.biomedcentral.com/1471-2334/1/2
14. Preiser W, Rabenau H, Vogel Ju, Brixner V, Doerr HW. Performance characteristics of an automated PCR assay for the quantification of cytomegalovirus DNA in plasma. J Virol Microbiol. 2002;101(1-2):149-57.
15. Najioullah F, Thouvenot D, Lina B. Development of a real-time PCR procedure including an internal control for the measurement of HCMV viral load. J Virol Methods. 2001;92(1):55-64.
16. Onishi Y, Mori S, Higuchi A, Kim SW, Fukuda T, Heike Y, et al. Early detection of plasma cytomegalovirus DNA by real-time PCR after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Tohoku J Exp Med. 2006;210(2):125-35. Texto libre en https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/210/2/210_2_125/ _article
17. Yerly S, Perrin L, Van-Delden C, Schaffer S, Thamm S, Wunderli W, Kaiser L. Cytomegalovirus quantification in plasma by an automated real-time PCR assay. J Clin Virol. 2007;38(4):298-303.
18. Gault E, Michel Y, Dehée A, Belabani C, Nicolas J, Garbarg-Chenon A. Quantification of human cytomegalovirus DNA by real-time PCR. J Clin Microbiol. 2001;39(2):772-5. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC87818/
19. Griscelli F, Barrois M, Chauvin S, Lastere S, Bellet D, Bourhis JH. Quantification of human cytomegalovirus DNA in bone marrow transplant recipients by real-time PCR. J Clin Microbiol. 2001;39(12):4362-9. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88550/
20. Kalpoe JS, Kroes AC, de Jong MD, Schinkel J, de Brouwer CS, Beersma MF, et al. Validation of clinical application of cytomegalovirus plasma DNA load measurement and definition of treatment criteria by analysis of correlation to antigen detecction. J Clin Microbiol. 2004;42(4):1498-504. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC387533/
21. Caliendo A, Ingersoll J, Fox-Canele A, Pargman S, Bythwood T, Hayden M, et al. Evaluation of real-time PCR laboratory-developed test using analyte-specific reagents for cytomegalovirus quantification. J Clin Microbiol. 2007;45(6):1723-7. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1933050/
22. Nolan T, Hands RE, Bustin SA. Quantification of mRNA using real-time RT-PCR. Nat Protoc. 2006;1(3): 1559-82.
23. Machida U. Kami M, Fukui T, Kazuyama Y, Kinoshita M, Tanaka Y, et al. Real-Time automated PCR for early diagnosis and monitoring of cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. J Clin Microbiol. 2000;38(7):2536-42.
24. Gerna G, Baldanti F, Lilleri D, Parea M, Alessandrino E, Pagani A, et al. Human cytomegalovirus immediate-early mRNA detection by nucleic acid sequence-based amplification as a new parameter for preemptive therapy in bone marrow transplant recipients. J Clin Microbiol. 2000;38(5):1845-53. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC86605/
25. Roche Molecular Systems, Inc. COBAS AMPLICOR MONITOR™ Test, Roche Diagnostics. P/N: 03563898190. Rev. 2003;1:1-38.
26. Cohen JA Coefficient of agreement for nominal scales. Educational Psychological Measurement. 1960;20(1):37-46.
27. Fleiss JL, Cohen J, Everitt BS. Large-sample standard errors of kappa and weighted kappa. Psychol Bul. 1969;72(5):323-7.
28. Fleiss JL. Statistical methods for rates and ´proportions. Second edition. New York: John Wiley & Sons; 1981.
29. Duffau TG, Navarrete RL, Fernández CC. Estudio de concordancia clínica en educandos de pre y postítulo en pediatría. Rev Chil Pediatr. 2000;71(4): 340-6.
30. González-Calixto C, Ruiz-Tachiquín ME, Burgueño-Ferreira J, Aguilera P, Espinoza-Rojo M. Detección temprana y altamente sensible de citomegalovirus en muestras de plasma humano VIH-positivas. Bioquimia. 2009;34(3):129-36.

Experiencia en la atención de un brote de hepatitis *A* en una guardería infantil

David Alejandro Cabrera-Gaytán,[a] Martha Lorena Nava-Martínez,[b]
David Ontiveros,[c] María del Rosario Niebla-Fuentes,[a]
Concepción Grajales-Muñiz,[a] Teresita Rojas-Mendoza[a]

Experience on the management of a hepatitis A outbreak in a children daycare center

Background: Since hepatitis *A* virus is transmitted via the fecal-oral route, outbreaks in nurseries are favored by constant diaper changes and failures in hygienic measures. The purpose of this investigation was to describe an outbreak of hepatitis *A* between November 2012 and February 2013 at a nursery in Mexicali, Baja California, as well as the measures adopted for its control.
Methods: A descriptive study was conducted on the outbreak and the control measures, calculating the rates of attack and establishing proportions using the Wilson's scale. Pupils, workers or family members with symptoms consistent with hepatitis *A* were considered to be suspected cases. First-occurrence hepatitis *A* records were reviewed on the Weekly Disease Surveillance Report at the involved medical units and on the nursery's infirmary records.
Results: The global attack rate was 13.1 %, and in those captive in the nursery, 9.5 %. Jaundice, biliuria and abdominal pain were the most important clinical data. There were no deaths or hospitalizations. The outbreak lasted 86 days. Control measures were based on epidemiological surveillance reinforcement and preventive hygienic measures.
Conclusions: The outbreak showed a spreading trend, it affected mainly children and showed the importance of health education and epidemiological surveillance maintenance, extensive to the familial setting.

Keywords	Palabras clave
Hepatitis *A*	Hepatitis *A*
Disease outbreaks	Brotes de enfermedades
Child day care centers	Jardines infantiles

Recibido: 18/02/2014 **Aceptado:** 03/07/2014

La transmisión del virus de la hepatitis *A* es vía fecal-oral y su periodo de incubación es de 15 a 50 días, con promedio de 30 días.[1,2] En las guarderías infantiles, los brotes de infecciones por este virus son favorecidos por los cambios constantes de pañal y las fallas en las medidas higiénicas que dependen del cuidado de los adultos. Se han descrito brotes de esta enfermedad en guarderías y escuelas de varios países, donde el reforzamiento de las medidas higiénicas y la vigilancia epidemiológica han sido las piedras angulares para su control;[3] en algunas ocasiones estas acciones han sido complementados con la vacunación específica.[4-7] En una revisión de 268 brotes de hepatitis *A* entre 1991 y 2007 reveló que 53.6 % ocurrió en guarderías.[8]

El objetivo de esta investigación fue describir las características de un brote originado en una guardería infantil que posteriormente se extendió a las familias de los niños, así como las medidas adoptadas para su control.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de un brote de hepatitis *A* ocurrido en una guardería en Mexicali, Baja California, México, entre noviembre de 2012 y febrero de 2013. Se consideró como caso sospechoso a toda persona de cualquier edad que fuera alumno, trabajador o familiar de un alumno de la guardería, y que presentara sintomatología clínica compatible con hepatitis *A*: ictericia, coluria, fiebre, náusea, vómito, acolia y dolor abdominal. Se revisaron los registros de primera vez de hepatitis *A* en todos los grupos de edad del "Informe Semanal de Casos Nuevos de Enfermedades" correspondientes a las unidades médicas involucradas y de los registros de enfermería de la guardería.

Se realizó un estudio integral de la guardería, inspección física de los riesgos, confirmación de la notificación de los casos en las unidades médicas involucradas, entrevista con el personal de salud y de la guardería, observación directa y cálculo de tasas de ataque.

[a]Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, Distrito Federal
[b]Unidad de Medicina Familiar 40, Mexicali, Baja California
[c]Coordinación de Información y Análisis Estratégico, Mexicali, Baja California

Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Comunicación con: David Alejandro Cabrera-Gaytán
Teléfono: (55) 5536 8861
Correo electrónico: david.cabrerag@imss.gob.mx; dcpreventiva@gmail.com

Resumen

Introducción: dado que el virus de la hepatitis *A* se transmite vía fecal-oral, en las guarderías los brotes son favorecidos por los cambios constantes de pañal y las fallas en las medidas higiénicas. El objetivo de esta investigación fue describir un brote de hepatitis *A* entre noviembre de 2012 y febrero de 2013 en una guardería de Mexicali, Baja California, así como las medidas adoptadas para su control.
Métodos: se realizó un estudio descriptivo del brote y de las medidas de control, con cálculo de tasas de ataque y determinación de proporciones por escala de Wilson. Se consideró caso sospechoso a los alumnos, trabajadores o familiares que presentaran sintomatología compatible con hepatitis *A*. Se revisaron los registros de primera vez de hepatitis *A* del Informe Semanal de Casos Nuevos de Enfermedades de las unidades médicas involucradas y de los registros de enfermería de la guardería.
Resultados: la tasa de ataque global fue de 13.1 % y en los cautivos de la guardería, de 9.5 %. La ictericia, la coluria y el dolor abdominal fueron los principales datos clínicos. No se presentaron defunciones ni hospitalizaciones. El brote duró 86 días. Las medidas de control se basaron en el reforzamiento de la vigilancia epidemiológica y de las medidas higiénicas preventivas.
Conclusiones: el brote mostró una tendencia a la propagación, afectó principalmente a los niños y denotó la importancia de la educación en salud y del mantenimiento de la vigilancia epidemiológica, con extensión al medio familiar.

El médico familiar de la unidad del primer nivel de atención llevó a cabo la atención médica y solicitó estudios auxiliares para el diagnóstico (biometría hemática y perfil hepático).

La notificación de los casos y del brote, así como el seguimiento epidemiológico fueron realizados por el Servicio de Epidemiología de la unidad notificante. La autoridad sanitaria local solicitó muestras de agua y alimentos, para la detección de bacterias coliformes totales, coliformes fecales, mesófilos aerobios y *Salmonella spp*.

Se determinaron los límites de confianza para proporciones simples por el método de escala de Wilson con un intervalo de 95 %.

Resultados

Notificación inicial del brote

A mediados de noviembre de 2012, la madre de un niño de dos años de la sala Maternal B1 informó a la guardería la ausencia del infante debido a hepatitis *A* (caso primario), diagnosticada en el ámbito particular. Un mes después, el 21 de diciembre de 2012 se notificaron dos casos de ictericia probablemente secundaria a infección por virus de la hepatitis *A*:

- En una niña de dos años de edad (caso índice) de la misma sala de Maternal B1, en quien los síntomas se iniciaron el 14 de diciembre y que fue llevada a consulta médica el 17 de diciembre.
- En una trabajadora de la guardería de 26 años de edad, quien estuvo desde el 27 de agosto de 2012 en la sala Lactantes *B* y se cambió a Maternal C2 el 26 de noviembre de 2012 hasta que enfermó el 14 de diciembre de 2012 y demandó la atención médica seis días después.

Los síntomas relacionados fueron dolor abdominal, vómito, acolia, coluria, astenia y adinamia.

En el servicio de epidemiología de la unidad de primer nivel de atención se identificó un conglomerado en la guardería, por lo que se realizó la notificación al siguiente nivel de atención. En el nivel local se inició el estudio del brote y las medidas de control.

Estudio integral de las instalaciones

La guardería se encuentra ubicada en una zona urbana de nivel socioeconómico bajo a medio y dispone de siete salas, tres para lactantes y cuatro para maternales, con una población de 221 niños de un mes hasta cuatro años de edad. El edificio es de una sola planta y dispone de los servicios básicos urbanos, entre estos tres baños, dos para los niños de maternal y uno para el personal; los lactantes son cambiados en su misma sala. En la guardería hay dos comedores independientes para las tres salas de lactantes. Los niños de maternal juegan y comen en un área común. En la cocina, el personal recibe, prepara, conserva y maneja los alimentos y bebidas, así como los desechos originados en esa área.

Existe rotación de los niños hacia las diversas salas, conforme avanzan en edad. De igual forma, el personal trabajador rota entre las salas.

Para la atención médica de los niños se cuenta con el apoyo de una unidad médica de primer nivel, ubicada a unas calles, que brinda servicio epidemiológico y de laboratorio clínico. De acuerdo con su domicilio, los niños y trabajadores que acuden a la guardería están adscritos a una de las tres unidades médicas del primer nivel que corresponden a la región.

Seguimiento del brote

Al inicio del brote, los principales afectados fueron los niños de uno a cuatro años de edad y las traba-

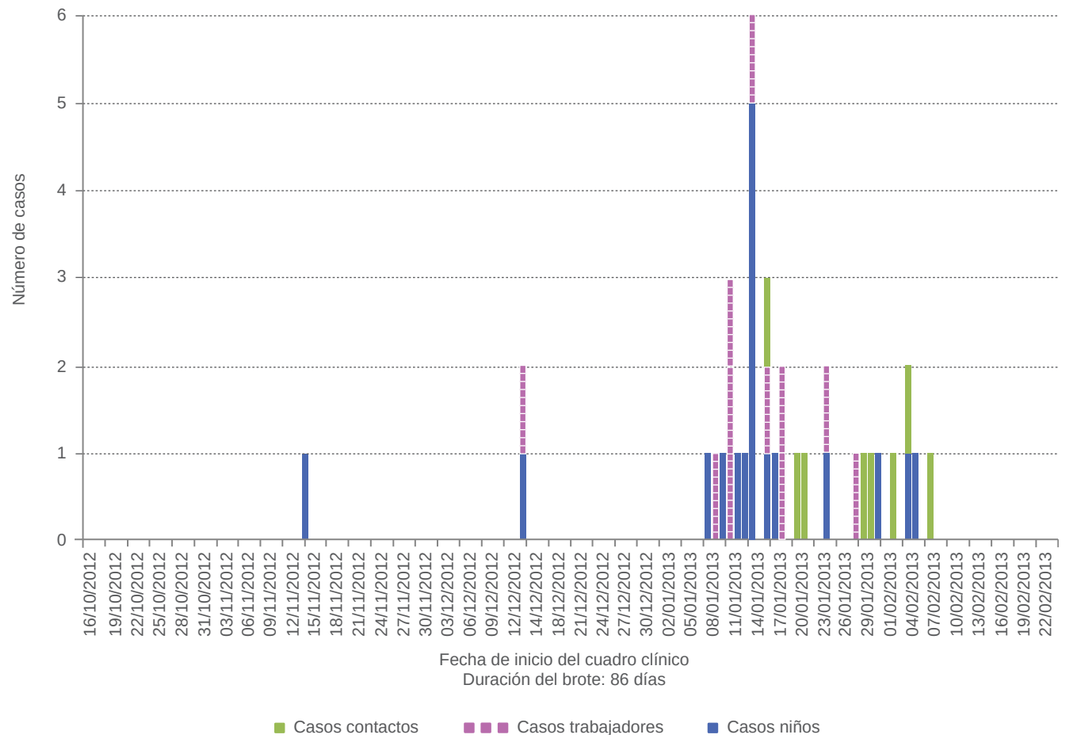


Figura 1 Curva epidémica de casos con ictericia por probable hepatitis *A* en una guardería de Mexicali, Baja California, noviembre de 2012 a febrero de 2013 (n = 36). Un caso no está graficado porque se ignoró la fecha exacta del inicio de los signos y síntomas

jadoras que estuvieron en contacto con ellos. Posteriormente, al intensificar las acciones de prevención y control en la guardería descendió el contagio en ese grupo, si bien se detectaron casos secundarios entre los familiares de los menores (externos a la guardería). Al finalizar el brote se contabilizaron 37 casos compatibles con infección por el virus de la hepatitis *A* (18 mujeres y 19 hombres), con una tasa de ataque global de 13.1 % (IC 95 % = 9.671, 17.56; $p < 0.0000001$). Los casos que ocurrieron dentro de la guardería fueron 29 (21 niños y ocho trabajadores), 14 mujeres y 15 hombres, con una tasa de ataque de 9.5 % (IC 95 % = 6.558, 13.54; $p < 0.0000001$) (figura 1). Los niños de uno a cuatro años de edad fueron los más afectados (11.9 %, IC 95 % = 7.349, 18.71; $p < 0.0000001$).

La edad promedio general fue de 12 años: en los niños, de 2.7 años; en las trabajadoras, de 25 años; en los casos secundarios ajenos a la guardería, de 27.5 años. La distribución de los casos por grupos de edad fue la siguiente: en el de 1 a 4 años, 21; en el de 10 a 14, dos; en el de 15 a 19 años, uno; en el de 20 a 24 años, seis; en los de 25 a 29, 30 a 34 y 35 a 39 años, dos cada uno; y en el de 40 a 44 años, uno.

En 19 casos, la atención médica se proporcionó a partir de la fecha de inicio de los síntomas. En promedio se proporcionó a los dos días, con un rango de 0 a 19 y moda de cero).

En 30 casos se dispuso de la información acerca de los síntomas: predominó la ictericia, la coluria y el dolor abdominal; en menor porcentaje se presentó cefalea, hepatomegalia y diarrea. En los niños predominaron la ictericia (61.11 %, IC 95 % = 38.62, 79.69; $p = 0.3458$) y la hiporexia (50.00 %, IC 95 % = 29.03, 70.97; $p = 0.99999$) (cuadro I).

No fue posible determinar si la fuente de infección fueron los alimentos contaminados que se proporcionaban adentro de la guardería, ya que no se contaba con un registro de los mismos y variaban entre cada grupo de edad. Ningún caso contaba con vacuna contra el virus de la hepatitis *A*.

La distribución de los casos según las salas fue la siguiente: Maternal C1, 10 casos (27 %), Maternal C2 y Maternal B1, nueve casos (24.3 %) cada una; Lactantes C, un caso (2.7 %) y ocho contactos entre familiares (21.6 %) (figura 2). Los casos no requirieron manejo hospitalario ni se presentaron defunciones relacionadas.

Laboratorio clínico

En 18 casos se realizaron pruebas diagnósticas de laboratorio, cuyos resultados fueron los siguientes: bilirrubina directa, 2.22 mg/dL (rango de 0.10 a 4.80); bilirrubina indirecta, 0.81 mg/dL (rango de 0.20 a 2.27); bilirrubina total, 2.86 mg/dL (rango de 0.30 a 10.26); alanino aminotransferasa, 132 UI/L (rango de 75 a 2); aspartato aminotransferasa, 211 UI/L (rango de 105 a 4). La determinación de leucocitos fue posible en nueve casos, con rango de 3700 células/mm^3 a 10 900 células/mm^3. El conteo de plaquetas fue posible en 10: 313 300 células en promedio (rango de 179 000 a 516 000).

El promedio de la bilirrubina directa en los niños fue de 1.56 mg/dL (rango de 0.20 a 4.69), mientras que en la indirecta fue de 0.68 mg/dL (rango de 0.20 a 2.27) y en la total fue de 2.24 mg/dL (rango de 0.40 a 6.34 mg/dL); la cuantificación de alanino aminotransferasa fue de 290 UI/L (rango de 100 a 1), de aspartato aminotransferasa de 115 UI/L (rango de 105 a 2) y la cuenta de leucocitos de 8908 células/mm^3 (rango de 4640 a 10 900); solo dos menores presentaron leucocitosis. Ningún niño presentó plaquetopenia. No fue posible realizar la determinación de anticuerpos contra el virus de la hepatitis *A*.

Búsqueda intencionada de casos

Se realizó un estudio retrospectivo de búsqueda de casos con ictericia y diagnóstico de hepatitis *A* entre los menores, trabajadores y contactos. Entre el 29 de octubre de 2012 y el 24 de enero de 2013 se otorgaron 130 consultas médicas a los niños y trabajadores de la guardería; los principales diagnósticos fue sano (37.3 %), rinofaringitis (35.5 %), hepatitis *A* (19.1 %), bronquitis (8.2 %) y otros (14.4). Asimismo, se revisaron los registros de hepatitis *A* en las tres unidades médicas de adscripción de los casos. Al momento de la notificación del brote, en toda la delegación institucional se habían notificado 98 casos en todas las edades; para diciembre (a partir de la semana epidemiológica 49) se incrementaron, principalmente en los niños menores de cinco años de edad, por lo que el canal endémico se ubicó en zona de epidemia.

Análisis microbiológico de agua y alimentos

En la visita de verificación realizada por personal de la Secretaría de Salud local se detectó que dos de tres muestras de alimentos, tomadas el 18 de enero de 2013, se encontraron dentro de los parámetros establecidos en la normatividad (manzana picada: 1100 nmp/g de bacterias coliformes fecales y 180 000 UFC/g de bacterias mesofílicas aerobias). En ninguna muestra de alimentos se estableció presencia de *Salmonella spp*. En el análisis del agua purificada de sabor se identificó > 8 nmp/100 mL de bacterias coliformes totales.

Cuadro I Manifestaciones clínicas en un brote de hepatitis *A* identificado en una guardería de Mexicali, Baja California, (n = 27)

	General (n = 30)		Niños (n = 18)		Trabajadores (n = 4)		Contactos (n = 8)	
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
Ictericia	22	77.8	11	61.1	4	100	7	87.5
Coluria	16	59.3	7	38.8	3	75	6	75.0
Dolor abdominal	15	55.6	11	61.1	—	—	4	50.0
Hiporexia	14	51.9	9	50.0	—	—	5	62.5
Acolia	12	44.4	5	27.7	3	75	4	50.0
Vómito	12	44.4	8	44.4	—	—	4	50.0
Astenia	10	37.0	5	27.7	—	—	5	62.5
Fiebre	10	37.0	5	27.7	—	—	5	62.5
Náuseas	9	33.3	5	27.7	—	—	4	50.0
Cefalea	3	11.1	—	—	—	—	3	37.5
Hepatomegalia	3	11.1	1	5.6	1	25	1	12.5
Diarrea	3	11.1	2	11.1	—	—	1	12.5

Acciones realizadas

La detección de los casos y la notificación del brote se realizaron con oportunidad, así como el reforzamiento de la vigilancia epidemiológica. En la guardería se incrementaron las actividades del filtro sanitario

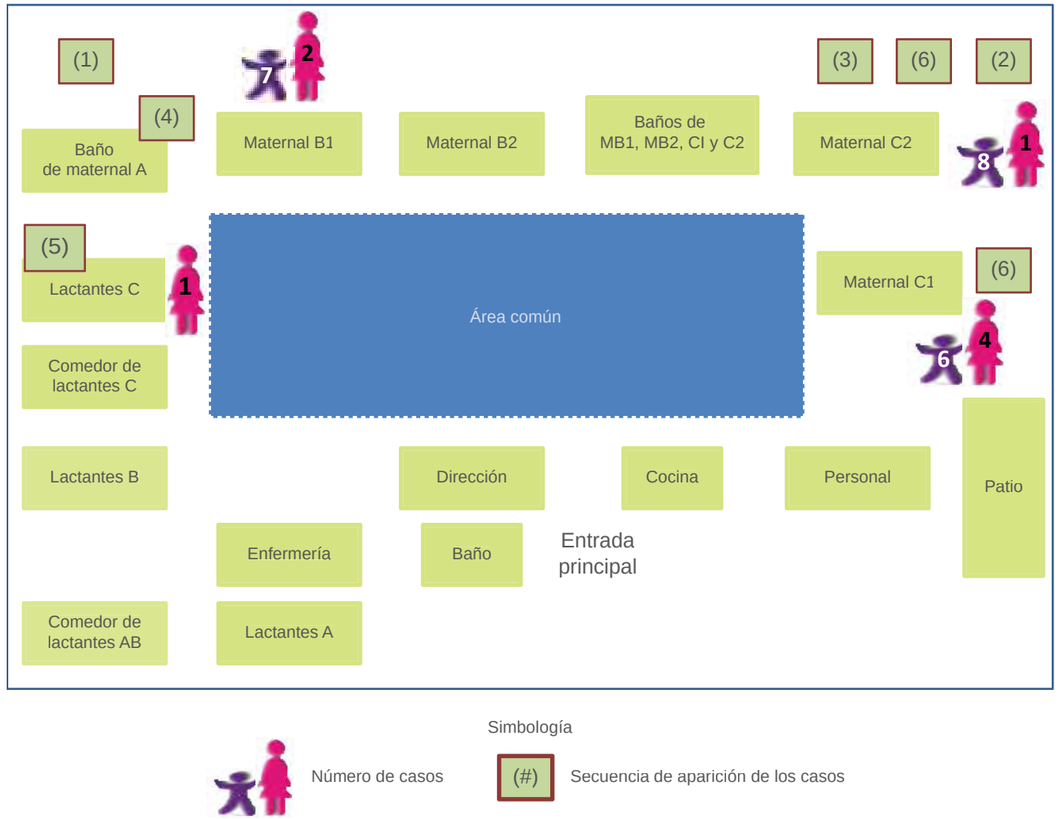


Figura 2 Casos con ictericia por probable hepatitis *A*, por sala y secuencia en su aparición en una guardería de Mexicali, Baja California, noviembre de 2012 a febrero de 2013 (n = 29)

y los casos identificados fueron remitidos a la unidad médica correspondiente para su atención. Se realizó la búsqueda intencionada de casos en la guardería y en las unidades médicas, así como entrevista con el personal de la guardería para registrar la secuencia de los casos y los factores de riesgo. Se reunió a los padres de familia y a los trabajadores para otorgarles pláticas sobre las medidas generales, con énfasis en el manejo de alimentos y excretas. Las autoridades de salud local visitaron el establecimiento para recolectar muestras de alimentos y capacitar a quienes manejaban los alimentos.

Entre las medidas internas en la guardería se destacaron la suspensión temporal de la rotación del personal trabajador, la suspensión de la concentración de los niños en las áreas comunes, el establecimiento de áreas exclusivas para alimentación y juego por sala, el lavado diario de los juguetes de plástico y el resguardo de los juguetes de tela.

Discusión

La anorexia está presente en 80 a 95 % de los niños menores de cinco años con infección por el virus de la hepatitis *A* y la ictericia en 5 a 20 %.[9] Sin embargo, en los niños de la guardería de los que se tuvo la información del cuadro clínico prevaleció la ictericia, el dolor abdominal y la hiporexia. Entre los adultos, 70 % desarrolla malestar general y hepatomegalia;[2] en el presente estudio, los adultos presentaron principalmente ictericia y coluria y la hepatomegalia fue rara. Entre las manifestaciones extrahepáticas prevaleció la diarrea, aproximadamente en 10 a 12 %, de acuerdo con el grupo clasificado en este brote, situación similar a la informada en la literatura.[2]

Se destaca que en el curso clínico no se detectaron casos de hepatitis aguda fulminante, los cuales están principalmente relacionados con el estado nutricional y la inmunosupresión.[2]

En un brote de hepatitis *A* en una guardería de España, la tendencia fue similar a la de este estudio: la tasa de ataque global fue de 9.1 %, en niños de 8.7 % y en los trabajadores de 10.5 %; la media de edad fue de 24.9 meses en los niños y de 26.5 años en las trabajadoras.[4] En la estancia infantil que analizamos, la tasa de ataque en niños fue de 11.1 % y en las trabajadoras de 15 %; en cuanto a la edad, 25.1 meses y 25 años, respectivamente.

La manipulación de los pañales es el mecanismo idóneo que facilita la transmisión del virus de la hepatitis *A*, aunado a las deficiencias higiénicas y a la transmisión cruzada, que contribuyen la propagación de la enfermedad. En este sentido, en 2013 se presentó un brote comunitario en Bijeljina, Bosnia y Herzegovina, en el que la mayor parte de los casos se presentó en menores de 14 años de edad, por lo que las principales medidas fueron la limpieza de escuelas y guarderías, así como clorar el agua de uso y consumo humano. No se emplearon productos biológicos.[3]

En el brote que aquí se describe destacó que los niños que todavía no gateaban o deambulaban no resultaron afectados. Al parecer, a ello contribuyó la ubicación geográfica de las salas (estaban separadas), que cuentan con comedor propio y que la dieta que se les proporciona es diferente a la de los niños de las salas de maternal. Se ha reportado mayor riesgo para los trabajadores de guarderías que manipulan los pañales y están en contacto con niños que ya deambulan y sin control de esfínteres (29 comparado con 2 %, p = 0.00004).[10]

Las principales fuentes de infección registradas son agua, hielo o alimentos congelados. En China, la principal fuente de un brote fue el helado, si bien no tuvo mayor trascendencia porque la población ya había sido vacunada previamente contra el virus de la hepatitis *A*.[11] En un brote en Italia se identificó el mismo tipo de fuente de infección[12] y en un brote en países nórdicos, la transmisión se llevó a cabo por fresas congeladas.[13]

Una de las limitaciones de nuestra investigación estribó en la falta del registro y análisis microbiológico de las bebidas y alimentos preparados y consumidos en la guardería al iniciar el brote. Sin embargo, los estudios microbiológicos del agua, hielo y alimentos realizados en enero evidenciaron niveles inaceptables de bacterias conforme las normas oficiales mexicanas,[14,15] lo que traduce deficiencias en la conservación, preparación y manejo de alimentos y bebidas. Por otro lado, se ha observado que los brotes de hepatitis *A* llevan a mejorar las condiciones sanitarias de una zona y condicionan un menor contacto con el virus en edades tempranas de la vida, donde se producen preferentemente presentaciones asintomáticas.[16]

Otra limitante de nuestra investigación fue que los casos no se confirmaron por detección serológica de anticuerpos o detección viral por reacción en cadena de la polimerasa en heces,[6] lo cual imposibilitó detectar a los portadores que estuvieron involucrados en la transmisión.[17,18]

En España se considera la posibilidad de administrar la vacuna contra el virus de la hepatitis *A* en las guarderías que han realizado la notificación de un brote en la primera semana del inicio de los síntomas y solo en niños mayores de un año de edad; cuando el plazo es mayor se suministra inmunoglobulina. En ambos casos se realiza la vacunación a los familiares de los niños.[7] En ese sentido, diversas investigaciones sugieren la vacunación como medio para controlar los brotes en establecimientos donde la población es cautiva.[4-6]

El control del brote aquí descrito se enfocó al reforzamiento de la vigilancia epidemiológica de los casos, la atención médica oportuna y el reforzamiento de las medidas higiénicas preventivas entre los trabajadores. No se empleó profilaxis con vacuna, principalmente porque no estaba disponible y porque esta previene la enfermedad en quienes no han padecido la enfermedad y en ciertos grupos vulnerables;[19] además, se ha demostrado la aparición de la enfermedad después de la vacunación.[20-22]

Conclusiones

La experiencia con este estudio de brote muestra la relevancia de la hepatitis *A*, que pese ser benigna puede convertirse en un problema para los servicios de salud locales. Si bien su sospechó del origen infeccioso del brote, no fue posible determinar el agente ni los anticuerpos contra el virus de la hepatitis *A*; el diagnóstico se realizó por sospecha clínica y auxiliares de laboratorio. El brote presentó una curva epidémica de transmisión propagada, con notificación oportuna a partir de las fechas probables de exposición a la fuente de infección: entre el 30 de noviembre y el 22 de diciembre de 2012. A diferencia de otro brote,[4] no se registraron hospitalizaciones, propagación a otras guarderías ni migración de niños a otras estancias de la localidad.

Por último, es conveniente recordar que es necesario mantener la vigilancia epidemiológica de la hepatitis *A*, notificar los brotes con oportunidad para implementar acciones de control y sistematizar las medidas de higiene de manos y de alimentos.

Declaración de con f icto 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.

Referencias

1. González-Ayala SE, Cecchini DM. Módulo 4. Enfermedades virales transmitidas por alimentos. Enfermedades producidas por priones transmitidas por alimentos. En: Organización Panamericana de la Salud. Diagnóstico e investigación epidemiológica de las enfermedades transmitidas por alimentos. Argentina: Organización Panamericana de la Salud; [s. f.]. Disponible en http://publicaciones.ops.org.ar/publicaciones/publicaciones%20virtuales/libroETAs/modulo4/modulo4c.html
2. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editores. Hepatology 2013. A clinical textbook. Fourth edition. Germany: Flying Publisher; 2013.
3. Dakic Z, Musa S. Hepatitis A outbreak in Bijeljina, Bosnia and Herzegovina, August 2012-April 2013. Euro Surveill. 2013;18(21).pii:20486. Texto libre en http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V18N21/art20486.pdf
4. Arce-Arnáez A, Rodero-Garduño I, Íñigo-Martínez J, Burgoa-Arenales M, Guevara-Alemany E. Brote de hepatitis A en una escuela infantil y transmisión intrafamiliar de la infección. An Pediatr. 2004;60(3): 222-7.
5. Pelletier AR, Mehta PJ, Burgess DR, Bondeson LM, Carson PJ, Rea VE, et al. An Outbreak of hepatitis A among primary and secondary contacts of an International adoptee. Public Health Rep. 2010;125(5): 642-6.
6. Rump BO, Visser O, Te Wierik MJ, Vennema H, Fanoy EB. Use of PCR for detection of faecal HAV as a screening tool in an outbreak of hepatitis A in daycare centres. Epidemiol Infect. 2013;141(3):549-55.
7. Servicio Municipal de Salud de la Región de Murcia. Protocolo de actuación frente a la hepatitis A. Murcia, España: Consejería de Sanidad. Dirección de General de Salud Pública; 2008. Texto libre en https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/134557-hepatitisA.pdf
8. Torner N, Broner S, Martínez A, Tortajada C, García-de Olalla P, Barrabeig I, et al. Factors associated to duration of hepatitis A outbreaks: Implications for control. PLoS One. 2012;7(2):e31339.
9. Grupo de Vigilancia y Control de Factores de Riesgo Ambiental. Protocolo de vigilancia y control de hepatitis A. INT-R02.002.4040-003. Versión No. 00. Colombia: Instituto Nacional de Salud, Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública; 2009.
10. Vernon AA, Schable C, Francis D. A large outbreak of hepatitis a in a day-care center association with non-toilet-trained children and persistence of IgM antibody to hepatitis A virus. Am J Epidemiol. 1982; 115(3):325-31.
11. Zhang LJ, Wang XJ, Bai JM, Fang G, Liu G, Zhang Y, et al. An outbreak of hepatitis A in recently vaccinated students from ice snacks made from contaminated well water. Epidemiol Infect. 2009;137(3):428-33.
12. Rizzo C, Alfonsi V, Bruni R, Busani L, Ciccaglione A, De Medici D, et al. Ongoing outbreak of hepatitis A in Italy: preliminary report as of 31 May 2013. Euro Surveill. 2013;18(27).pii:20518. Texto libre en http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V18N27/art20518.pdf
13. Nordic Outbreak Investigation Team C. Joint analysis by the Nordic countries of a hepatitis A outbreak, October 2012 to June 2013: Frozen strawberries suspected. Euro Surveill. 2013;18(27).pii:20520. Texto libre en http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V18N27/art20520.pdf
14. Norma oficial mexicana NOM-201-SSA1-2002, productos y servicios. Agua y hielo para consumo humano, envasados y a granel. Especificaciones sanitarias. México: Secretaría de Salud; 2002. Texto libre en http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/201ssa12.html
15. Norma oficial mexicana NOM-093-SSA1-1994, bienes y servicios. Prácticas de higiene y sanidad en la preparación de alimentos que se ofrecen en establecimientos fijos. México: Secretaría de Salud; 1995. Texto libre en http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/093ssa14.html
16. Koff RS. Hepatitis A. Lancet. 1998;351(9116):1643-9.
17. Hepatitis A associated with child care, Juneau. State of Alaska Epidemiol Bull. 1984 Jul 13;(12):[s.p.]. Texto libre en http://www.epi.hss.state.ak.us/bulletins/docs/b1984_ 12.pdf
18. Staes CJ, Schlenker TL, Risk I, Cannon KG, Harris H, Pavia AT, et al. Sources of infection among persons with acute hepatitis A and no identified risk factors during a sustained community-wide outbreak. Pediatrics. 2000;106(4):E54.
19. Centers for Disease Control and Prevention. [Sitio web]. Hepatitis A FAQs for Health Professionals. Hepatitis A information for health professionals. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2013. Disponible en http://www.cdc.gov/hepatitis/HAV/HAVfaq.htm#D1
20. Aszkenasy OM. A community outbreak of hepatitis A in a religious community in Indiana: Failure of immune serum globulin to prevent the spread of infection. Epidemiol Infect. 2000;124(2):309-13.
21. Zamir C, Rishpon S, Zamir D, Leventhal A, Rimon N, Ben-Porath E. Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001;20(3):185-7.
22. Taliani G, Gaeta GB. Hepatitis A: Post-exposure prophylaxis. Vaccine. 2003;21(19-20):2234-7.

Atelectasia por extubación en neonatos prematuros con muy bajo peso

Factores relacionados con su presencia

Cristina María del Carmen Castilla-Castilla,[a] Lydia Beatriz Vidales-Roque,[a] Juana Pérez-Durán,[a] Daniel Tena-Reyes,[a] Carlos Antonio Tapia-Rombo[a]

Factors associated with atelectasis following extubation in very low weight premature newborns

Background: Atelectasis is a decrease of lung volume caused by airway obstruction or pressure on the external part of the lung. It is common after surgery and extubation. The purpose of this investigation was to determine factors related with alectasis following extubation in preterm neonates with a weight under 1250 g who were referred to a neonatal intensive care unit.
Methods: The study was conducted in neonates admitted to a neonatal intensive care unit requiring mechanically assisted ventilation. Preterm neonates born at 28 to 36 weeks' gestation and with 0 to 28 days' extrauterine life, with mechanically assisted ventilation for at least 24 hours, and that when undergoing planned extubation had a weight under 1250 g were included. Two comparative groups were formed: group *A*, with alectasis after extubation; group *B*, without alectasis after extubation.
Results: As factors associated with alectasis after extubation, reintubation in two or more occasions and cycling higher than 20 per minute, which were statistically relevant, were identified.
Conclusions: In addition to previous general measures to prevent alectasis, extubation with ventilation not higher tan 20 cycles per minute should be programmed and reintubation should be avoided as much as possible.

Keywords	Palabras clave
Atelectasis	Atelectasia
Premature	Prematuro
Extubation	Extubación

Recibido: 27/06/2013 **Aceptado:** 19/06/2014

El avance tecnológico para apoyo en las unidades de cuidados intensivos neonatales ha permitido la supervivencia de los recién nacidos. Hasta 75 % de estos tiene insuficiencia respiratoria, principalmente los prematuros, por lo que es necesaria la asistencia mecánica a la ventilación, procedimiento invasivo que si se mantiene por más de una semana puede provocar complicaciones[1] derivadas de la vía aérea artificial, presión positiva pulmonar, toxicidad del oxígeno o infecciones secundarias. La identificación temprana de las complicaciones permite instaurar el tratamiento oportuno.[1,2]

Una de las complicaciones más frecuentes de la asistencia mecánica a la ventilación es la atelectasia posterior a la extubación, la cual interfiere con el funcionamiento pulmonar y contribuye al deterioro clínico de los pacientes. Su tratamiento incluye humidificación adecuada, empleo de broncodilatadores inhalados, fisioterapia y, en ocasiones, broncoscopia.

Hasta 35 % de los pacientes que ingresa a una unidad de cuidados intensivos neonatales recibe asistencia mecánica para la ventilación como parte fundamental de su manejo, principalmente por falla respiratoria aguda (72 %).

En 1988, Gattinoni introdujo el término *baby lung model* y describió que los pulmones de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria resultan más pequeños que rígidos, además de que son particularmente sensibles al daño relacionado con la ventilación mecánica.[3] En 1990 se difundió el concepto *lesión pulmonar inducida por la ventilación* (VILI, *ventilation induce lung injury*) y en 1992, Dreyfuss estableció las diferencias entre barotrauma y volutrauma.[4]

Las particularidades de la fisiología pulmonar comprenden una pared torácica inestable, menor tamaño de las vías aéreas, incompleta alveolización del parénquima pulmonar, inmadurez del surfactante y del sistema respiratorio de control, así como tórax extremadamente laxo. La relación de la retracción de la pared torácica sobre la pulmonar es de 4:1 (en niños pequeños, lactantes y recién nacidos). En el neonato, cualquier presión pleural tiene mayor posibilidad de provocar que las costillas se retraigan antes de que se ventilen los alvéolos.[3] Se mencionan dos fenómenos que contribuyen a la atelectasia:

- El que ocurre al final de la espiración y se relaciona con insuficiente presión positiva al final de la expiración para evitar el colapso-reapertura alveolar cíclico (atelectrauma).
- El que se produce al final de la inspiración y se relaciona con presión alveolar (barotrauma) y volumen corriente (volutrauma) elevados capaces de inducir sobredistensión alveolar.

[a]Servicio de Neonatología, Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Cristina María del Carmen Castilla-Castilla
Teléfono: (55) 5577 1940
Correo electrónico: cristicastillaK62@yahoo.com.mx

Resumen

Introducción: la atelectasia es la disminución del volumen pulmonar causada por obstrucción de las vías aéreas o presión en la parte externa del pulmón. Es común después de una cirugía y de la extubación. El objetivo de esta investigación fue determinar los factores relacionados con la atelectasia posterior a extubación en recién nacidos prematuros con peso menor de 1250 g que fueron referidos a una unidad de cuidados intensivos neonatales.
Métodos: el estudio se realizó en los neonatos que ingresaron a una unidad de cuidados intensivos neonatales y que ameritaron asistencia mecánica para la ventilación. Se incluyeron los recién nacidos pretérmino de 28 a 36 semanas de gestación y de 0 a 28 días de vida extrauterina, con asistencia mecánica para la ventilación por lo menos durante 24 horas y que al ser extubados en forma planeada tuvieron un peso menor a 1250 g. Se formaron dos grupos comparativos: grupo *A*, con atelectasias posterior a extubación; grupo *B*, sin atelectasia posterior a extubación.
Resultados: como factores relacionados con la atelectasia posterior a la extubación se identificó la reintubación en dos o más ocasiones y el ciclado mayor de 20 por minuto, que fueron estadísticamente relevantes.
Conclusiones: además de las medidas generales previas, para evitar la atelectasia debe programarse la extubación con parámetros de ventilación no mayores de 20 ciclos por minuto y evitar, en la medida de lo posible, las reintubaciones.

Webb y *et al.*[5] demostraron que la sobredistensión relacionada con presión alta en las vías aéreas puede ocasionar edema pulmonar. Se ha reunido evidencia que confirma que el estiramiento pulmonar al final de la inspiración puede llevar a daño alveolar difuso, edema pulmonar, aumento de la filtración de líquidos e incremento de la permeabilidad epitelial o microvascular. En 1988, Dreyfuss indicó que la causa de la lesión pulmonar no era la presión de la vía aérea sino el volumen (volutrauma).[6] Por su parte, Robertson propuso el concepto *lesión pulmonar ocasionada por el repetido proceso de apertura-colapso de las vías aéreas distales*[7,8] y que en un pulmón atelectásico o con bajo volumen, la interface aire-líquidos puede estar relativamente proximal a las vías aéreas terminales de conducción más que al alvéolo. La apertura de estas vías aéreas podría requerir altas presiones que pueden causar rupturas epiteliales.[7]

Una hipótesis que explica el atelectrauma plantea que la reexpansión de regiones atelectásicas adyacentes a regiones totalmente expandidas puede asociarse con incremento exagerado del estrés regional.[9] Algunos estudios han demostrado que el colapso-reexpansión es crítico en el desarrollo de la lesión pulmonar inducida por la ventilación,[10] con lo que se produce daño alveolar difuso y activación de la respuesta inflamatoria como respuesta al estrés mecánico por liberación de mediadores inflamatorios, lesión adicional del tejido pulmonar y de otros órganos y sistemas.[11]

Existe evidencia de que toda estrategia ventilatoria dañina puede llevar a liberación local o sistémica de mediadores inflamatorios y fragmentos proteicos. El pulmón es un órgano metabólicamente activo, abierto al ambiente, por donde virtualmente pasa toda la circulación sistémica.[12]

Trabajos experimentales indican que la transducción en el citoesqueleto de las fuerzas mecánicas amplifica y sistematiza la respuesta inflamatoria local; el estiramiento cíclico del endotelio lleva a pérdida de su integridad y a cambios bioquímicos que generan edema, migración de leucocitos y otros eventos subcelulares.[13]

Recientemente, Imai[13] ha demostrado que la ventilación mecánica nociva puede afectar no solo al pulmón, sino también a órganos distales e incrementar el índice apoptótico de las células epiteliales tubulares renales y de las vellosidades intestinales.

La atelectasia representa una manifestación de enfermedad subyacente, más que una entidad patológica por sí misma.[14] Esta situación se presenta en 10 a 50 % de los recién nacidos extubados y se explica por las propiedades del desarrollo pulmonar de estos: vías aéreas de menor calibre, más pequeñas y fácilmente colapsables; caja torácica más débil e insuficientes canales de ventilación colateral, características propias de la enfermedad subyacente, presencia de cánula endotraqueal, posición del paciente (que puede provocar que las secreciones obstruyan las vías aéreas) y escasa movilización del niño.[15]

La atelectasia se clasifica en primaria, secundaria y obstructiva (la más frecuente) y por los mecanismos involucrados (que pueden presentarse solos o combinados): pasiva, adhesiva, por cicatrización y por anormalidad de la caja torácica.[14,16-18] Otras clasificaciones se basan en su origen, inicio, consecuencias o presentación de las alteraciones, evolución o extensión que se observa en la radiografía de tórax.

El reconocimiento de la atelectasia requiere la integración del cuadro clínico, el examen físico, el estudio de los gases arteriales y la interpretación de la radiografía de tórax como el elemento más importante para su identificación.

Cuadro I Características de dos grupos de neonatos pretérmino con peso menor de 1250 g

	Grupo A (*n* = 30)	Grupo B (*n* = 25)	*p*
Edad gestacional (semanas)			
Promedio ± DE	30.4 ± 1.5	30.8 ± 1.6	0.26
Mínima-máxima	28-33	28.34	
Peso al nacer (g)			
Promedio ± DE	976.5 ± 119.4	1 058 ± 142	0.02
Mínimo-máximo	710-1.200	800-1.200	
Apgar al minuto 5			
Mediana	7	7	0.1*
Mínimo-máximo	5-9	5-8	
Moda	7	7	

Grupo *A* = con atelectasia posterior a extubación
Grupo *B* = sin atelectasia posterior a extubación
DE = desviación estándar, ns = no significativo, **U* de Mann-Whitney

Métodos

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles anidados en una cohorte, que incluyó a los recién nacidos que cumplieron con los criterios de inclusión: pretérmino de 28 a 36 semanas de edad gestacional, con peso al momento del procedimiento menor a 1250 g, y de 0 a 28 días de vida extrauterina, con asistencia mecánica para la ventilación por lo menos 24 horas y que no presentaron barotrauma en los primeros tres días de la extubación. Se excluyeron los prematuros con malformaciones mayores del sistema nervioso central y del aparato respiratorio. Se formaron dos grupos comparativos:

- Grupo *A*: con atelectasia posterior a extubación (casos).
- Grupo *B*: sin atelectasia posterior a extubación (controles).

Las variables independientes consideradas fueron edad gestacional, peso al nacer, aporte calórico, administración de líquidos totales, tiempo de asistencia mecánica a la ventilación, ganancia ponderal previa a la extubación, administración de surfactante exógeno pulmonar, así como otros parámetros ventilatorios: fracción inspirada de oxígeno, presión inspiratoria pico, presión positiva al final de la espiración, presión media de las vías aéreas (PMVA), presión arterial de oxígeno, presión arterial de dióxido de carbono ($PaCo_2$), índice de oxigenación, ciclado por minuto, tiempo total de intubación orotraqueal, con o sin aplicación de esteroide inhalado o intravenoso y número de reintubaciones. Entre los parámetros no ventilatorios considerados estuvieron la puntuación escala de Silverman-Andersen, neumonía, cardiopatía congénita cianógena o acianógena, persistencia del conducto arterioso, uso de drogas depresoras del sistema nervioso central, de micronebulizaciones con adrenalina después de la extubación o de presión positiva continua de las vías aéreas (orotraqueal o nasofaríngea), presencia de estridor laríngeo y de presión arterial de oxígeno después de la extubación.

Cuadro II Diagnósticos motivo de ingreso a una unidad de cuidados intensivos neonatales

	Grupo A (*n* = 30)	Grupo B (*n* = 25)	*p*
Síndrome de dificultad respiratoria	17	14	0.82
Inmadurez orgánica generalizada	8	3	0.3
Neumonía	4	7	0.3
Prematurez	0	1	0.45†
Otro	1	0	1.0†

Grupo *A* = con atelectasia posterior a extubación
Grupo *B* = sin atelectasia posterior a extubación
ns = no significativo, **p* de dos colas, †Probabilidad exacta de Fisher

Cuadro III Motivo de asistencia mecánica ventilatoria en neonatos pretérmino con peso menor de 1250 g

	Grupo *A* (*n* = 30)	Grupo *B* (*n* = 25)	*p*
Síndrome de dificultad respiratoria	17	14	0.82
Neumonía	4	7	0.30
Persistencia del conducto arterioso	0	1	0.47†
Inmadurez orgánica generalizada	1	0	1.00†
Otros	8	3	0.30

Grupo *A* = con atelectasia postextubación
Grupo *B* = sin atelectasia postextubación
ns = no significativo, **p* de dos colas, †Probabilidad exacta de Fisher, *p* de dos colas

El análisis estadístico se realizó por medio de estadística descriptiva y estadística inferencial por medio de la *t* de Student para las muestras no correlacionadas. Cuando la población no tenía una distribución normal se usó *U* de Mann-Whitney y para las variables categóricas nominales la χ^2 o probabilidad exacta de Fisher en su defecto. Para investigar los factores relacionados con la atelectasia posterior a la extubación se usó la razón de momios y el análisis multivariado por medio de regresión logística múltiple.

El tamaño de la muestra se obtuvo de acuerdo con Young,[19] tomando en cuenta un nivel alfa de 0.05 y un nivel beta de 0.20.

Resultados

Se apreció diferencia estadísticamente significativa en el peso al nacer a favor de los neonatos control. Las características de la población se describen en el cuadro I.

Los diagnósticos motivo de ingreso así como de indicación de asistencia mecánica para la ventilación no mostraron diferencias entre los dos grupos y en ambas situaciones predominó el síndrome de dificultad respiratoria (cuadros II y III).

En el análisis univariado hubo diferencias entre los grupos en la presión inspiratoria pico, ciclado, PMVA, $PaCO_2$ e índice de oxigenación a favor de los casos, así como en la saturación arterial de oxígeno y en la presión arterial de oxígeno a favor de los neonatos control.

Con diferentes puntos de corte de las variables preextubación, en el análisis bivariado los dos grupos mostraron significación estadística en reintubación en dos o más ocasiones, presión inspiratoria pico $\geq$ 13 cm de H_2O, ciclado $\geq$ 20 por minuto, PMVA $\geq$ 4.5 cm de H_2O e índice de oxigenación $\geq$ 2; en todas las circunstancias a favor de los casos. Otros puntos de corte no alcanzaron significación.

En el análisis multivariado, como factores preextubación con relevancia estadística relacionados con la atelectasia se encontró la reintubación en dos o más ocasiones y el ciclado $\geq$ 20 por minuto (cuadro IV). La atelectasia se presentó en el pulmón derecho en 23 neonatos (76.7 %), en nueve de ellos en el área apical derecha y en el izquierdo en siete (23.3 %).

Se usó surfactante pulmonar en un paciente del grupo *A* (3.3 %) y en cinco del *B* (20 %), sin diferencia estadísticamente significativa entre ellos (p = 0.08). Antes de la extubación, ningún paciente presentaba atelectasia.

Hubo falla en la extubación en 25 pacientes del grupo *A* (83.3 %) y en 13 del *B* (52 %), con diferencia significativa entre los grupos (p de Fisher de dos colas = 0.01), por lo que fue necesario reintubarlos. En el grupo *A*, las causas de la reintubación fueron la atelectasia posterior a la extubación y la apnea; en el grupo *B*, la apnea y el poco esfuerzo respiratorio.

Los dispositivos utilizados después de la extubación fueron la cámara cefálica en 15 casos y la presión positiva continua de las vía aérea nasofaríngea en 15; en el grupo control, cámara cefálica en nueve y presión positiva continua de las vías aéreas nasofaríngea en 16, sin diferencia significativa entre ellos (p = 0.41).

Cuadro IV Análisis multivariado de los actores relacionados con atelectasia postextubacion en neonatos pretérmino con peso menor a 1250 g

Factor estudiado*	RM	IC 95 %	*p*
Reintubación en dos o más ocasiones	17.9	2-154	0.009
Ciclado ≥ 20 por minuto	43	4.2-448.3	0.002

RM = razón de momios, IC = intervalo de confianza, *Los demás factores estudiados no alcanzaron significación estadística

La mortalidad en el grupo *A* fue de 11 pacientes (36.7 %) y en el *B* de siete (28 %), sin diferencia significativa entre ellos ($p = 0.5$). Las causas más frecuentes en ambos grupos fueron choque séptico, insuficiencia renal y enterocolitis necrosante.

Discusión

La asistencia mecánica para la ventilación en el recién nacido críticamente enfermo, principalmente en el prematuro y prematuro extremo, es la base del manejo para mejorar su supervivencia, sin embargo, esta herramienta se acompaña de complicaciones como la atelectasia posterior a la extubación, que continúa siendo muy frecuente a pesar de los cuidados y estrategias diseñadas para evitarla, lo que ha ocasionado falla en la extubación,[20] reincidente en numerosas ocasiones.[21]

En un estudio previo, después de estudiar a recién nacidos prematuros con asistencia mecánica para la ventilación con peso al nacer entre 750 y 2350 g que presentaron atelectasia después de la extubación, y en recién nacidos con peso entre 1030 y 2470 g que no presentaron atelectasia, se encontró que el único factor relacionado con la presencia de atelectasias fue el peso ≤ 1250 g en el momento de la primera extubación. En el análisis bivariado también tuvieron significación estadística el peso de 1300 a 1500 g o menos, $PaCo_2$ de 25 mm Hg o menos y la persistencia del conducto arterioso hemodinámicamente significativa, sin embargo, no tuvieron significación específicamente estadística. Por ello, en la investigación que se presenta el objetivo fue buscar nuevas estrategias en este tipo de pacientes para evitar la atelectasia.

En el análisis multivariado, en el presente estudio se encontró que dos o más reintubaciones favorecen la atelectasia posterior a la extubación, sin embargo, solo hay dos informes en la literatura como complicación de este procedimiento, uno para desarrollo de displasia broncopulmonar[22] (y no como favorecedor de atelectasia posterior a extubación) y otro en donde se demostró que las reintubaciones en tres o más ocasiones favorecieron las complicaciones de la asistencia mecánica para la ventilación, sin embargo, no existen investigaciones a nuestro alcance en relación con los recién nacidos con peso menor de 1250 g. Es conocido que en estos pacientes con cierta frecuencia hay que remover o cambiar la cánula, por lo que resulta difícil evitar este procedimiento.

Otro factor positivo en el análisis multivariado para la presencia de atelectasia posterior a extubación fue el ciclado ≥ 20 por minuto antes de la extubación, ya que al quitar un ciclado elevado en pacientes con muy bajo peso en quienes el esfuerzo respiratorio no es adecuado, es difícil que el pulmón enfermo o convaleciente reclute los alvéolos para un buen intercambio de gases y así evitar la acidosis respiratoria y la apnea secundaria, principal causa de la reintubación. Además, hay que recordar que los pacientes prematuros tienen una caja torácica inestable, menos fibras diafragmáticas tipo I (de oxidación rápida y resistentes a la fatiga), mayor viscosidad del pulmón, así como menor capacidad residual funcional.[23-25]

Conclusiones

Para evitar en lo posible la atelectasia posterior a la extubación, además de las medidas generales previas, en los neonatos prematuros con bajo peso al nacimiento se debe evitar la realización de reintubaciones, ya que la relación de momios fue de 17.9. Además, la extubación debe hacerse con un ciclado ≥ 20 por minuto, ya que estadísticamente se encontró una relación de momios de 43.

Declaración de con f icto 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.

Referencias

1. Tapia-Rombo CA, Domínguez-Martínez R, Saucedo-Zavala VJ, Cuevas-Uriostegui ML. Factores de riesgo para la presencia de complicaciones de la asistencia mecánica ventilatoria en el recién nacido. Rev Invest Clin. 2004;56(6):700-11.
2. Tapia-Rombo CA, Rodríguez-Jiménez G, Ballesteros-del Olmo JC, Cuevas-Uriostegui ML. Factores de riesgo asociados a complicaciones de la asistencia mecánica ventilatoria en el recién nacido prematuro. Gac Med Mex. 2009;145(4):273-83.
3. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of baby lung. Int Care Med. 2005;31(6):776-84.
4. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine. Ventilator-associated lung injury in ARDS. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(6): 2118-24.
5. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. Am Rev Respir Dis. 1974;110(5):556-65.
6. Schnapp LM, Chin DP, Szaflarski N, Matthay MA. Frequency and importance of barotraumas in 100 patients with acute lung injury. Crit Care Med. 1995; 23(2):272-78.
7. Slutsky AS. Lung Injury caused by mechanical ventilation. Chest. 1999;116(1 Suppl):9S-15S.
8. Pingleton SK. Barotrauma in acute lung injury: Is it important? Crit Care Med. 1995;23(2):223-4.
9. Hamilton PP, Onayemi A, Smyth JA, Gillan JE, Cutz E, Froese AB, et al. Comparison of conventional and high-frequency ventilation: Oxygenation and lung pathology. J Appl Physiol Environ Exerc Physiol. 1983; 55(1 Pt 1):131-8.
10. Gattinoni L, Caironi P, Carlesso E. How to ventilate patient with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Curr Opin Crit Care. 2005;11(1): 69-76.
11. Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: From barotraumas to biotrauma. Respir Care. 2005;50:646-59.
12. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. JAMA. 2000;284(1):43-4.
13. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurius mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. JAMA. 2003;289(16): 2104-12
14. López-Candiani C, Soto-Portas LC, Gutiérrez-Castrellón P, Rodríguez-Weber MA, Udaeta-Mora E, et al. Complicaciones de la ventilación mecánica en neonatos. Acta Pediatr Mex. 2007;28(2): 63-8.
15. Alanís S, López V, Rodríguez I, Ábrego V. Uso de alfadornasa en el manejo de atelectasia de difícil resolución en recién nacidos. Rev Mex de Pediatr. 2003;70(3):143-5.
16 Al-Alalyan S, Dyer D, Khan B. Chest physiotherapy and post-extubación atelectasis in infants. Pediatr Pulmonol. 1996:21(4):227-30.
17. Hernández E, Furuya MEY. Enfermedades respiratorias pediátricas. México: Manual Moderno; 2002.
18. Merkus PJ, de Hoog M, Van Gent R, de Jongste JC. DNase treatment for atelectasis in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. Eur Resp J. 2001;18(4):734-7.
19. Young MJ, Bresnitz EA, Strom BL. Sample size nomograms for interpreting negative clinical studies. Ann Intern Med. 1983;99(2):248-51.
20. Tapia-Rombo CA, Galindo-Alvarado AM, Saucedo-Zavala VJ, Cuevas-Uriostegui ML. Factores predictores de falla en la extubación en recién nacidos de pretérmino. Gac Med Mex. 2007;143(2):101-8.
21. Tapia-Rombo CA, de León-Gómez N, Ballestero-del-Olmo JC, Ruelas-Vargas C, Cuevas-Uriostegui ML, Castillo-Pérez JJ. Factores predictores para falla en la extubación en dos o más ocasiones en el recién nacido de pretérmino. Rev Invest Clin. 2010; 62(5):412-23.
22. Tapia-Rombo CA, Córdova-Muñiz NE, Ballesteros-del-Olmo JC, Aguilar-Solano AMG, Sánchez-García L, Gutiérrez-González GA, et.al. Factores predictores para la producción de displasia broncopulmonar en el recién nacido pretérmino. Rev Invest Clin. 2009;61(5):466-75.
23. Davis GM, Bureau MA. Mecánica de la pared del tórax y pulmonares en el control de la respiración en el neonato. Clin Perinatol 1987;3:575-603.
24. Noguez-Prieto F. La insuficiencia respiratoria en la sala de cuidados intensivos. En: Arellano-Penagos M. Cuidados intensivos en pediatría. Segunda edición. México: Nueva Editorial Interamericana; 1981.
25. Cuevas-Schacht F, Ortega-Iglesias J, Sosa-de Martínez MC, Garrido-Galindo C, Pérez-Fernández L. Broncoscopia en pacientes pediátricos con atelectasia persistente. Acta Pediatr Mex. 2005;26(2):62-66.

Los fenotipos del metabolismo óseo y del tejido adiposo
Revisión sistemática de su relación

Edna J. Nava-González,[a] Esther C. Gallegos-Cabriales,[b]
Raúl A. Bastarrachea[c]

Phenotypes of bone and adipose tissue metabolism. A systematic review of their relationship

Background: There is a central regulation of bone remodeling in the hypothalamus, a pathway that appears regulate the adipose tissue metabolism as well. The aim of the present review was to explore the evidence in literature on the relationships between bone mineral density and body composition phenotypes, leptin, adipose tissue and the insulin-glucose axis.
Methods: A systematic search was conducted in electronic databases, in order to review publications addressing discussions on the link between bone mineral metabolism and adipose tissue integrative biology, published between January 2005 and November 2011.
Results: Two hundred and sixty-two articles were reviewed, out of which 12 met strict inclusion criteria (methodological design, study population and information quality control). The results suggest that cardiovascular risk phenotypes of metabolic origin and body fat are correlated with bone turnover markers and bone mineral density. Osteoporosis and obesity are two pathologies classified as body composition alterations.
Conclusions: The literature review demonstrates that the fat-bone relationship involves common epidemiological, genetic and molecular aspects. These findings reflect the advances in the study of bone metabolism and adipose tissue.

Keywords	Palabras clave
Adipose tissue	Tejido adiposo
Bone density	Densidad ósea
Body composition	Composición corporal
Osteoporosis	Osteoporosis
Obesity	Obesidad

Recibido: 27/06/2013 **Aceptado:** 10/06/2014

La osteoporosis y la obesidad son trastornos de la composición corporal y han alcanzado proporciones sin precedentes. Son problemas de salud pública cuya prevalencia en la última década se han incrementado y que comparten varias características: ambas tienen una base genética, comienzan temprano en la vida, se relacionan con importante morbilidad y presentan la desregulación de una célula progenitora común.[1] Al parecer, en el futuro podría conjuntarse su evaluación, prevención y tratamiento. La revisión que se presenta documenta la evidencia sobre las relaciones entre densidad mineral ósea, fenotipos de la composición corporal, leptina, metabolismo del tejido adiposo y eje insulino-glucosa.

Se estima que aproximadamente 10 millones de personas en Estados Unidos sufren de osteoporosis y 44 millones están en riesgo de desarrollar la enfermedad.[2] En nuestro país se carece de información epidemiológica precisa sobre la prevalencia de la osteoporosis; sin embargo, se estima que 24.5 millones de individuos están en riesgo o ya padecen la enfermedad.[3] En general, las tasas de incidencia más altas se observa en las mujeres, aunque en China son mayores en los hombres. Los países con las tasas más altas son los nórdicos europeos y Estados Unidos, si bien los países más industrializados de Asia (Japón, Taiwán y Corea) registran tasas similares. Las naciones europeas de la cuenca mediterránea registran tasas inferiores. Una evidencia más de la heterogeneidad de su presentación y de su historia natural es la fluctuación dentro de los mismos países. También destaca que las tasas en la raza negra, tanto en Estados Unidos como en los países africanos, son inferiores a las observadas en los individuos caucásicos de similar edad.[4]

Los resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición (NHANES) 2007-2008 de Estados Unidos indicaron que aproximadamente 34.2 % de los americanos de 20 años o más cursa con sobrepeso, 33.8 % con obesidad y 5.7 % con obesidad extrema. Los datos de los adultos de 20 años y más sugiere un aumento de la obesidad a partir de la década de 1980: la prevalencia ajustada por edad se incrementó de 23 % en el NHANES III (1988-1994) a 34 % en el periodo de 2007 a 2008.[5] Uno de los objetivos nacionales de salud en Estados Unidos es reducir la prevalencia de la obesidad a menos de 15 % entre los adultos.

[a]Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública, Facultad de Salud Pública y Nutrición
[b]Subdirección de Posgrado e Investigación, Facultad de Enfermería
[c]Department of Genetics, Texas Biomedical Research Institute, San Antonio, Texas, USA

[a,b]Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

Comunicación con: Edna J. Nava-González
Teléfono: (81) 1340 4895, extensión 3035
Correo electrónico: edna.navag@uanl.mx

Resumen

Introducción: existe una regulación central de la remodelación ósea en el hipotálamo, vía que al parecer también regula el metabolismo del tejido adiposo. El objetivo de la revisión que se presenta fue explorar la evidencia bibliográfica sobre las relaciones entre la densidad ósea mineral y los fenotipos de la composición corporal, leptina, tejido adiposo y del eje insulina-glucosa.
Métodos: se efectuó una búsqueda sistemática en bases de datos electrónicas, para examinar los documentos que abordan discusiones sobre la vinculación del metabolismo óseo mineral y la biología integrativa del tejido adiposo, publicados entre enero de 2005 y noviembre de 2011.
Resultados: se revisaron 262 artículos, 12 de los cuales cumplieron con estrictos criterios de inclusión (diseño metodológico, población estudiada y control de calidad de la información). Los resultados sugieren que los fenotipos de riesgo cardiovascular de origen metabólico y la grasa corporal se correlacionan con marcadores de recambio óseo y densidad mineral ósea. La osteoporosis y la obesidad son dos patologías catalogadas como alteraciones de la composición corporal.
Conclusiones: la revisión bibliográfica evidencia que la relación grasa-hueso involucra aspectos epidemiológicos, genéticos y moleculares comunes. Estos descubrimientos reflejan los avances en el estudio del metabolismo óseo y el tejido adiposo.

En México, de acuerdo con los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut 2006), el promedio nacional de obesidad fue de 29.4 %. En el reporte más reciente, los resultados de la Ensanut 2012 muestran una pequeña disminución en el crecimiento de la prevalencia del sobrepeso y obesidad, por el llamado fenómeno de "estabilización epidemiológica".[6]

Numerosos factores pueden contribuir al desarrollo de la obesidad: genéticos, ambientales (como la dieta y el ejercicio físico) y psicológicos, entre otros. El aumento de la obesidad en todo el mundo tiene un impacto importante en la incidencia mundial de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, cáncer, osteoartritis, incapacidad laboral y apnea del sueño. El exceso de peso también puede provenir de los músculos, huesos, grasa o agua en el cuerpo. La obesidad se refiere específicamente a tener una cantidad excesiva de grasa corporal. El sobrepeso y la obesidad por lo general se miden con el índice de masa corporal (peso ajustado por la altura, especificado en kg/m^2). Un índice de masa corporal de 25 a 29.9 se considera como sobrepeso y un índice de 30 o más, como obesidad.[7,8]

Por su parte, la osteoporosis se define como un desorden esquelético caracterizado por fragilidad ósea que predispone a mayor riesgo de fractura. Los factores genéticos son responsables de 60 a 80 % de la variación de la masa ósea en los adultos. El síndrome incluye las fracturas sin traumatismo importante y densidad mineral ósea disminuida. El hueso es continuamente destruido y reformado con el fin de mantener el volumen óseo y la homeostasis del calcio durante toda la vida. El recambio óseo (remodelación ósea o metabolismo óseo) es un proceso permanente donde se extrae el tejido óseo del esqueleto maduro (un proceso llamado reabsorción ósea) y nuevo tejido óseo es manufacturado (un proceso conocido como osificación o formación de hueso nuevo).[9]

La grasa y el hueso están inexorablemente unidos en la fisiología de los mamíferos por sus necesidades recíprocas. La remodelación ósea, como un medio exquisito para la reposición de calcio y la manutención de la integridad ósea, evolucionó durante millones de años, pero exigió una fuente de energía, proporcionada desde el tejido adiposo. Por otro lado, el tejido graso, mediante la señalización desde el hipotálamo, puede regular la masa ósea para controlar el consumo de energía y modular la secreción de insulina.[10] Un examen detallado de la relación grasa-hueso indica que es probable que el mecanismo responsable de esta relación sea multifactorial y esté relacionado con el estilo de vida, nutrición y factores genéticos. Estos nuevos descubrimientos reflejan los rápidos avances que tienen lugar en el estudio de la biología del metabolismo óseo y del tejido adiposo.[11]

En esta revisión se presenta la documentación detallada de artículos de investigación publicados en revistas científicas indexadas y que han encontrado correlación entre el metabolismo óseo y adiposo en el contexto de un nuevo paradigma con implicaciones conjuntas para la obesidad y la osteoporosis. Asimismo, se describen las bases para integrar fenotipos equivalentes para ambos tejidos, dentro del contexto de su fisiopatología, como la composición corporal, la densidad mineral ósea, las medidas séricas de la formación ósea, los factores de riesgo de origen metabólico relacionados con la nutrición y la biología del tejido adiposo.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de artículos y estudios relativos al recambio óseo mineral, la fisiología del hueso y el metabolismo del tejido adiposo. Las plataformas de bases de datos electrónicas del área de Ciencias de la Salud utilizadas fueron las siguientes:

Cuadro I Artículos relevantes que demuestran las relaciones metabólicas entre hueso y grasa

Autor	Muestra	Métodos	Fenotipos	Conclusiones
Composición corporal y densidad mineral ósea				
Greco *et al.* 2010 Italia	**Total:** 398 sujetos, 291 mujeres y 107 hombres **Edad:** 44.1 ± 14.2 años **IMC:** 35.8 ± 5.9	Densitometría ósea IMC	IMC	Sobrepeso: neutral hacia la protección de densidad mineral ósea. Obesidad relacionada con baja densidad mineral ósea, compatible con diagnóstico de osteoporosis
Andreoli *et al.* 2011 Italia	**Total:** 6249 mujeres **Edad:** 30-80 años **IMC:** 26.5 ± 4.62	Composición corporal IMC Densitometría ósea	IMC Masa grasa Masa libre de grasa	La obesidad significativamente disminuye el riesgo de osteoporosis pero no el riesgo de osteopenia. Se sugiere que la masa grasa y la masa libre de grasa pueden influir en la masa ósea
Marcadores bioquímicos y densidad mineral ósea				
Zillikens *et al.* 2009 Países Bajos	**Total:** 2631 sujetos, 1467 mujeres y 1164 hombres **Edad:** mujeres 47.7 ± 14.2 años, hombres 48.6 ± 14.0 años **IMC:** 26.4-27.1	Estudio transversal del Erasmus Rucphen Family Study Densitometría ósea Antropometría Muestras de sangre Entrevista	Insulina IMC Razón cintura- cadera	Asociaciones positivas entre la distribución de grasa androide y la densidad mineral ósea y el contenido de masa mineral, explicables por el alto IMC, pero no por niveles altos de insulina
Boyanov *et al.* 2009 Bulgaria	**Total:** 172 hombres, 80 sin SM y 92 con SM **Edad:** sin SM, 51.9 ± 9.0 años; con SM, 52.6 ± 15.1 años **IMC:** sin SM, 32 ± 1.7; con SM, 24.9 ± 2.8	Densitometría ósea Antropometría Muestras de sangre Presión arterial	Glucosa Colesterol total Triglicéridos Colesterol-HDL IMC Circunferencia de cintura	La prevalencia de osteoporosis fue significativamente mayor en hombres sin SM. Se confirma una tendencia de mayor densidad mineral ósea en los hombres con SM
Choi *et al.* 2010 Korea	**Total:** 461 individuos, 295 hombres y 166 mujeres **Edad:** hombres 55.1 ± 8.2 años, mujeres 54.9 ± 9.6 años **IMC:** hombres 25.2 ± 2.6, mujeres 22.7 ± 3.2	Historia clínica Composición corporal por impedancia bioeléctrica Densitometría ósea Antropometría Muestras de sangre	Perfil de lípidos Masa grasa Grasa visceral	Las HDL se asociaron positivamente con la densidad mineral ósea, mientras que las LDL fueron negativamente asociadas con la densidad mineral ósea en los hombres. En mujeres, las LDL totales fueron negativamente relacionadas con la densidad mineral ósea en la espina lumbar
Dennison *et al.* 2007 Reino Unido	**Total:** 913 individuos, 465 hombres y 448 mujeres **Edad:** hombres 64.3 ± 2.5 años, mujeres 65.6 ± 2.5 años **IMC:** hombres 26.5 ± 1.1, mujeres 26.8 ± 1.2	Factores de estilo de vida Antropometría Composición corporal Muestras de sangre Densitometría ósea	Perfil de lípidos Razón cintura-cadera % de grasa corporal	No se encontró relación entre el colesterol total y el LDL con densidad mineral ósea. La adiposidad puede ser un componente relacionado entre los lípidos plasmáticos y la masa ósea.
Kim *et al.* 2010 Korea	**Total:** 907 mujeres saludables posmenopáusicas **Edad:** 65.18 ± 5.42 años **IMC:** 24.1 ± 2.68	Historia clínica Densitometría ósea Composición corporal	Glucosa Perfil de lípidos IMC % grasa Circunferencia de cintura	El porcentaje de grasa corporal elevado y la circunferencia de cintura están relacionados con densidad mineral ósea baja y fracturas vertebrales. Algunos componentes del SM fueron relacionados con densidad mineral ósea y fracturas vertebrales.

...Continúa de 646

Autor	Muestra	Métodos	Fenotipos	Conclusiones
Samra *et al.* 2005 Líbano	**Total:** 96 mujeres, 48 premenopáusicas, 28 insulinorresistentes y 20 insulinosensibles **Edad:** premenopáusicas, 31 + 10 años, insulinorresistentes 32 + 10.9 año, insulinosensibles 29.2 ± 8.7 años **IMC:** premenopáusicas 35.7 ± 5, insulinorresistentes 36, insulinosensibles 33.3	Antropometría Composición corporal Densitometría ósea Muestras de sangre	Insulina Leptina IMC	Existe partición de la composición corporal, insulina y leptina en los parámetros óseos en mujeres con obesidad. La interacción entre la adiposidad y el sistema endocrino y el hueso es compleja.
Leptina y densidad mineral ósea				
Sherk *et al.* 2011 Estados Unidos	**Total:** 73 mujeres, 30 premenopáusicas y 43 posmenopáusicas **Edad:** premenopáusicas 22.8 ± 0.5 años, posmenopáusicas 64 ± 0.6 años, **IMC:** premenopáusicas 22.9, posmenopáusicas 28.9	Densitometría ósea Antropometría Muestras de sangre	Leptina Masa grasa	La diferencia de la concentración de leptina por edad fue no significativa después de controlar la variable de masa grasa. La densidad mineral ósea de cadera de las mujeres de mayor edad fue menor que en las jóvenes. Las relaciones entre leptina y densidad mineral ósea pueden depender de la edad.
Filip *et al.* 2009 Polonia	**Total:** 80 mujeres posmenopáusicas y con obesidad **Edad:** 59.38 ± 5.34 años **IMC:** 34.11 ± 5.42	Densitometría ósea Antropometría Muestras de sangre	Leptina IMC	La densidad mineral ósea del cuello del fémur se relaciona con el peso, IMC, circunferencias de cintura y cadera. No se encontró asociación con densidad mineral ósea y niveles de leptina. No se encontró relación entre niveles de leptina con densidad mineral ósea ya que sugiere que la leptina circulante no tiene un efecto protector del hueso.
Jiang *et al.* 2007 China	**Total:** 350 varones **Edad:** 20 a 80 años	Densitometría ósea Composición corporal Muestras de sangre	Leptina IMC Peso Masa grasa % grasa	La concentración de leptina correlaciona con la masa grasa corporal y el porcentaje de grasa corporal, pero no es un predictor significativo de la densidad mineral ósea en ningún sitio en varones chinos.
Hipmair *et al.* 2010 Austria	**Total:** 44 pacientes con osteoporosis, 32 mujeres con posmenopausia **Edad:** 71 ± 10 años **IMC:** 26 ± 3.9	Densitometría ósea Muestras de sangre Correlaciones	Leptina	El efecto de la leptina circulante puede causar pérdida de hueso y está relacionada con marcadores séricos de remodelación ósea, al menos en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Densitometría ósea = grasa corporal, masa magra y densidad mineral ósea vertebral, IMC = índice de masa corporal, SM = síndrome metabólico, Antropometría = peso y estatura

- *EBSCO Host:* MEDLINE with full text.
- *OVID Health:* Evidence Based Medicine Reviews Collection.
- *PROQUEST:* Health and Medical Complete.
- *Web of Science:* Science Citation Index Expanded.
- PubMed.

Para la estrategia de búsqueda se utilizaron los siguientes descriptores del MeSH para los títulos, resúmenes y palabras clave *bone density, bone disease, metabolic, metabolic factor* y *obesity*.

La búsqueda se concentró en identificar la evidencia que soporta científicamente las correlaciones entre la biología ósea y del tejido adiposo. El número de

artículos fue limitado, por lo que se utilizaron palabras clave más específicas de acuerdo con el objetivo del estudio y los lineamientos recomendados por The Cochrane Database of Systematic Reviews:

- MEDLINE with full text: *bone density and obesity not children not adolescent*, de enero 2005 a noviembre 2011, 78 resultados.
- PubMed: *bone density and obesity 2006*, texto completo, 154 resultados.
- Science Citation Index Expanded: *bone density and obesity not children not adolescent* (en título), últimos cinco años, 18 resultados.
- Evidence Based Medicine Reviews Collection: *bone density and obesity not children not adolescent* (en título), últimos cinco años,12 resultados.

Todos los artículos publicados en los últimos seis años fueron examinados. Se efectuó una revisión de 262 publicaciones. De estas, 12 estudios cumplieron con una cuidadosa evaluación de calidad de acuerdo con los siguientes parámetros: inclusión de una población mayor de 18 años, de uno u otro sexo, con osteoporosis, síndrome metabólico, obesidad, mujeres en premenopausia o posmenopausia y de artículos originales clínico-observacionales

Dichos estudios contaron con metodología estadística de análisis multivariado, que reportó los vínculos entre fenotipos y marcadores bioquímicos de la densidad mineral ósea y el metabolismo del tejido adiposo, así como la relación entre el tejido adiposo (cantidad y distribución) y la densidad mineral ósea mediante la composición corporal, así como los vínculos biológicos entre la leptina y la densidad mineral ósea.

Resultados

En el cuadro I se presentan las publicaciones más relevantes con los fenotipos comunes al metabolismo del tejido adiposo y la densidad mineral ósea (fisiología y recambio óseo mineral) que evidencian las relaciones biológicas pertinentes entre el hueso y la grasa, y sus patologías más significativas: la osteoporosis y la obesidad. Los resultados de dichos artículos son significativos respecto a la relación de estas patologías

Greco *et al.*[12] caracterizaron la densidad mineral ósea en 291 mujeres y 107 hombres, con promedio de edad de 44 años, que cursaban con obesidad o sobrepeso. Encontraron que la obesidad se relaciona con una masa ósea disminuida compatible con el diagnóstico de osteoporosis, por lo que concluyeron que la obesidad no protege contra la osteoporosis. Andreoli *et al.*[13] analizaron la relación entre el índice de masa corporal, la masa libre de grasa y la densidad mineral ósea en 6249 mujeres cuyas edades fluctuaron entre 30 y 80 años. Establecieron de manera categórica que la obesidad no disminuye el riesgo de osteopenia.

Zillikens *et al.*[14] examinaron la relación entre la densidad mineral ósea y el índice de masa corporal, la adiponectina y la insulina en 2631 participantes. Identificaron que existe una asociación positiva entre la distribución androide del tejido adiposo y la densidad mineral ósea, pero no con los niveles elevados de leptina e insulina. Al parecer, esta asociación es deletérea para el recambio óseo mineral y la calidad del hueso.

Por su parte, Boyanov y su grupo[15] midieron la densidad mineral ósea en 172 hombres con o sin criterios diagnósticos del síndrome metabólico: la densidad mineral ósea disminuida fue más prevalente en hombres sin diagnóstico de síndrome metabólico.

Choi *et al.*[16] investigaron a 461 sujetos coreanos para estudiar factores metabólicos relacionados con la densidad mineral ósea. Sus hallazgos fueron que el colesterol-HDL se relacionó positivamente con la densidad mineral ósea, mientras que el colesterol-LDL negativamente, y que la obesidad visceral se relaciona positivamente con la densidad mineral ósea.

Kim *et al.*[17] estudiaron a 906 mujeres posmenopáusicas con edades entre 60 y 79 años de edad: la acumulación excesiva de grasa corporal y la circunferencia de cintura aumentada se relacionaron con baja densidad mineral ósea y fracturas vertebrales.

Sherk *et al.*[18] investigaron la relación entre la distribución de grasa, los niveles de leptina y la densidad mineral ósea en mujeres jóvenes comparadas con posmenopáusicas: las mujeres obesas con resistencia a la insulina tuvieron densidad mineral ósea y niveles de leptina e insulina mayores y más elevados que las mujeres con obesidad sin resistencia a la insulina.

Discusión

La osteoporosis y la obesidad son enfermedades complejas, altamente prevalentes, resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales que afectan la arquitectura y masa ósea y la homeostasis energética.

Las observaciones y el análisis cuidadosos de los fenotipos relacionados con la osteoporosis y la obesidad, y que se desprenden de los estudios analizados, evidencian la interrelación de estos fenotipos característicos de los tejidos óseo y adiposo, que incluyen la densidad mineral ósea, los biomarcadores séricos de la formación ósea y los factores de riesgo cardiovascular de origen metabólico secundarios al tejido adiposo disfuncional. Este vínculo parece ofrecer un nuevo camino en la dilucidación de los mecanismos

celulares que relacionan biológicamente al hueso con la grasa.

El conocimiento tradicional establece que la obesidad tiene un efecto protector para el esqueleto, mientras que el bajo peso corporal, sobre todo en adultos mayores, es un importante factor de riesgo de fracturas. Esta relación podría ser atribuida a una mayor protección del esqueleto en las caídas y a la contribución extraovárica de estradiol secundaria a la actividad de la aromatasa en el tejido graso.[19]

Esta revisión sistemática parece indicar que el tejido adiposo corporal en exceso puede considerarse un factor de riesgo para sufrir osteoporosis y fracturas óseas. La evidencia presentada sugiere que los componentes del síndrome metabólico y los fenotipos que involucran el metabolismo del tejido adiposo como la leptina y la adiponectina podrían estar también relacionados con mayor riesgo de densidad mineral ósea disminuida.

La leptina es la hormona más importante que expresa el tejido adiposo. Su función es regular el apetito, la reproducción y el balance energético al cruzar la barrera hematoencefálica, uniéndose a su receptor en el hipotálamo.[20] Además, estimula la producción de la osteoprotegerina, inhibiendo la secreción del ligando RANK (*receptor activator of nuclear factor kappa B*) en estas células progenitoras del estroma, la médula ósea y la diferenciación de osteoclastos a partir de monocitos de la médula ósea.[21] Ya que esta hormona expresada en los adipocitos influye desde la periferia en los centros catabólicos y anabólicos del hambre localizados en el hipotálamo, también parece convertirse en el factor más relevante que vincula la ingesta de alimentos con el metabolismo óseo, lo que implica una profunda interacción biológica con la homeostasis que controla no solamente la composición corporal y los depósitos de grasa, sino también la salud ósea.[22]

Esta revisión pone también en relieve que la leptina y la cantidad de tejido adiposo corporal presentan una especificidad que dependen del sexo en su relación con la densidad mineral ósea, ya que los niveles de esta hormona son aproximadamente dos a tres veces más altos en las mujeres, independientemente de la adiposidad. Es necesario tener presente que los niveles de leptina se encuentran directamente relacionados con la cantidad de grasa corporal.[23]

Por otra parte, se ha documentado que la osteoporosis y la obesidad pueden coexistir en los síndromes de redistribución de la grasa, como la enfermedad de Cushing y las lipodistrofias inducidas por fármacos.[1] Hemos podido documentar que los defectos en las acciones fisiológicas de la insulina en regular el metabolismo de la glucosa están relacionados con mayor número de fracturas. A nivel histológico se hace patente que el grado de deposición de grasa en la médula ósea vertebral se correlaciona negativamente con la masa ósea e indica un mayor riesgo a sufrir fracturas.

También fue posible documentar que el porcentaje de masa grasa total, cuando el peso corporal se mantiene constante, se encuentra inversamente relacionado con la densidad mineral ósea. Lo anterior es reforzado por la alarmante observación que ha surgido de la epidemia de obesidad actual: la prevalencia de las fracturas de radio en adultos jóvenes se ha incrementado dramáticamente durante la última década, y uno de los más fuertes predictores de fracturas en esta población es el exceso de peso.[24,25]

Como mencionamos, el tejido adiposo disfuncional se encuentra significativamente relacionado con el perfil dislipidémico alterado en el paciente con obesidad visceral y síndrome metabólico. Los niveles anormales de HDL y lipoproteínas también forman parte de esta modificación metabólica y se relacionan con la densidad mineral ósea. Nuestra revisión corroboró todas estas asociaciones entre la fisiología ósea y el metabolismo del tejido adiposo, principalmente con los resultados del Hertfordshire Cohort Study efectuado por Dennison *et al.*[26]

Conclusiones

Podemos considerar que los resultados y la discusión de los estudios seleccionados sugieren fuertemente que los fenotipos de riesgo cardiovascular de origen metabólico y los niveles de grasa corporal se encuentran correlacionados significativamente con los biomarcadores de la formación ósea, la densidad y el metabolismo óseo mineral.

Desde el punto de vista clínico, esta revisión implica que la detección de riesgo de fracturas debe ser implementada en los pacientes con exceso de grasa corporal que cursan con obesidad y sus comorbilidades. Desde el punto de vista básico abre un inmenso panorama para la búsqueda de genes y vías moleculares comunes para detectar susceptibilidad a padecer concomitantemente obesidad y osteoporosis, y diseñar mejores estrategias farmacológicas basadas en objetivos mecanísticos celulares que puedan intervenir en los procesos que regulan las vías del hambre y la saciedad, y el recambio óseo mineral enfocado hacia la formación de hueso.

Declaración de con f icto 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.

Referencias

1. Rosen CJ, Klibanski A. Bone, fat, and body composition: Evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. Am J Med. 2009;122(5):409-14.
2. National Osteoporosis Foundation. [Sitio web]. America's bone health: The state of osteoporosis and low bone mass in our nation. Disponible en www.nof.org/advocacy/prevalence.
3. De Lago-Acosta A, Parada-Tapia MG, Somera-Iturbide J. Prevalencia de osteoporosis en población abierta de la Ciudad de México. Ginecol Obstet Mex. 2008;76(5):261-6.
4. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its applications to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Org Tech Rep Ser. 1994;843:1-129.
5. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. JAMA. 2010;303(3):235-41.
6. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2007.
7. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults, 1999-2002. JAMA. 2004;291(23):2847-50.
8. World Health Organization. Consultation on obesity. Geneva: World Health Organization; 2000.
9. Rosen CJ, Beamer WG, Donahue LR. Defining the genetics of osteoporosis: Using the mouse to understand man. Osteoporos Int. 2001;12(10):803-10.
10. Rosen CJ. Bone remodeling, energy metabolism, and the molecular clock. Cell Metab. 2008;7(1):7-10.
11. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: Is osteoporosis the obesity of bone? Nat Clin Pract Rheumatol. 2006;2(1):35-43.
12. Greco EA, Fornari R, Rossi F, Santiemma V, Prossomariti G, Annoscia C. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. Int J Clin Pract. 2010;64(6):817-20.
13. Andreoli A, Bazzocchi A, Celi M, Lauro D, Sorge R, Tarantino U, et al. Relationship between body composition, body mass index and bone mineral density in a large population of normal, osteopenic and osteoporotic women. Radiol Med. 2011;116(7):1115-23.
14. Zillikens MC, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Berends AL, Henneman P, van Dijk KW, et al. The role of body mass index, insulin, and adiponectin in the relation between fat distribution and bone mineral density. Calcif Tissue Int. 2010;86(2):116-25. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2809303/
15. Boyanov M, Bakalov D, Boneva Z. Bone mineral density in men with and without the metabolic syndrome. Aging Male. 2009;12(2-3):62-5.
16. Choi HS, Kim KJ, Kim KM, Hur NW, Rhee Y, Han DS, et al. Relationship between visceral adiposity and bone mineral density in Korean adults. Calcif Tissue Int. 2010;87(3):218-25.
17. Kim KC, Shin DH, Lee SY, Im JA, Lee DC. Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean postmenopausal women. Yonsei Med J. 2010;51(6):857-63. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2995981/
18. Sherk VD, Malone SP, Bemben MG, Knehans AW, Palmer IJ, Bemben DA. Leptin, fat mass, and bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women. J Clin Densitom. 2011;14(3):321-5.
19. Tang X, Liu G, Kang J, Hou Y, Jiang F, Yuan W, et al. Obesity and risk of hip fracture in adults: A meta-analysis of prospective cohort studies. PLoS One. 2013;8(4):e55077. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3625172/
20. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. J Orthop Surg Res. 201115;6:30. Texto libre en http://www.josr-online.com/content/6/1/30
21. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. J Bone Miner Res. 2002;17(2):200-9.
22. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrunyk BA, Surwit RS. Role of leptin in fat regulation. Nature. 1996;380(6576):677.
23. Shimizu H, Shimomura Y, Hayashi R, Ohtani K, Sato N, Futawatari T, et al. Serum leptin concentration is associated with total body fat mass, but not abdominal fat distribution. Int J Obes Relat Metab Disord. 1997;21(7):536-41.
24. Shen W, Chen J, Punyanitya M, Shapses S, Heshka S, Heymsfield SB. MRI-measured bone marrow adipose tissue is inversely related to DXA-measured bone mineral in Caucasian women. Osteoporos Int. 2007;18(5):641-7. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2034514/
25. Goulding A. Risk factors for fractures in normally active children and adolescents. Med Sport Sci. 2007;51:102-20.
26. Dennison EM, Syddall HE, Aihie Sayer A, Martin HJ, Cooper C; Hertfordshire Cohort Study Group. Lipid profile, obesity and bone mineral density: The Hertfordshire Cohort Study. QJM. 2007;100(5):297-303. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC208069

La lesión renal aguda
Terapias de reemplazo renal continuo y pronóstico

José Ángel Baltazar-Torres,[a] Alejandro Esquivel-Chávez,[a] Luis Alejandro Sánchez-Hurtado,[a] Abraham Antonio Cano-Oviedo,[a] Sergio Zamora-Varela[a]

Recibido: 05/08/2014
Aceptado: 08/08/2014

Leímos con interés el artículo de Santibáñez-Velázquez *et al.*[1] titulado "Supervivencia en insuficiencia renal aguda tratada en forma convencional o con reemplazo continuo". En efecto, la lesión renal aguda sigue siendo un problema frecuente en los pacientes críticamente enfermos, tiene impacto negativo sobre su pronóstico y constituye un desafío para el equipo de salud.[2,3] Por ello, siempre es deseable la investigación básica y clínica en este campo. Sin embargo, el artículo citado muestra algunos aspectos que nos permitimos comentar, debido a que inciden sobre los resultados y las conclusiones a que se llega con este estudio.

El concepto de insuficiencia renal aguda ha sido reevaluado en años recientes. Al definir el síndrome más ampliamente, los criterios de diagnóstico y clasificación actuales[4-6] van más allá de la insuficiencia renal aguda. El término lesión renal aguda ha sido propuesto para abarcar todo el espectro del síndrome, desde cambios leves en los marcadores de la función renal hasta el requerimiento de terapias de reemplazo renal.[5]

En su introducción, los autores describen que el tratamiento convencional de la insuficiencia renal aguda consiste en "el adecuado aporte de soluciones, aminas y diuréticos". Las guías actuales no recomiendan el uso de diuréticos para prevenir o tratar la lesión renal aguda.[6-8] Además, en el artículo se afirma que la hemodiálisis intermitente no es aplicable en la unidad de cuidados intensivos, sin embargo, múltiples estudios han analizado esta modalidad de reemplazo renal en pacientes críticamente enfermos.[9-11]

El objetivo de la investigación fue comparar la supervivencia de los pacientes con insuficiencia renal aguda con tratamiento convencional contra la de quienes recibieron terapias de reemplazo renal continuo. El diagnóstico y estratificación de la insuficiencia renal aguda se realizaron utilizando los criterios del sistema RIFLE,[4] en el que se clasifica la insuficiencia renal aguda en tres niveles de gravedad de disfunción renal y dos estadios de pronóstico clínico:

- R = *risk* (riesgo).
- I = *injury* (lesión)
- F = *failure* (falla de la función renal).

Que corresponden a los niveles de gravedad de la disfunción renal).

[a]Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: José Ángel Baltazar-Torres
Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 23137
Correo electrónico: jose.baltazar@imss.gob.mx

- L = *loss* (pérdida de la función renal).
- E = *end-stage kidney disease* (enfermedad renal en etapa terminal).

Que corresponden a los estadios de pronóstico clínico.

El sistema RIFLE no estratifica la insuficiencia renal aguda en estadios I, II, III, IV y V, como lo describen los autores. Se infiere que los pacientes incluidos en el estudio y que cursaron con insuficiencia renal aguda estadios I y II, corresponden a los niveles *R* e *I* del sistema RIFLE. En este sistema se definen los tres niveles de gravedad de la disfunción renal con base en los cambios en el nivel sérico de creatinina/tasa de filtración glomerular o en los cambios en el gasto urinario. La recomendación es utilizar el peor valor de estos criterios para realizar la estratificación. Por lo tanto, los criterios de clasificación del sistema RIFLE descritos por los autores están incompletos, dado que no hacen referencia al gasto urinario. Los autores incluyeron la urea como una de las variables para determinar el estadio RIFLE del paciente al ingreso, sin embargo, los cambios en el nivel sérico de urea no forman parte de los criterios del sistema RIFLE.

Con la finalidad de interpretar adecuadamente los resultados, los autores deberían aclarar algunas interrogantes en relación con el tratamiento:

- En el grupo con tratamiento convencional, ¿qué proporción de pacientes utilizó líquidos parenterales, aminas vasoactivas y diuréticos?, ¿qué tipo y cantidad de líquidos parenterales se administraron?, ¿cuál fue el tipo, dosis y duración de las aminas vasoactivas administradas?, ¿cuál fue el tipo, dosis y duración de los diuréticos administrados?
- En los pacientes con reemplazo renal continuo, ¿cuánto tiempo después de instalada la lesión renal aguda se inició el tratamiento?, ¿cuáles fueron las modalidades utilizadas?, ¿cuál fue la dosis?, ¿cuál fue la duración?

Por otro lado, también era deseable que los autores describieran y compararan las características clínicas y demográficas de la población estudiada, y que señalaran la metodología utilizada para el cálculo del tamaño de la muestra, dado que los grupos descritos son dispares (48 contra siete pacientes). En el resumen en español se señala que la asociación con el estadio RIFLE se obtuvo mediante razón de momios, sin embargo, en la sección de resultados no se indicaron los valores respectivos. Además, no se llevó a cabo un análisis de las diferencias de la supervivencia entre los grupos.

Llama la atención que en los pacientes con tratamiento convencional, la mortalidad fue mayor en aquellos con menor gravedad de la lesión renal aguda: 21.4 % para *R* en comparación con 10 % para *I*, lo cual difiere con lo descrito por otros autores[12] que refieren que la gravedad de la disfunción renal tiene una relación directamente proporcional con la mortalidad. Por otro lado, los pacientes del grupo con terapia de reemplazo renal continuo en *R* tuvieron mortalidad de 50 % mientras que en aquellos en *I* fue de 100 %, lo que puede estar relacionado con el reducido tamaño de la muestra.

Finalmente, el nombre correcto de la solución recomendada por el fabricante para utilizarse como líquido de diálisis en la máquina PRISMA® es PrismaSATE® y no "Prismaset".[13] Las referencias 4, 5 y 6 no aparecen referidas en el artículo. Aun cuando RIFLE fue el sistema de diagnóstico y estratificación de la lesión renal aguda que se empleó en el estudio, no está referido en el artículo.

Referencias

1. Santibáñez-Velázquez M, Sánchez-Montoya F, Alvirde-Gutiérrez L. Supervivencia en insuficiencia renal aguda tratada en forma convencional o con reemplazo continuo. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(3):254-7.

2. Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, Korhonen AM, Poukkanen M, Karlsson S, et al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI Study. Intensive Care Med. 2013;39(3):420-8.
3. Citerio G, Bakker J, Bassetti M, Benoit D, Cecconi M, Curtis JR, et al. Year in review in Intensive Care Medicine 2013: I. Acute kidney injury, ultrasound, hemodynamics, cardiac arrest, transfusion, neurocritical care, and nutrition. Intensive Care Med. 2014;40(2):147-59.
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. Acute renal failure — Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004;8(4): R204-12.
5. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007;11(2):R31.
6. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012;2(1):1-141.
7. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld AB, Honore P, Oudemans-van Straaten HM, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. Expert opinion of the Working Group for Nephrology, ESICM. Intensive Care Med. 2010 36(3):392-411.
8. Phelan D, editor. Oliguria and anuria (acute kidney injury part I). European Society of Intensive Care Medicine; 2010. Disponible en http://pact.esicm.org/media/Oliguria%2030%20Oct%202010%20final.pdf. Consultado 30/07/2014.
9. Joannidis M, Forni LG. Acute kidney injury part II: Renal replacement therapy. European Society of Intensive Care Medicine; 2013. Disponible en http://pact.esicm.org/media/AKI%20Part%20II%20%2028Aug2013final.pdf. Consultado 30/07/2014.
10. John S, Eckardt KU. Renal replacement strategies in the ICU. Chest. 2007;132:1379-88.
11. Rabindranath K, Adams J, MacLeod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. Cochrane Database Systematic Rev. 2007;(3):CD003773.
12. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. Crit Care. 2006;10(3):R73.
13. Gambro [Sitio web]. PrismaSATE. Disponible en http://www.gambro.com/PageFiles/7980/306100332_1_PrismaSATEBroch-hi.pdf?epslanguage=en. Consultado 30/07/2014.

Cómo combatir con bacterias a las enfermedades infecciosas parasitarias

El caso de *Wolbachia pipientis*

Gabriel Alberto March-Rosselló,[a] José María Eiros-Bouza[b]

How to fight parasitic infectious diseases with bacteria. The case of *Wolbachia pipientis*

In Nature, no individual can live in isolation; hence, living organisms are forced to interact with each other. This necessity has led many organisms to establish heterogeneous relations to enhance their ability to adapt to the environment, thus acquiring evolutionary advantages. These relationships are sometimes so intense, that on the long term the organisms may lose their individual identity. An example of these associations is the endosymbiotic ones, where eukaryote organisms generally harbor different prokaryote organisms. The endosymbiotic bacterium *Wolbachia pipientis* is a species described by Hertig and Wolbach in 1924. This microorganism can be isolated in a large variety of eukaryote organisms, with which it maintains different links. Until now, this species has only been described with 11 serogroups numbered from A to *K* within the *Wolbachia* genus. This work is intended to illustrate the relationship of *Wolbachia pipientis* with human pathogenic filaria and with arthropods, as well as to describe the implications of this bacterium in the treatment of filariasis. Finally, this work tries to describe recent studies that have targeted the use of artificially-created *Wolbachia pipientis* virulent strains that, once inoculated in infectious diseases-transmitting vectors, develop negative effects within them in order to, in this way, erradicate mosquito-transmitted infectious diseases for which no treatment is available at the moment or the prevention of its transmissibility has not been achieved.

Keywords	Palabras clave
Symbiosis	Simbiosis
Bacteria	Bacterias
Wolbachia	Wolbachia

Recibido: 26/12/2013 **Aceptado:** 28/05/2014

La teoría endosimbiótica, descrita en 1967, explica la formación de la célula eucariota mediante la integración sucesiva de organismos procariotas y considera este proceso como el motor evolutivo de las diferentes especies. La identificación del ácido desoxidorribonucleico circular que poseen las mitocondrias y los cloroplastos, que supondría el remanente de un cromosoma bacteriano, apoya esta teoría.[1]

Con esta teoría se deduce que las bacterias pueden presentar un comportamiento muy diferente al del hombre: cuando su supervivencia está en peligro, en lugar de manifestar una conducta destructiva con el resto de los individuos, pueden asociarse con otros organismos para superar las dificultades, aunque a la larga pierdan su identidad individual. Este fenómeno fue descrito por el botánico alemán Anton de Bary en 1873, quien acuñó el término *simbiosis* para describir la vida en conjunción de dos organismos distintos, normalmente en íntima asociación, por lo general con efectos beneficiosos para al menos uno de ellos. Cuando esta relación desemboca en la creación de un nuevo tipo de individuo se alude a *simbiogénesis*, en la que los organismos resultantes poseen súbitas características novedosas.[2]

La *endosimbiosis* es un tipo de simbiosis que representa la interacción más íntima entre organismos, en la que un ser vivo (generalmente un microorganismo) vive dentro de su hospedador (normalmente un ser eucariota). Se puede clasificar en obligada, facultativa, parasitaria, mutualista o comensalista.[3] De esta interacción resulta que tan solo el genoma humano contiene una enorme cantidad de material genético de retrovirus endógenos derivados de antiguas infecciones víricas que han permanecido en él y que, tras numerosas replicaciones y translocaciones, intervienen en procesos como el desarrollo embrionario.[4] Además, la mayoría de los ecosistemas terrestres depende de la simbiosis; 90 % de las plantas mantiene relaciones simbióticas con hongos en sus raíces.[2]

La bacteria endosimbiótica *Wolbachia pipientis* fue descrita en 1924 por Hertig y Wolbach, quienes la encontraron en diversos tejidos, sobre todo en los reproductivos del mosquito *Culex pipiens*, de ahí su denominación.[5] Filogenéticamente se incluye en *Phylum proteobacteria*, orden *Rickettsiaceae*, familia *Anaplasmataceae* y género *Wolbachia*. Hasta el momento solo se ha descrito esta especie dentro del género. Existen 11 serogrupos enumerados de la *A* a la *K*. Los serogrupos *C* y *D* están presentes en las filarias y el resto de los serogrupos se localiza en los artrópodos (insectos, arácnidos, garrapatas y crustáceos).[6] Esta división es importante porque *Wolbachia pipientis* mantiene diferentes relaciones con las filarias y los artrópodos.

[a]Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España
[b]Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España

Comunicación con: Gabriel Alberto March-Rosselló
Télefono: (34) 9834 23023
Correo electrónico: gmr810@hotmail.com

Resumen

En la naturaleza ningún individuo puede vivir de forma aislada, de tal forma que los organismos vivos se ven obligados a interactuar unos con otros. Esta necesidad ha llevado a que diferentes organismos establezcan relaciones heterogéneas para mejorar su capacidad de adaptación al medio, obteniendo así ventajas evolutivas. Estas relaciones a veces son tan intensas que a la larga los organismos pueden perder su identidad individual. Un ejemplo de estas asociaciones son las endosimbióticas, en las cuales generalmente organismos eucariotas albergan a diferentes organismos procariotas. La bacteria endosimbiótica *Wolbachia pipientis* es una especie descrita en 1924 por Hertig y Wolbach. Este microorganismo se puede aislar en gran variedad de organismos eucariotas, con los que mantiene diferentes vínculos. Hasta el momento solo se ha descrito esta especie con 11 serogrupos enumerados de la *A* a la K dentro del género *Wolbachia*. En este trabajo se pretende ilustrar la relación de *Wolbachia pipientis* con las filarias patógenas humanas y con los artrópodos, así como describir las implicaciones de esta bacteria en el tratamiento de las filariasis. Finalmente, se pretende exponer los estudios recientes que han apuntado el uso de cepas virulentas de *Wolbachia pipientis* creadas artificialmente que una vez inoculadas en los vectores transmisores de enfermedades desarrollan efectos negativos en estos, para lograr la erradicación de enfermedades infecciosas transmitidas por mosquitos contra las cuales, de momento, no existe tratamiento o no se ha logrado impedir su transmisibilidad.

Wolbachia pipientis en los nematodos

Se ha encontrado *Wolbachia pipientis* en *Onchocerca volvulus*, agente causal de la ceguera de los ríos, en *Wuchereria brancofti*, *Brugia malayi* (causantes de filariasis linfáticas), *Dirofilaria immitis* y *Mansonella perstans*. Es decir, está presente en la mayoría de las filarias patógenas humanas, excepto en *Loa loa*.[7] Estudios inmunohistoquímicos y con microscopio electrónico indican que se distribuye en las cuerdas laterales de machos y hembras,[8] donde forma grupos de poblaciones homogéneas. Es decir, entre las *Wolbachia pipientis* presentes en las filarias no se dan fenómenos de recombinación genética, por lo que puede aislarse siempre la misma cepa.[9] Hasta el momento no se han detectado diferentes cepas en una misma especie de filaria hospedadora.[10] *Wolbachia pipientis* también puede encontrarse en el sistema reproductivo femenino, en los oocitos y dentro del contenido uterino de las filarias adultas, pero no en el masculino.

El tropismo tisular ocurre durante el desarrollo embrionario, etapa en la que *Wolbachia pipientis* se localiza en la parte posterior de los huevos de tal forma que se transmiten aproximadamente 70 bacterias a cada embrión de microfilaria.[11] Estas bacterias acompañan a las filarias en todos los estadios evolutivos que tienen lugar a lo largo de su ciclo biológico.[8] Se ha observado que el número de bacterias es máximo durante el periodo embrionario y larvario y que hay un pico en la fase L4, momento en el que la microfilaria penetra en el hombre e invade.[12]

Wolbachia pipientis puede dividirse de forma muy parecida a las clamidias, mediante la formación de cuerpos elementales.[13] *Wolbachia pipientis* no presenta fase extracelular y siempre estará localizada dentro de las vacuolas de las células eucariotas.[8] De esta forma, la bacteria se transmite únicamente de forma vertical desde la filaria hembra a la descendencia mediante el citoplasma del huevo fecundado y no del esperma.

Actualmente se conocen los metabolitos aportados entre los simbiontes: el nematodo proporciona a la bacteria los aminoácidos que requiere para su crecimiento[10] y, por su parte, *Wolbachia pipientis* proporciona las rutas metabólicas de biosíntesis del grupo hemo y de los nucleótidos esenciales para la embriogénesis (riboflavina y flavín adenín dinucleótido), que están ausentes en la filaria adulta,[14] así como cierta protección frente al estrés oxidativo al cederle glutation a esta. Además, el pico de *Wolbachia* en L4 se relaciona con la evasión del sistema inmunitario del hospedador, con lo que aumenta su supervivencia.[15] Un hallazgo sorprendente en *Loa loa*, una filaria que no presenta esta bacteria endosimbiótica, es la presencia de los genes de *Wolbachia pipientis* por el mecanismo de transferencia lateral de genes.[16]

Wolbachia pipientis desempeña un papel importante en la patogénesis de las enfermedades infecciosas y en la inducción de reacciones inflamatorias adversas en el ser humano. La liberación de *Wolbachia pipientis* y de sus productos desde el nematodo, por la administración de fármacos filaricidas, estimula la respuesta inmune innata y adaptativa mediante el reconocimiento de lipoproteínas como receptores tipo Toll 2 y 6. Cabe destacar que esta bacteria, pese a ser gramnegativa, no posee el lipopolisacárido responsable del efecto inmunogénico. Esta respuesta ha sido atribuida a la proteína de superficie de *Wolbachia pipientis*.[17]

Taylor *et al.*[18] y Saint-André *et al.*[19] observaron que extractos solubles de filarias adultas de *Brugia malayi* o

Cuadro I Efectos observados como consecuencia de la eliminación de la bacteria endosimbiótica *Wolbachia pipientis*

Especie	Antibiótico	Efectos	Referencias
En las f larias			
Brugia malayi	Tetraciclina/rifampicina	Reducción de la motilidad, viabilidad y liberación de microfilarias	23 y 24
Dirofilaria immitis	Tetraciclinas	Embriotóxico, inhibe la muda L3/L4 y la transmisión transovárica	24 y 25
En humanos parasitados con f larias			
Onchocerca volvulus	Doxiciclina	Embriotóxico, amicrofilaridermia después del tratamiento con ivermectina	26, 27 y 28
Wuchereria bancrofti	Doxiciclina	Macrofilaricida, amicrofilariemia	29
Wuchereria bancrofti	Doxiciclina	Disminución de la severidad de las reacciones adversas tras la administración de ivermectina y albendazol	30

de microfilarias inducen una potente respuesta inmune. Este efecto no se observa si previamente se eliminan las bacterias de las filarias mediante antibióticos o si se usan extractos solubles de filarias que no contienen la bacteria endosimbiótica, como *Loa loa*.[18]

Se ha observado que la mayor concentración bacteriana en sangre se correlaciona con el incremento de reacciones adversas y con niveles altos de factor de necrosis tumoral alfa, neutrófilos y péptidos antibacterianos.[20] Las células proinflamatorias desencadenan daño a los tejidos parasitados, entre ellos la córnea y los vasos linfáticos.[21] La inflamación mediada por neutrófilos también es una característica de la parasitación ocular que sigue a la muerte de las microfilarias de *Onchocerca volvulus* en la córnea.[22] Este efecto no se ha observado cuando se han realizado estudios en animales con filarias o microfilarias de *Onchocerca volvulus* exentas de *Wolbachia pipientis*.[19]

La eliminación de la *Wolbachia pipientis* repercute en las filarias que la contienen. Las tetraciclinas son efectivas contra las rickettsias y han mostrado efectos en la *Wolbachia pipientis*. En el cuadro I se describen los efectos en las filarias como consecuencia de la eliminación de esta. Algunas investigaciones señalan que la eliminación provoca apoptosis de las células reproductivas, inhibición de muda de L3/L4 y destrucción de los embriones y de las microfilarias.[23-25] Además, indican que el parasitismo obligado implica la reducción del genoma del endosimbionte. En este sentido, se ha observado que las *Wolbachia pipientis* presentes en las filarias tienen un genoma más pequeño que las aisladas en los artrópodos, en los cuales las bacterias presentan relaciones facultativas no obligadas.[10]

La eliminación de la *Wolbachia pipientis* también repercute en los humanos parasitados con filarias. En el cuadro I se resumen los efectos identificados en diferentes estudios. Hoerauf *et al.*[26-28] describieron que la administración de 200 mg/día de doxiciclina durante seis semanas reduce más de 95 % los niveles de *Wolbachia pipientis* en las filarias, con lo que se logra una amicrofilaremia que perdura durante casi dos años después del tratamiento con ivermectina. Por su parte, Taylor *et al.*[29] obtuvieron un efecto macrofilaricida con amicrofilaremia mediante la administración de 200 mg/día de doxiciclina durante ocho semanas. Finalmente, en sujetos con parasitaciones por *Wuchereria brancrofti*, Turner *et al.*[30] observaron que la administración de doxiciclina durante tres semanas disminuye la severidad de las reacciones adversas en la prueba de Mazzotti, que consiste en la administración de ivermectina para observar los efectos de la destrucción masiva de las microfilarias. En un grupo de pacientes en los que se administró doxiciclina y posteriormente ivermectina se registró menor incidencia de fiebre, exantema, prurito, adenopatías y artralgias, en comparación con otro grupo también parasitados por *Wuchereria brancrofti* en el que se administró ivermectina pero no doxiciclina.

Los efectos antifilaricidas de los antibióticos son el resultado de la actividad hacia *Wolbachia pipientis*, debido a que los antibióticos no tienen efecto en las filarias libres de ella[31] y a que los efectos antibacterianos preceden a los antifilaricidas.[26] De ahí la posibilidad de utilizar antibióticos que perjudiquen a las filarias, no por su efecto sobre el parásito sino por su acción sobre la *Wolbachia*, lo que ha planteado nuevas posibilidades para tratar la oncocercosis y la filariasis linfática.

Wolbachia pipientis en los artrópodos

El 70 % de las especies de insectos en el mundo presentan *Wolbachia pipientis*,[32] la cual también está presente en garrapatas, ácaros, arañas, escorpiones, crustáceos e, incluso, plantas, lo que la convierte en la bacteria endosimbiótica con mayor distribución en el planeta.[33]

La distribución y relación de *Wolbachia pipientis* con los artrópodos es diferente que con las filarias, y en ellos no todos los sujetos de una especie presentan la bacteria. En los insectos, además de la transmisión vertical de la bacteria, puede existir recombinación genética entre *Wolbachia pipientis* e infecciones causadas por diferentes cepas en un mismo hospedador.[34]

Dado que *Wolbachia pipientis* se localiza principalmente en los tejidos reproductivos de las hembras y se transmite a la descendencia a través de los óvulos fecundados con la bacteria,[35] en los artrópodos se comporta como un parásito que manipula la reproducción de su hospedador reduciendo la participación del

macho, ya que no participa en su transmisión, y aumentando la adaptación,[10] fecundidad y vida media de los hospedadores hembra.[36] Aunado a su papel de parásito, *Wolbachia pipientis* desarrolla un papel de beneficio para los artrópodos al favorecer la resistencia de estos a los patógenos,[37] aumentar su vida media,[38] participar en el metabolismo del hierro[39] y en la regulación del estrés oxidativo y de la apoptosis.[40]

El sexo de la descendencia de los animales está determinado por los cromosomas, sin embargo, hay excepciones: en reptiles, peces y crustáceos, el sexo es determinado por factores ambientales como la temperatura o la luz o, incluso, por bacterias endosimbióticas que distorsionan la proporción de los sexos.[41] De hecho, *Wolbachia pipientis* es la bacteria endosimbionte más común implicada en el parasitismo reproductivo y la única capaz de provocar los cuatro tipos de manipulaciones comúnmente reconocidos en la reproducción de los artrópodos:[42]

- La incompatibilidad citoplasmática entre espermaóvulo, que conduce a la formación de cigotos estériles cuando la fecundación tiene lugar entre machos y hembras que no están infectadas.
- La muerte selectiva de la descendencia masculina, que inclina la relación de sexos hacia las hembras.
- La conversión de los machos en hembras funcionales, que define la relación de sexos hacia las hembras.
- La inducción del desarrollo asexual de las hembras, las cuales ya no requieren la participación de células sexuales masculinas para la reproducción.

Control de enfermedades transmitidas por vectores mediante bacterias endosimbióticas

Las enfermedades parasitarias están entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en los humanos. El fracaso de las medidas preventivas de salud pública en los países donde existen los vectores y la ausencia de vacunas incrementan la severidad de estas enfermedades.[33] La malaria causa de uno a 2.5 millones de muertes al año[43] y el dengue provoca de 50 a 100 millones de casos por año.[44]

Al igual que en las filarias, las bacterias endosimbióticas representan un blanco con el fin de erradicar las enfermedades parasitarias transmitidas por vectores, mediante la introducción de aquellas que ejerzan un efecto virulento sobre el vector que las porta. Este escenario es posible debido a que algunos vectores transmisores de enfermedades no poseen bacterias endosimbióticas.[33]

De esta forma, la técnica de los insectos incompatibles se basa en la introducción de bacterias endosimbióticas virulentas en los vectores con el fin de lograr la pérdida de transmisión de la enfermedad.[45] Esta pérdida de transmisibilidad puede darse mediante mecanismos como los siguientes:

- La generación de vectores incapaces de reproducirse debido a la incompatibilidad citoplasmática causada por la bacteria.[46]
- La disminución de la vida media del vector,[47] en la que se aprovecha que la mayoría de los parásitos requiere un periodo extrínseco de incubación de ocho a 21 días para alcanzar la forma infectante y que solo los vectores que viven más que el periodo extrínseco de incubación transmiten la enfermedad.[33]
- La disminución de la fecundidad.[48]

Algunas investigaciones han evidenciado que cepas de *Wolbachia pipientis* insertadas en los vectores son capaces de interactuar directamente con los patógenos. En el cuadro II se resumen los estudios en los cuales se ha observado que esta bacteria puede interferir con una gran variedad de patógenos humanos.[37,49-54]

Cuadro II Interacción entre cepas de *Wolbachia pipientis* y diferentes patógenos humanos dentro de los vectores de transmisión

Cepa *Wolbachia*	Especie de mosquito	Patógeno inhibido	Referencias
wMelPop-CLA	*Anopheles gambiae*	*Plasmodium berghei* *Plasmodium falciparum*	49 y 50
wMelPop-CLA	*Aedes aegypti*	*Plasmodium gallinaceum*, virus del dengue, virus *Chikungunya*, *Brugia pahangi*	51 y 52
wAlbB	*Aedes aegypti*	Virus del dengue	
wMel	*Aedes aegypti*	Virus del dengue	53, 54 y 37
wPip	*Culex quinquefasciatus*	Virus “West Nile”	

En estudios abiertos orientados a lograr el control de las enfermedades mediante *Wolbachia pipientis*, la estrategia ha sido que el endosimbionte infecte con éxito cepas salvajes de los mosquitos transmisores. La habilidad de la bacteria para extenderse rápidamente ha sido descrita en cepas salvajes de insectos *Drosophila sp.*, en las cuales *Wolbachia* se extiende a razón de 100 km por año con una proporción de transmisión vertical de 100 %.[55] Con este propósito, adultos macho y hembra de *Aedes aegypti* infectados con *Wolbachia pipientis wMel* fueron recientemente liberados durante 10 semanas en primavera en dos lugares al noreste de Australia. Al cabo de unos meses, se observó que la cepa había invadido satisfactoriamente dos poblaciones salvajes de *Aedes aegypti*. Si bien la población de los insectos infectados aumentó durante los meses siguientes, un ciclón provocó la migración de los mosquitos.[56]

Como conclusión podemos apuntar que la bacteria endosimbiótica *Wolbachia pipientis* es un endosimbionte obligado en los nematodos, necesaria para llevar a cabo la embriogénesis y el desarrollo de las microfilarias y que solo se transmite de forma vertical. La comprensión de sus mecanismos fisiológicos orientan a que puede constituir un blanco en el tratamiento de las filariasis humanas, excepto la causada por *Loa loa*. En los artrópodos, *Wolbachia pipientis* se comporta como un endosimbionte facultativo que puede alterar el sexo de la descendencia de su hospedador. Estudios recientes han indicado que las cepas virulentas de *Wolbachia pipientis* creadas artificialmente podrían usarse para lograr la erradicación de enfermedades transmitidas por vectores para las que de momento no existe tratamiento o cuya transmisibilidad no se ha logrado impedir.

Declaración de con f icto 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.

Referencias

1. Margulis L. Symbiosis and evolution. Sci Am. 1971;225 (2):48-57.
2. Kutschera U, Niklas KJ. Endosymbiosis, cell evolution, and speciation. Theory Biosci. 2005;124(1):1-24.
3. Wernegreen JJ. Endosymbiosis: Lessons in conflict resolution. PLoS Biol. 2004;2(3):E68.
4. Fox R. Symbiogenesis. J R Soc Med. 2004;97(12):559.
5. Hertig M, Wolbach SB. Studies on Rickettsia-like micro-organisms in insects. J Med Res. 1924;44(3): 329-74.7.
6. Lo N, Casiraghi M, Salati E, Bazzocchi C, Bandi C. How many wolbachia supergroups exist? Mol Biol Evol. 2002;19(3):341-6.
7. Buttner DW, Wanji S, Bazzocchi C, Bain O, Fischer P. Obligatory symbiotic Wolbachia endobacteria are absent from Loa loa. Filaria J. 2003;2(1):10.
8. Kramer LH, Passeri B, Corona S, Simoncini L, Casiraghi M. Immunohistochemical/immunogold detection and distribution of the endosymbiont Wolbachia of Dirofilaria immitis and Brugia pahangi using a polyclonal antiserum raised against WSP (Wolbachia surface protein). Parasitol Res. 2003;89(5):381-6.
9. Casiraghi M, Werren JH, Bazzocchi C, Biserni A, Bandi C. dnaA gene sequences from Wolbachia pipientis support subdivision into supergroups and provide no evidence for recombination in the lineages infecting nematodes. Parassitologia. 2003;45(1):13-8.
10. Taylor MJ, Bandi C, Hoerauf A. Wolbachia bacterial endosymbionts of filarial nematodes. Adv Parasitol. 2005;60:245-84.
11. Landmann F, Foster JM, Slatko B, Sullivan W. Asymmetric Wolbachia segregation during early Brugia malayi embryogenesis determines its distribution in adult host tissues. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(7):e758.
12. McGarry HF, Egerton GL, Taylor MJ. Population dynamics of Wolbachia bacterial endosymbionts in Brugia malayi. Mol Biochem Parasitol. 2004;135(1):57-67.
13. Kozek WJ. What is new in the Wolbachia/Dirofilaria interaction? Vet Parasitol. 2005;133(2-3):127-32.
14. Slatko BE, Taylor MJ, Foster JM. The Wolbachia endosymbiont as an anti-filarial nematode target. Symbiosis. 2010;51(1):55-65.
15. Taylor M, Mediannikov O, Raoult D, Greub G. Endosymbiotic bacteria associated with nematodes, ticks and amoebae. FEMS Immunol Med Microbiol. 2012; 64(1):21-31.
16. McNulty SN, Foster JM, Makendonka Mitreva M, Dunning Hotopp JC, Martin J, Fischer K, et al. Endosymbiont DNA in endobacteria-free filarial nematodes indicates ancient horizontal genetic transfer. PLoS One. 2010; 5(6):e11029.
17. Turner JD, Langley RS, Johnston KL, Gentil K, Ford L, Wu B, et al. Wolbachia lipoprotein stimulates innate and adaptive immunity through Toll-like receptors 2 and 6 to induce disease manifestations of filariasis. J Biol Chem. 2009;284(33):22364-78.
18. Taylor MJ, Cross HF, Bilo K. Inflammatory responses induced by the filarial nematode Brugia malayi are mediated by lipopolysaccharide-like activity from endosymbiotic Wolbachia bacteria. J Exp Med. 2000;191(8):1429-36.
19. Saint André Av, Blackwell NM, Hall LR, Hoerauf A, Brattig NW, Volkmann L, et al. The role of endosymbiotic Wolbachia bacteria in the pathogenesis of river blindness. Science. 2002;295(5561):1892-5.
20. Keiser PB, Reynolds SM, Awadzi K, Ottesen EA, Taylor MJ, Nutman TB. Bacterial endosymbionts of Onchocerca volvulus in the pathogenesis post-treatment reactions. J Infect Dis. 2002;185(6):805-11.
21. Brattig NW, Buttner DW, Hoerauf A. Neutrophil accumulation around Onchocerca worms and chemotaxis of neutrophils are dependent on Wolbachia endobacteria. Microbes Infect. 2001;3(6):439-46.
22. Kaifi JT, Diaconu E, Pearlman E. Distinct roles for PECAM-1, ICAM-1, and VCAM-1 in recruitment of neutrophils and eosinophils to the cornea in ocular onchocerciasis (river blindness). J Immunol. 2001;166 (11):6795-801.
23. Rao RU, Moussa H, Weil GJ. Brugia malayi: Effects of antibacterial agents on larval viability and development in vitro. Exp Parasitol. 2002;101(1):77-81.
24. Smith HL, Rajan TV. Tetracycline inhibits development of the infective-stage larvae of filarial nematodes in vitro. Exp Parasitol. 2000;95(4):265-70.
25. Bandi C, McCall JW, Genchi C, Corona S, Venco L, Sacchi L. Effects of tetracycline on the filarial worms Brugia pahangi and Dirofilaria immitis and their bacterial endosymbionts Wolbachia. Int J Parasitol. 1999; 29(2):357-64.
26. Hoerauf A, Mand S, Volkmann L, Buttner M, Marfo-Debrekyei Y, Taylor M, et al. Doxycycline in the treatment of human onchocerciasis: Kinetics of Wolbachia endobacteria reduction and of inhibition of embryogenesis in female Onchocerca worms. Microbes Infect. 2003;5(4):261-73.

27. Hoerauf A, Volkmann L, Hamelmann C, Adjei O, Autenrieth IB, Fleischer B, et al. Endosymbiotic bacteria in worms as targets for a novel chemotherapy in filariasis. Lancet. 2000;355(9211):1242-3.
28. Hoerauf A, Volkmann L, Nissen-Paehle K, Schmetz C, Autenrieth I, Buttner DW, et al. Targeting of Wolbachia endobacteria in Litomosoides sigmodontis: comparison of tetracyclines with chloramphenicol, macrolides and ciprofloxacin. Trop Med Int Health. 2000;5(4):275-9.
29. Taylor MJ, Makunde WH, McGarry HF, Turner JD, Mand S, Hoerauf A. Macrofilaricidal activity after doxycycline treatment of Wuchereria bancrofti: A double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;365(9477):2116-21.
30. Turner JD, Mand S, Debrah AY, Muehlfeld J, Pfarr K, McGarry HF, et al. A randomized, double-blind clinical trial of a 3-week course of doxycycline plus albendazole and ivermectin for the treatment of Wuchereria bancrofti infection. Clin Infect Dis. 2006;42(8):1081-9.
31. Hoerauf A, Nissen-Pahle K, Schmetz C, Henkle-Duhrsen K, Blaxter ML, Buttner DW, et al. Tetracycline therapy targets intracellular bacteria in the filarial nematode Litomosoides sigmodontis and results in filarial infertility. J Clin Invest. 1999;103(1):11-8.
32. Jeyaprakash A, Hoy MA. Long PCR improves Wolbachia DNA amplification: wsp sequences found in 76 % of sixty-three arthropod species. Insect Mol Biol. 2000;9(4):393-405.
33. Iturbe-Ormaetxe I, Walker T, O' Neill SL. Wolbachia and the biological control of mosquito-borne disease. EMBO Rep. 2011;12(6):508-18.
34. Jiggins FM, von Der Schulenburg JH, Hurst GD, Majerus ME. Recombination confounds interpretations of Wolbachia evolution. Proc Biol Sci. 2001;268 (1474):1423-7.
35. Werren JH, Baldo L, Clark ME. Wolbachia: Master manipulators of invertebrate biology. Nat Rev Microbiol. 2008;6(10):741-51.
36. Dobson SL, Marsland EJ, Rattanadechakul W. Mutualistic Wolbachia infection in Aedes albopictus: accelerating cytoplasmic drive. Genetics. 2002;160(3): 1087-94.
37. Glaser RL, Meola MA. The native Wolbachia endosymbionts of Drosophila melanogaster and Culex quinquefasciatus increase host resistance to West Nile virus infection. PLoS One. 2010;5(8):e11977.
38. Aleksandrov ID, Aleksandrova MV, Goriacheva, II, Roshchina NV, Shaikevich EV, Zakharov IA. [Removing endosymbiotic Wolbachia specifically decreases lifespan of females and competitiveness in a laboratory strain of Drosophila melanogaster]. Genetika. 2007;43(10):1372-8.
39. Brownlie JC, Cass BN, Riegler M, Witsenburg JJ, Iturbe-Ormaetxe I, McGraw EA, et al. Evidence for metabolic provisioning by a common invertebrate endosymbiont, Wolbachia pipientis, during periods of nutritional stress. PLoS Pathog. 2009;5(4):e1000368.
40. Kremer N, Voronin D, Charif D, Mavingui P, Mollereau B, Vavre F. Wolbachia interferes with ferritin expression and iron metabolism in insects. PLoS Pathog. 2009;5(10):e1000630.
41. Engelstädter J, Hurst GD. What use are male hosts? The dynamics of maternally inherited bacteria showing sexual transmission or male killing. Am Nat. 2009;173(5):E159-70.
42. Cordaux R, Bouchon D, Grève P. The impact of endosymbionts on the evolution of host sex-determination mechanisms. Trends Genet. 2011;27(8):332-41.
43. Crutcher JM, Hoffman SL. Malaria. En: Baron S, editor. Medical microbiology. Fourth edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
44. Kyle JL, Harris E. Global spread and persistence of dengue. Annu Rev Microbiol. 2008;62:71-92.
45. Saridaki A, Bourtzis K. Wolbachia: more than just a bug in insects genitals. Curr Opin Microbiol. 2010;13 (1):67-72.
46. Xi Z, Khoo CC, Dobson SL. Interspecific transfer of Wolbachia into the mosquito disease vector Aedes albopictus. Proc Biol Sci. 2006;273(1592):1317-22.
47. McMeniman CJ, Lane RV, Cass BN, Fong AWC, Sidhu M, Wang YF, et al. Stable introduction of a life-shortening Wolbachia infection into the mosquito Aedes aegypti. Science. 2009;323(5910):141-4.
48. Calvitti M, Moretti R, Lampazzi E, Bellini R, Dobson SL. Characterization of a new Aedes albopictus (Diptera: Culicidae)-Wolbachia pipientis (Rickettsiales: Rickettsiaceae) symbiotic association generated by artificial transfer of the wPip strain from Culex pipiens (Diptera: Culicidae). J Med Entomol. 2010;47(2):179-87.
49. Kambris Z, Blagborough AM, Pinto SB, Blagrove MS, Godfray HC, Sinden RE, et al. Wolbachia stimulates immune gene expression and inhibits plasmodium development in Anopheles gambiae. PLoS Pathog. 2010;6(10):e1001143.
50. Hughes GL, Koga R, Xue P, Fukatsu T, Rasgon JL. Wolbachia infections are virulent and inhibit the human malaria parasite Plasmodium falciparum in Anopheles gambiae. PLoS Pathog. 2011;7(5):e1002043.
51. Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Jeffery JA, Lu G, Pyke AT, Hedges LM, et al. A Wolbachia symbiont in Aedes aegypti limits infection with dengue, Chikungunya, and Plasmodium. Cell. 2009;139(7):1268-78.
52. Kambris Z, Cook PE, Phuc HK, Sinkins SP. Immune activation by life-shortening Wolbachia and reduced filarial competence in mosquitoes. Science. 2009;326 (5949):134-6.
53. Bian G, Xu Y, Lu P, Xie Y, Xi Z. The endosymbiotic bacterium Wolbachia induces resistance to dengue virus in Aedes aegypti. PLoS Pathog. 2010;6(4):e1000833.
54. Walker T, Johnson PH, Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Frentiu FD, McMeniman CJ, et al. The wMel Wolbachia strain blocks dengue and invades caged Aedes aegypti populations. Nature. 2011;476(7361):450-3.
55. Riegler M, Sidhu M, Miller WJ, O'Neill SL. Evidence for a global Wolbachia replacement in Drosophila melanogaster. Curr Biol. 2005;15(15):1428-33.
56. Hoffmann AA, Montgomery BL, Popovici J, Iturbe-Ormaetxe I, Johnson PH, Muzzi F, et al. Successful establishment of Wolbachia in Aedes populations to suppress dengue transmission. Nature. 2011;476 (7361):454-7.

Anemia en enfermedad renal crónica

Lauro Fabián Amador-Medina[a]

Anemia in chronic kidney disease

Anemia is almost unavoidable in the last stages of chronic kidney disease. It is defined as a condition where hemoglobin concentration is below 2 standard deviations from the mean hemoglobin level of the general population, corrected for age and sex (typically, hemoglobin < 13 g/dL in adults and 12 g/dL in women). Although the cause is multi-factorial, the most known is inadequate erythropoietin production. Anemia has been associated with poor prognosis in patients with several conditions such as cancer, chronic kidney disease and congestive heart failure. Treatment with erythropoiesis-stimulating agents, such as erythropoietin, is a logical strategy that has enabled clinical improvement and reduced transfusion requirements for the patients; however, total correction of anemia with erythropoiesis-stimulating agents has demonstrated an increase in the risk of mortality or cardiovascular complications associated with these agents. In randomized trials, the achievement of normal or nearly normal hemoglobin levels is not associated with improved survival and reduced cardiovascular risk; however the ideal hemoglobin level with the use of erythropoiesis-stimulating agents seems to be problematic. More information is needed in order to obtain definite conclusions; in the meantime, using the lowest possible dose of erythropoietin seems to be the most prudent approach.

Keywords	Palabras clave
Anemia	Anemia
Chronic renal insufficiency	Insuficiencia renal crónica
Erythropoiesis	Eritropoyesis
Erythropoietin	Eritropoyetina

Recibido: 03/12/2013 **Aceptado:** 28/05/2014

La enfermedad renal crónica afecta a millones de personas en todo el mundo y en las personas que la padecen es común el desarrollo temprano de anemia, la cual en este contexto se define como la concentración de hemoglobina por debajo de dos desviaciones estándar del nivel medio de hemoglobina de la población general, corregida para edad y sexo, que generalmente corresponde a una concentración de hemoglobina < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres.[1] La incidencia de anemia se incrementa conforme la tasa de filtración glomerular disminuye. Estudios poblacionales, tales como el National Health and Nutrition Examination Survey realizado por los Institutos Nacionales de Salud en los Estados Unidos,[2,3] sugieren que la incidencia de la anemia es < 10 % en los estadios 1 y 2 de la enfermedad renal, de 20 a 40 % en el estadio 3, de 50 a 60 % en el estadio 4 y > 70 % en el estadio 5 (cuadro I).

Causas de la anemia

La anemia en los pacientes con enfermedad renal crónica se debe a causas multifactoriales. La más conocida es la inadecuada producción de eritropoyetina, la cual es producida por el riñón en condiciones normales.[4] Las células peritubulares renales que producen eritropoyetina se atrofian o lesionan parcial o totalmente conforme la enfermedad renal progresa.[5] El papel de la eritropoyetina sobre la producción de eritrocitos es prevenir la apoptosis de progenitores eritroides, predominantemente sobre el brote y la unidad formadora de colonias eritroides, y estimular la proliferación y diferenciación de proeritroblastos y normoblastos.[6]

Otro elemento importante en el desarrollo de la eritropoyesis, además de la eritropoyetina, es el hierro, el cual es incorporado en la etapa de pronormoblasto, para la síntesis adecuada de la hemoglobina (figura 1). La deficiencia de hierro es común en los pacientes con enfermedad renal crónica por múltiples mecanismos como la hemodiálisis y las pérdidas gastrointestinales.[6] Las toxinas urémicas tienen el efecto de suprimir la eritropoyesis; la evidencia apoya que ejercen un efecto inhibidor sobre las unidades formadoras de colonias eritroides.[7,8] La hormona paratiroidea también está involucrada en la patogénesis de la anemia en la enfermedad renal crónica. El hiperparatiroidismo

[a]Departamento de Hematología y Oncología, Hospital Regional Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato, México

Comunicación con: Lauro Fabián Amador-Medina
Teléfono: (477) 267 2000, extensión 1509
Correo electrónico: lafab81@hotmail.com

Resumen

La anemia es casi inevitable en los últimos estadios de la insuficiencia renal crónica. Se define como la condición en la que la concentración de hemoglobina está por debajo de 2 desviaciones estándar del nivel medio de hemoglobina de la población general, corregida para edad y sexo (generalmente hemoglobina < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres). Aunque la causa es multifactorial, la más conocida es la inadecuada producción de eritropoyetina. La anemia ha sido relacionada con pobre pronóstico en los pacientes con cáncer, enfermedad renal crónica o falla cardiaca congestiva. El tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis, como la eritropoyetina, es una estrategia lógica con la que se ha conseguido mejoría clínica de los pacientes y menos necesidades transfusionales, sin embargo, la corrección total de la anemia con agentes estimulantes de la eritropoyesis ha demostrado incremento en el riesgo de mortalidad y de complicaciones cardiovasculares. En estudios aleatorizados se ha demostrado que conseguir un nivel de hemoglobina normal o cerca del normal no se relaciona con mejoría en la supervivencia ni reducción del riesgo cardiovascular; además, el nivel de hemoglobina ideal con el uso de agentes estimulantes de eritropoyesis parece ser un problema. Se necesita más información para obtener conclusiones definitivas, mientras tanto, al parecer, lo más sensato es usar la dosis de eritropoyetina más baja posible.

secundario o terciario es común en los pacientes con enfermedad crónica avanzada; si bien se han identificado varios mecanismos de cómo contribuye a la anemia, uno de los más importantes es la osteítis fibrosa, complicación que disminuye la respuesta al efecto de la eritropoyetina.[9,10] En el cuadro II se muestran las causas más frecuentes de anemia en el paciente con nefropatía crónica.

Impacto de la anemia

La anemia ha sido relacionada con pobre pronóstico en los pacientes con cáncer, enfermedad renal crónica y falla cardiaca congestiva.[11-14] Esta relación también ha sido analizada en pacientes en hemodiálisis. En una revisión retrospectiva de aproximadamente 100 000 pacientes en hemodiálisis, un nivel de hemoglobina ≤ 8 g/dL estuvo relacionado con doble riesgo de muerte comparado con un nivel de 10 a 11 g/dL.[15] Además, el riesgo de muerte en los pacientes que ingresaron al estudio con hematócrito por debajo de 30 % pero que se incrementó no difirió del identificado en los pacientes que comenzaron y terminaron con 30 % o más. Análisis subsecuentes han determinado que el mantenimiento de hematócrito entre 33 y 36 % se relaciona con riesgo de muerte más bajo en pacientes con diálisis.[16,17]

Diagnóstico de la anemia

En la figura 2 se muestra el proceso diagnóstico de la anemia en el paciente con nefropatía crónica estadios 1 a 4 de la clasificación de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, además de varias valoraciones que deben realizarse sobre el daño que provoca la nefropatía crónica sobre el organismo, tales como la vigilancia de los niveles de creatinina, urea, electrólitos (hipercaliemia, hiperfosfatemia o hipocalcemia), hipertensión y aumento de líquidos extracelulares (edema). Para monitorear la anemia se debe revisar la biometría hemática. Un nivel de hemoglobina < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres es indicativo de anemia en el paciente con nefropatía.

El siguiente paso es evaluar los restantes parámetros de la biometría hemática y el perfil de hierro para determinar si se trata de anemia ferropriva y sus causas, la cual con frecuencia se debe a hemorragia del tubo digestivo. Si no es posible encontrar la etiología, se puede pensar en deficiencia en la producción de eritropoyetina, sin embargo, en el paciente con anemia

Cuadro I Prevalencia de anemia según el estadio de la enfermedad renal crónica

Estadio	Descripción	Nivel de TFG (mL/minuto/1.73 m^2)	% Anemia
1	Daño renal con TFG normal o alta	> 90	< 10
2	Leve disminución de TFG	60-89	< 10
3	Moderada disminución de TFG	30-59	20-40
4	Severa disminución de TFG	15-29	50-60
5	Falla renal terminal	< 15	> 70

TFG = tasa de filtración glomerular

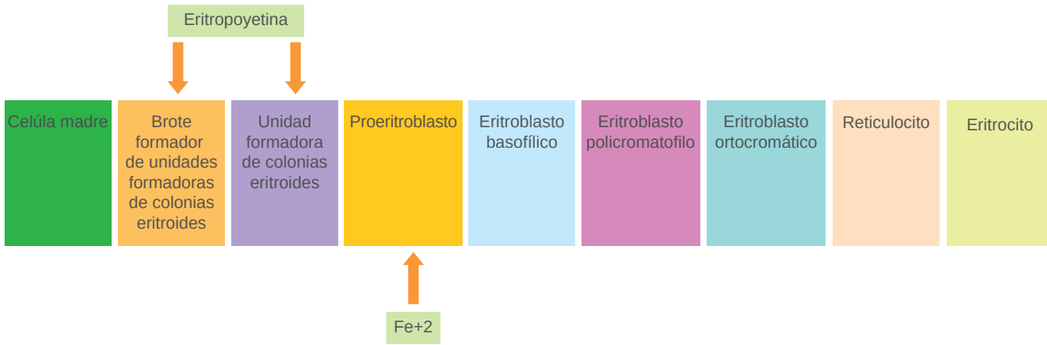


Figura 1 Proceso de la eritropoyesis en la que actúa la eritropoyetina y se da la utilización del hierro para la formación de eritrocitos

y enfermedad renal crónica siempre se deben evaluar causas agregadas, como las listadas en el cuadro II, sobre todo cuando no hay respuesta al tratamiento con eritropoyetina.

Tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyesis

Los agentes estimulantes de eritropoyesis que actualmente están disponibles son eritropoyetina alfa, eritropoyetina beta y darbepoyetina alfa, lo cuales difieren en términos de sus modificaciones farmacológicas, afinidad de unión por el receptor de eritropoyetina y vida media, lo que permite alternar las dosis y estrategias terapéuticas.[18] Hay datos de los efectos positivos a corto plazo del tratamiento con agentes eritropoyéticos sobre la corrección de la anemia, así como para evitar las transfusiones sanguíneas.[19,20] Está demostrado que la corrección parcial de la anemia con eritropoyetina en el paciente nefrópata mejora las condiciones clínicas y pronósticas. La evidencia actual demuestra que un nivel de hemoglobina > 11 g/dL se relaciona con mejoría en la calidad de vida,[21] incremento en la actividad física[22] y menor riesgo de hospitalización y de mortalidad.[23]

Corrección del nivel de la hemoglobina con agentes estimulantes de eritropoyesis

Numerosos estudios han examinado si la corrección de la anemia con agentes estimulantes de eritropoyesis mejora el pronóstico. Sin embargo, solo cuatro han analizado adecuadamente el efecto de la hemoglobina más elevada sobre el desenlace de complicaciones cardiovasculares, renales o la muerte: Normal Hematocrit Cardiac Trial,[24] Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin-beta (CREATE),[25] CHOIR[26] y TREAT.[27]

En el Normal Hematocrit Cardiac Trial se incluyó a pacientes en hemodiálisis crónica y con enfermedad cardiaca: un grupo recibió 460 UI/kg/semana de eritropoyetina alfa para mantener una concentración de hemoglobina de 13 a 15 g/dL y otro, 160 UI/kg/semana para mantener una hemoglobina entre 9 y 11 g/dL. La tasa más alta de muerte o infarto del miocardio se registró en los pacientes con un nivel alto de hemoglobina (riesgo relativo de 1.3, intervalo de confianza de 95 %

Cuadro II Causas de anemia en pacientes con nefropatía crónica

Disminución en la producción de eritropoyetina por deterioro en la función renal.
Anemia ferropénica.
Anemia por déficit de folatos o vitamina B_{12}.
Resistencia a la eritropoyetina.
Aplasia pura de serie roja.
Anemia de enfermedad crónica (citocinas inflamatorias).
Hemodilución.
Hiperparatiroidismo (osteítis fibrosa).
Diálisis.
Toxinas urémicas (supervivencia acortada de eritrocitos: 120 a 64 días).
Anemia relacionada con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II.

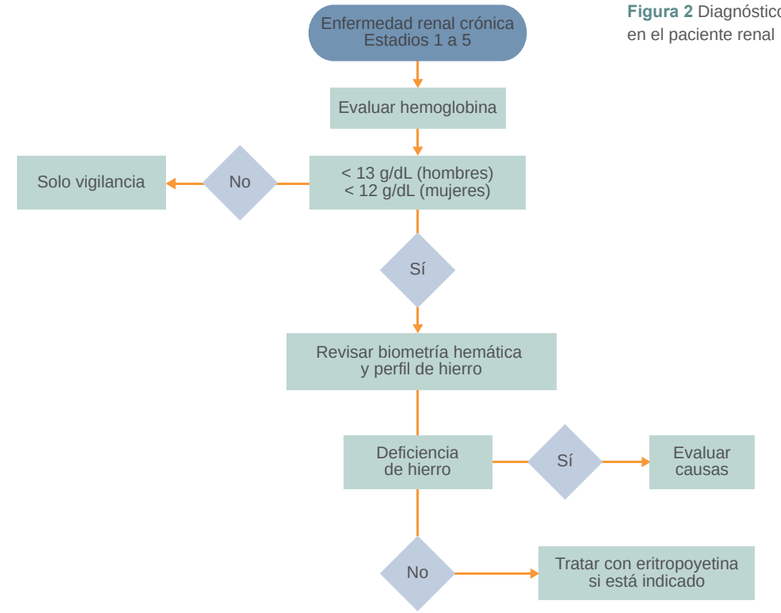


Figura 2 Diagnóstico de anemia en el paciente renal

[IC 95 %] = 0.9-1.9). Hubo también una tasa más alta de trombosis vascular en los pacientes con hemoglobina más alta.

En el estudio CREATE se evaluó el efecto de la corrección completa contra la corrección parcial y el tratamiento temprano comparado con el tardío sobre la mortalidad y reducción del riesgo cardiovascular en 603 pacientes con enfermedad renal crónica. Los pacientes fueron asignados a dos grupos de nivel de hemoglobina: 13 a 15 g/dL, para lo cual se administraron 5000 UI/semana de eritropoyetina beta, y 10.5 a 11.5 g/dL, con una dosis de 2000 UI/semana. A cuatro años de seguimiento se observó una tasa de 22 % de primer evento cardiovascular en los pacientes con nivel

Cuadro III Resumen de los principales estudios sobre el uso de eritropoyetina en pacientes con anemia y nefropatía crónica

Estudio	Pacientes (*n*)	Comparación	Tipo de EPO	TFG (mL/minuto/1.73 m^2)	Objetivo principal	*p* para objetivo principal
NCHT	1 233	Hematócrito 42 contra 30 %	Alfa	< 15	Tiempo para muerte o primer infarto no fatal	No significativo, pero a favor de hematócrito bajo
CHOIR	603	Hemoglobina 13.5 contra 11.3 g/dL	Alfa	15-50	Muerte, IAM, ICC, EVC	0.03 a favor de hemoglobina baja
CREATE	1 432	Hemoglobina 13-15 contra 10.5-11.5 g/dL	Beta	15-35	Compuesto de ocho eventos cardiovasculares y progresión de falla renal	No significativo para eventos cardiovasculares; 0.03 para progresión de falla renal a favor de la hemoglobina baja
TREAT	4 038	Hemoglobina 13 contra 9 g/dL	Darbepoyetina alfa	20-60	Muerte, evento cardiovascular, progresión de falla renal	No significativo, pero 0.001 en contra de EPO en tasa de EVC

EPO = eritropoyetina, TFG = tasa de filtración glomerular, IAM = infarto agudo del miocardio, ICC = insuficiencia cardiaca congestiva, EVC = enfermedad vascular cerebral

más alto de hemoglobina y con instauración temprana de tratamiento (*hazard ratio* [HR] = 0.78, p = 0.20). Un análisis secundario preespecificado también mostró un riesgo más alto de necesidad de diálisis en pacientes asignados en forma aleatoria a una concentración más alta de hemoglobina (p = 0.03).

En el estudio CHOIR se incluyó a 1432 pacientes con anemia y enfermedad renal crónica, para comparar el efecto de elevar la concentración de hemoglobina a un nivel diana de 13.5 g/dL con una dosis de eritropoyetina alfa de 10 952 UI/semana, contra 11.3 g/dL mediante una dosis de 5506 UI/semana. Un mayor número de eventos compuestos (muerte, infarto del miocardio, hospitalización por falla cardiaca congestiva y evento vascular cerebral) fue observado en los pacientes asignados al grupo de hemoglobina más alta comparados con aquellos con hemoglobina más baja (125 y 97 eventos compuestos, respectivamente, HR = 1.337, p = 0.03). La tasa más alta de eventos compuestos fue explicada por la tasa más alta de muerte (48 % de riesgo más alto, p = 0.07) y hospitalización por falla cardiaca congestiva (41 % de riesgo más alto, p = 0.07).

En el estudio TREAT se distribuyeron 4038 pacientes a dos grupos: uno recibió placebo y otro fue tratado con darbepoyetina, con una meta de hemoglobina de 13 g/dL. A los pacientes con placebo y hemoglobina < 9 g/dL se les administró darbepoyetina como medida de rescate. La dosis de darbepoyetina fue de 176 µg/mes. Se observaron resultados neutrales para el evento primario compuesto: muerte o evento cardiovascular (HZ para darbepoyetina contra placebo = 1.05, p = 0.41) o muerte o enfermedad renal terminal (HZ para darbepoyetina alfa contra placebo = 1.06, IC 95 % = 0.95-1.19, p = 0.29), sin embargo, se observó una tasa significativamente más alta de eventos vasculares cerebrales en los pacientes tratados con darbepoyetina (HR = 1.92, p < 0.001). En el cuadro III se presenta un resumen de los principales estudios aquí mencionados.

Conclusiones

Las investigaciones descritas han demostrado incremento en el riesgo de mortalidad o complicaciones cardiovasculares con el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis. Si bien se centraron en el nivel diana de hemoglobina, la exposición a los agentes estimulantes de eritropoyesis por sí misma pudo coadyuvar a ese riesgo incrementado. Aunado a ello, conseguir un nivel normal de hemoglobina o cerca de lo normal no se relacionó con mejoría en la supervivencia ni reducción del riesgo cardiovascular. De ahí que se requiera más información para formular conclusiones definitivas, entre tanto, lo más sensato es emplear la dosis más baja posible de eritropoyetina.

Declaración de conf icto de interés: el autor 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.

Referencias

1. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F; European Best Practice Guidelines Working Group, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2004;10(Suppl 2):1-47. Texto libre en http://ndt.oxfordjournals.org/content/19/suppl_2/ii1.long
2. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Am Soc Nephol. 2002;13(2):504-10. Texto libre en http://jasn.asnjournals.org/content/13/2/504.long
3. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). Arch Intern Med. 2002;162(12):1401-8.
4. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. Blood Rev. 2010;24(1):39-47.
5. Nurko S. Anemia in chronic kidney disease: Causes, diagnosis, treatment. Cleve Clin J Med. 2006;73 (3):289-97. Texto libre en http://www.ccjm.org/content/73/3/289.long
6. Leung N. Hematologic manifestations of kidney diseases. Semin Hematol. 2013;50(3):207-15.
7. Macdougall IC. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. Kidney Int Suppl. 2001; 78:S67-72.
8. Galli F, Beninati S, Benedetti S, Lentini A, Canestrari F, Tabilio A, et al. Polymeric protein-polyamine conjugates: A new class of uremic toxins affecting erythropoiesis. Kidney Int Suppl. 2001;78:S73-6.
9. Urena P, Eckardt KU, Sarfati E, Zingraff J, Zins B, Roullet JB, et al. Serum erythropoietin and erythropoiesis in primary and secondary hyperparathyroidism: Effect of parathyroidectomy. Nephron. 1991;59 (3):384-93.
10. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. N Engl J Med. 1993;328(3):171-5. Texto libre en http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199301213280304#t=articleTop
11. Thorp M, Johnson E, Yang X, Petrik AF, Platt R, Smith DH. Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end stage renal disease among patient with chronic kidney disease. Nephology. 2009;14(2):240-6.

12. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(7):501-11. Texto libre en http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109708018342
13. Anand IS, Kurkowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: Results from Val-HeFt. Circulation. 2005;112(8):1121-7. Texto libre en http://circ.ahajournals.org/content/112/8/1121.long
14. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: Results from COMET. Eur Heart J. 2006;27(12):1440-6. Texto libre en http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/27/12/1440.long
15. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hametocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. J Am Nephrol. 1999;10(3):610-9. Texto libre en http://jasn.asnjournals.org/content/10/3/610.long
16. Collins AJ, Li S, St Peter W, Ebben J, Roberts T, Ma JZ, et al. Death, hospitalizations and economic associations among incident hemodialysis patient with hematocrit values of 36 to 39 %. J Am Soc Nephol. 2001;12(11):2465-73.
17. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, et al. Anaemia in haemodialysis patient of five European countries: Association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephol Dial Transplant. 2004;19(1):121-32. Texto libre en http://ndt.oxfordjournals.org/content/19/1/121.long
18. Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: A review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. Ann Oncol. 2003;14(4):511-9. Texto libre en http://annonc.oxfordjournals.org/content/14/4/511.long
19. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropeietin, iron and erithropoiesis. Blood. 2000;96(3):823-33. Texto libre en http://www.bloodjournal.org/content/96/3/823.long?sso-checked=true
20. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B; Epoetin Alfa Study Group. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol. 2001;19(11):2865-74.
21. Moreno F, Sanz-Guajardo D, López-Gómez JM, Jofre R, Valderrabano F. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2000;11(2):335-42. Texto libre en http://jasn.asnjournals.org/content/11/2/335.long
22. McMahon LP, Johns JA, McKenzie A, Austin M, Fowler R. Haemodynamic changes and physical performance at comparative levels of haemoglobin after long/term treatment with recombinant erythropoietin. Nephrol Dial Transplant. 1992;7(12):1199-206.
23. Ma JZ, Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 1999;10(3):610-9. Texto libre en http://jasn.asnjournals.org/content/10/3/610.long
24. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med. 1998:339(9);584-90. Texto libre en http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199808273390903#t=articleTop
25. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med. 2006;355(20):2071-84. Texto libre en http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa062276#t=articleTop
26. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S; CHOIR Investigators, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006;355(20):2085-98. Texto libre en http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa065485#t=articleTop
27. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D; TREAT Investigators, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009;361(21):2019-32. Texto libre en http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0907845#t=articleTop

Investigación clínica XXIV

Del juicio clínico a la ética en la investigación en humanos

Marcela Pérez-Rodríguez,[a] Lino Palacios-Cruz,[b] Rodolfo Rivas-Ruiz,[a]
Juan O. Talavera[a]

Me serviré, según mi capacidad y mi criterio,
del régimen que tienda al beneficio de los enfermos,
pero me abstendré de cuanto lleve consigo perjuicio o afán de dañar
Fragmento del Juramento hipocrático (siglos V-IV a. c.)

Clinical research XXIV. From clinical judgment to ethics in research on humans

Bioethics in research is an essential part of the structured review process of an article and it is based on three fundamental principles: respect for persons, beneficence and justice. In addition to not providing valid knowledge, a research with inadequate design, execution and statistical analysis is not ethical either, since these methodological deficiencies will produce information that will not be useful and, therefore, the risks that the participants were exposed to will have been in vain. Beyond scientific validity, there are other aspects that outline if an investigation is ethical, such as the clinical and social value of a study, a fair selection of participants, favorable risk-benefit balance, an independent review, the informed consent and respect for participants and potential participants. Throughout the article here presented, the documents that profile the behavior of investigators to protect the participants, such as the Declaration of Helsinki, the national regulations that rule us and the differences between research without risk, with minimal risk and with greater than minimal risk are discussed. That like in daily life, behavior in research involving human participants must be self-regulated , ie , people with knowledge of the existence of the law discover that the man is outside the realm of nature where work is done under the necessity of natural causality , and falls within the scope of the will; only if the man is free to decide their actions may be a law regulating their action.

Key words	Palabras clave
Bioethics	Bioética
Informed consent	Consentimiento informado
Beneficence	Beneficencia

Recibido: 25/08/2014 **Aceptado:** 27/08/2014

Al observar los progresos en el cuidado de la salud es obligado pensar en los distintos estudios científicos que se han realizado primero en modelos *in vitro*, en sílice o en animales hasta llegar a los estudios clínicos en humanos, aunque de acuerdo con la medicina traslacional el proceso puede ser en el sentido inverso. Finalmente, la mayoría de los juicios clínicos se basa en estudios clínicos, sin embargo, cada uno de estos debe cumplir con los aspectos básicos de la bioética. En este sentido, la investigación clínica tendría que cumplir con tres características fundamentales:[1]

- Que los resultados publicados sean confiables.
- Que la investigación sea aplicable en la práctica clínica y que su efecto sea clínicamente significativo.
- Que la investigación haya sido conducida de acuerdo con las normas éticas y legales.

A lo largo de la serie de publicaciones de la que forma parte este artículo, se han discutido los diferentes componentes metodológicos y estadísticos que integran la investigación clínica y que permiten evaluar si la información que se revisa es científicamente confiable y clínicamente relevante. En esta entrega se abordan algunos conceptos éticos que permiten distinguir y evaluar los estudios en estos aspectos fundamentales.

En el transcurso de la historia han sido registrados múltiples atropellos a los derechos de los participantes de investigaciones clínicas. Aun cuando la situación ha mejorado gracias a las normatividades que pretenden proteger a los individuos que participan en cualquier investigación, la tarea de evaluación de los aspectos éticos se vuelve complicada en los artículos que se consultan cotidianamente dentro del quehacer clínico, ya que por lo general proporcionan mínima o nula información al respecto. Cuando se explicita, en la mayor parte de las ocasiones se limita a la mención de que el estudio fue aprobado por un comité de ética y que se obtuvo el consentimiento informado de los participantes.

En una revisión realizada por un grupo de investigadores indios se mostró que de 673 artículos publicados en revistas científicas en su país, solo en 24 % se mencionaba la aprobación por el comité de ética y que en un 27 % adicional se aludía al consentimiento o asentimiento informado de los participantes.[2] En el

[a]Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica, Coordinación de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México
[b]Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", Secretaría de Salud, Distrito Federal, México

Comunicación con: Marcela Pérez-Rodríguez
Correo electrónico: marxelapr@gmail.com

Resumen

La bioética en investigación es una parte imprescindible del proceso de revisión estructurada de un artículo y se basa en tres principios fundamentales: el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia. Además de no aportar conocimientos válidos, una investigación cuyo diseño, ejecución y análisis estadístico son inadecuados tampoco es ética, porque las deficiencias en su metodología aportarán información que no será útil y, por lo tanto, los riesgos a los que se expuso a los participantes habrán sido en vano. Más allá de la validez científica, existen otros aspectos que delinean si una investigación es ética, como el valor clínico y social de un estudio, la selección justa de los participantes, el balance riesgo-beneficio favorable, la revisión independiente, el consentimiento informado y el respeto a los participantes y potenciales participantes. A lo largo del artículo que aquí se presenta también se discuten los documentos que perfilan el comportamiento de los investigadores para proteger a los participantes, como la *Declaración de Helsinki*, la reglamentación nacional que nos rige y las diferencias entre investigaciones sin riesgo, con riesgo mínimo y con riesgo mayor al mínimo. Al igual que en la vida diaria, el comportamiento en los estudios de investigación con humanos debe ser autorregulado, es decir, que las personas con conocimiento de la ley descubran que el hombre se encuentra fuera del ámbito de la naturaleza donde se obra bajo la necesidad de la causalidad natural, y se inscribe dentro del ámbito de la voluntad; solo si el hombre es libre de decidir su actuar puede existir una ley que regule su acción.

mismo sentido, en otro informe en el que se evaluaron artículos publicados en revistas de cirugía pediátrica, 1 % de 142 reportes de casos registró contar con el consentimiento informado de los pacientes. Ambos ejemplos muestran que la inclusión de los aspectos bioéticos básicos al desarrollar una investigación, y posteriormente publicarla, no es consistentemente considerada.[3]

Sin duda, la responsabilidad de realizar y publicar estudios éticos recae en los investigadores, por lo que su deber es conocer y cumplir con las normatividades nacionales e internacionales que regulan el comportamiento de los investigadores.

Ahora bien, cuando se desea saber si un reporte científico se apega a la ética, existen preguntas básicas que se pueden formular y que ayudarán en el discernimiento: ¿el estudio era necesario?, ¿qué información aporta que no hubieran proporcionado otras investigaciones?, ¿era justificable el riesgo que se tomó en los participantes con el fin de obtener esta información?,[4] ¿los autores cumplieron con los códigos éticos locales e internacionales?

De tal forma, en la práctica clínica también es indispensable el conocimiento de la normatividad nacional e internacional, la cual enunciamos a continuación.

Códigos de ética en investigación con humanos

En México se dispone de la *Norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos*[5] y el *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud*.[6] La *Norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012* define los elementos mínimos que deben cumplir de manera obligatoria los investigadores que realizan esta actividad en seres humanos:

> Quienes realizan investigación para la salud en seres humanos deberán adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican a la investigación médica que se encuentra en los instrumentos internacionales universalmente aceptados y a los criterios que en la materia emita la Comisión Nacional de Bioética.

Los documentos internacionalmente aceptados son la *Declaración de Helsinki*, preparada por la Asociación Médica Mundial, el *Informe Belmont* y las *Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos*, preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, entre otros.

Lamentablemente, la creación de estos documentos siempre se ha derivado del descubrimiento de atropellos de los derechos de los participantes en investigaciones, como una medida para proteger a los potenciales participantes. Ejemplo de ello es el *Código de Nuremberg*, antecesor del *Código de Helsinki*, el cual fue publicado en 1947 como reacción a los "experimentos científicos" que médicos nazis realizaron con miles de prisioneros de campos de concentración.

Estos códigos son los precursores de otros documentos, como el anteproyecto del *Informe Belmont*, redactado por la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y Comportamental de Estados Unidos, que surgió a raíz de conocer el experimento de sífilis de Tuskeege. Esta investigación comenzó en la década de 1930 y tenía como objetivo analizar la historia natural de la sífilis; en ella se reclutó a cerca de 600 hombres sin obtener el consentimiento informado; se les hizo creer que algunos de los procedimientos realizados para beneficio de la investigación (por ejemplo, punciones lumbares) eran tratamientos especiales gratuitos y se les privó de la administración de la penicilina,

aun cuando en la década de 1940 se descubrió que era efectiva contra esa enfermedad.

Las *Pautas Éticas*, preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, reflejan los postulados en la *Declaración de Helsinki* y contienen las reglas, condiciones y necesidades de la investigación biomédica multinacional o transnacional en la que los países en desarrollo podrían ser partícipes. Estas pautas se han creado por la necesidad de proteger de la explotación a los participantes en desventaja social y económica, ya que en ocasiones los países desarrollados efectúan investigaciones y prueban sus productos en las poblaciones de naciones pobres, quienes luego no tiene acceso a los mismos.

Evaluación del grado de riesgo de las investigaciones

Es común que al realizar un proyecto de investigación no se tenga claro el riesgo que implica. Para definirlo, en México debe aludirse al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.[6] A continuación se describe la estratificación de los estudios según su grado de riesgo:

- *Investigación sin riesgo*: emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectiva o en los que no se realizan intervenciones o modificaciones intencionadas en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los participantes, como cuestionarios, entrevistas o revisión de expedientes clínicos en los que no se les identifica ni se tratan aspectos sensitivos de su conducta. Un ejemplo de estudio sin riesgo es el basado en expedientes clínicos y sin contacto directo con los pacientes.
- *Investigación con riesgo mínimo*: obtiene datos mediante exámenes rutinarios de diagnóstico o tratamiento, entre los que se incluye pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva, electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con una frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 mL en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta, investigación con medicamentos de uso común y amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas.

Ejemplo:

Un estudio de este tipo es una cohorte de adultos con síndrome metabólico a los cuales se les hace medición anual de peso, colesterol, hemoglobina glucosilada, triglicéridos y tensión arterial.

- *Investigación con riesgo mayor que el mínimo*: en ella las probabilidades de afectar al sujeto son significativas. Como tal se considera la que incluye exámenes radiológicos y con microondas, ensayos clínicos con nuevos medicamentos y dispositivos, estudios que incluyen procedimientos quirúrgicos, extracción de 2 % del volumen sanguíneo circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, así como los que utilizan métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tienen control con placebos.

Ejemplo:

Un estudio con riesgo mayor al mínimo podría ser un ensayo clínico en el que a un grupo seleccionado en forma aleatoria se le administra una nueva molécula para el control de la hipertensión y es comparado con otro al que se le proporciona tratamiento convencional.

Principios éticos universales

Existen tres principios básicos generalmente aceptados en la ética de la investigación con humanos, que se encuentran plasmados en todos los códigos de ética. A continuación, se expone una explicación somera y se invita al lector a profundizar en ellos en otras fuentes que se mencionan en el apartado de recursos adicionales al final de este artículo.

Respeto a las personas

El principio de respeto a las personas reside en dos grandes consideraciones éticas: la primera es que los individuos deben ser tratados como agentes autónomos y la segunda, que las personas con autonomía disminuida tienen derecho a protección adicional. Se considera que una persona es autónoma cuando es capaz de reflexionar sobre sus metas personales y actuar en consecuencia. Respetar la autonomía implica aceptar la opinión y evitar obstruir sus decisiones.

Cuadro I Ejemplos de riesgos potenciales en participantes de investigaciones clínicas

Tipo de riesgo	Riesgos
Físicos	Dolor, lesiones y deterioro de algún sentido, como el tacto o la vista. Estos riesgos pueden ser cortos o largos, temporales o permanentes, ocurrir durante la participación en la investigación o surgir más adelante.
Psicológicos	Ansiedad, tristeza, arrepentimiento y angustia emocional, entre otros. Los riesgos psicológicos se dan en varios tipos de investigación, además de los relativos a conducta.
Sociales	Existen siempre que haya posibilidades de que la participación en la investigación o la revelación de los datos recopilados por los investigadores se divulguen a personas o entidades ajenas a la investigación, y con ello se afecte de manera negativa la opinión de los demás sobre los participantes. Los riesgos sociales varían desde arriesgar la reputación y el estatus social de una persona, hasta exponerla a represalias políticas o sociales.
Legales	Exposición de las actividades de un ser humano de investigación a un riesgo verosímil de responsabilidad civil o penal.
Económicos	Pueden existir si el conocimiento de la participación de un individuo en una investigación dificulta que este mantenga o consiga un empleo, o si el aumento o la pérdida de la prima de seguro se debe a la divulgación de datos de esa investigación.

Ejemplo:

Se desea realizar un ensayo clínico en personas con diabetes tipo 2 en el que a un grupo se le proporciona un nuevo fármaco para mejorar la resistencia a la insulina y al otro, la terapia convencional. El principio de respeto a las personas indica que se les debe informar exactamente en qué consiste el estudio, es decir, hay que explicarles que por medio de un sorteo se decidirá el tratamiento que se les administrará, que se les pedirá llevar un diario sobre su alimentación, que se les realizarán dos curvas de tolerancia a la glucosa, las cuales implican cinco muestras de sangre con cinco piquetes distintos en una mañana y que estarán en ayuno hasta el mediodía. También hay que explicarles los potenciales riesgos, por ejemplo, que se espera que dos de cada 100 tenga hipoglucemia o que les duela la cabeza por el fármaco. Con toda la información necesaria, los potenciales participantes estarán en condiciones de decidir si quieren tomar parte de la investigación o no.

No todas las personas son consideradas autónomas, algunas tienen menor o ninguna capacidad de decisión debido a enfermedades, incapacidad mental o circunstancias que limitan severamente su libertad o no tienen edad suficiente para decidir por sí mismas. El respeto por las personas con autonomía disminuida implica que se les brinde protección completa; el grado de protección debe depender del riesgo de los perjuicios y de la probabilidad de algún beneficio.

Ejemplo:

Si el estudio anterior pretende hacerse en niños, quienes no gozan de completa autonomía para decidir y serán sus padres quienes den el consentimiento para que su hijo participe en el estudio, el principio de respeto a las personas implica que al niño se le debe explicar de qué se trata el estudio y preguntarle si desea participar (asentimiento); si no desea hacerlo, debe respetarse su decisión.

Beneficencia

Este principio tiene que ver con la procuración de bienestar. El término se refiere a menudo a actos de bondad o caridad que van más allá de la estricta obligación. En ética en investigación, la beneficencia se entiende como una obligación. Se han establecido dos reglas generales para expresar las acciones de beneficencia: que no cause perjuicio y que aumente los posibles beneficios y disminuya los posibles riesgos. Sin embargo, evitar hacer daño requiere saber lo que es dañino, y cuando apenas se está en el proceso de obtener esta información, las personas corren el riesgo de ser expuestas a algo perjudicial. Se entiende como riesgo a la probabilidad de ocurrencia de un evento desfavorable como consecuencia de la participación de un sujeto en determinada investigación. En el cuadro II se exponen algunos ejemplos de riesgos potenciales en investigación.

Ejemplo:

Al realizar una curva de tolerancia a la glucosa, los riesgos que se pueden anticipar son físicos si el participante termina con hipoglucemia el estudio o con el brazo lastimado debido al número de tomas de muestra; psicológicos si tiene miedo a las agujas; y económicos si perdió el día de trabajo por acudir al estudio. Algunas medidas para disminuir los riesgos son proporcionarle un buen desayuno después del estudio y vigilarlo hasta que se encuentre en condiciones

óptimas para dejar la clínica o el laboratorio; ofrecer ponerle un catéter para darle un solo piquete en lugar de cinco, proporcionarle un cojín caliente para que mantenga cómodo el brazo y permitirle que alguien lo acompañe para disminuir la ansiedad que le provoca el estudio; por último, tratar de citarlo el fin de semana para que no se ausente de su trabajo.

Justicia

Una manera de concebir el principio de justicia es comprender que personas iguales deben ser tratadas de la misma manera. Sin embargo, este enunciado requiere explicación. ¿Quién es igual y quién es desigual? ¿Qué consideraciones justifican apartarse de una distribución equitativa? Para cumplir con este principio, primero será necesario evaluar los criterios de selección de los sujetos de investigación para determinar si los individuos pertenecen a ciertas clases (por ejemplo, de estrato socioeconómico bajo, minorías raciales y étnicas o confinados en instituciones) y son seleccionados sistemáticamente debido a su vulnerabilidad para ser manipulados, en lugar de ser seleccionados por razones relacionadas directamente con el problema que se está estudiando.

Finalmente, cuando el desarrollo de dispositivos y maniobras terapéuticas resultan de investigaciones realizadas en ciertas poblaciones, la justicia exige que estos instrumentos y procedimientos estén disponibles para esas personas sin hacer consideración de su nivel socioeconómico.

Características de una investigación ética

Un artículo clásico publicado por Ezekiel Emmanuel en *Journal of American Medicine Association* propuso siete requisitos basados en los principios éticos universales del *Informe Belmont* (respeto a las personas, beneficencia y justicia).[7] Para quienes realizan investigación clínica constituyen una guía complementaria a los documentos mencionados; para el clínico que consulta artículos científicos resultan ser referentes para evaluar si lo que está leyendo puede ser considerado ético.

Valor de la investigación

Para que una investigación sea ética debe ser valiosa, es decir, evaluar una intervención diagnóstica o terapéutica que podría conducir a mejoras en la salud o el bienestar; o que sea un estudio etiológico preliminar, fisiopatológico o epidemiológico que permita el posterior desarrollo de intervenciones; o que pruebe una hipótesis que genere conocimiento importante sobre la estructura o función de los sistemas biológicos humanos, aun cuando ese conocimiento no tenga ramificaciones prácticas inmediatas.

Para evaluar si un estudio cumple este criterio basta con preguntarse si el conocimiento será de utilidad en la práctica clínica. Ya sea que el resultado de un estudio tenga resultados positivos o negativos, si ese conocimiento es de utilidad para los pacientes, el estudio puede considerarse valioso.

Validez científica

Las investigaciones deben llevarse a cabo con rigor metodológico. Incluso aquellas en las que se formulan preguntas socialmente valiosas pueden estar mal diseñadas o conducidas y producir resultados científicamente no válidos. Realizar investigaciones poco sólidas no es ético, ya que eso significaría exponer a los sujetos a riesgos y molestias sin ningún propósito.

A lo largo de los 23 artículos anteriores de esta serie “Investigación clínica”, se han descrito herramientas con las que es posible analizar críticamente los apartados de un artículo. El análisis estructurado y crítico de si el diseño de un estudio es adecuado, si el tamaño de muestra es suficiente para contestar la pregunta de investigación, si se observa el potencial de sesgos, si la elección de las pruebas estadísticas fue la apropiada, entre otros aspectos, es vital para evaluar si un artículo tiene validez científica.

Selección justa de los participantes

En un artículo, este aspecto se expone en la sección de material y métodos mediante la descripción de los criterios de inclusión y exclusión y del lugar en el que se buscó a los potenciales participantes. La selección justa de los participantes implica elegir a los grupos en los cuales se quiere contestar la pregunta de investigación y no porque están disponibles, por falta de otros recursos o por otras razones.

Cuando un estudio tiene representatividad comunitaria o nacional es claro que todas las personas tuvieron la misma probabilidad de ingresar al estudio, dado que el reclutamiento fue aleatorio. En las investigaciones con selección por conveniencia, no todos los potenciales participantes tendrán la misma oportunidad. El clínico debe juzgar si la población seleccionada se escogió por alguna razón directamente relacionada con la intervención.

Ejemplo:

En un estudio que pretende probar un fármaco potencialmente útil en países en desarrollo por sus características de almacenamiento y vía de administración, se debe justificar la razón por la cual se hizo en una población con acceso limitado a servicios de salud que probablemente no tendrá acceso al tratamiento por sus propios medios. De no ser así, se considera que no cumple con el principio de justicia, porque probablemente se eligió a esa población solo por su disponibilidad.

En resumen, el clínico tendrá que decidir si la población en la que se realizó el estudio era la población blanco o simplemente era “conveniente” para los investigadores.

Balance riesgo-beneficio favorable

Este aspecto está condicionado por el principio de beneficencia. Un balance riesgo-beneficio es favorable cuando los riesgos no superan los beneficios en una investigación. Para evaluar si se cumple en un artículo, se deberá prestar atención a la sección de métodos, donde se describen los procedimientos y las provisiones que se tomaron en caso de daño. Hay que detectar si uno de los grupos tiene mayor probabilidad de daño que otro y no tiene más beneficios. Un ejemplo claro son los estudios con grupos control y placebo: el placebo tendrá mayor potencial de daño al no recibir tratamiento y no obtendrá beneficios, por lo tanto, el balance riesgo-beneficio es desfavorable. En los grupos control con tratamiento activo hay que prestar atención a la cantidad de eventos adversos que se presentaron, para identificar si es importante el contraste entre los grupos.

Como ya se mencionó, al inicio de un estudio no siempre es posible prever los riesgos, sin embargo, la ética en investigación dicta la necesidad de llevar a cabo las medidas necesarias para disminuir los daños y acrecentar los beneficios. Si una investigación cumplió con este principio, en la sección de metodología debe señalarse qué se hizo cuando un participante presentó un evento adverso o no respondió al tratamiento.

Revisión independiente

Cuando un estudio tiene como propósito hacer grandes contribuciones a un campo, los investigadores pueden sentir que los resultados son más importantes que proveer protección a los participantes. Dado que inherentemente existen múltiples intereses, como completar una investigación de la forma más expedita posible, el juicio de los investigadores se puede distorsionar involuntariamente respecto al diseño, realización y análisis de la información. Por ello, la revisión independiente de los protocolos ayuda a minimizar el impacto potencial de tales conflictos de intereses. En las investigaciones con pocos o ningún riesgo, la revisión independiente por lo regular es bastante rápida porque la mayoría de la veces ya fueron evaluadas por un comité que tiene autoridad para aprobar, enmendar o terminar un estudio. Este es el aspecto más fácil de valorar ya que todas las revistas científicas solicitan como requisito para publicar un artículo que la investigación haya sido aprobada por un comité de ética, si bien no todas hacen una declaración explícita.

Consentimiento informado

De todos los requisitos, ninguno ha recibido tanta atención como el consentimiento informado. Este tiene dos finalidades:

- Asegurar que los individuos controlen si participan o no de una investigación clínica.
- Asegurar que los individuos sean informados con precisión del objetivo, métodos, riesgos, beneficios y alternativas a la investigación; que hayan comprendido esta información y su relación con su propia situación clínica; y que tomen una decisión voluntaria y sin coacción si desean participar.

Con la información disponible en las publicaciones científicas, este aspecto es probablemente el más difícil de evaluar y, de hecho, cabalmente no se puede justipreciar. Dado que el verdadero consentimiento informado radica en la comprensión significativa y la libre elección para participar en un estudio, no es posible saber si las personas invitadas comprendieron del todo el objetivo y si participaron libremente o tuvieron alguna presión para hacerlo.

Respeto de los participantes y potenciales participantes

Los requisitos éticos para la investigación clínica no terminan cuando las personas firman el formulario de consentimiento informado y aceptan participar en el estudio. Los individuos deben ser tratados con respeto desde el momento en que son invitados (incluso si se niegan), a lo largo del estudio e incluso después de que termine su participación en él. El respeto a los participantes y potenciales participantes implica al menos cinco actividades diferentes:

- Respetar su información por medio de la adecuada gestión de la misma.
- Posibilitarles el retiro del estudio sin penalización.
- Informarles los nuevos datos, si surgieran, acerca del efecto de la intervención.
- Vigilar cuidadosamente a los participantes a lo largo durante la investigación para procurar su bienestar en caso de que experimenten reacciones adversas o cambios en su estado clínico.
- Reconocer la contribución de los sujetos a la investigación, informándoles de los resultados de esta.

Aun cuando puede resultar difícil evaluar si se cumplió con las características anteriores, en ocasiones es posible determinar si se procuró el bienestar de los participantes y se les dio a conocer la información que les concernía.

Ejemplo:

Durante el desarrollo de una investigación en la que se comparaban dos anticoagulantes en pacientes con fibrilación atrial, por las pruebas de función hepática mensuales para detectar toxicidad u otros eventos adversos, Connolly *et al.*[7] identificaron que un fármaco que tomaban los pacientes (distinto a los que estaban comparando) podía tener interacción adversa. Los investigadores solicitaron a los participantes que no lo tomaran y llevaron a cabo una enmienda en el protocolo.

Conclusiones

Con la información que habitualmente se proporciona en los artículos, es complicado evaluar si son éticos, sin embargo, no es imposible. Por lo tanto, un deber del clínico y de quien hace investigación es estar familiarizado con las normas de conducta ética en las investigaciones que incluyen seres humanos. Según Immanuel Kant,[8] los actos que se realizan por deber son los únicos moralmente correctos. Conocer la existencia de la ley lleva al descubrimiento de que el hombre se encuentra fuera del ámbito de la naturaleza donde se obra bajo la necesidad de la causalidad natural, y se inscribe dentro del ámbito de la voluntad, bajo la lógica de la causalidad por libertad. Solo si el hombre es libre puede existir una ley que regule su acción.

Los aspectos que es posible evaluar al momento de leer un artículo son los siguientes:

- Valor de la investigación (si es relevante).
- Validez científica (rigor científico).
- Selección de los participantes.
- Balance riesgo-beneficio.
- Revisión independiente por un comité de ética.
- Respeto a los participantes y potenciales participantes.

Recordemos que a diferencia de la guerra, en la investigación, *el fin no justifica los medios*. Para contestar una pregunta de investigación es necesario que los medios sean justos, válidos, con potenciales beneficios y el fin sea clínicamente relevante.

Recursos adicionales

Al lector que desee un entrenamiento formal básico en ética en investigación con seres humanos le sugerimos el curso *Protección de los participantes humanos de la investigación*, que preparó, en inglés y español, la Oficina de los Institutos Nacional de Salud de Estados Unidos para Investigaciones Extrainstitucionales, disponible en *https://pphi.nihtraining.com/users/login.php*.

Declaración de con f icto 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.

Bibliografía

1. Yarborough M. Taking steps to increase the trustworthiness of scientific research. FASEB J. 2014 Jun 13. pii: fj.13-246603
2. Belhekar MN, Bhalerao SS, Munshi RP. Ethics reporting practices in clinical research publications: A review of four Indian journals. Perspect Clin Res. 2014;5(3):129-33. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073550/
3. Dingemann J, Dingemann C, Ure B. Failure to report ethical approval and informed consent in paediatric surgical publications. Eur J Pediatr Surg. 2011;21 (4):215-9.
4. Marwick C. Philosophy on Trial: Examining ethics of Clinical Investigations. JAMA. 1988;(6)260;749-51.
5. Norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Diario Oficial de la Federación del 4 de enero de 2013. Disponible en http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013
6. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Diario Oficial de la Federación del 2 de abril de 2014. Disponible en http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html
7. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA. 2000;283(20):2701-11.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J,Oldgren J. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361: 1139-51.
9. Kant I. Fundamentación de la metafísica de las costumbres. [traducción de Manuel García Morente]. Edición digital basada en la sexta edición. Madrid, España: Espasa-Calpe; 1980.

Osteoporotic fracture risk evaluation

Options when central densitometry is not available

José de Jesús Garduño-García,[a,b] Ingrid Pérez-Espejel,[a]
Gerardo Huitrón-Bravo,[b] María del Socorro Romero-Figueroa[a]

Background: Osteoporosis-related fractures represent a major health problem. Although spine and hip bone densitometry is the gold standard to assess bone density, this test is not always accesible. The purpose of this study was to describe two options to assess the risk of fracture due to osteoporosis in post-menopausal women assigned to a primary care unit where bone densitometry is not available.
Methods: A cross-sectional study was conducted in 332 post-menopausal women without diagnosis or treatment for osteoporosis, attending regularly to a primary care unit. A heel bone peripheral densitometry, physical exam and medical history were performed. The assessment of fracture risk was carried out using the FRAX™ method.
Results: Mean age was 60 ± 8.7 years and body mass index was 28.68 ± 4.24. According to the heel bone peripheral densitometry, 19 (5.7 %) women had osteoporosis (T-score less than or equal to –2.5), 171 (51.8 %) had osteopenia (T-score between –2.5 and less than or equal to –1) and 141 (42.5 %) had normal bone mineral density. According to the FRAX method, 13 (3.9 %) had an increased risk of osteoporotic fracture in a 10-year period and 40 (12 %) of hip fracture.
Conclusions: There was low concordance in the 10-year risk for major osteoporotic fracture and hip fracture assessed with both the FRAX™ and the peripheral bone densitometry methods.

Keywords	Palabras clave
Osteoporotic fractures	Fracturas osteoporóticas
Bone density	Densidad ósea
Photon absorptiometry	Absorciometría de fotón

Recibido: 06/08/2013 **Aceptado:** 01/04/2014

Osteoporosis is the most common metabolic bone disease. It affects up to 40 % of post-menopausal women. Osteoporosis is considered a silent disease because bone loss occurs without symptoms or signs. Approximately two-thirds of vertebral fractures are asymptomatic. In many cases clinical osteoporosis is recognized by the occurrence of fracture after minimal trauma.[1] The number of elderly individuals is increasing with the rising of life expectancy worldwide. It has been estimated that the incidence of hip fracture will rise from 1.66 million in 1990 to 6.26 million by 2050.[2] Annual rate of hip fracture published in 2005 by the two main public health care systems of Mexico, was 169 in women and 98 in men per 10 000 person-year; that corresponds to one out of every 12 women 50 year-old in Mexico will have a hip fracture. It has been estimated that the cost of treatment of osteoporotic fracture per year is more than 36 million dollars for one of the most important Mexican health care system.[3]

The bone mineral density (BMD) measurements have an important role in the evaluation of patients at risk of osteoporosis. The preferred method of testing is the central dual energy X-ray absorptiometry scan (DXAS) to measure BMD of the lumbar spine and hip. The T-score definition obtained by the DXAS measure is considered the gold standard in the diagnosis of osteoporosis for the World Health Organization.[4] However, DXAS scan has two problems for developing countries: the cost and the unavailability of the equipment in many little localities, especially in poorer rural areas.[5]

In recent years the World Health Organization had proposed the use of a fracture risk assessment tool (FRAX™) for individual estimation of 10-year major osteoporotic and hip fracture probabilities.[6] This has led to broad endorsement of FRAX™ and its integration into several clinical practice guidelines. For example, subjects with a 10-year major osteoporotic fracture probability greater than or equal to 20 % or 3 % for hip fracture are considered an indication for intervention according to the National Osteoporosis Foundation (NOF).[7] The World Health Organization has proposed that FRAX™ could be used without BMD value in that regions where DXAS is not available and it is an alternative approach to evaluate people at risk of osteoporotic fracture.

[a]Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Estado de México, México
[b]Centro de Investigación en Ciencias Médicas, Universidad Autónoma del Estado de México, México

Comunicación con: Socorro Romero-Figueroa
Teléfono: (722) 279 8980
Correo electrónico: maria.romerof@imss.gob.mx

Evaluación del riesgo de fracturas osteoporóticas. Opciones a la densitometría central

Resumen

Introducción: las fracturas relacionadas con la osteoporosis son un problema de salud. Aunque la densitometría ósea de columna y cadera es el estándar para evaluar la densidad ósea, no siempre es accesible. El objetivo de este estudio fue describir dos alternativas a la densitometría ósea para evaluar el riesgo de fractura por osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.
Métodos: estudio transversal de 332 mujeres posmenopáusicas sin diagnóstico o tratamiento de osteoporosis, que asistían regularmente a una unidad de primer nivel. Se realizó densitometría periférica de talón, examen físico e historia médica. La evaluación del riesgo de fractura se llevó a cabo mediante FRAX™.
Resultados: la edad media fue de 60 ± 8.7 años y el índice de masa corporal de 28.68 ± 4.24. Según la densitometría periférica de talón, mujeres 19 (5.7 %) tenían osteoporosis (T-score menor de –2.5), 171 (51.8 %) osteopenia (T-score entre –2.5 y menos de –1) y 141 (42.5 %) densidad mineral ósea normal. Según el método FRAX, 13 (3.9 %) tenían riesgo aumentado de fractura osteoporótica en un periodo de 10 años y 40 (12 %) de fractura de cadera.
Conclusiones: la prevalencia de riesgo para osteoporosis es diferente de acuerdo con el método que se utilice para medirlo. La concordancia entre los dos métodos fue baja.

Because osteoporosis is common and usually it is managed in primary care, a cheap and suitable method of evaluating osteoporosis risk fracture without BMD is necessary.[5,8] Peripheral dual energy X-ray absorptiometry scan (pDXAS) might fulfill this role, pDXAS is an established method of assessing skeletal status, and with the advantages of low cost and portability, it is recognized as an alternative tool for identifying individuals at risk of fracture.[9] It is accepted that osteoporosis could not be diagnosed with pDXAS, however this tool has the advantage over central DXAS that is cheaper, transportable and use less ionizing radiation. The low cost and easy transportability become pDXAS in an useful tool in the osteoporosis detection when cost or instrument inaccessibility to a central DXAS is difficult or impossible.[10,11] The primary care is the best opportunity to prevent osteoporotic fractures in postmenopausal women, unfortunately the decision of beginning therapy at primary care unit is difficult, the most of the times has to be done without central DXAS results. The aim of this study was to describe two different approaches in the evaluation of osteoporosis risk fracture in postmenopausal women attending a primary care level unit, where central DXAS is not available to measure central BMD.

Methods

All participants were consecutive, unselected post-menopausal women. Who assisted for general medical check in the Primary Care Unit # 222 in the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Toluca, Mexico, between 2009 and 2010. All patients were invited to participate. We include postmenopausal Mexican mestizo ethnic women, without previous diagnosis of osteoporosis or treatment. Women were considered postmenopausal if they had not menstruated within the last 12 months before the examination. Body height and weight were measured at baseline examination in a standing position without outer clothes and without shoes. Height and weight were used to calculate BMI (kilograms per meter squared). A structured validated questionnaire that include osteoporosis related risk factors was administered by the physician.

FRAX™ scores were calculated manually from the FRAX™ *(http://www.shef.ac.uk/FRAX).* The Mexican version of FRAX™ was used for all subjects. The 10-year probabilities of major osteoporotic and hip fracture were recorded for FRAX™; all calculation was performed without BMD value. The FRAX™ tool was designed to be used with central DXAS data, and we used it following the recommendation of World Health Organization for using this tool when the data of central DXAS is not available. We consider women at risk those with 10-year major osteoporotic fracture probability of greater than or equal to 20 %, and/or 3 % for hip fracture following the recommendation of NOF.

Measurements of calcaneal BMD (g/cm^2) was performed using peripheral DXAS, PIXI (Peripheral Instantaneous X-ray Imager, GE Lunar Corporation, Madison, WI, USA). The World Health Organization definitions of osteopenia (BMD T-score between −1 and −2.5) and osteoporosis (BMD T-score less than or equal to −2.5) were applied and the calcaneal BMD.

Statistical analysis was performed using SPSS software V17 (Microsoft, San Diego, CA). Descriptive statistics are presented as mean values and standard deviation. Variables were tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. In relations with a normality distribution, Pearson's or Spearman's correlation coefficients were calculated to examine the relationship between variables. Student t-test or the Mann-Whitney U-test was used for comparisons of two groups. Kappa index was calculated for evaluate the concordance between both methods.

The study received ethical approval by the local Institutional Review Board, and all subjects gave written informed consent to participate.

Results

A total of 332 postmenopausal women were included. Mean age was 60 ± 8.7 years. Mean menopause age was 50 ± 2.1 years. Mean BMI was 28.68 ± 4.24 kg/m^2. Two hundred fifty eight (73.4 %) patients were obese or overweight.

Thirteen women (3.9 %) were considered at risk of having osteoporotic fracture in a 10 years period, and 40 (12 %) for hip fracture using the FRAX™ tool according to the NOF recommendations. Thirteen women in risk of osteoporotic fracture in a ten years period were also considered at risk for hip fracture. The most common risk factor for osteoporosis was premature menopause present in 46 % of the patients (table I).

In pDXAS according to the World Health Organization classification, 19 women (5.7 %) fell in the range of osteoporosis, 172 (51.8 %) in osteopenia and 141 (42.5 %) with normal T-score. Pearson correlation was performed, obtaining a negative correlation between BMD and age (r^2 of – 0.445, $p < 0.001$), likewise found a positive correlation between BMD and weight (r^2 of 0.209, $p < 0.001$).

Only eight patients were defined as high 10 years risk for fracture with FRAX™ and also were categorize with osteoporosis according World Health Organization with pDXAS. The kappa index identifying women in risk to develop a osteoporosis related fracture in the next 10 years period with the two tools (FRAX™ and pDXAS) was κ = 0.203. When we exclude the eight patients that were considered in risk in both methods, those with diagnostic of osteoporosis according pDXAS seems to be younger than those categorized at high risk according FRAX™ (table II).

Discussion

In the study we described the prevalence of osteoporotic risk factors and the characteristics of bone mineral density, in post menopausal women without previous diagnostic or treatment of osteoporosis, who attend to a primary care level center, where central DXAS of hip and lumbar spine is not available. We use two cheap tools (FRAX™ and pDXAS to look for those women who were in high risk to develop a osteoporotic fracture. In our sample population the tools seems to identify different patients. Due the cross-sectional design of this study, the aim was neither to evaluate nor to compare the effectiveness of both tools for predicts osteoporotic fractures. The aim of this study was to describe the results of osteoporotic risk factors evaluation using two different tools, in a postmenopausal women population who attend to a primary care center where central DXAS is not available.

Osteoporosis and fragility fractures have recently become a focus of research in Mexico, where one out of twelve Mexican women and one out of four Mexican men over 50 years of age will sustain a hip fracture in the remaining years of their life.[12] According a study in our health system, the cost of hospitality care of hip fracture in postmenopausal women was more than 36 million dollars in two years.[13] Identification of individuals at high risk of osteoporotic fracture is important to develop strategies to reduce the burden of such fractures. Moreover preliminary calculations estimate that the number of dedicated (DXAS) units required to assessment the population at risk is at least, eight per each million of inhabitants. Unfortunately, neither the most developing countries meet this requirement.[14] So it is advisable to promote research on the appropriate use of cheaper and portable diagnostic alternatives, and others tools.

A number of authors have investigated the ability of peripheral devices to measure the density and microarchitectural properties of bone.[8,15,16] The peripheral devices measures had not a close correlation with central BMD measures by central DXAS. The measurements obtained with them are not the same to define osteoporosis according World Health Organization criteria.[17] However pDXAS is an accepted method of assessing skeletal status, and because of the advantage of low cost and portability, pDXAS is an alternative tool for identifying individuals at risk of fracture.[10] The heel pDXAS use for measure BMD, when is obtained with appropriate triage thresholds, can help to identify patients suitable for fracture prevention treatment.[18] It has been shown that peripheral and central measures are equally used in the clinical risk fractures for osteoporosis estimation.[9]

In our study we found that the combined percentage of patient with osteopenia-osteoporosis is almost 60 % in our population; This seems to be lower that reported by Lago Acosta[19] using the same method in Mexican population; he reported approximately of 80 % of patients with osteopenia-osteoporosis. The difference between both studies is that in our study we only considered patients without previous diagnosis or treatment for osteoporosis, so we estimate the incidence not the prevalence of the disease. In the case of Lago Acosta study, it was made in open population from different care units considering both sex (men and women) with or without previous diagnosis or treatment of osteoporosis. The same explanation could be applied to the different findings reported by Rojano

Table I Characteristics of 332 patients with osteoporotic risk fracture evaluation

Age (years)	60.07 ± 8.73	
Weight (kg)	66.31 ± 10.04	
Body mass index	28.68 ± 4.27	
Bone mineral density (g/cm^2)	0.466 ± 0.11	
	n	%
Previous fracture	83	25.0
Parent fractured hip	34	10.2
Current smoking	27	8.1
Glucocorticoids	12	3.6
Rheumatoid arthritis	43	13.0
History of long-standing hyperthyroidism	14	4.2
Alcohol 3 or more units/day	5	1.5
Type I diabetes	4	1.2
Hypogonadism or premature menopause (< 45 years)	154	46.4

Mejía[20] using central DXAS in which previous diagnosis or treatment of osteoporosis were not consider.

Historically, fracture risk assessment in individuals without a clinical diagnosis of osteoporosis based upon established fragility fractures was determined only by BMD measurements. Recently, the use of clinical risk factors has been shown to enhance the performance of BMD in the prediction of hip and major osteoporotic fractures.[21]

The World Health Organization fracture risk assessment tool FRAX™ allows estimation of individual 10-year major osteoporotic and hip fracture probabilities.[6] Analyses have confirmed that there is improvement in fracture prediction using BMD and clinical risk factors together compared with using either BMD alone or clinical risk factors only. This has led to broad endorsement of FRAX™ and its integration into clinical practice guidelines.[22,23] For example, a 10-year major osteoporotic fracture probability greater than or equal to 20 % is considered in high risk and it is an indication for intervention according to the NOF of the United States and Osteoporosis Canada Group. The NOF also recommends that a 10-year hip fracture probability greater than or equal to 3 % is considered for clinical intervention, in addition to those with any BMD measurements in the osteoporotic range and those with prior spine or hip fractures.[24]

The World Health Organization recommends that FRAX™ tool could be used with out the measurement of BMD in those places where central DXAS is not available. Recent publication has shown that FRAX™ tool used with or without BMD has similar performance.[25] In Mexican health services primary care units represents approximately 95 % of all medical services.[26] Primary care level decisions have a big impact in Mexican health costs. Osteoporosis treatment represents a big challenge for the most primary care physicians; decision of treatment has to be done most of the time without information of central DXAS measures.

According to results from our study the using of pDXAS only, suggested that 5.7 % of our population will need medical preventive intervention. When we use only Mexican FRAX™ without the measurement of BMD according of WHO recommendation 12 % of the patient perhaps could be considered for intervention. There is a lack of concordance between tools, only eight patients (2.4 %) would qualify for intervention in both tools. The difference found between both tools could be related that FRAX™ estimates the risk in a 10 years period using several risk factors, and the pDXAS estimates the bone status in the current time. In our study, patients found in ten years risk according to FRAX™ seem to be older than the patient found with osteoporosis in pDXAS.

Some authors had mentioned several limitations for FRAX™. Some of those limitations are: may only be used in untreated patients, poor definition of secondary osteoporosis, relationship between BMI and mortality, variability in fracture rates.[27] One of the big concerns is the ethnicity variability. New data had been published with different countries experiences.[28,29] This variability could be important, as shown by Nasser[30] who compare South Californian women of Mexican descent using US Hispanic and Mexican databases. Differences were noted in the absolute number of hip fracture subjects at risk. However FRAX™ is a major achievement in terms of our understanding of measuring fracture risk. It is the only model based on extensive data on multiple cohorts with and without BMD that has been validated in additional cohorts.

Table II Difference in women considered in high risk of osteoporotic fractures according each tool

	FRAX™ (n = 32)	DXAS (n = 11)	p*
Age (years)	72.6 ± 1.1	62.4 ± 3.2	< 0.001
Weight (kg)	63.6 ± 1.6	62 ± 2.8	0.69
Body mass index	27.5 ± .01	28.4 ± .79	0.45
T-score	–1.47 ± 0.12	–2.7 ± 0.04	< 0.001
Z-score	–0.22 ± 0.13	–1.9 ± 0.14	< 0.001
Bone mineral density (g/cm^2)	0.416 ± 0.014	0.278 ± 0.004	< 0.001

DXAS = dual energy X-ray absorptiometry scan
Patients who were positives in both tools were excluded for this analysis
**p* value was calculated with Student-t test or Mann-Whitney U-test as appropriate

FRAX™ could help clinicians to identify individuals who need osteoporosis preventive interventions and also individuals who do not need osteoporosis treatment. There are not prospective studies that compare the cost effectiveness of treat patient using these methods in developing countries. Interventions patients with risk of osteoporotic fracture in primary care level, remains to be a big challenge for health systems authorities.

We considered that results showed with both tools could be useful to identify patients at risk of having a osteoporotic fractures, however the patients found seems to be different, in each method the appropriate intervention should be individualized according to patient characteristics and local health resources. Future prospective studies needs to be done to see the real impact of the reduction of fractures using this tools in primary care level.

Conclusions

In the present study using two different approaches that could be more commonly available in primary care units. Both tools are easy and convenient to use in primary care units, however they seems to identify different patients. The limitations of this study is the cross sectional design and that was made only in one primary care unit. The strength of this study is that is the first one that compare this two approaches in primary care level in post-menopausal women without previous diagnosis or treatment of osteoporosis.

Conf ict of interest disclosure: the International Committee of Medical Journal Editors form for disclosure of potential conflicts of interest has been completed and delivered by the authors. It hasn't been reported any conflict in regards to this article.

References

1. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. The assessment of fracture risk. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(3):743-53.
2. Dhanwal DK, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation. Indian J Orthop. 2010;45(1):15-22. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3004072/
3. Riera-Espinoza G. Epidemiology of osteoporosis in Latin America 2008. Salud Publica Mex. 2009;51 (Supl 1):S52-5. Texto libre en http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000700009&lng=en&nrm=iso&tlng=en
4. Blake GM, Fogelman I. An update on dual-energy X-ray absorptiometry. Semin Nucl Med. 2010.40(1): 62-73.
5. Hans D, Krieg MA. Quantitative ultrasound for the detection and management of osteoporosis. Salud Publica Mex. 2009;51(Supl 1): S25-37. Texto libre en http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000700006&lng=en&nrm=iso&tlng=en
6. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int. 2010;19(4):385-97. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2267485/
7. National Osteoporosis Foundation. Clinician guide to prevention and treatment of osteoporosis. J Clin Densitom. 2008;1:473-7.
8. Knapp KM. Quantitative ultrasound and bone health. Salud Publica Mex. 2009;51(Supl 1):S18-24. Texto libre en http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000700005&lng=en&nrm=iso&tlng=en
9. Patel R, Blake GM, Fogelman I. Peripheral and central measurements of bone mineral density are equally strongly associated with clinical risk factors for osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2007;80(2):89-96.
10. Gluer CC, Jergas M, Hans D. Peripheral measurement techniques for the assessment of osteoporosis. Semin Nucl Med. 1997;27(3):229-47.

11. Hernández-Prado B, Lazcano-Ponce E, Cruz-Valdez A, Diaz R, Tamayo J, Hernández-Ávila M. Validity of bone mineral density measurements in distal sites as an indicator of total bone mineral density in a group of pre-adolescent and adolescent women. Arch Med Res. 2002;33(1):33-9.
12. Clark P, Lavielle P, Franco-Marina F, Ramírez E, Salmerón J, Kanis JA, et al. Incidence rates and lifetime risk of hip fractures in Mexicans over 50 years of age: A population-based study. Osteoporos Int. 2005;16(12):2025-30.
13. Velasco-Murillo V, Navarrete-Hernández E, Pozos-Cavanzos JL, Ojeda-Mijares RI, Camacho-Rodríguez Mde L. Fractures in postmenopausal women in the IMSS: Frequency and costs of hospital care. Gac Med Mex. 2003;139(5):453-8.
14. Morales-Torres J. Strategies for the prevention and control of osteoporosis in developing countries. Clin Rheumatol. 2007;26(2):139-43.
15. Frediani B, Acciai C, Falsetti P, Baldi F, Filippou G, Siagkri C, et al. Calcaneus ultrasonometry and dual-energy X-ray absorptiometry for the evaluation of vertebral fracture risk. Calcif Tissue Int. 2006;79(4):223-9.
16. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Quantitative ultrasound and bone mineral density are equally strongly associated with risk factors for osteoporosis. J Bone Miner Res. 2001;16(2):406-16.
17. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? Osteoporos Int. 2000;11(4):321-30.
18. Blake GM, Chinn DJ, Steel SA, Patel R, Panayiotou E, Thorpe J, Fordham JN. A list of device-specific thresholds for the clinical interpretation of peripheral X-ray absorptiometry examinations. Osteoporos Int. 2005;16(12):2149-56.
19. De Lago-Acosta A, Parada-Tapia MG, Somera-Iturbide J. Osteoporosis prevalence in open population at Mexico City. Ginecol Obstet Mex. 2008;76(5): 261-6.
20. Rojano-Mejía D, Aguilar-Madrid G, López-Medina G, Cortés-Espinosa L, Hernández-Chiu MC, Canto-Cetina T, et al. Risk factors and impact on bone mineral density in postmenopausal Mexican mestizo women. Menopause. 2011;18:302-6.
21. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of body mass index in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporos Int. 2007;18(8):1033-46.
22. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2008;19 (4):399-428. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2613968/
23. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2010;17(1):25-4.
24. Dawson-Hughes B. National Osteoporosis Foundation Guide Committee. A revised clinician's guide to the prevention and treatment of osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(7):2463-5.
25. Pressman AR, Lo JC, Chandra M, Ettinger B. Methods for assessing fracture risk prediction models: Experience with FRAX in a large integrated health care delivery system. J Clin Densitom. 2011;14(4):407-15. doi: 10.1016/j.jocd.2011.06.006. Epub 2011 Oct 1.
26. Latorre FG. Unidades de primer nivel de atención en los servicios estatales de salud. Evaluación 2008. En: Desempeño. Dirección General de Evaluación del Desempeño. México: Secretaría de Salud; 2009. p. 1-56.
27. Silverman SL, Calderón AD. The utility and limitations of FRAX: A US perspective. Curr Osteoporos Rep. 2010;8(4):192-7. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2947011/
28. Furuya T, Hosoi T, Saito S, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, et al. Fracture risk assessment and osteoporosis treatment disparities in 3,970 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2011; 30(8):1105-11.
29. Pedrazzoni M, Girasole G, Giusti A, Barone A, Pioli G, Passeri G, et al. Assessment of the 10-year risk of fracture in Italian postmenopausal women using FRAX(R): A North Italian Multicenter Study. J Endocrinol Invest. 2011;34(11):e386-91. doi:10.3275/7862. Epub 2011 Jul 12.
30. Nasser KM, Focil A, Silverman SL. Comparison of FRAX scores of Southern California females of Mexican descent using US Hispanic and Mexico database. J Osteoporos. 2011;2011:531359. doi: 10.4061/2011/531359. Epub 2011 May 25. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3135157/

Coagulación intravascular diseminada
Serie de casos y revisión de la literatura

Luis del Carpio-Orantes,[a] Jorge José García-Ortiz[a]

Disseminated intravascular coagulation. Case series and literature review

Background: Disseminated intravascular coagulation is an entity characterized by activation of the coagulation cascade and endogenous fibrinolysis, which can cause death. Our objectives were to identify the incidence of disseminated intravascular coagulation, its etiologic agents and the correlation between the Apache II score and the one proposed by the International Society on Thrombosis and Haemostasis for the diagnosis of this entity.
Methods: Retrospective, descriptive, observational study of patients treated in an intensive care unit over a 17-month period. Etiology, age, sex, platelet count, coagulation tests, serum fibrinogen levels and D-dimer quantification were analyzed. The score on the scale proposed by the International Society on Thrombosis and Haemostasis and the Apache II score were calculated.
Results: 11 patients (7.18 % of the total number treated subjects at the intensive care unit) had a diagnosis of disseminated intravascular coagulation; six were females. Sepsis was the main etiologic agent (four cases). The most affected age group was the 51-60 years group (four cases). The prognosis was bad in seven subjects. Patients with five points or more in the DIC system, but with a low Apache II score had a good prognosis.
Conclusions: The combination of the DIC and the Apache II scores serves for predicting the outcome of patients with severe organ injuries.

Keywords	Palabras clave
Disseminated intravascular coagulation	Coagulación intravascular diseminada
Intensive care	Cuidados intensivos
Severity of illness index	Índice de severidad de la enfermedad

Recibido: 04/06/2014 **Aceptado:** 10/06/2014

La coagulación intravascular diseminada es una entidad patológica caracterizada por activación de la cascada de la coagulación y fibrinólisis endógena, desencadenadas por lesiones agudas severas de diversa índole. Conlleva daño multiorgánico que de no ser tratado adecuadamente puede provocar la muerte del paciente.

En el mundo no hay estadísticas precisas sobre su incidencia, sin embargo, se ha estimado que en Estados Unidos por cada 100 000 habitantes hay 300 casos de sepsis, de los cuales un tercio desarrolla coagulación intravascular diseminada. Su frecuencia varía dependiendo de la etiología: se estima que 25 a 50 % de los pacientes con sepsis presentará coagulación intravascular diseminada, así como 50 a 75 % de los pacientes con politraumatismo con respuesta inflamatoria severa.

Para el diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada se han empleado diversos sistemas de puntuación y la sospecha clínica siempre se relaciona con lesiones agudas severas, que comienzan con coagulopatía diversa (síndrome hemorrágico o purpúrico, plaquetopenia, coagulograma alterado, etcétera); ante tales condiciones es imperioso descartarla. Una de los escalas más confiable es la propuesta por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, en la cual se incluye el conteo de plaquetas y de dímero *D*, los niveles de fibrinógeno y el índice de Quick (porcentaje de activación o tiempo de protrombina). Una puntuación de cinco o más es diagnóstica de coagulación intravascular diseminada.[1-4] El objetivo de esta investigación fue definir si existía correlación pronóstica entre la escala de la Sociedad Internacional de Trombosis y la escala Apache II.

Métodos

Se revisaron los casos de coagulación intravascular diseminada atendidos en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital D´Maria, en la ciudad de Veracruz, México, entre el 1 de enero de 2013 y el 30 de mayo de 2014, periodo en el cual hubo un ingreso total de 153 pacientes adultos. Para establecer el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada se utilizó la escala propuesta por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. También se determinó la severidad de la enfermedad mediante la escala Apache II.

[a]Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital D´Maria, Veracruz, Veracruz, México

Comunicación con: Luis del Carpio-Orantes
Teléfono: (299) 923 7032
Correo electrónico: neurona23@hotmail.com

Resumen

Introducción: la coagulación intravascular diseminada es una entidad caracteriza por activación de la cascada de la coagulación y fibrinólisis endógena, que puede provocar la muerte. Nuestros objetivos fueron identificar la incidencia de coagulación intravascular diseminada, sus agentes etiológicos y la correlación entre la puntuación de la escala Apache II y la propuesta por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia para el diagnóstico de esta entidad.
Métodos: estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de pacientes atendidos en una unidad de cuidados intensivos en un periodo de 17 meses. Se analizó etiología, edad, sexo, conteo de plaquetas, coagulograma, niveles de fibrinógeno sérico y cuantificación del dímero *D*. Se calculó la puntuación de la escala propuesta por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia y de la escala APACHE II.
Resultados: 11 pacientes (7.18 % del total atendido en la unidad de cuidados intensivos) tuvieron diagnóstico de coagulación intravascular diseminada; seis eran mujeres. La sepsis fue el principal agente etiológico (cuatro casos). El grupo etario más afectado fue el de 51 a 60 años (cuatro casos). El pronóstico fue malo en siete. Los pacientes con cinco o más puntos en el sistema CID pero con puntuación baja en la escala Apache II tuvieron buen pronóstico.
Conclusiones: la combinación de la puntuación CID y de la escala Apache II sirve para pronosticar el desenlace de los pacientes con lesiones orgánicas severas.

Resultados

Del total de pacientes adultos atendidos en la unidad de cuidados intensivos, en 11 (7.18 %) se diagnosticó coagulación intravascular diseminada, para una tasa de incidencia de 0.07 %. Seis pacientes fueron del sexo femenino. Las edades oscilaron entre 32 y 90 años.

Se encontró puntuaciones elevadas de ambas escalas en los pacientes con mal pronóstico y que la mayoría de los pacientes con puntuación baja en la escala Apache II tuvo buen pronóstico, aun cuando su puntuación fuera alta en la escala para el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada. Entre las causas más frecuentes destacó la sepsis como la de mayor incidencia, seguida de cuadros agudos y severos a cualquier nivel y en cualquier situación crítica (cardiaca, pulmonar, obstétrica, abdominal o traumática) (cuadro I).

Cabe destacar que existieron cuatro pacientes con manifestaciones y contexto clínico sugestivos de coagulopatía por consumo (todos con plaquetopenia y sepsis con coagulopatía), sin embargo, no fueron incluidos en la serie debido a que no se dispuso de la cuantificación confirmatoria de dímero *D*.

Discusión

La etiología de la coagulación intravascular diseminada es diversa y no hay una causa única, si bien hasta 75 % de los casos se relaciona con sepsis y en menor proporción con politraumatismo, pancreatitis, quemaduras, accidentes obstétricos agudos, cardiopatías agudas y neoplasias.

En su génesis intervienen cuatro mecanismos fisiopatológicos, sin importar la causa subyacente:

- Activación de la vía extrínseca de la coagulación mediante la activación del factor tisular y del factor VII, que provoca la producción de trombina.
- La trombina estimula la agregación plaquetaria y la conversión del fibrinógeno en fibrina, con la consecuente formación de trombos en forma generalizada.
- La activación de la cascada de la coagulación desencadena la fibrinólisis, que se inicia con la formación de plasmina (la cual interactúa con la fibrina) y se traduce en incremento de sustancias conocidas como productos de degradación de la fibrina, entre los que destaca el dímero *D*.
- Los productos de degradación de la fibrina se comportan como neoantígenos, que activan la respuesta inflamatoria en forma secundaria (ya que la lesión inicial es la que activa la respuesta inflamatoria inicial), el sistema del complemento y las quininas, que finalmente provocan lesión endotelial generalizada y pérdida de las propiedades antitrombóticas, lo que a su vez favorece la aparición de trombos y daño orgánico múltiple.

Las manifestaciones clínicas de la coagulación intravascular diseminada son diversas: hemorragias, lesión renal aguda y disfunción hepática (como las más frecuentes), así como alteraciones respiratorias, gastrointestinales, choque, tromboembolismo y afectación neurológica (en menor grado). La disfunción orgánica casi siempre esta mediada por trombosis. En una serie de casos de necropsias se identificaron trombos difusos en pulmón (100 %), hígado (94.6 %), riñones (75 %, que favorecieron el desarrollo de necrosis tubular aguda más que necrosis cortical), corazón (56.8 %), páncreas (48.7 %), glándulas suprarrenales (32.4 %) y sistema gastrointestinal (18.9 %).[1,5,6]

Una escala opcional a la de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia para el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada es la propuesta por la Sociedad Japonesa de Medicina Aguda, la cual incorpora datos clínicos del síndrome de respuesta

Cuadro I Características demográficas y clínicas en 11 pacientes con coagulación intravascular diseminada y correlación pronóstica de su evaluación con dos escalas

					Estudios de laboratorio			Puntuación en las escalas			
Sexo	Edad (años)	Diagnóstico	Comorbilidades	Plaquetas	TP (segundos)	Dímero *D* (µg)	Fibrinógeno (mg)	Diagnóstico de CID*	Apache II	Pronóstico	Desenlace
F	71	Pancreatitis biliar aguda severa	DM2, HAS, obesidad	49 000	13.5	2.9	554.4	5	24	Malo	Defunción
M	77	Sepsis, neumonía nosocomial Posoperatorio de laparotomía exploratoria por enfermedad diverticular	Cardiopatía isquémica	82 000	16.0	1.5	156.0	5	39	Malo	Defunción
M	69	Posoperatorio de cateterismo por infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva	Cardiopatía isquémica crónica, angina inestable	109 000	19.7	0.75	196.0	5	17	Malo	Defunción
F	32	Choque hipovolémico, atonía uterina, puerperio quirúrgico	Ninguna	71 000	11.9	1.3	332.7	5	8	Bueno	Mejoría
M	60	Asma grave, síndrome posreanimación	Ninguna	49 000	13.1	3.3	189.5	6	31	Malo	Defunción
F	49	Politraumatismo, traumatismo craneoencefálico grave, neumotórax derecho	HAS	109 000	15.2	2.75	536.8	6	25	Malo	Defunción
M	60	Sepsis, neumonía atípica	Obesidad, HAS	90 000	15.3	3.	130.0	5	46	Malo	Defunción
F	90	Sepsis, neumonía	DM2, HAS, IRC	75 000	17.0	1.9	148.0	5	30	Malo	Defunción
M	40	Politraumatismo	Etilismo ocasional	82 000	16.0	2.5	165.0	5	8	Bueno	Mejoría
F	61	Insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome cardiorrenal	Síndrome metabólico, IRC	81 000	15.3	1.6	158.0	5	25	Bueno	Mejoría
F	55	Sepsis, deshidratación, gastroenteritis severa por infección	Alergia a penicilinas y sulfas, obesidad	11 000	13.9	2.8	372.7	6	11	Bueno	Mejoría

TP = Tiempo de protrombina, F = femenino, M = masculino, DM2 = diabetes mellitus tipo 2, HAS = hipertensión arterial sistémica, IRC = insuficiencia renal crónica

inflamatoria sistémica, sin embargo, aún no tiene un adecuado uso, pese a que demostró mayor sensibilidad.

Para predecir la mortalidad en los pacientes críticamente enfermos, recientemente se ha relacionado la puntuación obtenida en la escala diagnóstica de coagulación intravascular diseminada con la obtenida con de escala APACHE II, con mejor efecto predictor que con el uso exclusivo de APACHE II, principalmente en los pacientes con sepsis.[6]

En nuestro análisis, al hacer la correlación entre los dos marcadores se identificó que aun cuando la puntuación en la escala para el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada sea elevada y de mal pronóstico por sí sola, al agregar una puntuación Apache II de buen pronóstico (menor a 15) mejora la predicción global.

Respecto al tratamiento, este suele ser complejo y deberá individualizarse conforme a la causa subyacente, tomando en cuenta las siguientes recomendaciones:

- En los pacientes con hemorragias agudas deberán reemplazarse la sangre y los factores de coagulación (con concentrados plaquetarios, plasma fresco congelado, crioprecipitados o concentrados de antitrombina III).
- Es necesario erradicar el proceso patológico primario, evitar el colapso circulatorio agudo e iniciar tratamiento específico (antibioticoterapia, antineoplásicos, reemplazo de volumen, mantener estado de perfusión renocerebral óptima, etcétera).
- Se requiere detener el proceso de coagulación intravascular (con heparinas, aprotinina o agentes antiplaquetarios), así como la fibrinogenólisis (ácido aminocaproico).[2,7,8]

Si bien la plaquetopenia está presente en 98 % de los pacientes con coagulación intravascular diseminada y refleja directamente la actividad de la trombina, sus causas en un paciente críticamente enfermo son diversas mediadas básicamente por los siguientes factores:

- Hemodilución (fluidoterapia masiva, transfusión de concentrados plaquetarios y plasma).
- Incremento en el consumo plaquetario (sepsis, hemorragia aguda, coagulación intravascular diseminada, hiperfibrinólisis, hemofagocitosis, trastornos microvasculares trombóticos, etcétera).
- Incremento en la destrucción plaquetaria (autoinmune, sepsis, por drogas, etcétera).
- Disminución en la producción plaquetaria (mielotoxicidad, infiltración medular, neoplasias, hepatopatía crónica, deficiencias vitamínicas, etcétera).
- Incremento en el secuestro plaquetario (hiperesplenismo, hipotermia).

- Pseudoplaquetopenia (heparínicos, antiagregantes, macroplaquetas, etcétera).[9,10]

Se menciona que la incidencia de plaquetopenia grave en los pacientes críticamente enfermos con disfunción orgánica múltiple es de 6.3 % en el primer día de estancia en una unidad de cuidados intensivos, por lo que su sola presencia debe alertar sobre posibles entidades concomitantes, entre ellas la coagulación intravascular diseminada.[9]

Conclusiones

Se considera que actualmente hay un subregistro en los casos de coagulación intravascular diseminada, por ello es deseable que en los pacientes críticamente enfermos o con lesiones severas que a su ingreso presenten plaquetopenia o la desarrollen días después, se solicite citometría hemática completa, cuantificación de dímero D y tiempos de coagulación con fibrinógeno sérico, con la finalidad de diagnosticarla y así disminuir la morbimortalidad que pudiera condicionar esta causa.

Para una mejor evaluación del pronóstico del paciente se recomienda el uso combinado de escalas de evaluación como la propuesta por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia para el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada y la escala APACHE II.

Declaración de con f icto 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.

Referencias

1. Trejo-García KC, Cuevas-Escamila JE, Villalobos-Silva JA, Montes de Oca-Sandoval M. Coagulación intravascular diseminada (CID) durante el perioperatorio y postoperatorio. Rev Mex Anestesiol. 2013; 36(2):105-13.
2. Fondevila C. Coagulación intravascular diseminada. Rev Argent Hematol. 2012;16(Supl):36-40.
3. Sawamura A. Hayakawa M, Gando S, Kubota N, Sugano M, Wada T. Application of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for patients at an early phase of trauma. Thromb Res. 2009;124 (6):706-10.
4. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med. 2004;32(12):2416-21.
5. Quintana-Díaz M, Cabestrero-Alonso D, García-de Lorenzo, Mateos A. Coagulación y hemorragia en el paciente crítico: patrón, pruebas diagnósticas y etiología. Med Intensiva. 2003;27(9):605-14.
6. Angstwurm MW, Dempfle CE, Spannagl, M. New disseminated intravascular coagulation score: A useful tool to predict mortality in comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Logistic Organ Dysfunction scores. Crit Care Med. 2006;34(2):314-20.
7. Hutchens MP, Thorborg P. Management of DIC in the ICU: An update. Crit Care Shock. 2004;7:5-12. Texto libre en http://criticalcareshock.org/files/200405061151151.pdf
8. Arango-Barrientos M. Coagulación intravascular diseminada. IATREIA. 2010;23(4):344-53.
9. Marco-Schulke CM, Sánchez-Casado M, Hortigüela-Martin VA, Quintana-Díaz M, Rodríguez-Villar S, et al. Trombocitopenia grave al ingreso en una unidad de cuidados intensivos en pacientes con disfunción multiorgánica. Med Intensiva. 2012;36 (3):185-92.
10. Greinacher, A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;135-43.

Trombólisis en la válvula mecánica cardiaca izquierda obstruida
Seguimiento y resultados

Jesús Salvador Valencia-Sánchez,[a] Roberto Arriaga-Nava[b]

Thrombolysis in left mechanical prosthetic heart valve obstruction by thrombus. Following and results

Background: Obstruction of the left mechanical heart valve by a thrombus is a serious complication. The factors associated with mortality are functional class, type of valve prosthesis and emergency surgery. Thrombolysis represents a therapeutic option to cardiac surgery. The aim of this investigation was to analyze the role of thrombolysis in the management of thrombus-obstructed left mechanical heart valve.
Methods: Twenty-two consecutive cases undergoing thrombolysis at the Cardiology Hospital of the Siglo XXI National Medical Center were studied under two different circumstances: with acute pulmonary edema and state of shock in functional class IV and with functional class I-II. Clinical and echocardiographic monitoring and fluoroscopy were performed.
Results: The response was satisfactory in 56 % of the patients and there were complications in 69 % of the cases. During the follow-up, recurrence of symptoms occurred in 25 % of the patients, 5-year actuarial survival in 75 % and thromboembolic events-free survival in 37 %. Mortality was 12 %.
Conclusions: Thrombolysis is a management alternative in patients with thrombus-obstructed left mechanical heart valve; however, this therapeutic option must be choosen according to clinical circumstances and echocardiographic, hemodynamic or fluoroscopic findings in the patients.

Keywords	Palabras clave
Heart valve prosthesis	Prótesis valvulares cardíacas
Thrombosis	Trombosis
Thrombolytic therapy	Terapia trombolítica

Recibido: 29/05/2013 **Aceptado:** 14/08/2014

La incidencia anual de la obstrucción de las válvulas mecánicas cardiacas del lado izquierdo debido a trombos oscila entre 0.03 y 4.3 %.[1] En 1982, Edmunds reportó una incidencia de complicaciones tromboembólicas en válvulas mecánicas cardiacas en posición mitral y aórtica de 0.5 a 6 % año/paciente y de 20 % para válvulas en posición tricuspídea.[2] Con la introducción de las válvulas mecánicas cardiacas de nueva generación (que tienen un mejor perfil hemodinámico), la incidencia es de 0.03 % año/paciente.[3] La obstrucción de la válvula mecánica es grave y presenta una elevada mortalidad quirúrgica (20.8 a 54.5 %), que se relaciona con diversos factores como el estado clínico, clase funcional, tipo y características de la válvula mecánica cardiaca, así como con la urgencia de la cirugía; por lo que se requiere diagnóstico y tratamiento oportunos.[1]

En la experiencia de 11 años en el Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, la mortalidad derivada de la cirugía para liberar válvulas mecánicas cardiacas obstruidas fue de 10.5 % y se relacionó con clases funcionales III y IV de la New York Heart Association, retraso en la cirugía (> 4 horas) y tiempos quirúrgicos prolongados.[4]

En la actualidad existe controversia respecto al manejo de los pacientes con obstrucción de una válvula mecánica cardiaca del lado izquierdo. Se ha reportado elevada mortalidad en las cirugía de urgencia[1,5,6] y desde 1971 se propuso la trombólisis como una alternativa de manejo,[7-12] incluso como una opción de primera línea para resolver la obstrucción por un trombo.[13] En este sentido, la trombólisis representa una interesante alternativa a la cirugía por su fácil aplicación, sin embargo, debido al riesgo de eventos embólicos y complicaciones hemorrágicas relacionadas con su uso no es aceptada en forma universal.[1] Desde la primera trombólisis realizada en 1974 por Baille *et al.* [8] en una prótesis aórtica, se han ensayado diferentes esquemas y agentes trombolíticos: Witchitz *et al.*[9] emplearon estreptoquinasa con una dosis inicial de 500 000 UI infundida en el transcurso de 30 minutos y seguida de 100 000 UI/hora durante 12 a 96 horas. En 1986, Ledain *et al.*[10] trataron a 28 pacientes con 500 000 UI de estreptoquinasa, administrada a un

[a]Dirección de Educación e Investigación en Salud
[b]División de Urgencias y Medicina Crítica

Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Jesús Salvador Valencia-Sánchez
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22007
Correo electrónico: jesus.valencia@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: la obstrucción de la válvula mecánica cardiaca izquierda por trombo es una complicación grave. Los factores relacionados con la mortalidad son clase funcional, tipo de prótesis valvular y urgencia de la cirugía. La trombólisis representa una opción terapéutica a la cirugía cardiaca. El objetivo de esta investigación fue analizar el papel de la trombólisis en el manejo de la válvula mecánica cardiaca izquierda obstruida por trombo.
Métodos: se estudiaron 22 casos consecutivos sometidos a trombólisis en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, bajo dos diferentes circunstancias: con edema agudo pulmonar y estado de choque en clase funcional IV y con clases funcionales I y II. Se realizó monitoreo clínico, ecocardiográfico y fluoroscopia.
Resultados: la respuesta fue satisfactoria en 56 % de los pacientes y hubo complicaciones en 69 % de los casos. Durante el seguimiento, la recurrencia de síntomas se presentó en 25 % de los pacientes, la supervivencia actuarial a cinco años en 75 % y la supervivencia libre de eventos tromboembólicos en 37 %. La mortalidad fue de 12 %.
Conclusiones: la trombólisis constituye una alternativa de manejo en los pacientes con una válvula mecánica cardiaca izquierda obstruida por un trombo, sin embargo, esta opción terapéutica debe ser elegida de acuerdo con las circunstancias clínicas, hallazgos ecocardiográficos, hemodinámicos o fluoroscópicos de los pacientes.

ritmo de 20 minutos, y posteriormente 1 500 000 UI en 10 horas. Deviri *et al.*[14] utilizaron 10 000 UI/kg de uroquinasa en forma inicial y posteriormente 5000 UI/kg/día. Torrado[15] ensayó el activador tisular del plasminógeno en una válvula mecánica cardiaca tipo St. Jude y utilizó 25 mg en la primera hora, 18 mg en la segunda y 9 mg/hora hasta completar 70 mg. En 1992, Vasan *et al.*[16] emplearon una dosis inicial de estreptoquinasa de 250 000 UI en 30 minutos y posteriormente 100 000 UI/hora por 72 horas.

Sin embargo, la mayoría de los reportes incluye un número reducido de pacientes y no se lleva a cabo seguimiento a largo plazo, de ahí que el objetivo del presente informe sea describir los alcances y limitaciones de la trombólisis para manejar la obstrucción por trombo de las válvulas mecánicas cardiacas del lado izquierdo, individualizando la dosis y duración de la infusión de acuerdo con las condiciones clínicas y hemodinámicas del paciente.

Métodos

Con los registros de los servicios de urgencias y cirugía cardiovascular del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, se identificó a los pacientes sometidos a trombólisis en los que se estableció el diagnóstico de obstrucción de válvula mecánica cardiaca izquierda por trombo. Mediante una hoja de recolección diseñada *ex profeso* se obtuvieron las características demográficas, presentación clínica, estudios diagnósticos, evolución clínica hospitalaria y seguimiento posterior a mediano plazo. Los datos clínicos documentados fueron disminución o ausencia de los ruidos protésicos, tiempo de inicio de los síntomas, gravedad de la presentación de acuerdo con la clase funcional y estado hemodinámico; asimismo, los datos ecocardiográficos incluidos fueron las alteraciones en la movilidad de los discos/hemidiscos, incremento en el gradiente transvalvular y disminución del área valvular. Solo en 15 pacientes se realizó ecocardiografía transesofágica para determinar la localización y tamaño de los trombos. De los datos obtenidos por fluoroscopia se documentaron las alteraciones en la movilidad de los discos/hemidiscos.

La eficacia de la trombólisis fue evaluada de acuerdo con los datos clínicos, hallazgos ecocardiográficos o fluoroscópicos. En los pacientes con obstrucción grave de la válvula mecánica cardiaca se observó rápido mejoramiento en el estado clínico. En los pacientes con estado menos grave, la trombólisis se continúo hasta que los hallazgos ecocardiográficos o fluoroscópicos empezaran a ser normales. Se consideró una respuesta satisfactoria en las siguientes circunstancias:

- Aparición clínica de los ruidos protésicos, incremento en la presión arterial y desaparición de los datos de congestión pulmonar.
- Disminución ≥ 50 % de los gradientes transvalvulares máximo y medio, así como incremento ≥ 50 % del área valvular.
- Ausencia de trombo residual.

Cuadro I Localización anatómica, tipo de válvula mecánica cardiaca y número

Localización	Tipo	*n*
Mitral	Monodisco Sorin®	5
	Monodisco Björk/Shiley®	3
	Doble disco St. Jude®	2
	Doble disco Carbomedics®	10
Aórtica	Monodisco Sorin®	1
	Monodisco Medtronic-Hall®	1

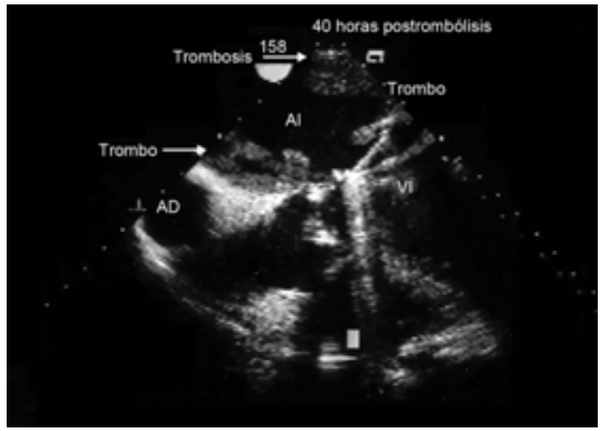


Figura 1 Ecocardiografía posterior a la trombólisis. Se observa trombos en la aurícula izquierda y en uno de los hemidiscos de la prótesis bivalva.
AI = aurícula izquierda, AD = aurícula derecha, VI = ventrículo izquierdo

En la valoración por fluoroscopia se observó mejoría en la movilidad de los hemidiscos hacia la normalidad y que no hubiera necesidad de cirugía en los siguientes 30 días.

Análisis estadístico

Para las características poblacionales y de acuerdo con la distribución del trombo se utilizó mediana y rangos intercuartílicos. El tipo de respuesta a la terapia trombolítica fue comparada con χ^2. Se empleó prueba de Wilcoxon para la comparación de antes y después. Para el análisis de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier. Se consideró significación estadística a una $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 22 pacientes sometidos a trombólisis en el Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, en los que se estableció el diagnóstico de obstrucción de la válvula mecánica cardiaca izquierda por trombo entre abril de 1993 y marzo de 2010. La edad promedio fue de 53.75 ± 10.44 años (rango de 43 a 82 años), 75 % fue del sexo femenino. Veinte válvulas mecánicas cardiacas fueron colocadas en posición mitral y dos en posición aórtica; 45 % de los pacientes se encontraba en ritmo sinusal. El tiempo promedio desde el implante hasta el diagnóstico de la disfunción valvular protésica fue de uno a 425 meses, con una mediana de 30 meses. Los niveles de anticoagulación fueron subóptimos en la mayoría de los pacientes y el coeficiente internacional normalizado fue de 1.75 ± 0.57. Dos pacientes habían suspendido el anticoagulante una semana antes y dos (8 %) tenían antecedente de disfunción previa. En el cuadro I se describen el tipo y la localización de las válvulas mecánicas.

El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas al ingreso al hospital fue de dos a 288 horas, con una mediana de 72 horas. El síntoma principal fue la disnea en 96 % de los casos, siete pacientes se encontraban en clase funcional II (32 %), nueve en clase funcional III (41 %) y seis en clase funcional IV (27 %).

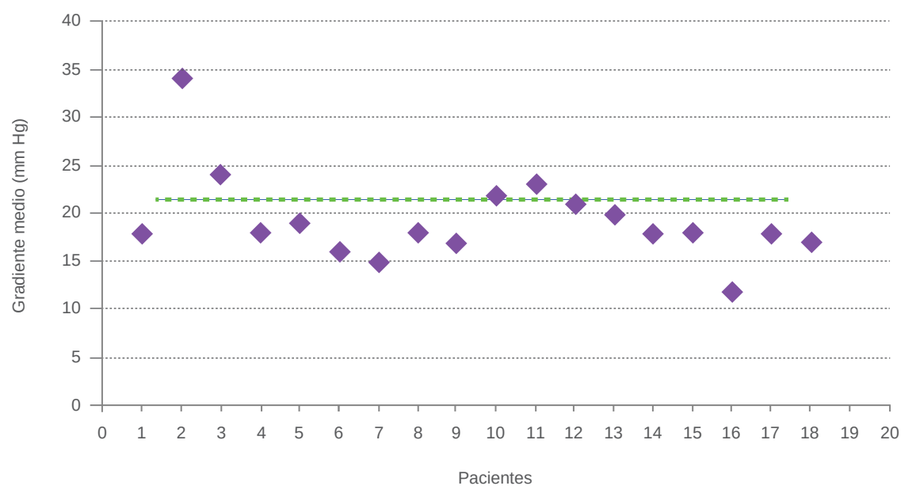


Figura 2 Distribución del gradiente medio de las válvulas mecánicas cardiacas en posición mitral

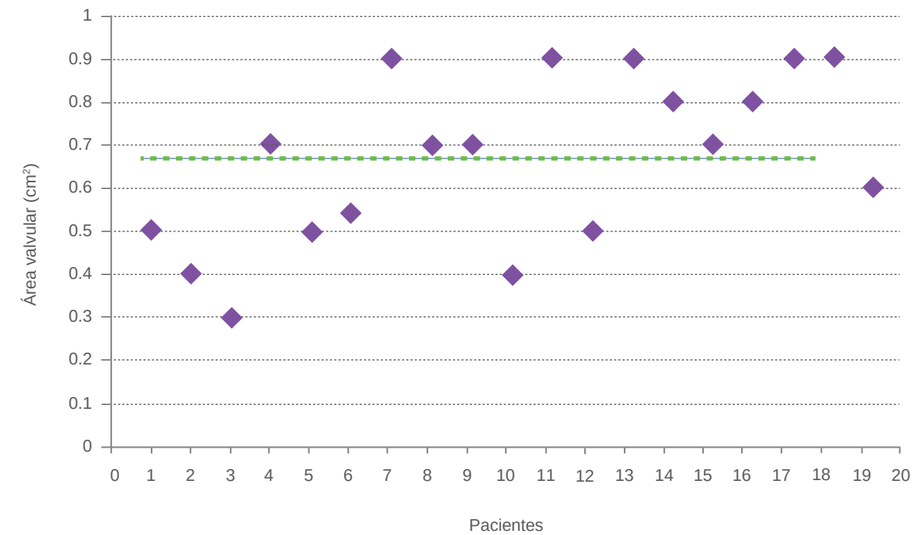


Figura 3 Distribución del área valvular en las válvulas mecánicas cardiacas en posición mitral

Por tratarse de una serie de casos, a lo largo de 17 años, el método diagnóstico empleado fue diferente: en los primeros pacientes solo se utilizó la ecocardiografía transtorácica y en los posteriores se incluyó también la ecocardiografía transesofágica y la cinefluoroscopia. El gradiente máximo promedio registrado en las válvulas mecánicas cardiacas en posición mitral fue de 19.33 ± 4.64 mm Hg, con un área promedio de 0.88 ± 0.86 cm^2. Para las válvulas mecánicas en posición aórtica, el gradiente máximo fue de 110 mm Hg, con un área de 0.3 cm^2.

Al comparar ambos métodos diagnósticos, la ecocardiografía transesofágica fue superior a la transtorácica fundamentalmente en la detección de trombos y en la visualización de las alteraciones en el desplazamiento del oclusor protésico (figura 1).

En las figuras 2 y 3 se aprecia la distribución del gradiente medio y del área valvular de las válvulas mecánicas cardiacas en posición mitral.

Los trombolíticos más empleados fueron la estreptoquinasa y el activador tisular del plasminógeno (nueve pacientes). Las dosis total de estreptoquinasa varió de 500 000 a 3 000 000 UI; la dosis total del activador tisular del plasminógeno fue de 100 mg. El tiempo de administración dependió de las condiciones hemodinámicas del paciente: obstrucción grave de la válvula mecánica cardiaca, edema agudo pulmonar y estado de choque (clase funcional IV), sin posibilidad de cirugía inmediata. En estos casos se utilizaron dosis altas en infusiones rápidas: 1.5 a 3 millones UI de estreptoquinasa en 60 a 120 minutos o 100 mg de activación tisular del plasminógeno en 30 a 60 minutos. En los pacientes con obstrucción de la válvula mecánica cardiaca con condiciones hemodinámicas estables (clases funcionales I y II), con evidencia de trombos pequeños evaluados por ecocardiografía transesofágica o fluoroscopia se empleó un bolo inicial de 250 000 a 500 000 UI de estreptoquinasa en 30 minutos y posteriormente una infusión a razón de 100 000 UI/hora, esquema propuesto por Ledain.[10] La dosis promedio fue de 2.05 ± 0.98 millones de UI, con un tiempo de infusión de 8.17 ± 9.435 horas (rango de una a 28 horas).

Respecto a las complicaciones, 12 pacientes tuvieron hemorragia, en dos casos fueron mayores: una fue cerebral y otra del tubo digestivo alto que requirió hemotransfusión por descenso de los niveles de la hemoglobina. En 10 pacientes las hemorragias fueron leves (gingivorragia en cuatro casos, sangrado del tubo digestivo en dos y hematuria en cuatro). Ocurrieron siete embolismos, cuatro a nivel cerebral y tres periféricos, en dos fue necesaria exploración femoral y embolectomía; ninguno tuvo secuelas residuales. La mortalidad fue de 13.6 %: un paciente por hemorragia cerebral y dos por insuficiencia cardiaca refractaria y falla orgánica múltiple.

En la obstrucción de la válvula mecánica cardiaca de localización mitral, la respuesta a la terapia trombolítica fue satisfactoria en 12 pacientes y sin respuesta en ocho (figura 4). En promedio se documentó una reducción del gradiente medio de 19.33 ± 4.64 a 6.6 ± 2.53 mm Hg (p = 0.001), así como incremento

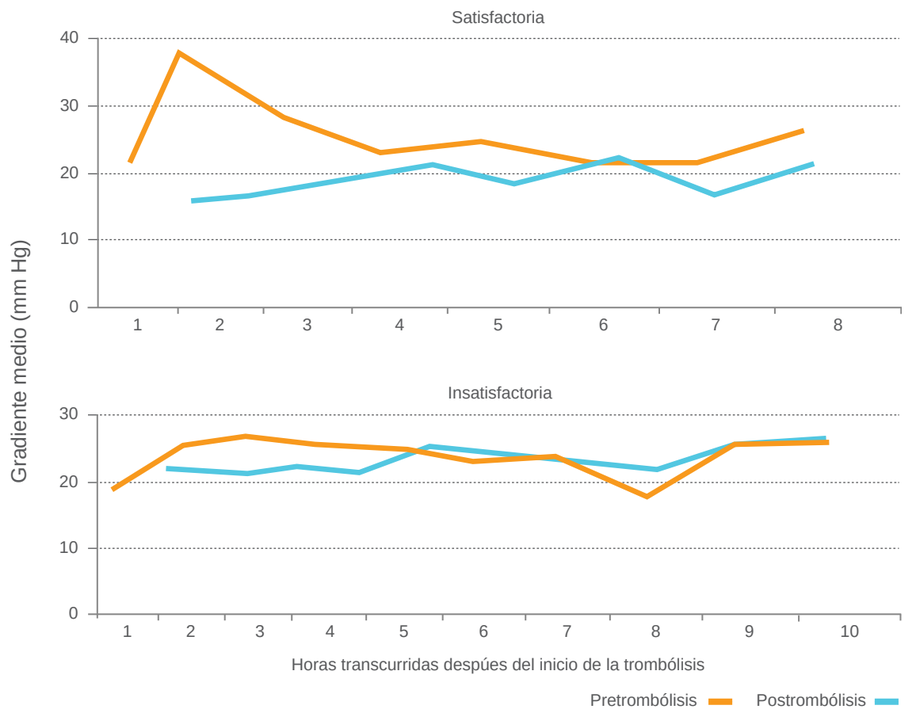


Figura 4 Respuesta posterior a la trombólisis. Gradiente medio obtenido por ecocardiografía en las válvulas mecánicas cardiacas en posición mitral

del área valvular de 0.67 ± 0.19 a 1.62 ± 0.50 cm^2 (p = 0.001). En los pacientes con obstrucción de la válvula mecánica cardiaca en posición aórtica, el gradiente máximo disminuyó a 46 mm Hg y el área valvular se incrementó a un 1 cm^2 (cuadro II).

La respuesta al tratamiento trombolítico y la condición clínica hemodinámica en el análisis al interior de los dos grupos fue más satisfactoria en los pacientes en clases funcionales III y IV (p = 0.05). En 12 pacientes (ocho con obstrucción en posición mitral y uno en aorta), la reducción del gradiente fue no satisfactoria, además se identificó trombo residual que requirió cirugía en los siguientes 30 días. Un paciente con prótesis aórtica persistió con un gradiente pico de 80 mm Hg, que no se modificó a las 72 horas de la trombólisis, por lo que fue intervenido quirúrgicamente. El manejo médico posterior consistió en anticoagulación oral con warfarina para mantener niveles del coeficiente internacional normalizado entre 2.5 y 3.5.

La supervivencia actuarial a cinco años fue de 90 %. Durante el seguimiento, cinco pacientes requirieron cirugía por recurrencia de los síntomas debido a nueva obstrucción valvular mecánica cardiaca por trombosis (de 420 a 1170 días, con mediana de 780 días). La cirugía consistió en limpieza de la prótesis en dos casos y recambio valvular en tres. Durante el seguimiento, a 80 % de los pacientes evaluados se le realizó cirugía por trombosis residual y recurrencia de los síntomas.

Discusión

El espectro clínico de la obstrucción de la válvula mecánica cardiaca izquierda por trombo es diverso: algunos pacientes manifestaron síntomas y el diagnóstico es un hallazgo de una revisión rutinaria; en otros, la presentación es grave y está relacionada con elevada mortalidad. En 106 pacientes analizados, Deviri y *et al.*[14] informaron que la mortalidad perioperatoria fue de 17.5 % en aquellos en clase funcional IV y de 4.7 % en aquellos en clases funcionales I a III. Roudaut *et al.*[12] y Reddy *et al.*[17] registraron mortalidad de

Cuadro II Datos ecocardiográficos obtenidos en forma basal y posterior a la trombólisis en pacientes con obstrucción de la válvula mecánica cardiaca

Parámetros	Pretrombólisis	Postrombólisis	p*
Prótesis mitrales			
Gradiente máximo (mm Hg)	29.11 ± 7.94	13.80 ± 3.45	0.001
Gradiente medio (mm Hg)	19.33 ± 4.64	6.6 ± 2.53	0.001
Área valvular (cm^2)	0.67 ± 0.19	1.62 ± 0.50	0.001
Prótesis aórticas			
Gradiente máximo (mm Hg)	110.0	46.0	0.001
Área valvular (cm^2)	0.3	1.0	0.001

*Prueba de Wilcoxon

80 y 55 %, respectivamente, en los pacientes en estado de choque cardiogénico.

Por otro lado, la terapia trombolítica constituye una opción terapéutica; en este sentido, diferentes reportes y metaanálisis consignan un éxito inicial de 82 %, con una incidencia de complicaciones tromboembólicas de 12 %, eventos vasculares cerebrales de 5 a 10 %, episodios de sangrado mayor de 5 % y recurrencia de trombosis en 11 %.[3,9,10,18-21]

Al comparar estos datos con los resultados del presente estudio, el éxito obtenido fue de 59 %, con una incidencia de complicaciones tromboembólicas de 32 % y una recurrencia de retrombosis al seguimiento a largo plazo de 80 %.

La mortalidad relacionada con la trombólisis es menor que con la cirugía, en especial en los pacientes cuya condición hemodinámica es grave (clases funcionales III y IV). Una potencial ventaja de la trombólisis respecto a la cirugía es su rápida aplicación (si bien no está del todo claro el tiempo que se requiere para observar sus beneficios) y su utilidad en circunstancias en las que no existe la posibilidad de llevar a cabo la cirugía en las siguientes cuatro horas.[4]

Gupta *et al.*,[22] en el seguimiento de 110 pacientes consecutivos sometidos a trombólisis con clases funcionales I-II y III, registraron éxito inicial de 80 y 86.3 % , respectivamente, con una incidencia de eventos embólicos de 19.1 % y recurrencia de trombosis de 22.7 %, resuelta con una nueva dosis de trombolítico. La respuesta completa se obtuvo en 17 pacientes (70 %); la supervivencia actuarial a cinco años fue de 85.2 % y la supervivencia libre de eventos, de 61.5 %. La supervivencia actuarial al mismo tiempo de seguimiento en el presente estudio fue de 75 %, sin embargo, para la supervivencia libre de eventos solo fue de 37 %.

La utilidad de la ecocardiografía transesofágica se centró en el diagnóstico inicial y en el seguimiento a los 30 días. Lin *et al.*[23] reportaron que los parámetros por evaluar fueron la presencia de una masa localizada en la aurícula izquierda o sobre el mecanismo oclusor de la prótesis o en ambos sitios. Para la evaluación de los pacientes, la cinefluoroscopia también constituyó una herramienta de gran utilidad diagnóstica, principalmente en los pacientes con válvula mecánica cardiaca tipo bivalva, al permitir valorar la movilidad de los discos-hemidiscos, ángulos de apertura y cierre en trombos pequeños < 5 mm, que en ocasiones fue difícil identificar mediante el ecocardiograma transtorácico. Se considera que debido al delicado mecanismo de apertura y cierre en este tipo de prótesis, los trombos son de tamaño reducido.[12,24-26]

Las complicaciones embólicas se relacionaron con trombos > 5 mm y la presencia de fibrilación auricular (p = 0.01), indicadores informados por otros autores, además del tamaño de la aurícula izquierda y la presencia de contraste espontáneo.[20,27]

Conforme las recomendaciones, según el nivel de evidencias para el manejo con trombólisis en pacientes con una válvula mecánica cardiaca izquierda obstruida por trombo —pacientes en clases funcionales I y II con trombos pequeños, pacientes en clases funcionales III y IV con trombos pequeños en quienes la cirugía es de alto riesgo o no está disponible y pacientes en clases funcionales II y IV con trombos grandes en quienes la cirugía es de alto riesgo o no está disponible—,[28] los hallazgos del presente trabajo demuestran que la trombólisis es una alternativa eficaz y puede constituir un puente para la cirugía cuando las condiciones clínicas hemodinámicas del paciente (clases funcionales III y IV) no hacen posible la cirugía inmediata. Por otro lado, es una opción en los pacientes con obstrucción de la válvula mecánica cardiaca cuya condición clínica hemodinámica es estable (clases funcionales I y II) y cuyo tipo de válvula y tamaño de los trombos la permiten.

Conclusiones

La resolución de la obstrucción por un trombo de la válvula mecánica cardiaca izquierda constituye un reto para el clínico que se enfrenta a esta complicación cardiovascular. La cirugía ha sido la piedra angular para su manejo, sin embargo, los resultados en la literatura destacan, por un lado, elevada incidencia de retrombosis en los pacientes sometidos a trombectomía y, por otra parte, elevada mortalidad en los pacientes sometidos a recambio valvular.[25-27] Las recomendaciones para la cirugía se centran en situaciones de urgencia en pacientes con disfunción valvular protésica del lado izquierdo en clases funcionales III y V y con evidencia de trombos grandes.[28]

En los últimos años, la terapia trombolítica es más utilizada, incluso, algunas sociedades la consideran de primera elección.[13,23] El manejo de los pacientes con obstrucción de la válvula mecánica cardiaca izquierda debe sustentarse en las recomendaciones establecidas en las guías clínicas y considerar la factibilidad de llevar a cabo la cirugía en forma inmediata y oportuna (≤ 4 horas), de no ser así, la trombólisis puede ser una alternativa o un puente terapéutico para la cirugía.

La terapia trombolítica parece tener un lugar en el manejo de los pacientes con disfunción valvular protésica del lado izquierdo, bajo dos situaciones:

- Pacientes en clases funcionales III y IV, con trombos grandes obstructivos, en estado de choque y sin posibilidad de cirugía inmediata.
- Pacientes con válvulas mecánicas cardiacas bivalvas en clases funcionales I y II, con presencia de trombos pequeños no obstructivos.

Las complicaciones están relacionadas con el tipo de prótesis y el tamaño del trombo, por lo que es necesario estratificar el riesgo de acuerdo con los datos clínicos, tipo de prótesis, estado hemodinámico, hallazgos ecocardiográficos o cinefluoroscopia, que permita tomar la decisión de enviar al paciente a cirugía o utilizar la trombólisis.

Declaración de con f icto 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.

Referencias

1. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, Courtault C, Perron JM, Jaïs C, et al. Fibrinolysis of mechanical prosthetic valve thrombosis. J Am Coll Cardiol. 2003;41(3):653-8.
2. Edmunds LH Jr. Thromboembolic complications of currents cardiac valvular prostheses. Ann Thorac Surg. 1982;34(1):96-106.
3 Smith JA, Westlake GW, Mullerworth MH, Skillington PD, Tatoulis J. Excellent long-term results of cardiac valve replacement with the St Jude Medical valve prosthesis. Circulation. 1993;88(Part 2):49-54.
4. Valencia JS, Arriaga R, Martínez A, Navarro JR, Palomo JA. Manejo médico-quirúrgico en la disfunción de prótesis valvular cardiaca izquierda por obstrucción. Once años de experiencia. Arch Inst Cardiol Mex. 1999:69(2):127-33.
5. Husebye DG, Pluth JR, Piehler JM, Schaff HV, Orszulak TA, Puga FJ, et al. Reoperation on prosthetic heart valves. An analysis of risk factors in 552 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1983;86(4): 543-52.
6. Piehler JM, Blackstone EH, Bailey KR, Sullivan ME, Pluth JR, Weiss NS, et al. Reoperation on prosthetic heart valves Patient-specific estimates of in hospital events. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995;109(1): 30-48.
7. Luluaga IT, Carrera D, Oliveira J, Cantaluppi CG, Santin H, Molteni L, et al. Successful thrombolytic therapy after acute tricuspid valve obstruction. Lancet. 1971;22(1):1067-8.
8. Baille Y, Choffel J, Sicard MP, Malmejac C, Metras D, Delaye A, et al. Treatment fibrinolytique des trombosis de prothese valvulaire. Nouv Presse Med. 1974;3(19):1233.
9. Witchitz S, Veyrat C, Moisson P, Scheinman N, Rozenstajn L. Fibrinolytic treatment of thombus on prosthetic heart valves. Br Heart J. 1980;44(5):545-54. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC482443/
10. Ledain LD, Ohayon JP, Colle JP, Lorient-Roudaut FM, Roudaut RP, Besse PM. Acute thrombotic obstruction with disc valve prostheses: Diagnostic considerations and fibrinolytic treatment. J Am Coll Cardiol. 1986;7(4):743-51.
11. Graver LM, Gelber PM, Tyras DH. The risks and benefits of thrombolytic therapy in acute aortic and mitral prosthetic valve dysfunction: report of a case and review of the literature. Ann Thorac Surg. 1988;46(1):85-8.
12. Roudaut R, Labbe T, Lorient-Roudaut MF, Gosse P, Baudet E, Fontan F, et al. Mechanical cardiac valve thrombosis. Circulation. 1992; 86(Suppl 5):118-5.
13. Silber H, Khan SS, Matloff JM, Chaux A, DeRobertis M, Gray R. The St Jude valve. Thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis. Circulation. 1993;87(1):30-7.
14. Deviri E, Sareli P, Wisenbaugh T, Cronje SL. Obstruction of mechanical heart valve prostheses: clinical aspects and surgical management. J Am Coll Cardiol. 1991;17(3):646-50.
15. Torrado-González E, Ferriz-Martín JA, Prieto-Palomino MA, Rodríguez-García JJ, Álvarez-Bueno JM, Vera-Almazán V, et al. Trombólisis de prótesis valvulares cardiacas trombosadas: presentación de 2 casos y revisión de la literatura. Rev Esp Cardiol. 1990;43(5):345-51.

16. Vasan RS, Kaul U, Sanghvi S, Kamlakar T, Negi PC, Shrivastava S, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve trombosis: A study based on serial Doppler echocardiographic evaluation. Am Heart J. 1992;123(6):1575-80.
17. Reddy NK, Padmanabhan TN, Singh S, Kumar DN, Raju PR, Satyanarayana PV, et al. Trombolysis in left-sided prosthetic valve occlusion: Immediate and follow-up results. Ann Thorac Surg. 1994;58(2):462-70.
18. Lengyel M, Fuster V, Keltai M, Roudaut R, Schulte H, Seward JB, et al. Guidelines for managament of left sided prosthetic valve trombosis: A role for thrombolytic therapy. J Am Coll Cardiol. 1997;30(6):1521-6. Texto libre en http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109797003458
19. Birdi I, Angelini GD, Bryan AJ. Thrombolytic therapy for left-sided prosthetic heart valve thrombosis. J Heart Valve Dis. 1995;4(2):154-9.
20. Baudet EM, Puel V, McBride JT, Grimaud JP, Roques F, Clerc F, et al. Long-term results of valve replacement with the St. Jude Medical prosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995;109(5):858-70.
21. Hering D, Piper C, Horstkotte. Management of prosthetic valve thrombosis. Eur Heart J 2001;3(Suppl Q):22-6.
22. Gupta D, Kothari S, Bahl VK, Goswami K, Talwar KK, Manchanda SC, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis: short- and long-term results. Am Heart J. 2000;140(6) 906-16.
23. Lin SS, Tiong IY, Asher CR, Murphy MT, Thomas JD, Griffin BP. Prediction of thrombus-related mechanical prosthetic valve dysfunction using transesophageal echocardiography. Am J Cardiol. 2000; 86(10):1097-101.
24. Aoyagi S, Higa Y, Matsuzoe S, Nishi Y, Tanaka K, Kawara T, et al. Obstruction of the St. Jude Medical valve diagnostic and therapeutic values cineradiography. Thorac Cardiovasc Surg. 1993;41(6):357-63.
25. Gueret P, Vignon P, Fournier P, Chabernaud JM, Gómez M, LaCroix P, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis and management of non-obstructive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis. Circulation. 1995;91(1):103-10. Texto libre en http://circ.ahajournals.org/content/91/1/103.long
26. Özkan M, Kaymaz C, Kirma C, Sönmez K, Özdemir N, Balkanay M, et al. Intravenous thrombolytic treatment of mechanical prosthetic valve thrombosis: A study using serial transesophageal echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2000;35(7):1881-9.
27. Fatkin D, Feneley M. Stratification of thromboembolic risk of atrial fibrillation by transthoracic echocardiography and transesophageal echocardiography: The relative role of left atrial appendage function, mitral valve disease, and spontaneous echocardiographic contrast. Prog Cardiovasc Dis. 1996;39(1):57-68.
28. Carabello BA, Chatterjee K, de León AC, Faxon DP, Freed MD, Gassch WH, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patient with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol. 2006;48(3):e1-148. Texto libre en http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109706012630

Síndrome de Coffin-Lowry
Su asociación con canal cervical estrecho congénito y mielomalacia

Adrián García-Suárez,[a] Arie Benoit Dansac-Rivera[a]

Coffin-Lowry syndrome. Its association with congenitally narrow cervical canal and myelomalacia

Background: Typical clinical features of the Coffin-Lowry syndrome include facies with hypertelorism, small nose, wide mouth, full and everted lips; short stature, mental retardation, pectus deformity, mitral valve dysfunction, hippocampal and cerebellar involvement, hearing loss and spinal disorders such as kyphosis and scoliosis. Due to its scarce incidence, it is difficult making an early diagnosis. The aim of this report was to document the anatomical peculiarities identified during the surgical treatment of a patient with this syndrome.
Clinical case: Male patient with Coffin-Lowry syndrome who evolved with narrow cervical canal plus myelomalacia at short age, making decompression from C3 to C6 and instrumentation from C2 to C7 necessary. During the surgery, in addition to calcification of the yellow ligament, adhesions on the dura mater from C4 to C4, dark purplish color in this area and hourglass-shaped thinning were found; the ends at C3 and C6 were normal. The purpose of the surgery was to stop the myopathy. Post-operatively, the patient had pulmonary complications; at the sixth day he passed away due to ventilatory complications and inadequate secretion control.
Conclusions: The Coffin-Lowry syndrome is a rare diagnosis in our country; neurological involvement at the spinal level is characterized by kyphosis or scoliosis; for its diagnosis, an adequate medical history and a karyotype are necessary.

Keywords	Palabras clave
Coffin-Lowry syndrome	Síndrome de Coffin-Lowry
RPS6KA3 protein kinase	Proteína quinasa RPS6KA3
Intellectual disability	Discapacidad intelectual
Ligaments	Ligamentos
Spinal diseases	Enfermedades de la columna vertebral

Recibido: 18/02/2014 **Aceptado:** 25/08/2014

A continuación describimos la evolución de un paciente con síndrome de Coffin-Lowry, quien presentó canal cervical estrecho congénito y mielomalacia, por lo que fue tratado con descompresión vía posterior de C3 a C6 e instrumentación de C2 a C7.

Caso clínico

Hombre de 17 años de edad con diagnóstico de lumbalgia, referido al Servicio de Columna Ortopédica del Hospital de Ortopedia, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, al que se presentó en silla de ruedas, con reflejos osteotendinosos aumentados en lado derecho, disminuidos en el lado izquierdo, fuerza muscular 1/5 para C7, 2/5 para C8 y 3/5 en C5 bilateral, Hoffman positivo, miembros pélvicos con fuerza muscular 0/5 bilateral en todos los grupos musculares, hiper-reflexia en L4 y S1 bilateral, clonus inagotable. Durante el interrogatorio, la madre informó que su hijo a los 15 años de edad presentó disminución paulatina de la marcha, a la que se sumó pérdida de la fuerza de mano y pierna izquierdas, para finalmente evolucionar a ausencia total de la fuerza en las extremidades inferiores y pérdida del control de esfínteres.

Entre los exámenes auxiliares de diagnóstico se solicitaron potenciales evocados, con los cuales se identificó anormalidad en tibial posterior y retraso en la conducción de origen central. En la tomografía axial computarizada con reconstrucción se observó cifosis lumbar con lordosis torácica, así como rotación de 8 grados a nivel de la columna torácica baja, con cambios degenerativos en las plataformas vertebrales de L1 y L2, como esclerosis y contorno irregular. También fue posible observar una hernia de Schmorl entre T12 y L1 (figura 1).

Mediante una resonancia magnética nuclear se evidenció disminución de 50 % del diámetro del conducto cervical estrecho de C3 a C6 (con predominio en C5 y C6), con cambios por mielomalacia. El plan terapéutico fue descompresión vía posterior más instrumentación de C2 a C7 (figura 2).

La cirugía se realizó ocho meses después de la atención inicial en el Servicio de Columna Ortopédica, con una duración de cinco horas 30 minutos. Los hallazgos fueron esclerosis importante entre C4 y C6, hipertrofia del ligamento amarillo adherido a la duramadre, con

[a]Servicio de Columna Ortopédica, Hospital de Ortopedia, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Arie Benoit Dansac-Rivera
Correo electrónico: adansac@hotmail.com

Resumen

Introducción: Las características clínicas típicas del síndrome de Coffin-Lowry son facies con hipertelorismo, nariz pequeña, boca amplia, labios amplios y evertidos; estatura corta, retardo mental, deformidad del pectus, disfunción de la válvula mitral, afectación de hipocampo y cerebelo, pérdida de la audición y trastornos de la columna, como cifosis o escoliosis. Debido a su escasa incidencia es difícil realizar el diagnóstico temprano. El objetivo de este informe fue documentar las peculiaridades anatómicas identificadas durante el tratamiento quirúrgico de un paciente con este síndrome.
Caso clínico: varón con síndrome de Coffin-Lowry quien evolucionó con canal cervical estrecho más mielomalacia a corta edad, por lo que fue necesaria descompresión de C3 a C6 e instrumentación de C2 a C7. Durante la cirugía se encontró, además de la calcificación del ligamento amarillo, adherencias a la duramadre desde C4 a C5, color violáceo obscuro en esta área y adelgazamiento en forma de reloj de arena; los extremos en C3 y C6 eran normales. El objetivo de la cirugía fue detener la miopatía. En el posquirúrgico, el paciente presentó complicaciones pulmonares; al sexto día falleció por complicaciones ventilatorias y mal manejo de secreciones.
Conclusiones: el síndrome de Coffin-Lowry es un diagnóstico raro en nuestro país, la afección neurológica a nivel de la columna se caracteriza por cifosis o escoliosis, para su diagnostico es necesario una adecuada historia clínica y un cariotipo.**bB**

estrechez severa del conducto cervical, así como duramadre con aspecto violáceo y áspero en C4 y C5.

El paciente evolucionó de manera tórpida en el posquirúrgico, principalmente por complicaciones pulmonares, por lo que fue trasladado a cuidados intensivos. Falleció seis días después de la cirugía debido a complicaciones ventilatorias.

Figura 1 Tomografía axial computarizada toracolumbar con reconstrucción tridimensional en la que se observa acuñamiento de L1 y L2 e hipocifosis en un paciente con el síndrome de Coffin-Lowry

Discusión

El síndrome de Coffin-Lowry es una patología rara ligada al cromosoma *X*, con afectación multiorgánica. En los varones suele presentarse con sintomatología más severa. Se caracteriza clínicamente por una facies característica, pérdida prematura de dientes primarios,[1]

Figura 2 Resonancia magnética nuclear en T1 en la que se observa compresión medular importante en un paciente con el síndrome de Coffin-Lowry

estatura corta, retardo mental, deformidad del pectus, disfunción de la válvula mitral, afectación del hipocampo y cerebelo,[2] pérdida de la audición y afectación de la columna vertebral con cifosis o escoliosis[3] (cuadro I).

El síndrome fue descrito en 1966 por Coffin *et al.* y cinco años más tarde por Lowry *et al.*,[4] pero fueron Temtamy *et al.*, quienes dedujeron que esas descripciones aludían a una misma patología.

Actualmente se ha localizado la génesis de esta patología en el factor regulador del crecimiento RSK2, localizado en el gen RPS6KA3 en el brazo corto del cromosoma X 22.2.[5] En este gen se han descrito más de 150 distintas mutaciones desactivantes relacionadas con el síndrome de Coffin-Lowry.[6,7]

Un evento interesante en este síndrome son las caídas inducidas por estímulos auditivos o táctiles no esperados.[8] Estos episodios no se presentan en todos los individuos afectados, son heterogéneos y se producen por hipotonía y colapso. Aún no se comprende cabalmente su fisiopatología.[9]

Entre los trastornos de la columna vertebral se ha descrito cifosis, escoliosis y calcificación del ligamento amarillo, por lo que en los casos severos debe vigilarse la evolución por el compromiso pulmonar.[10] También se ha registrado acuñamiento anterior de las vértebras (figura 3), disminución de los espacios discales y degeneración vertebral concomitante.[11]

Ishida *et al.*[12] reportaron cuatro casos de síndrome de Coffin-Lowry, de los cuales tres tenían miopatía relacionada con depósitos de cristales de pirofosfato de calcio deshidratado en el ligamento amarillo.

En el paciente aquí descrito, además de la calcificación del ligamento amarillo, durante la cirugía (laminectomía completa de C4 y C5 y parcial de C3 y C6) encontramos adherencias a la duramadre de C4 a C5, de color violáceo obscuro a nivel de la duramadre y adelgazamiento en forma de reloj de arena; por su parte, los extremos en C3 y C6 eran de características normales. La cirugía se llevó a cabo con el objetivo de disminuir el avance de la miopatía.[13]

El primer día después de la cirugía fue difícil valorar los niveles sensitivos o motores, ya que el paciente cursó con dificultad respiratoria y no fue posible extubarlo. En el segundo día se agregó mal manejo de secreciones y proceso infeccioso pulmonar, por lo que fue necesario trasladar al paciente a un hospital de especialidades. Finalmente falleció al sexto día por complicaciones de las vías aéreas.

Se han descrito diversas complicaciones quirúrgicas en los pacientes con síndrome de Coffin-Lowry debido a las afectaciones multiorgánicas, principalmente cardiacas y respiratorias, que incluso provocan la muerte.[14] De ahí la necesidad de una amplia valoración por parte del anestesiólogo para prevenir complicaciones trans y posoperatorias.[15]

Cuadro I. Anomalías en pacientes con el síndrome de Coffin-Lowry

Facies	Macrocefalia Hipoplasia maxilar Paladar estrecho
Esqueléticas	Estatura corta Cifoescoliosis *Pectus excavatum/carinatum*
Cardiacas	Falla cardiaca Cardiomiopatía dilatada Disfunción de la válvula mitral
De la vía aérea	Macroglosia Nariz chata Labios gruesos
Neurológicas	Retardo mental Caídas inducidas por estímulos Hipotonía

Figura 3 Tomografía axial computarizada simple toracolumbar en la que puede observarse afectación de la plataforma superior de L2 en un paciente con síndrome de Coffin-Lowry

Conclusiones

El síndrome de Coffin-Lowry es una patología subestimada en México, principalmente por la falta de diagnóstico clínico y genético. Los pacientes afectados tienen un pronóstico sombrío. Poco se ha documentado sobre las características anatómicas del área quirúrgica, complicaciones y las opciones terapéuticas para resolverlas. Una vez que se identifica al paciente se debe entablar contacto con el genetista, cardiólogo, neumólogo, anestesiólogo, médico intensivista, cirujano de columna y familiares, para ofrecer el mejor tratamiento disponible.

Actualmente, las investigaciones se orientan a las mutaciones genéticas relacionadas con el factor regulador del crecimiento RSK2, así como a esclarecer la vía fisiopatológica responsable de las manifestaciones clínicas, con el fin de intervenir en estas vías para brindar un mejor tratamiento.

Declaración de con f icto 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.

Referencias

1. Norderyd J, Aronsson J. Hypoplastic root cementum and premature loss of primary teeth in Coffin-Lowry syndrome: A case report. Int J Paediatr Dent. 2012;22(2):154-6.
2. Touraine RL, Zeniou M, Hanauer A. A syndromic form of X-linked mental retardation: The Coffin–Lowry syndrome. Eur J Pediatr. 2002;161(4):179-87.
3. Martínez HR, Niu MC, Sutton VR, Pignatelli R, Vatta M, Jefferies JL. Coffin-Lowry syndrome and left ventricular noncompaction cardiomyopathy with a restrictive pattern. Am J Med Genet A. 2011;155A (12):3030-4.
4. Márques-Pereira P, Schneider A, Pannetier S, Heron D, Hanauer A. Coffin-Lowry syndrome. Eur J Med Genet. 2010;18:627-33. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2987346/
5. Zeniou-Meyer M, Gambino F, Ammar MR, Humeau Y, Vitale N. The Coffin–Lowry syndrome-associated protein RSK2 and neurosecretion. Cell Mol Neurobiol. 2010;30(8):1401-6.
6. Senel S, Ceylaner S, Ceylaner G, Sahin AH, Andrieux J, Delaunoy JP. A novel mutation in the RPS6KA3 gene in a patient with Coffin-Lowry syndrome. Genet Couns. 2011;22(1):21-4.
7. Rogers RC, Abidi F. Coffin-Lowry syndrome. En: Pagon RA, Bird D, Dolan CR, et al. GeneReviews [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 2009. [Initial posting: July 16, 2002; Last Update: March 27, 2014]. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1346/
8. Schneider A, Maas SM, Hennekam RC, Hanauer A. Identification of the first deep intronic mutation in the RPS6KA3 gene in a patient with a severe form of Coffin-Lowry syndrome. Eur J Med Genet. 2013;56(3):150-2.
9. Hahn JS, Hanauer A. Stimulus-induced drop episodes in Coffin-Lowry syndrome. Eur J Med Genet. 2012;55(5):335-7.
10. Rojnueangnit K, Jones JR, Basehore MJ, Robin NH. Classic phenotype of Coffin-Lowry syndrome in a female with stimulus-induced drop episodes and a genotype with preserved N-terminal kinase domain. Am J Med Genet A. 2014;164(2):516-21.
11. Plomp AS, De Die-Smulders CE, Meinecke P, Ypma-Verhulst JM, Lissone DA, Fryns JP. Coffin-Lowry syndrome: Clinical aspects at different ages and symptoms in female carriers. Genet Couns. 1995;6(3):259-68.
12. Ishida Y, Oki T, Ono Y, Nogami H. Coffin-Lowry syndrome associated with calcium pyrophosphate crystal deposition in the ligamenta flava. Clin Orthop Relat Res. 1992;(275):144-51.
13. Epstein N. Posterior approaches in the management of cervical spondylosis and ossification of the posterior longitudinal ligament. Surg Neurol. 2002;58(3):194-207.
14. Charles S, Passuti N, Rogez JM, David A. Fatal cardiac complications in a child operated on for severe scoliosis with a Coffin-Lowry syndrome. Apropos of a case. Chir Pediatr. 1988;29(1):36-8.
15. Singh PM, Baidya DK, Govindarajan S, Trikha A. Ocular surgery in a child with Coffin-Lowry syndrome: Anesthetic concerns. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2013;29(1):114-6. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590515/

Citología cervical satisfactoria
Extendido exocervical circular comparado con longitudinal

Gregorio Ramos-Ortega,[a] Maritza del Consuelo Díaz-Hernández,[a] José Raymundo Rodríguez-Moctezuma,[b] Francisco Guillermo Domínguez-Gómez[c]

Satisfactory cervical cytology. Circular exocervical cytologic smears against longitudinal exocervical smears

Background: In the Mexican Institute of Social Security, since 1962 the exocervical sample is normally extended with a circular motion technique (the usual technique). In 2006, the Ministry of Health established that the exocervical sample shall be extended with longitudinal technique (standard technique). We proposed a new technique: the exocervical widespread. Our objective was to evaluate the efficacy and quality of three techniques.
Methods: A quasi-experimental study in patients who applied for cervical cytology was performed. The variables analized were the exocervical extended technique, the cell coverage and the quality of exocervical sample. Groups were formed according to the exocervical extended technique. Cytology was processed with Papanicolaou technique and reported according to Bethesda System by three observers. Z-test, chi-squared test, Anova and relative risk were used as statistical methods.
Results: The sample size was 213 smears, 71 per group. The inadequate cellular coverage was 2.75 times more frequent with the circular extended technique than with the one we proposed. The exocervical sample quality complies with circular technique; however, with the new tecnique increases 1.5 times ($p < 0.05$).
Conclusions: The proposed widespread technique allows greater possibilities of exocervical cell coverage, ensuring quality-cellularity and decreasing the amount of inadequate smears.

Keywords	Palabras clave
Cervix uteri	Cuello del útero
Cytological techniques	Técnicas citológicas

Recibido: 13/02/2014 **Aceptado:** 03/07/2014

La citología cervical, prueba de tamiz para la detección oportuna de cáncer cervicouterino, consiste en la obtención de células del endocérvix y exocérvix, su extendido en el portaobjetos, la aplicación de la técnica de tinción de Papanicolaou y la observación al microscopio de la muestra para interpretar los cambios o alteraciones en la morfología de las células.[1] La detección oportuna de las lesiones precursoras del cáncer cervicouterino mediante la citología cervical (descritas por George Papanicolaou en 1943)[2] en los últimos 50 años ha reducido la mortalidad por cáncer invasor del cérvix en países en los que se ha implementado un programa de detección oportuna de amplia cobertura y elevados estándares de calidad.[3]

Sin embargo, esta disminución no se ha observado en México e, incluso, la tendencia de este padecimiento va en contra de la observada en el mundo.[4,5] En el Instituto Mexicano del Seguro Social, el Programa de Descubrimiento Oportuno de Cáncer Cervicouterino se ha realizado desde 1962,[6] con lo que se ha logrado un descenso de la mortalidad por cáncer cervicouterino en la población derechohabiente entre 2001 y 2005.[7] La eficacia de este programa, en términos generales, se centra en tres puntos: detección oportuna de las lesiones precursoras, su tratamiento y su vigilancia epidemiológica.

Respecto a la detección oportuna, para que este tamiz sea altamente sensible y específico es necesario que la muestra citológica contenga células del exocérvix y endocérvix, que estas sean adecuadamente extendidas en el portaobjetos y fijadas correctamente, además de la aplicación adecuada de la técnica de tinción de Papanicolaou e interpretación apropiada de los cambios morfológicos celulares.

En México, la sensibilidad y especificidad de la prueba citológica ha sido variable[8,10] debido principalmente a dos tipos de errores: los que se cometen durante la obtención, extendido y fijación de las células, y los acontecidos durante la tinción, observación, interpretación y diagnóstico citológico.[11,12]

La técnica de extendido del material celular exocervical propuesta desde el inicio del Programa de Descubrimiento Oportuno de Cáncer Cervicouterino en el Instituto Mexicano del Seguro Social es mediante

[a]Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud
[b]Coordinación de Planeación en Salud y Enlace Institucional
[c]Laboratorio de Citología del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General de Zona 57

Instituto Mexicano del Seguro Social, Estado de México, México

Comunicación con: Maritza del Consuelo Díaz-Hernández
Teléfono: (55) 5310 1322, extensión 51315
Correo electrónico: diaz.hernandezmaritza@gmail.com

Resumen

Introducción: en el Instituto Mexicano del Seguro Social, la muestra del frotis del cuello uterino se extiende en el portaobjetos mediante movimientos circulares (técnica habitual) desde el año de 1962. En 2006, la Secretaría de Salud estableció que el extendido exocervical se realizara de forma longitudinal (técnica convencional). El objetivo de la investigación que se presenta fue evaluar la eficacia y calidad de la técnica de extendido exocervical habitual, convencional y una nueva que se propone.
Métodos: estudio cuasiexperimental en mujeres que solicitaron prueba citológica cervical. Las variables analizadas fueron técnica de extendido, cobertura celular y calidad de la muestra exocervical. Se conformaron grupos según la técnica que se aplicó. Los estudios citológicos fueron procesados con técnica de Papanicolaou y los resultados fueron informados por tres observadores conforme al sistema Bethesda. Se utilizó prueba Z, χ^2, Anova y riesgo relativo.
Resultados: la muestra estuvo integrada por 213 frotis (71 por cada grupo de estudio). Con la técnica de extendido circular, la cobertura celular inadecuada fue 2.75 veces más frecuente que con la propuesta. Si bien la calidad de la muestra exocervical fue adecuada con la técnica circular, con la de extendido que se propone se incrementó 1.5 veces ($p < 0.05$).
Conclusiones: la técnica de extendido que se propone permite mayores posibilidades de cobertura celular exocervical, asegura muestra celular de calidad y disminuye cantidad de citologías inadecuadas.

movimientos circulares, la cual ha tenido algunas variantes.[13,14] Sin embargo, la Secretaría de Salud, en el marco del Programa de Acción de Cáncer Cervicouterino, en 2006 emitió el *Manual de procedimientos para la toma de la muestra de citología cervical*, cuya finalidad es establecer criterios homogéneos de los procedimientos para la toma de la muestra, su extendido y fijación del material celular, que permitan la adecuada interpretación y diagnóstico citológico de las alteraciones precancerosas y cancerígenas.

Entre estos criterios se establece que el extendido exocervical en el portaobjetos se realice con movimientos lineales (longitudinales).[15] En cuanto a la calidad de la muestra, el sistema Bethesda, recién incorporado a la *Norma oficial mexicana NOM-014-SSA2-1994*, utiliza las siguientes categorías de reporte:

- Satisfactoria para evaluación (con la especificación de si existen o no elementos de la zona de transformación).
- Insatisfactoria para evaluación (cuando el espécimen no se encuentra identificado, la laminilla está rota o existen elementos que impiden su interpretación, como sangre o inflamación).

Este sistema de reporte establece los criterios mínimos de celularidad y visibilidad, tanto glandular como escamosa, y subraya la importancia de las células endocervicales o de la zona de transformación como indicador principal para la calidad de la toma de la muestra. Con ello deja en otro rango los elementos celulares del exocérvix (células escamosas), puesto que éstas no califican para decidir si la muestra es satisfactoria para evaluación y únicamente se refiere a indicadores de calidad, entre los que destacan celularidad mínima (8000 a 12 000 células escamosas) y visibilidad de las mismas (mínimo 25 % de células escamosas sobrepuestas).[16]

Dado que en el Instituto Mexicano del Seguro Social no se realiza la técnica de extendido exocervical de manera longitudinal establecida por la Secretaría de Salud, el objetivo del presente trabajo fue evaluar si la técnica de extendido exocervical (de movimientos circulares, la técnica de movimiento longitudinal y una nueva técnica que proponemos aquí) influye en la eficacia y calidad de la muestra citológica exocervical.

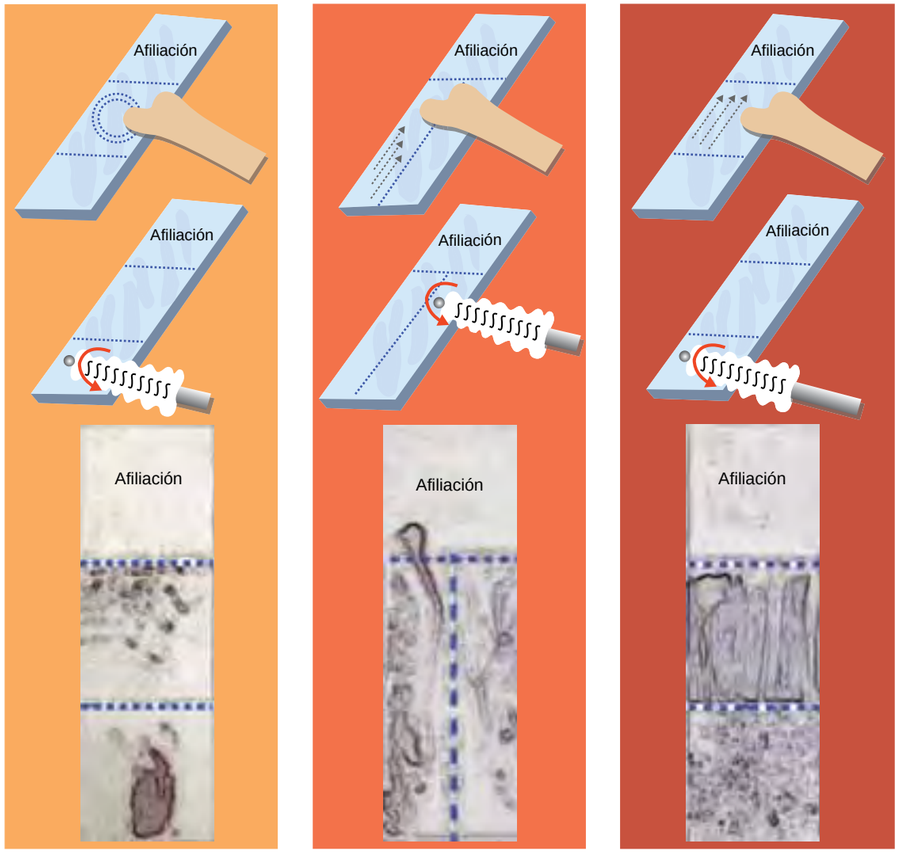
Métodos

Estudio cuasiexperimental realizado en los consultorios de salud pública del Hospital de Ginecoobstetricia con Unidad de Medicina Familiar 60 y en el Laboratorio de Citología Exfoliativa del Hospital General de Zona 57, en el Estado de México. Se calculó un tamaño de muestra de 71 estudios por grupo, considerando un nivel de confianza de 95 % para una prueba bilateral con potencia estadística de 95 %. Las variables de interés fueron el número de campos con más de 1000 células exocervicales, diferencia mínima de dos campos con más de 1000 células exocervicales y varianza de 11.

Se incluyeron las mujeres que acudieron espontáneamente al Servicio de Salud Pública del hospital referido y quienes solicitaron su prueba de detección oportuna del cáncer cervicouterino, con edad entre 15 a 85 años, sin histerectomía. Los criterios de exclusión fueron haber tenido relaciones sexuales en los tres días anteriores a la toma de la citología, haber recibido tratamiento local por 21 días antes de la toma de la muestra o estar en periodo de menstruación.

Las mujeres recibieron información sobre la prueba específica que se les iba a practicar, el significado y las consecuencias de un posible resultado positivo, así como la disponibilidad de tratamiento en el Instituto; una vez hecho lo anterior se les solicitó la decisión y el consentimiento informado para realizar la prueba citológica cervical.

La toma de la citología cervical y el extendido de la muestra citológica se asignaron a un grupo de tres:



Técnica de extendido circular. La muestra se extiende con uniformidad en el tercio medio de la laminilla; empleada en el Instituto Mexicano del Seguro Social

Técnica de extendido longitudinal A. La muestra se extiende con uniformidad en el tercio inferior o izquierdo de la laminilla; convenida por la Secretaría de Salud

Técnica de extendido longitudinal B. La muestra se extiende con uniformidad en el tercio medio de la laminilla; propuesta por los autores

Figura 1 Técnicas para extender el material celular exocervical

- *Grupo 1 (habitual),* conformado con estudios citológicos cuya muestra exocervical se extendió mediante técnica circular.
- *Grupo 2 (longitudinal A* o *convencional),* integrado por los estudios citológicos cuya muestra exocervical se extendió mediante técnica longitudinal.
- *Grupo 3 (longitudinal B* o *propuesta),* constituido con estudios citológicos cuya muestra se extendió con técnica de extendido exocervical lineal propuesta para este estudio.

Una auxiliar de enfermera en salud pública y una citotecnóloga fueron previamente capacitadas para manipular las muestras citológicas y estandarizar las técnicas.

Las muestras fueron llevadas al laboratorio de citología exfoliativa del Hospital General de Zona 57, en donde se procesaron. Posteriormente fueron observadas en el microscopio con un aumento de 400× por un patólogo y dos citotecnólogos acreditados por la Dirección General de Salud Reproductiva y el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica.

Variables de estudio

- *Técnica de extendido exocervical.* La maniobra de esta variable se realizó según el grupo de estudio, como se puede observar en la figura 1.

- *Cobertura celular exocervical.* La medición de esta variable se llevó a cabo mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Área ocupada por material celular exocervical}}{\text{Área disponible para la muestra exocervical}} \times 100$$

El cálculo del área ocupada por el material celular exocervical se realizó con el programa libre UTHSCSA Image Tools 3.0 (*http://compdent.uthscsa.edu/dig/itdesc.html*) mediante la siguiente fórmula:

$$A = base \times altura$$

Se consideró adecuada si el índice de ocupación expresado en porcentaje resultó mayor de 85 % e inadecuado si fue menor a 85 %.
- *Calidad de la muestra citológica exocervical.* Se definió conforme a las recomendaciones del sistema Bethesda respecto a los atributos vinculados a la celularidad y visibilidad de las células escamosas. La celularidad fue adecuada cuando se observaron ocho campos con 1000 células y visible cuando se observaron tres o menos campos con células escamosas sobrepuestas en el frotis.
- La medición se llevó a cabo contando el número de campos con 1000 células, así como el número de campos con células sobrepuestas en el área ocupada por la muestra exocervical.

Para el análisis de los datos se realizó estadística descriptiva para lo cual se obtuvo coeficiente de correlación intraclase para evaluar la fiabilidad de las observaciones, prueba *Z* para comparar los porcentajes de las muestras citológicas calificadas como inadecuadas/adecuadas y Anova por separado para cada variable dimensional. Para estimar la asociación entre el porcentaje de ocupación de la muestra exocervical, la calidad de la muestra citológica exocervical y la técnica de extendido se empleó la χ^2. Para explorar la influencia de la técnica de extendido como factor de riesgo para muestra inadecuada, se calculó el riesgo relativo. Todo el análisis inferencial se realizó con un nivel de significación de 0.05.

El presente estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y de Ética del Hospital General de Zona 57 en el Estado de México, con el registro R-2010-1406-14.

Resultados

Se incluyeron 213 muestras de mujeres (71 por cada grupo). Todas las muestras se colectaron con citocepillo y espátula de Ayre y se fijaron rociando una capa uniforme de solución hidrosoluble en aerosol inme-

Cuadro I Características ginecológicas y obstétricas de 213 mujeres que participaron en el estudio

		n	%
Edad (años)	19-29	40	22
	30-39	47	30
	40-49	63	18
	50-59	39	10
	60-69	22	1
Última citología	Primera vez en su vida	134	15
	Un año o menos	32	9
	Dos años	19	13
	Tres o más años	28	63
Condiciones ginecoobstétricas a la detección	Dispositivo intrauterino *in situ*	35	16
	Tratamiento hormonal	6	3
	Obstrucción tubárica	67	31
	Otro tratamiento ginecológico	56	26
	Posmenopausia	147	69
Al momento de la toma citológica presentó	Flujo	147	69
	Prurito o ardor vulvar	16	8
	Sangrado anormal	13	6
	Ninguno	56	26
A la exploración	Cuello aparentemente sano	126	59
	Cuello anormal sin tumoraciones	68	32
	Cuello anormal con tumoraciones	6	3
	No se observó cuello	13	6
	Presencia de células endocervicales	168	79
	Presencia de células de la zona de transformación (metaplasia)	160	75

Cuadro II Valores dimensionales para calcular la cobertura celular exocervical en 213 muestras citológicas cervicales según la técnica del extendido

		Técnica		
		Circular* (habitual) *n* = 71	Longitudinal *A** (convencional) *n* = 71	Longitudinal *B** (propuesta) *n* = 71
Área en mm^2 exclusiva para la muestra exocervical		600.00	600.00	600.00
Área en mm^2 ocupada por material celular exocervical	Media	338.76	502.90	540.75
	Mediana	342.00	520.00	550.00
	Desviación estándar	116.71	87.06	57.35
	Valor mínimo	102.00	176.00	399.00
	Valor máximo	550.00	600.00	600.00
Índice de ocupación celular exocervical	Media	0.57	0.83	0.90
	Mediana	0.57	0.87	0.92
	Desviación estándar	0.19	0.14	0.09
	Valor mínimo	0.17	0.29	0.67
	Valor máximo	0.92	1.00	1.00
Porcentaje de ocupación celular exocervical	Media	56.46	83.81	90.12
	Mediana	57.00	86.67	91.67
	Desviación estándar	19.45	14.51	9.551
	Valor mínimo	17.00	29.00	67.00
	Valor máximo	91.67	100.00	100.00

*Prueba de Kolmogorov-Smirnov, $p > 0.05$

diatamente a su extendido y se tiñeron con tinción de Papanicolaou según método regresivo. En el cuadro I se resumen los datos ginecoobstétricos de las pacientes. De acuerdo con el sistema de Bethesda, las muestras fueron satisfactorias para la evaluación y el diagnóstico citológico. En todas el resultado fue negativo para lesión intraepitelial o malignidad.

Cobertura celular exocervical

Para calcular el índice de ocupación celular en el frotis (expresado también en porcentaje) se obtuvieron 426 fotografías digitales (dos por cada caso), seleccionando una para medir el área ocupada por material celular exocervical. El área disponible para la muestra resultó de 600 mm^2. En el cuadro II se detallan los valores del área ocupada por material celular exocervical y del área disponible para la muestra exocervical, así como del índice de ocupación celular. En el cuadro III se describe la distribución de las muestras citológicas calificadas por su cobertura celular exocervical.

Calidad de la muestra citológica exocervical

Existió correlación excelente entre observador *A* contra observador *B*, donde el coeficiente de correlación intraclase fue de 0.967, IC 95 % = 0.957-0.974; en la comparación de observador *A* contra observador *C*, el coeficiente de correlación intraclase fue de 0.987 IC 95 % = 0.983-0.990; en la comparación de observador *B* contra observador *C*, el coeficiente de correlación intraclase fue de 0.979, IC 95 % = 0.973-0.984, $p < 0.05$. El análisis con Anova se pueden observar en el cuadro IV. En el cuadro V se muestra la técnica de extendido aplicada y su relación con la ocupación celular exocervical, celularidad y visibilidad exocervical.

Discusión

En México se han estudiado los instrumentos y los procedimientos con los que se obtienen las muestras citológicas cervicales, para indagar si influyen en la calidad del material celular, lo cual evidencia la importancia del instrumento de recolección del material citológico cervical y de la capacitación para la obtención de células endocervicales y se da menor importancia a la obtención de las células exocervicales.[17-21]

En 2012, en el Instituto Mexicano del Seguro Social se realizaron 3 276 045 pruebas citológicas,[22] en las que el material celular exocervical se extendió mediante la técnica circular, como hace más de 50 años,[23] aun cuando en 2005 la Secretaría de Salud recomendó la técnica de extendido exocervical longitudinal.[24]

En las bases bibliográficas se buscaron aspectos comparativos relevantes sobre las técnicas de extendido exocervical, sin que identificáramos información al respecto. Por ello nos enfocamos en la comparación

Cuadro III Distribución de 213 muestras citológicas calificadas por su cobertura celular exocervical conforme la técnica del extendido

	Técnica de extendido								
	Circular (habitual)			Longitudinal *A* (convencional)			Longitudinal *B* (propuesta)		
	n	%	IC 95 %	*n*	%	IC 95 %	*n*	%	IC 95 %
Inadecuada	66	93	83.65-97.38	31	44	32.10-55.91	17	24	14.94-35.80
Adecuada	5	7	2.62-16.35	40	56	44.09-67.90	54	76	64.20-85.06

Prueba de comparación de proporciones para cobertura celular exocervical adecuada
Circular contra longitudinal *A* $Z = 6.31$, $p = 0.000$
Circular contra longitudinal *B* $Z = 8.34$, $p = 0.000$
Longitudinal A contra *B* $Z = 2.48$, $p = 0.013$

de factores que indican la cobertura del material celular exocervical y la calidad del extendido exocervical en el portaobjetos en función de la técnica de extendido aplicada posteriormente a la toma de la muestra citológica.

Por el movimiento lineal al extender la muestra y el área dispuesta para ello (tercio medio de la laminilla), con la técnica de extendido longitudinal *B* se obtuvo una mayor cobertura celular exocervical. La forma geométrica rectangular irregular (24 × 25 mm), situada en el tercer tercio del portaobjetos, propicia que el extremo bifurcado de la espátula de Ayre se despliegue con mayor comodidad de forma lineal y en mayor superficie de contacto, a diferencia de la técnica longitudinal *A*, en la que el área, que también corresponde a un rectángulo (12 × 50 mm) se despliega sin lograr una mayor superficie de contacto que con la técnica propuesta. Respecto a la técnica habitual en el Instituto Mexicano del Seguro Social, si bien el área para extender la muestra también es rectangular (24 × 25 mm), la localización (tercio medio del portaobjetos) propicia que con los movimientos circulares para depositar la muestra, las células se enrollen y no se adhieran al portaobjetos.

Un resultado esperado se refiere al número de campos con células exocervicales sobrepuestas con las tres técnicas analizadas. Una posible explicación es que si bien la integridad de las uniones celulares disminuye a medida que las células epiteliales intermedias son incitadas hacia la superficie, donde se convierten en capa córnea y pierden todos los contactos celulares exfoliándose,[25] el movimiento del extendido (circu-

Cuadro IV Comparación de técnicas de extendido celular exocervical en 213 muestras citológicas cervicales

	Técnica de extendido		
	Circular (*n* = 71)	Longitudinal *A* (*n* = 71)	Longitudinal *B* (*n* = 71)
Cobertura celular			
Área ocupada (mm^2)			
Media ± DE	338.76 ± 116.71	502.90 ± 87.06	540.75 ± 57.35
Rango	311.140-366.39	482.29-523.51	527.17-554.32
Anova: F = 100.26, $p = 0.000$			
Índice de ocupación celular			
Media ± DE	0.5654 ± 0.194	0.838 ± 0.145	0.902 ± 0.095
Rango	0.519-0.611	0.804-0.873	0.879-0.924
Anova: F = 100.06, $p = 0.000$			
Porcentaje de ocupación celular			
Media ± DE	56.46 ± 19.45	83.81 ± 14.55	90.12 ± 9.55
Rango	56.85-61.06	80.38-87.25	87.86-92.38
Anova: F = 100.26, $p = 0.000$			
Calidad de la muestra citológica			
Campos con más de 1000 células			
Media ± DE	8 ± 3	11 ± 5	12 ± 5
Rango	7-9	10-12	10-13
Anova: F = 12.65, $p = 0.000$			
Campos con células sobrepuestas			
Media ± DE	3 01 ± 2	3 ± 2	3 ± 2
Rango	3-4	3-4	3-4
Anova: F = 0.081, $p = 0.922$			

Cuadro V Ocupación celular, celularidad y visibilidad según la técnica de extendido exocervical en 213 muestras citológicas

		Técnica		
		Circular (*n*)	Longitudinal *A* (*n*)	Longitudinal *B* (*n*)
Cobertura celular	Adecuada (*n* = 104)	5	40	54
	Inadecuada (*n* = 109)	66	31	17
	Total (*n* = 213)	71	71	71
	Riesgo relativo	2.7500	0.7948	0.3695
	IC 95 % (RR)	2.1655-3.4921	0.5868-1.0765	0.2399-0.5692
	χ^2 72.13, *p* = 0.0000			
Celularidad	Adecuada (*n* = 104)	40	55	60
	Inadecuada (*n* = 109)	31	16	11
	Total (*n* = 213)	71	71	71
	Riesgo relativo	2.2962	0.7619	0.4680
	IC 95 % (RR)	1.4935-3.5305	0.4619-1.2566	0.2599-0.8456
	χ^2 15.40, *p* = 0.0000			
Visibilidad celular	Adecuada (*n* = 104)	38	39	43
	Inadecuada (*n* = 109)	33	32	28
	Total (*n* = 213)	71	71	71
	Riesgo relativo	1.1000	0.7901	0.8615
	IC 95 % (RR)	0.8027-1.5074	0.5889-1.0599	0.6136-1.2095
	χ^2 0.802, *p* = 0.670			

Longitudinal *A* = técnica convencional; Longitudinal *B* = técnica propuesta

lar o longitudinal) no es de tal magnitud para romper estas uniones entre las células y, por lo tanto, estas son depositadas en grandes grupos sobrepuestos.

Aunque se demostró significación estadística a favor de la técnica de extendido longitudinal *B* (que proponemos) contra la de extendido circular (habitual en el Instituto Mexicano del Seguro Social) y la de extendido longitudinal *A* (recomendado por la Secretaría de Salud), aún queda por demostrar las diferencias de alto impacto para el Programa de Detección Oportuna de Cáncer Cervicouterino, por lo que creemos conveniente incorporar la técnica que proponemos al programa institucional y realizar un seguimiento que incluya un mayor número de pruebas citológicas cervicales para evaluar la efectividad de esta modalidad en el diagnóstico de certeza de las lesiones escamosas del cérvix.

La guía para la aplicación de esta técnica se puede conseguir mediante la comunicación directa con la Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas de la Delegación Estado de México Oriente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Agradecimientos

Al personal del Laboratorio de Citología Exfoliativa del Hospital General de Zona 57, a los directivos de las unidades médicas participantes, así como a la Coordinación de Educación en Salud del Instituto, por el apoyo invaluable para la realización de este trabajo.

Declaración de con f icto 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.

Referencias

1. Secretaría de Salud. [Sitio web]. Modificación a la Norma oficial mexicana NOM-014-SSA2-1994, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. México: Diario Oficial de la Federación del 31 de mayo de 2007. Texto libre en http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/m014ssa294.pdf
2. Papanicolaou GN, Trout H F. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. New York: The Commonwealth Fund; 1943.

3. Schneider V, Henry MR, Jiménez-Ayala M, Turnbull LS, Wright TC. Cervical cancer screening, screening errors and reporting. Acta Cytol. 2001;45(4): 493-8.
4. Carrillo AM. Entre el 'sano temor' y el 'miedo irrazonable': la Campaña Nacional contra el cáncer en México. História, Ciências, Saúde –Manguinhos, Rio de Janeiro. 2010;17(Suppl 1):89-107. Texto libre en http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v17s1/06.pdf
5. Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, Hernández-Ávila M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. Salud Publica Mex. 2009;51(Suppl 2): S208-19. Texto libre en http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000800011&lng=en&nrm=iso&tlng=en
6. Álvarez-Alva R, Ordoñez-de la Mora BR. Programa del I.M.S.S. para el descubrimiento oportuno de cáncer cervicouterino. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 1965;4 (3):202-10.
7. Gutiérrez-Trujillo G, Martínez-Montañez OG, Fernández-Gárate IH, Mejía-Rodríguez I, Alvarado I, Reyes-Morales H. Análisis del descenso de la mortalidad por cáncer cervicouterino en el IMSS, 1991-2005. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2006;44(Suppl 1): S129-34.
8. Alonso-de Ruiz P, Lazcano-Ponce EC, Duarte-Torres R, Ruiz-Juárez I, Martínez-Cortez I. Reproducibilidad diagnóstica del Papanicolaou en dos zonas de México: necesidad de mecanismos de control de calidad. Bol Oficina Sanit Panam. 1996;121(6):518-25.
9. Lazcano-Ponce EC, Alonso de Ruiz P, López-Carrillo L, Nájera-Aguilar P, Ávila-Ceniceros R, Escandón-Romero C, et al. Validity and reproducibility of cytologic diagnosis in a sample of cervical cancer screening centers in Mexico. Acta Cytol. 1997;41(2): 277-84.
10. Lazcano-Ponce E, Palacio-Mejía LS, Allen-Leigh B, Yunes-Díaz E, Alonso P, Schiavon R, Hernández-Ávila M. Decreasing cervical cancer mortality in Mexico: Effect of Papanicolaou coverage, birthrate, and the importance of diagnostic validity of cytology. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17(10):2808-17.
11. Safaeia M, Solomon D, Castle PE. Prevención del cáncer cervical. Cribado cervical: ciencia y evolución. Obstet Gynecol Clin N Am. 2007;34(4): 739-60.
12. Rodríguez-Reyes ER, Cerda-Flores RM, Quiñones-Pérez JM, Cortés-Gutiérrez EI. Validez de tres métodos utilizados para la detección incipiente del cáncer cervicouterino. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2008;46(3):267-72.
13. Juárez-Vergara P, Meza-Banda S. Toma de muestras para examen citológico. En: Instituto Mexicano del Seguro Social, Subdirección General Médica. Cáncer cérvicouterino. Histología normal y citología exfoliativa. México: IMSS; 1986.
14. Instituto Mexicano del Seguro Social. Programa para la vigilancia, prevención, diagnóstico, tratamiento y control del cáncer cérvico uterino. México: IMSS;1998.
15. Secretaría de Salud. Manual de procedimientos para la toma de la muestra de citología cervical. México: Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva; 2006.
16. Birdsong GG, Davey DD, Darragh MT, Elgert PA, Henry M, Solomon D. Calidad de la muestra. En: Solomon D, Nayar R, editores. El sistema Bethesda para informar la citología cervical: definiciones, criterios y notas aclaratorias. Buenos Aires: Journal; 2006.
17. Tolentino-López JA, Martínez-Monsalvo SE, Álvarez-Valero H, González-Becerra JE, Tamariz-Herrera E, Camacho-Alcántara G. Estudio comparativo para valorar la calidad de la muestra citológica en una doble toma utilizando la brocha de polietileno. Rev Esp Med Quir 2013;18(3):223-7.
18. Trejo-Solórzano OA, Rodríguez-Arellano E, Tamariz-Herrera E, Casco-Munive R, Díaz-Ortiz E, López-Mariscal C. Estudio comparativo y aleatorizado para evaluar la calidad de la muestra celular obtenida con la brocha de polietileno vs la espátula de Ayre más el cytobrush. Rev Fac Med UNAM. 2010;53(1):8-10. Texto libre en http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2010/un101c.pdf
19. Pérez-Casas Beltrán JA, Pérez-Casas Lozoya L, Pérez-Casas Lozoya J, Jaramillo-Rodríguez Y, Pérez-Freyre JA, Martínez-Borunda P, et al. Análisis comparativo de la calidad de muestra citológica utilizando la espátula de madera de Ayre vs. brocha de polietileno. Arch Med Actual Tracto Genital Inferior. 2012;3 (6):9.
20. Vela-Lara OL, Soler-Huerta E, Blanco-Cornejo AV, Spinoso-Torre CI, Molín-Santiesteban MC, Flores-Robles F. Estrategia educativa para la toma de citología cervical. Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc. 2011;19(1):29-34.
21. González-Losa MR, Amaro-Camacho A, Domínguez-Reyes A, Castro-Sansores C. Calidad de la toma de muestra de citología cervical de la Unidad Médica de Medicina Familiar No. 57 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Rev Biomed. 2006;17(2):102-6.
22. Instituto Mexicano del Seguro Social. [Sitio web]. Memoria estadística 2012. Capítulo V. Salud pública. Detección de padecimientos por delegación. 2000-2012. Cáncer cervicouterino Cuadro No. V.3. México: IMSS. Disponible en http://201.144.108.20/imssdigital/conoce/estadisticas/Pages/memoria2012.aspx
23. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía para medicina familiar. En: Programa para la Vigilancia, Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Control del Cáncer Cérvico Uterino. México: IMSS; 1998.
24. Organización Panamericana de la Salud. Planificar y organizar la captación de muestras. En: Organización Panamericana de la Salud, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Manual de procedimientos de laboratorio de citología exfoliativa. Publicación del Programa de Enfermedades Crónicas no transmisibles. Washington: OPS; 2002.
25. Blaskewicz CD, Pudney J, Anderson DJ. Structure and function of intercellular junctions in human cervical and vaginal mucosal epithelia. Biol Reprod 2011; 85(1):97-104. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3123383/

Al índice

Ilustración artística que muestra el tipo de imagen que se podría obtener para detectar el cáncer preclínico de mama. Apareció en la sección de salud periodística del *Scientific American,* en mayo de 2011. Posteriormente, el *New York Times* la reprodujo el 24 de junio de 2014 con el título de "3-D mammography appears to improve breast cancer detection"
En el camino hacia de la imagen idónea, algunos hallazgos serán imperfectos, pero siempre interesantes

Utilidad y riesgos de la mamografía rutinaria para detectar cáncer de mama

Marcelino Hernández-Valencia,[a]
Tomás Hernández-Quijano,[b]
Arturo Zárate,[a]
Renata Saucedo[a]

Usefulness and risks of routine mammography for the detection of breast cancer

It has been accepted that preclinicall detection of breast cancer by means of the routine practice of mammography could discover the disease at its initial stage; therefore, practicing a mammography annually became widespread as a preventive health measure to diagnose the disease and prevent death due to breast cancer. Over time, the benefit of detection tests has been questioned and demonstration of their benefit, as well as that of the undesirable effects they might cause, has been demanded. There is recent information with regard to an absence of difference in terms of breast cancer mortality as final index between women with or without routine mammography. Additionally, a 20 % frequency has been observed in false-positive diagnoses, with high numbers of women undergoing unnecessary diagnostic procedures due to suspicion of a non-clinically apparent presumed cancer. In Mexico, from 2004 on, the popularity of mammography to detect and effectively cure cancer has increased. Acceptance can be attributted to how easily detection campaigns can be promoted, since most women accept that mastography can offer the opportunity of receiving an early treatment that reduces dissemination and prevents early mortality. The age at which it is convenient to perform the first mammography, how frequently it should be repeated and even the age for its discontinuation is still under debate and no consensus has been reached.

Keywords
Mammography
Breast neoplasms

Se ha aceptado que la detección preclínica del cáncer de mama mediante la práctica rutinaria de mamografía podría descubrir el cáncer en su etapa inicial, por lo que se generalizó hacer anualmente una mamografía como medida de salud preventiva para diagnosticar e impedir la muerte por cáncer mamario. Con el tiempo se ha cuestionado el beneficio de las pruebas de detección y se exige que se demuestre el beneficio y los efectos indeseables que pudieran causar. Existe información reciente respecto a que no hay diferencia en cuanto a la mortalidad por cáncer de mama como índice final entre las mujeres con o sin mamografía rutinaria. También se ha observado 20 % de frecuencia de diagnósticos falsopositivos, por los cuales numerosas mujeres han sido sometidas a procedimientos diagnósticos innecesarios por la sospecha de un supuesto cáncer que no es clínicamente aparente. En México, a partir de 2004 se incrementó la popularidad de la mamografía para detectar y curar efectivamente el cáncer, sin embargo, la mortalidad por cáncer de mama no ha variado. La aceptación se puede atribuir a la facilidad para promover las campañas de detección, ya que la mayoría de las mujeres acepta que la mamografía puede ofrecer la oportunidad de recibir oportunamente un tratamiento que reduzca la propagación e impida una pronta mortalidad. Aún se discute y no se ha alcanzado un consenso en cuanto a la edad en la que es conveniente realizar la primera mamografía, la frecuencia de repetirla e, incluso, la edad para suspenderla.

Palabras clave
Mamografía
Neoplasias de la mama

[a]Unidad de Investigación de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Hospital de Especialidades
[b]Departamento de Ginecología Oncológica, Hospital de Oncología

[a,b]Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Arturo Zárate
Correo electrónico: zaratre@att.net.mx

Recibido: 31/07/2014

Aceptado: 06/08/2014

Durante mucho tiempo se ha aceptado que la detección preclínica del cáncer de mama mediante la práctica rutinaria de mamografía periódica pudiera descubrir el cáncer en su etapa inicial, y con ello la implementación inmediata de un tratamiento oportuno para curarlo, evitar su propagación o la muerte por este motivo (figura 1). Con esta base se propuso hacer anualmente una mamografía como medida de salud preventiva para diagnosticar e impedir la muerte por cáncer de seno. Así fue como pronto se popularizó, tanto en la profesión médica como en la población femenina, la realización periódica del estudio radiológico de ambas mamas, incluso con la adición del ultrasonido. Se hizo tan popular culturalmente como el Papanicolaou que ya forma parte de la consulta habitual con el ginecólogo. Actualmente la misma paciente se encarga de recordarle a su médico de estas pruebas de detección.

Figura 1 Imagen típica radiológica de cáncer de mama

Con el tiempo se ha puesto en duda el beneficio de las pruebas de detección, en particular las más populares para la mujer, y se ha exigido que se demuestre el beneficio y los efectos indeseables que pudieran causar.[1-3] Además, las instituciones de salud pública y las empresas privadas de seguros médicos han solicitado un análisis acerca del costo-beneficio, es decir, si valen lo que cuestan. Hasta ahora, los análisis estadísticos muestran que ha aumentado el número de pruebas mamográficas y de diagnósticos de cáncer de mama, como era de esperar, de ahí la multiplicación de pruebas diagnósticas para confirmarlo y de tratamientos (quirúrgico, quimioterapia y radioterapia). Sin embargo, el índice de mortalidad por cáncer de mama no ha variado significativamente.[4-6]

De manera adicional se encontró que la proporción de diagnósticos falso-positivos es de aproximadamente 20 % en las mujeres ya sometidas a diversas modalidades terapéuticas. En otras palabras, se ha caído en exceso de diagnósticos y tratamientos, sin que haya disminuido el incuestionable elevado índice de muertes por cáncer de mama. Mujeres de avanzada edad, por arriba de los 70 años, con cáncer de mama, que nunca fueron sometidas a la mamografía rutinaria y que recibieron el esquema terapéutico habitual alcanzaron la misma expectativa de vida de las que habían recorrido todo este camino desde edad temprana.

Este contrasentido aún no se resuelve en buena medida debido a que existe una tendencia natural a ignorar los datos científicos y a que predomina la percepción que resulta de la información popular, familiar, médica y la generada por los medios publicitarios y la industria comercial de la salud.

Análisis estadísticos, metaanálisis y revisiones

Con frecuencia se pregunta por qué si existe abundante información sobre el tema, continúan la controversia y la contradicción acerca de la utilidad de la mamografía como un método para la detección oportuna del cáncer. Recientemente apareció una publicación que incluía aproximadamente a 90 000 mujeres entre 40 y 59 años de edad que fueron sometidas a una evaluación durante 25 años, separadas en dos grupos, con y sin mamografía de rutina. Se encontró que la expectativa de vida era semejante en cuanto a la causa de muerte atribuida al cáncer de mama. También se confirmó que la frecuencia de diagnósticos falso-positivos con la mamografía rutinaria se acercaba a 20 %, con el inconveniente en esos casos de los tratamientos innecesarios. Es posible que las imágenes obtenidas con los más avanzados aparatos contribuyan a elevar la precisión diagnóstica, sin embargo, aún no están disponibles para la generalidad de la población.

El estudio "The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review"[3] mostró que la mortalidad fue de 500 casos en un grupo de 3250 mujeres con diagnóstico presuntivo de cáncer de mama mediante la detección radiológica y que fue de 505 en un grupo de 3123 mujeres que no se habían realizado la mamografía, solo cinco casos más que en el primer grupo. Una revisión sistemática de la Base de Datos Cochrane,[7] en la que se analizaron los resultados de 10 publicaciones consideradas de la más alta calidad y que en su totalidad incluían 600 000 pacientes, mostró que después de un seguimiento de 10 años no existió diferencia en cuanto a la causa de muerte por cáncer de mama entre las mujeres con o sin mamografía rutinaria. El Departamento de Salud, en colaboración con la Academia de Ciencias Médicas de Suiza, recientemente publicó los resultados de una investigación efectuada en mujeres entre los 50 y 70 años de edad, residentes en los países escandinavos y Holanda:[8] 1000 mujeres fueron sometidas a procedimientos diagnósticos innecesarios debido a resultados falso-positivo en la mamografía, sin que se hubiera comprobado la presencia de cáncer, lo cual indica que la sospecha de cáncer nunca hubiera sido clínicamente aparente. Además, se estimó que teóricamente la detección por mamografía solo podría prevenir una muerte por cáncer por cada 1000 mujeres examinadas. En este mismo informe se agregó otra observación novedosa respecto a la percepción de la población en general acerca del beneficio de la mamografía: aproximadamente 900 mujeres que se sometían anualmente al estudio radiológico estimaban que la muerte por cáncer había ocurrido en 80 mujeres; en contraste, otras 800 que nunca se habían sometido a la detección creían que el número de muertes era de 160. Por su parte el registro oficial ("información real") mostró datos sorprendentes: en un grupo de mujeres con mamografía anual solo se encontraron cuatro muertes por cáncer y 44 por otras causas; en el grupo sin mamografía solo se registraron cinco fallecimientos causados por cáncer y 44 por otras causas. Estos resultados confirman el concepto de la diferencia entre percepción y realidad (figura 2).

En México se cree que el registro estadístico está sujeto a fallas por descuido en el llenado de los certificados de defunción. La revisión de los datos obtenidos por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía muestra que en 1998 el número total de defunciones de mujeres fue de 194 460, de las cuales 3380 (1.7 %) se debieron a cáncer de mama; en 2012, las muertes ascendieron a 263 440, 5163 de ellas (2.1 %) se atribuyeron a cáncer de mama. Aunque en 2004 se registró el inicio del incremento de la realización de la

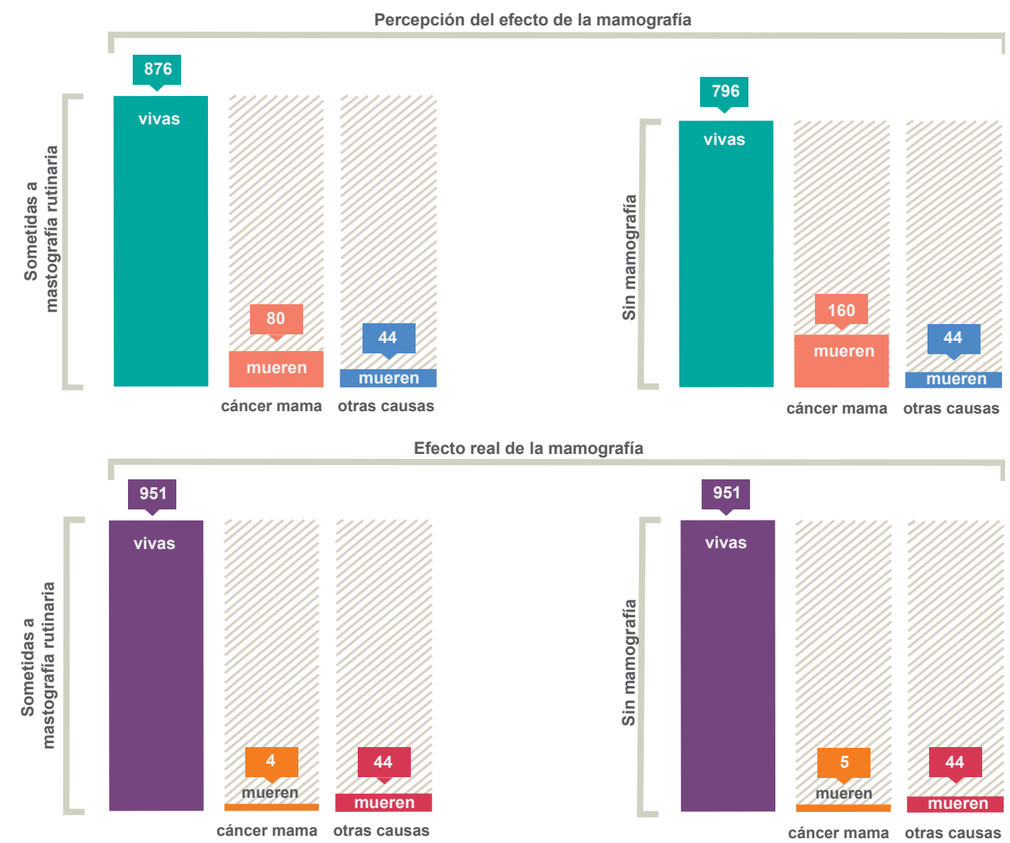


Figura 2 Diferencia entre la percepción y la realidad del efecto de la mamografía. El público lego percibe la información de acuerdo con su imaginación y conveniencia: "cada quien cree lo que desea o le interesa creer". Adaptación y traducción de la gráfica de Biller-Andorno y Juni, publicada en New England Journal of Medicine 2014;370:1965-8

mamografía para detectar oportunamente el cáncer, la mortalidad fue de 1.9 %, a pesar de la introducción de mejores tratamientos para el cáncer de mama.

Epílogo

No obstante los datos anteriores, existen diferencias por países y regiones en cuanto a la aceptación de la efectividad para la detección del cáncer de mama mediante la mamografía: es mayor en Estados Unidos y Canadá que en los países europeos. Esta disparidad se puede atribuir a la facilidad para promover las campañas de detección, ya que la mayoría de las mujeres acepta que la mamografía ofrece la oportunidad de recibir un tratamiento curativo que reduzca la propagación del cáncer e impida una muerte temprana, aunque esto no haya sido validado por los análisis estadísticos. Además, muchos expertos en oncología, radiología, quimioterapia y ginecología ignoran o no aceptan los datos reales publicados en revistas científicas e insisten en argumentos éticos. Tampoco se puede ignorar la existencia de intereses comerciales de la industria farmacéutica y de aparatos diagnósticos, así como de profesionales que ejercen en el ámbito privado.

Por otro lado, aún se discute y no se ha alcanzado un consenso en cuanto a la edad en la que es conveniente realizar la primera mamografía, la frecuencia de repetirla e, incluso, la edad para suspenderla. La mayoría de las organizaciones de salud, tanto las asociaciones médicas como las oficinas gubernamentales, han sugerido que la primera detección se realice a partir de los 50 años de edad y que las siguientes se repitan cada año o dos, según los hallazgos radiológicos, y que pueden suspenderse a los 70 años. Sin embargo, estos criterios deben evaluarse conforme a cada mujer. Cualquiera que sea el caso, el médico tiene el compromiso y la obligación de ofrecer a su paciente información completa, actual y real, tanto de los beneficios como de los riesgos de cualquier intervención.

Es legítimo agregar que existen otras controversias en la práctica médica, semejantes a las expuestas en cuanto a la utilidad de la mamografía, respecto a las pruebas de detección para cáncer en próstata, cérvix uterino, ovarios, estómago y colon, ya que prevalece un ambiente de excesos de diagnósticos y tratamientos que puede poner en riesgo a nuestros pacientes.[9-11]

Como colofón vale la pena recordar y hacer énfasis en que *detección no es sinónimo de diagnóstico*.

Declaración de con f icto 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.

Referencias

1. Elmore JG, Harris RP. The harms and benefits of modern screening mammography. BMJ. 2014;348;g3824.
2. Habbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, Yankaskas BC, Zhu W, Miglioretti DL. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography, a cohort study. Ann Int Med. 2011;155(8):481-92.
3. Independ UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet. 2012;380(9855): 1778-86.
4. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: Randomised screening trial. BMJ. 2014;348:g366. Disponible en http://www.bmj.com/content/348/bmj.g366
5. Welch HG, Passow HJ. Quantifying the benefits and harms of screening mammography. JAMA Intern Med. 2014;174(3):448-54.
6. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. J Natl Cancer Inst. 2010;102(9):605-13.
7. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD001877. Published Online: 4 JUN 2013
8. Biller-Andorno N, Jüni P. Abolishing mammography screening programs? A view from the Swiss medical board. NEJM. 2014;370(21):965-7.
9. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Burda BU, Senger CA, LutzK. Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: A narrative review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Int Med. 2011;155(10):698-705.
10. Lieberman DA. Screening for colorectal cancer. N Engl J Med. 2009;361(12):1179-87.
11. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, Reding DJ, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA. 2011;305(22): 2295-303.

Índice de autores

A

Aceves-Millán R (2):188
Acoltzin-Vidal JRC (1):7, (1):10, (2):131, (4):371
Acosta-Rangel MC (3):338
Adame-Galván L (1):108
Afrashtehfar CDM (1):84
Afrashtehfar KI (1):84
Aguilar-López LB (3):266
Aguilar-Madrid G (1):28
Aguilar-Segura PR Supl 2:s62
Aguilera P (6):624
Aguirre-García J (2):130
Aguirre-García MC (1):38
Aguirre-Morales CE Supl 2:s16
Alagón-Cano A (1):98
Alam-Escamilla DA (1):20
Albertos-Alpuche NE (4):416
Alcalá-Cerra G (4):422, (6):618
Alcántara-Quintana LE (3):244
Aldape-Barrios B (3):338
Almaraz-Ibarra M (1):60
Almeida-Gutiérrez E Supl 1:s4
Alonso-Vilatela E (1):14
Álvarez-Álvarez C Supl 1:s42
Álvarez-Villaseñor AS (6):606
Alvirde-Gutiérrez L (3):254
Alvis-Miranda HR (4):422
Amador-Licona N (1):60
Amador-Medina LF (5):487, (6):660
Amaya-Mejía AS (1):94
Amezcua-Gómez L (2):188
Anaya-Segura A Supl 2:s50
Arango-Aguilar J Supl 2:s110
Araujo-Solís MAJ Supl 2:s94
Arellano-Poblete M (2):224
Arellano-Severiano B (3):330, (3):342
Arenas-Aranda DJ (5):566
Argüero-Sánchez R (3):251
Arjona-Villicaña RD (4):416
Armenta-Llanes O Supl 1:s34
Arriaga-Nava R (6):684
Arteaga-Mancera MP (2):204
Ascencio-Villagrán A (1):76
Ávila-Jiménez L (2):144
Ayala-Figueroa RI (4):398
Ayala-Gaytán JJ (4):458

B

Báez-de la Fuente E (3):330, (3):342
Balderrama J (4):422
Balparda K (2):212
Baltazar-Torres JA (6):651
Barragán-Hervella RG (3):322
Barranco-Lampón G (3):258
Barrera-Vera H (3):338
Bastarrachea RA (6):644
Basurto L (1):66
Becerril-Ángeles M (2):182
Bedolla-Barajas M (5):522
Bejarano-Huertas R (3):322, (5):538
Bello-Villalobos H (4):468
Beltrán-Soto JM (4):404
Benítez-Arvizu G (3):244
Berea-Baltierra R (2):192
Beristain-Hernández JL (5):550
Bernárdez-Zapata I (2):204, (3):290, (5):544
Betanzos-Cabrera Y Supl 2:s98
Bizueto-Rosas H (4):462
Blanco-D'Mendieta LK (1):34
Blanco-Montero A (3):290
Bobadilla-Suárez S (4):408
Bojórquez-Ramos MC Supl 1:s110
Bonilla-Rojas J Supl 2:s68
Brito-Zurita OR Supl 1:s34, Supl 1:s64, Supl 1:s74
Burguete-García AI Supl 1:s88

C

Caballero-Trejo A Supl 2:s16
Cabrera-Gaytán DA (2):150, (2):168, (4):438, (6):630
Cabrera-Osuna S (3):258
Caldera-Duarte A (2):218
Calderón-Abbo MC (3):326
Calvo-Colindres J (5):516
Camacho-Velázquez M Supl 2:s44
Campos-Lozada I Supl 2:s56
Campos-Romero FH (1):94
Cano-Oviedo AA (6):651
Capdevila-García LM (1):50
Cárdenas-Bahena A (4):448
Cárdenas-Navarrete R Supl 2:s68
Cárdenas-Rojo N (4):376
Carpio-Orantes L, del (6):680
Castañeda-López R (3):282
Castañeda-Sánchez O Supl 1:s74
Castelán-Martínez OD (5):558
Castilla-Castilla CMC (2):138, (6):638
Castillo-Calderón MG (2):144
Castillo-Torres NP (3):326
Castillo-Trejo M (1):38
Castro-García F (3):338
Celis A (4):382
Cervantes-Arriaga A (1):14
Cervantes-Velázquez A (4):448
Chávez-Palencia C Supl 1:s12, Supl 1:s18
Cocula-León H (3):346
Collazo-Jaloma J (2):176, (3):270
Colunga-Rodríguez C Supl 1:s48
Contreras-Herrera R (2):134
Copado-Ceballos RE (2):134
Cortés-Gutiérrez EI (1):90
Cortés-Palma D Supl 2:s16
Cortés-Vargas A (1):20
Cruz-Cruz PR (4):388
Cruz-López M Supl 1:s78
Cruz M Supl 1:s88
Cumplido-Fuentes A Supl 1:s68
Cumplido-González G Supl 1:s68

D

Dansac-Rivera AB (6):692
Dávila-Ortiz de Montellano DJ (1):14
Dávila-Rangel JI (3):282
Dávila-Rodríguez M (1):90
Delgado-Valdez JH (4):398
Desentis-Vargas E (2):134
Díaz AM (2):212
Díaz-Casales LA (1):84
Díaz de León-Ponce MA (4):367
Díaz-Hernández MC (6):696
Díaz-Molina R (4):398
Díaz-Sánchez O Supl 1:s42
Domínguez-Banda A Supl 1:s34
Domínguez-Cherit J (2):198
Domínguez-Gómez FG (6):696
Duarte-Mote J (5):516
Durán-González J (5):574
Durán-Salgado MB (4):404

E

Echeverri-Rico JV (2):188
Eiros-Bouza JM (6):654
Eng-Castro VL (5):516
Escudero-Lourdes GV Supl 1:s58
Esperón-Hernández RI (4):416
Espinosa-Larrañaga F (4):375, (6):604
Espinosa-López R (5):516
Espinosa-Saavedra D Supl 2:s74
Espinosa-Vital GJ Supl 2:s38
Esquivel-Chávez A (6):651
Esquivel-Pedraza L (2):198
Estrada-Velasco B Supl 1:s78
Exiga-González EB Supl 1:s34

F

Fajardo-Dolci G (2):121
Fajardo-Gutiérrez A (4):364
Fajardo-Ortiz G (2):228
Flores-Calderón J Supl 2:s74, Supl 2:s82
Flores-Carrillo VM (2):224, (5):598
Flores-Ruiz EM Supl 2:s8
Fraire-Martínez MI Supl 2:s110
Franco-Ornelas S (3):338
Frenk S Supl 1:s6, Supl 2:s4
Fuentes-Alexandro SA (1):108
Fuentes-Orozco C (2):162
Fuentes-Pacheco YC Supl 2:s8
Fuente-Vera TA, de la (5):588
Furuya-Meguro MEY Supl 1:s4

G

Galindo-Pacheco LV (1):94
Gallardo-Vela JA (5):580
Gallegos-Cabriales EC (6):644
Garcés-Ruiz OM (3):266
García-Carrasco M (3):322
García de Alba-García JE (2):129, (3):248
García-García J (2):138
García-Gómez F (2):182
García H Supl 2:s30
García-Mangas JA (4):474
García-Ortiz JJ (6):680
García-Peña C (4):448
García-Rodríguez A (5):574
García-Rodríguez EO (1):90
García-Stivalet LA (3):322
García-Suárez A (6):692
García-Vigil JL (3):296
Garduño-García JJ (6):674
Garza-Pérez RM (1):90
Garza-Sagástegui MG Supl 1:s26
Garza-Salinas LH, de la Supl 1:s42
George-Flores V (6):606
Gil-Palafox IB (1):108
Giménez-Scherer JA Supl 2s62
Gómez-Delgado A (6):624
Gómez-Díaz RA Supl 1:s102
Gómez-González CJ Supl 2:s38
Gómez-Henry JC (3):334
Gómez-Lara MH (2):224, (5):598
Gómez-Zamudio JH Supl 1:s78
González-Arcos G (4):462
González-Ávila G (4):468
González-González GM Supl 2:s16
González-Guajardo EE Supl 1:s26, Supl 1:s42
González-Heredia R Supl 1:s64, Supl 1:s74
González-Latapí P (1):14
González-Ojeda A (2):162
González-Ortiz B Supl 2:s74, Supl 2:s82
González-Pérez GJ Supl 1:s12, Supl 1:s18

González-Pliego JA (4):382
Góvea-Camacho LH (2):162
Grajales-Muñiz C (2):150, (4):438, (6):630
Grijalva-Otero I Supl 1:s4
Guajardo-Lara CE (4):458
Gudiño-Amezcua DA (4):382
Guerrero-Ramos B (2):198
Guerrero-Romero F Supl 1:s68
Gutiérrez-Díaz GI (4):382
Gutiérrez-Gutiérrez GK Supl 2:s82
Gutiérrez-Paternina JJ (6):618
Gutiérrez-Romero M (3):258
Guzmán-Solorio JA (2):168

H

Haro-Acosta ME (4):398
Haro-García LC (1):28
Hernández AA (2):212
Hernández-Benítez CT (5):574
Hernández-Cabezza A Supl 2:s114
Hernández-González C (2):218
Hernández-Hernández MJ Supl 2:s78
Hernández-Hernández RR (1):90
Hernández-Herrera RJ (1):90, (5):580, Supl 1:s26, Supl 1:s42
Hernández- Ordoñez O (5):598
Hernández-Pérez AL (3):326
Hernández-Pérez NA (4):462
Hernández-Pliego MA (3):276
Hernández-Quijano T (6):704
Hernández-Ramírez C Supl 2:s104
Hernández-Ruiz AK (5):538
Hernández-Salazar A (2):198
Hernández-Valencia M (1):66, (6):704
Herrera-Coria J (5):510
Herrera-Correa GM (4):416
Herrera-Zaragoza OR Supl 2:s50
Hidalgo-Luna RG (1):20
Huelgas-Plaza AC Supl 2:s24
Huicochea-Montiel JC Supl 2:s94
Huitrón-Bravo G (6):674
Hurtado-López EF Supl 1:s48, Supl 1:s116

I

Ibarra-Hernández A (3):266
Iglesias-Leboreiro J (2):204, (3):290, (5):544
Ixcamparij-Rosales CH (2):188

J

Jaramillo-Villanueva L Supl 2:s50
Jiménez D (2):212
Jiménez-Gómez JE (5):522
Jiménez-Ponce F (3):270
Jiménez-Ramírez C (1):28
Jiménez-Valdez F (1):38
Jorge-Plascencia B Supl 1:s34
Juárez-Jiménez H (1):104
Juárez-Pérez CA (1):28

K

Karam-Araujo R Supl 1:s78
Kleinert-Altamirano API (1):104
Krug-Llamas E (2):150

L

Lamothe-Molina PA (5):494
Lamothe-Molina PJ (5):494
Lara-Torres H (2):218
Larrosa-Haro A Supl 1:s12, Supl 1:s18
Lavielle-Sotomayor P (1):38
Lazo-Cárdenas C Supl 2:s62
Leal-Ugarte E (5):574
Lee A (4):422
León-Olvera DL (3):326
Lizárraga-Corona E Supl 1:s12, Supl 1:s18
Londoño AM (2):212
López-Aguilar E Supl 2:s98
López-Arroyo JL (3):262
López-Ávila A (4):408, (5):494
López-Beltrán AL Supl 1:s48
López-Caballero I (5):598
López-Caudana AE (2):144
López-Colombo A (3):322, (5):538
López-Garcés VM (1):60
López-González AA (1):50
López-Leal J Supl 1:s34
López-Morales CM Supl 1:s34, Supl 1:s64, Supl 1:s74
López-Saucedo A (3):282
López Segura-Rueda E (2):224
Loría-Castellanos J (1):20, (1):98
Lozano-Nuevo JJ (4):404

M

Macías-Amezcua MD (2):162
Macías-Hernández SI (5):484
Macías-Rosales R Supl 1:s116
Majluf-Cruz A (2):188
Manuel-Apolinar L (1):66
March-Rosselló GA (6):654
Márquez-González H (1):34, Supl 2:s62, Supl 2:s104
Martínez-Munguía C Supl 1:s94
Martínez-Muñoz AN Supl 2:s30
Martínez-Murillo C (3):258, (3):270
Martínez-Oropeza LC (2):162
Martínez-Palomo A (4):436
Martínez-Tovar A (2):176, (3):258, (3):270
Martínez-Vela A (4):458
Mastache-Gutiérrez A (1):84
Mathiew-Quirós A (5):580, Supl 1:s26, Supl 1:s42
Maupomé G (1):76
Medina-Chávez JH (1):108
Medina-Escobedo M (2):156, (5):489
Medina-Solís CE (1):76
Medina-Solís JJ (1):76
Mejía-Aranguré JM Supl 2:s78
Méndez-Sashida PG (5):594
Mendoza-Álvarez SA (2):218
Mendoza-Ávila E Supl 1:s68
Mendoza-García CA (3):258
Mendoza-García E (2):176
Mendoza-Reyna LD (1):94
Mendoza-Rodríguez M (1):76
Mendoza-Zanella RM (2):138
Mercado-García A (1):28
Mercado U (2):126
Meza-Chávez A Supl 2:s8
Meza-Villa A Supl 1:s68
Miranda-Novales MG Supl 2:s8, Supl 2:s16, Supl 2:s24, Supl 2:s38, Supl 2:s44
Mireles-García F (3):282
Molina-Carrión LE (2):218
Mondragón-Padilla A (4):442
Montiel-Jarquín AJ (3):322, (5):538
Morales-Romero J (5):522
Morales-Romero LV Supl 1:s58
Morán-Reyes EG (4):462
Moreno-García A (5):538
Moreno J (1):70, (2):192
Moscote-Salazar LR (4):422, (6):618
Moyaho-Bernal A (5):538
Muñoz-Flores A (3):322
Muñoz-Ramírez MC Supl 2:s104
Murillo-Godínez G (2):133, (4):374

N

Náñez-Terreros H (4):458
Nava-González EJ (6):644
Nava-Martínez ML (6):630
Navarro-Contreras G Supl 1:s94
Niebla-Fuentes MR (6):630
Niño-Hernández LM (6):618
Noriega-Álvarez R (5):544
Noyola-Castillo ME (5):558
Núñez-Velázquez M (4):376

O

O'Farrill-Romanillos PM (1):94
Olarte-Carrillo I (2):176, (3):258, (3):270
Oliva-Rico D (3):302
Ontiveros D (6):630
Ornelas-Aguirre JM Supl 1:s34
Ortega-Carrillo C (1):98
Ortega-Cortés R (5):491, Supl 1:s8, Supl 1:s48
Ortiz-Barrios LB (4):448
Ortiz-Maldonado F (2):204
Ortiz-Martínez G Supl 1:s68
Ortiz-Mendoza CM (5):588
Ortiz-Ramos AF Supl 1:s68

P

Pacheco-Rosas DO Supl 2:s24
Palacio-Babilonia B (6):618
Palacios-Cruz L (1):70, (2):192, (3):308, (4):430, (5):558, (6):666
Palacios-Rodríguez RG (2):168
Palacios-Saucedo GC (4):376
Palma-Lara I (3):244
Palmeros-Morgado G (2):176
Palomino-Martínez BD (5):550
Pamplona AP (2):212
Pascalis-Orozco J Supl 1:s64
Paternina-Caicedo A (6):618
Peña LA Supl 2:s68
Peñaloza-Santillán JA (5):486
Peralta-Leal V (5):574
Peralta-Romero JJ Supl 1:s78
Peregrino-Bejarano L Supl 2:s30, Supl 2:s44
Pérez-Aguilar R (1):60
Pérez-Durán J (6):638
Pérez-Espejel I (6):674
Pérez-Francés C (1):50
Pérez-Ilagor VM (4):474
Pérez-Pérez A Supl 2:s44
Pérez-Rocha F (1):94
Pérez-Rodríguez M (1):70, (2):192, (3):308, (4):430, (5):558, (6):666
Pérez-Torres C (5):516
Pineda-Frutos MF Supl 2:s104
Pinedo-Rodríguez GA Supl 1:s68
Pinedo-Vega JL (3):282
Piscil-Salazar MA (5):550
Portillo-García ML (3):262
Prieto-Andrés L (1):50
Puerta-Mota G Supl 1:s68

R

Ramírez-Bonilla P Supl 1:s68
Ramírez-Campos J (4):376
Ramírez-García MA Supl 2:s104

Ramírez-Íñiguez de la Torre MV (1):50
Ramírez-Reyes AG Supl 2:s90
Ramírez-Sánchez TJ (6):610
Ramiro-H M (1):4, (4):375, (6):604
Ramos-Ortega G (6):696
Ramos-Peñafiel CO (2):176, (3):258, (3):270
Rendón-Macías ME (2):204, (3):290
Reyes-Iraola A (5):502
Reyes-Ruiz ME (4):474
Reyes-Treviño NO Supl 1:s42
Reyes y Zepeda A (5):538
Reyna-López V (1):44
Rico-Ramos HJ (3):262
Rico-Rosillo MG (3):302
Rioscovian-Soto A Supl 2:s98
Ríos-Martínez C (3):282
Ríos-Zúñiga S Supl 2:s114
Rivas-Ruiz R (1):9, (1):70, (2):192, (3):308, (4):373, (4):430, (5):558, (6):666
Rivera-Linares BM (5):522
Rivera-Rosas S (2):138
Rodríguez-Ábrego G (6):610
Rodríguez-Álvarez D (1):98
Rodríguez-González P Supl 2:s74
Rodríguez-Hernández L Supl 2:s62
Rodríguez-Jáuregui EK (3):290
Rodríguez-López L (4):404
Rodríguez-Moctezuma JR (6):696
Rodríguez-Morán M Supl 1:s68
Rodríguez-Ortega F (1):44
Rodríguez-Pérez FA (3):334
Rodríguez-Ramírez G Supl 1:s68
Rodríguez-Sala ML (3):352
Rodríguez-Sing R Supl 2:s38
Rodríguez-Velasco A (2):232, Supl 2:s90
Rodríguez-Violante M (1):14
Rojas-Mendoza T (6):630
Rojas-Patlán L (1):90
Romero-Figueroa MS (5):516, (6):674
Romero-Gutiérrez G (5):510
Romero-Velarde E Supl 1:s12, Supl 1:s18
Romo-Martínez JE (3):316
Rosa-García E, de la (4):442
Rosa-Santillana R, de la (1):76
Rosas-Peralta VH (5):530
Rozen-Fuller E (3):270
Rubio-Guerra AF (4):404
Rubio-Jurado B (3):266
Ruiz Esparza-Cisneros J (4):398
Ruiz Esparza-Garrido R (5):566, Supl 2:s98
Ruiz-Rivero A (2):188
Ruiz-Rosas RA (4):388
Ruiz-Tachiquín ME (6):624
Ruiz-Treviño AS (5):510

S

Sabag-Ruiz E Supl 1:s34, Supl 1:s64, Supl 1:s74
Salamanca-Gómez F (5):566
Salas-Delgado A (3):276
Salazar-Preciado LL Supl 1:s12, Supl 1:s18
Salazar-Reyes A (4):462
Salcedo-Rocha AL (3):248
Salinas-Martínez AM (5):580, Supl 1:s26
Sánchez-de la Cruz A (1):76
Sánchez-García S (4):448
Sánchez-Herrera LY (1):108
Sánchez-Hurtado LA (6):651
Sánchez-Lazcano GJ Supl 1:s68
Sánchez-Martínez LC (2):224, (5):598
Sánchez-Montoya F (3):254
Sánchez-Narváez F (1):108
Sánchez-Ramos JA (1):34
Sánchez-Rojas G (5):516
Sánchez-Ruvalcaba I (5):598
Sánchez-Vaca G Supl 2:s114
Sánchez-Villegas MC (1):20, (1):98, (4):369
Sandoval-Balanzario MA (5):530
Sansores-España D (2):156, (5):489
Santaella-Torres F (2):224
Santamaría-Navarro C (1):50
Santibáñez-Velázquez M (3):254
Santoyo-Sánchez A (2):176, (3):270
Saucedo R (1):66, (6):704
Segura-Méndez NH (1):94
Sepúlveda-Vildósola AC (1):34, Supl 2:s6, Supl 2:s50, Supl 2:s56, Supl 2:s98, Supl 2:s104, Supl 2:s110
Serret-Montoya J Supl 2:s68, Supl 2:s114
Sevilla-Castillo RA (4):376
Simental-Mendía LE Supl 1:s68
Solís-Bazaldúa M (1):84
Solís-Lam F (1):108
Solorio-Rosette HF (4):462
Solórzano-Santos F Supl 2:s8
Sosa-Quintero LS (3):266
Soto-Hernández G (4):462
Soto-Hernández ML (1):34
Soto-Herrera D Supl 2:s56
Souto-del Bosque R (5):594
Suárez-Sánchez F Supl 1:s88

T

Talavera JO (1):70, (2):192, (3):308, (4):430, (5):558, (6):666
Tapia-Monge DM Supl 2:s82
Tapia-Rombo CA (6):638
Tena-González ME Supl 2:s78
Tena-Reyes D (6):638
Tena-Sanabria ME Supl 2:s78
Terradillos-García MJ (1):50
Tinoco-Fragoso F (2):198
Tlacuilo-Parra JA Supl 1:s48
Torres A (2):188
Torres-Cosme JL (6):610
Treviño-Becerra A (5):488, (5):490
Troconis-Trens G Supl 2:s82
Trujillo-Trujillo XAR Supl 1:s48

U

Ubillo-Sánchez JM Supl 2:s68
Urzúa-Rodríguez NA (1):98

V

Valdez-Salazar HA (6):624
Valdiviezo-Velásquez JA (1):12
Valdovinos-Chávez SB (4):458
Valencia-Mayoral P (2):232
Valencia-Sánchez JS (6):684
Valladares-Salgado A Supl 1:s88
Valle-Alvarado G (2):150
Valverde-Ocaña C Supl 1:s58
Vargas-Aguayo AM (2):134
Vargas-Ayala G (4):404
Vargas-García VM (1):20
Vargas-Martínez A (1):44
Vargas-Valerio A (4):438
Vásquez-Garibay EM Supl 1:s12, Supl 1:s18
Vázquez-Estupiñán F Supl 2:s94
Vázquez-Langle JR Supl 2:s56
Vázquez-Reyes A (5):538
Vázquez-Rodríguez A (1):38
Vázquez-Rosales JG Supl 2:s8
Vega-Mendoza S (1):38
Vega-Robledo GB (3):302
Vega-Ruiz A (3):266
Velasco-Chávez JF Supl 1:s58
Velázquez-Flores MA (5):566
Velázquez-García JA (5):550
Velázquez-Olmedo LB (4):448
Ventura Y (3):258
Vera-Lastra OL (2):218
Vicente-Herrero MT (1):50
Vidales-Roque LB (6):638
Villalón-López JS (5):594
Villalpando-Mendoza CJ (5):550
Villalpando-Navarrete E (5):530
Villanueva-Jorge S (2):156, (5):489
Villanueva-Montemayor D Supl 1:s42
Villa-Romero AR Supl 2:s104
Villarreal-Hernández LS (3):316
Villarroel-Noboa J (2):224
Villaseñor-Ovies P (2):198
Villasís-Keever MA Supl 2:s68, Supl 2:s82, Supl 2:s114
Virgen-Díaz S (3):326
Vivar-Acevedo E (2):134

W

Wacher-Rodarte NH Supl 1:s102
Waizel-Haiat S (2):134
Wiwanitkit V (2):132

Y

Yescas P (1):14

Z

Zaldívar-Cervera J (1):98
Zamora-Varela S (6):651
Zamudio-Lugo I Supl 2:s8, Supl 2:s38
Zárate A (1):66, (3):250, (5):492, (6):704
Zempoalteca-Angulo YF (1):28
Zurita-Cruz JN Supl 2:s68, Supl 2:s114

Al índice

Índice temático

A

absorciometría de fotón
Osteoporotic fracture risk evaluation. Options when central densitometry is not available (6):674
actividad física
Modelo de predicción de obesidad en niños a partir de variables dietéticas y actividad física Supl 1:s18
adolescente
Características del patrón menstrual en adolescentes con epilepsia Supl 2:s114
Curso clínico y pronóstico de pacientes con urolitiasis en un hospital pediátrico Supl 2:s68
Factores psicológicos, sociales y culturales del sobrepeso y la obesidad infantil y juvenil en México Supl 1:s94
Impacto de la familia en las conductas sexuales de riesgo de los adolescentes (1):38
Influencia del conflicto armado en la mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes (6):618
La musicoterapia para disminuir la ansiedad. Su empleo en pacientes pediátricos con cáncer Supl 2:s50
Terapia cognitivo-conductual en el manejo integral de la obesidad en adolescentes Supl 1:s68
agotamiento profesional
Efecto del estrés laboral en el aprovechamiento académico de médicos residentes de Oncología (4):468
amplitud
El registro de los potenciales de acción nerviosos sensitivos. Distancia interelectrodos en niños sanos Supl 2:s110
análisis de covarianza
Investigación clínica XIX. Del juicio clínico al análisis de covarianza (1):70
análisis estadístico
¿Qué comparan las pruebas paramétricas? (1):7
Respuesta a la carta "¿Qué comparan las pruebas paramétricas?" (1):9
análisis factorial
Investigación clínica XIX. Del juicio clínico al análisis de covarianza (1):70
anciano
Asociación de diabetes mellitus con deterioro cognitivo en adultos mayores. Estudio basado en población (4):416
Calidad de vida relacionada con la salud oral en adultos mayores. Instrumentos de evaluación (4):448
Factores pronósticos del meningioma del paciente geriátrico (5):530
Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del insomnio en el adulto mayor (1):108
anemia
Anemia en enfermedad renal crónica (6):660
anomalías congénitas
La participación del médico genetista en la consulta pediátrica Supl 2:s94
anormalidades cromosómicas
Anormalidades cromosómicas en pacientes de un hospital de ginecoobstetricia (1):90
ansiedad
Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del insomnio en el adulto mayor (1):108
La musicoterapia para disminuir la ansiedad. Su empleo en pacientes pediátricos con cáncer Supl 2:s50
antineoplásicos
Nilotinib en pacientes con leucemia mieloide crónica con falla a imatinib (3):330
antivenenos
Loxoscelismo sistémico en una mujer embarazada (1):98
antivirales
Características de los pacientes pediátricos atendidos por influenza A H1N1. La pandemia de 2009 en México Supl 2:s8
antropometría
Enfoque de la obesidad infantil desde la pediatría Supl 1:s116
Índices antropométricos y bioquímicos en la valoración nutricional del neonato de peso muy bajo (2):138
APACHE
La lesión renal aguda. Terapias de reemplazo renal continuo y pronóstico (6):651
Supervivencia en insuficiencia renal aguda tratada en forma convencional o con reemplazo continuo (3):254
apolipoproteínas E
Polimorfismos de apoE y reemplazo dopaminérgico en enfermedad de Parkinson (1):14
arritmias cardiacas
Insuficiencia cardiaca. Trascendencia y utilidad de la evaluación ecocardiográfica (2):188
arterias umbilicales
Asociación de la flujometría Doppler con la evolución perinatal en pacientes con oligohidramnios (5):510
artículo de revista
Potenciales conflictos de intereses en las publicaciones biomédicas (3):296
artritis reumatoide
La era dorada del tratamiento de la artritis reumatoide (2):126
asesoramiento genético
La participación del médico genetista en la consulta pediátrica Supl 2:s94
asma
Síntomas respiratorios de rinitis y asma en población laboral española (1):50
astrocitoma
Alteraciones cromosómicas y supervivencia en pacientes con astrocitomas Supl 2:s98
atelectasia
Atelectasia por extubación en neonatos prematuros con muy bajo peso. Factores relacionados con su presencia (6):638
atención primaria de salud
Conoce al especialista en medicina familiar (1):12
atención terciaria de salud
Resistencia antimicrobiana de los uropatógenos aislados en un hospital pediátrico Supl 2:s44
autoimagen
Distorsión de imagen corporal percibida e imaginada. Un posible factor para la obesidad y el sobrepeso en mexicanos (4):408

B

bacterias
Cómo combatir con bacterias a las enfermedades infecciosas parasitarias. El caso de *Wolbachia pipientis* (6):654
bacteriemia
Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales Supl 2:s30
bancos de tejidos
Biobancos de células troncales para terapia celular. Una realidad en México (3):244
beneficencia
Investigación clínica XXIV. Del juicio clínico a la ética en la investigación en humanos (6):666
benzodiacepinas
Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del insomnio en el adulto mayor (1):108
bioética
Investigación clínica XXIV. Del juicio clínico a la ética en la investigación en humanos (6):666
biología molecular
Embarazo y leucemia mieloide crónica tratada con imatinib. Evolución y monitoreo de una paciente (3):342
biomarcadores
Importancia de los microARN en el diagnóstico y desarrollo de enfermedades (3):302
bloqueadores beta adrenérgicos
Beta-1 adrenoceptor blockade decreases the firing rate to painful stimuli in spinal wide-dynamic range neurons in rats (5):494
brotes de enfermedades
Experiencia en la atención de un brote de hepatitis A en una guardería infantil (6):630

C

calcáneo
Menopausia y mediciones ultrasonográficas de calcáneo (2):144
cálculos biliares
Características de pacientes pediátricos con litiasis biliar. Evolución posoperatoria inmediata Supl 2:s74
calidad de la atención de salud
Cuando el que se rompe el cuello es médico (4):436
calidad de vida
Calidad de vida relacionada con la salud oral en adultos mayores. Instrumentos de evaluación (4):448
Esperanza de vida saludable en adultos mayores con seguridad social (6):610
Prevalencia del prurito crónico en pacientes de un hospital de tercer nivel (2):198
candida
Colonización por Candida en una unidad de cuidados intensivos neonatales Supl 2:s16
candidiasis bucal
Lesiones bucales asociadas a inmunosupresión en pacientes con trasplante renal (4):442
carboxihemoglobina
Intoxicación ocupacional por monóxido de carbono. Trastornos otoneurológicos y cardiovasculares (1):44
carcinoma basocelular
Incidencia de cáncer de piel en Zacatecas (3):282
carcinoma papilar
Quiste tirogloso con carcinoma papilar de tiroides. Propuestas de manejo (5):550
cardiopatías congénitas
Factores relacionados con mortalidad en pacientes pediátricos con derivación de Blalock-Taussig Supl 2:s62
carga viral
Detección de citomegalovirus por PCR en tiempo real en plasmas positivos a VIH (6):624
causalidad
Investigación clínica XX. Del juicio clínico a la regresión logística múltiple (2):192
causas de muerte
Causas de mortalidad materna en el Instituto Mexicano del Seguro Social, periodo 2009-2012 (4):388
células madre
Biobancos de células troncales para terapia celular. Una realidad en México (3):244
chi cuadrada
Comentarios al artículo "Prueba χ^2, de lo esperado a lo observado" (2):131
cianosis
Factores relacionados con mortalidad en pacientes pediátricos con derivación de Blalock-Taussig Supl 2:s62
ciclosporina A
Lesiones bucales asociadas a inmunosupresión en pacientes con trasplante renal (4):442
citarabina
Respuesta molecular con terapia triple en pacientes con leucemia mieloide crónica (3):262
citogenética
Alteraciones cromosómicas y supervivencia en pacientes con astrocitomas Supl 2:s98
citomegalovirus
Detección de citomegalovirus por PCR en tiempo real en plasmas positivos a VIH (6):624
coagulación intravascular diseminada
Coagulación intravascular diseminada . Serie de casos y revisión de la literatura (6):680
colecistectomía
Características de pacientes pediátricos con litiasis biliar. Evolución posoperatoria inmediata Supl 2:s74
colelitiasis
Características de pacientes pediátricos con litiasis biliar. Evolución posoperatoria inmediata Supl 2:s74
complicaciones postoperatorias
Cirugía endoscópica de nariz y senos paranasales. Complicaciones en 150 pacientes (2):134
composición corporal
Los fenotipos del metabolismo óseo y del tejido adiposo. Revisión sistemática de su relación (6):644
comunicación y divulgación científica
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. Fortalezas y futuro (2):124
concepción espontánea
Comparación clínica de reproducción asistida y concepción espontánea en gemelos prematuros (5):544
conducta científica inapropiada
Publicación fraudulenta en revistas médicas (2):176
conducta sexual
Perfil sexual de las mujeres con citología cervical de una unidad de primer nivel (2):168
conflicto armado
Influencia del conflicto armado en la mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes (6):618
conflicto de intereses
Potenciales conflictos de intereses en las publicaciones biomédicas (3):296
consentimiento informado
Investigación clínica XXIV. Del juicio clínico a la ética en la investigación en humanos (6):666
coronavirus
Infección del nuevo coronavirus: nuevos retos, nuevos legados (4):438
costo de la atención de salud
Cuando el que se rompe el cuello es médico (4):436
costos y análisis de costo
Comentario a "Costos económicos de la obesidad infantil" (5):490
Estudiar para cirujano dentista en una universidad pública. Los costos relacionados (1):76
Respuesta a comentario sobre el artículo "Costos económicos..." (5):491
crecimiento
Crecimiento acelerado en escolares obesos frente a escolares con peso saludable Supl 1:s12
Medidas antropométricas en la población infantil urbana de 6 a 12 años del noroeste de México Supl 1:s34
criocirugía
Criocirugía adyuvante en el tratamiento del quiste óseo unicameral Supl 2:s78
cromosomas
Alteraciones cromosómicas y supervivencia en pacientes con astrocitomas Supl 2:s98
cuello del útero
Citología cervical satisfactoria. Extendido exocervical circular comparado con longitudinal (6):696
cuidados intensivos
Coagulación intravascular diseminada. Serie de casos y revisión de la literatura (6):680
Colonización por Candida en una unidad de cuidados intensivos neonatales Supl 2:s16
Condición clínica a la hospitalización y relación con el ingreso a terapia intensiva pediátrica (3):290
La hiperglucemia como factor predictor de mortalidad en neonatos críticamente enfermos Supl 2:s104

D

deficiencia de tiamina
Encefalopatía de Wernicke y criterios de Caine. Informe de seis casos (1):104
dengue
Comentarios en torno a "Factores de riesgo en la epidemia de dengue en Querétaro" (2):132
densidad ósea
Los fenotipos del metabolismo óseo y del tejido adiposo. Revisión sistemática de su relación (6):644
Menopausia y mediciones ultrasonográficas de calcáneo (2):144
Osteoporotic fracture risk evaluation. Options when central densitometry is not available (6):674
depresión
Depresión y estado de nutrición en escolares de Sonora Supl 1:s64
Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del insomnio en el adulto mayor (1):108
derivación arteriovenosa quirúrgica
Factores relacionados con mortalidad en pacientes pediátricos con derivación de Blalock-Taussig Supl 2:s62
desarrollo infantil
Sobrepeso y obesidad en niños de guarderías (6):606
desinfección de las manos
Infecciones nosocomiales. Tendencia durante 12 años en un hospital pediátrico Supl 2:s38
desprendimiento de retina
Desprendimiento recidivante de retina. Factores de riesgo (1):34
deterioro cognitivo
Asociación de diabetes mellitus con deterioro cognitivo en adultos mayores. Estudio basado en población (4):416
diabetes mellitus
Asociación de diabetes mellitus con deterioro cognitivo en adultos mayores. Estudio basado en población (4):416
Educación y expectativa de vida en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles (3):316
Epigenética de la obesidad infantil y de la diabetes Supl 1:s88
Importancia de los microARN en el diagnóstico y desarrollo de enfermedades (3):302
Prevalencia de tolerancia a la glucosa anormal en pacientes hipertensos (4):404
diálisis peritoneal
Manifestaciones clínicas y bacteriológicas de la peritonitis asociada con la diálisis peritoneal (1):84

dieta
Intervención familiar para el manejo de sobrepeso y obesidad en escolares Supl 1:s74
Modelo de predicción de obesidad en niños a partir de variables dietéticas y actividad física Supl 1:s18
Obesidad infantil y dislipidemia Supl 1:s102
discapacidad intelectual
Síndrome de Coffin-Lowry. Su asociación con canal cervical estrecho congénito y mielomalacia (6):692
discinesias
Polimorfismos de apoE y reemplazo dopaminérgico en enfermedad de Parkinson (1):14
dislipidemias
Obesidad infantil y dislipidemia Supl 1:s102
Relación de dislipidemias y gravedad en preeclampsia (5):516
dolor agudo
Beta-1 adrenoceptor blockade decreases the firing rate to painful stimuli in spinal wide-dynamic range neurons in rats (5):494

E

ecocardiografía
Insuficiencia cardiaca. Trascendencia y utilidad de la evaluación ecocardiográfica (2):188
economía médica
Costos económicos de la obesidad infantil y sus consecuencias Supl 1:s8
educación
Costos económicos de la obesidad infantil y sus consecuencias Supl 1:s8
Educación y expectativa de vida en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles (3):316
Estudiar para cirujano dentista en una universidad pública. Los costos relacionados (1):76
¿Qué es un fellow? (2):133
electrodos
El registro de los potenciales de acción nerviosos sensitivos. Distancia interelectrodos en niños sanos Supl 2:s110
electroencefalografía
Confiabilidad intra e interobservador de la lectura del EEG en pacientes pediátricos con alteraciones neurológicas (4):376
embarazo
Comentarios al artículo "Loxoscelismo sistémico en una mujer embarazada" (4):367
Embarazo y leucemia mieloide crónica tratada con imatinib. Evolución y monitoreo de una paciente (3):342
Loxoscelismo sistémico en una mujer embarazada (1):98
Respuesta a los comentarios sobre el artículo "Loxoscelismo sistémico..." (4):369
embolización terapéutica
Manejo endovascular de tumores de la base del cráneo. Revisión práctica de la literatura (4):422
encefalopatía de Wernicke
Encefalopatía de Wernicke y criterios de Caine. Informe de seis casos (1):104
endoscopia
Cirugía endoscópica de nariz y senos paranasales. Complicaciones en 150 pacientes (2):134
enfermedad de Parkinson
Polimorfismos de apoE y reemplazo dopaminérgico en enfermedad de Parkinson (1):14
enfermedad de Rosai Dorfman
Enfermedad de Rosai-Dorfman y lesiones espinales y craneales. Informe de un caso clínico (2):218
enfermedades bacterianas de transmisión sexual
Perfil sexual de las mujeres con citología cervical de una unidad de primer nivel (2):168
enfermedades cardiovasculares
Educación y expectativa de vida en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles (3):316
Riesgo cardiovascular en población infantil de 6 a 15 años con obesidad exógena Supl 1:s58
enfermedades de la columna vertebral
Síndrome de Coffin-Lowry. Su asociación con canal cervical estrecho congénito y mielomalacia (6):692
enfermedades del oído
Otitis media aguda: ¿indicador centinela de la atención de la salud? (2):150
enfermedades profesionales
Intoxicación ocupacional por monóxido de carbono. Trastornos otoneurológicos y cardiovasculares (1):44
enfermedades renales
Función renal en un grupo marginado de la población. Estudio piloto (2):156
envejecimiento
Esperanza de vida saludable en adultos mayores con seguridad social (6):610
La discapacidad asociada a la osteoartritis (5):484
epidemias
Comentarios en torno a "Factores de riesgo en la epidemia de dengue en Querétaro" (2):132
epigenética
Epigenética de la obesidad infantil y de la diabetes Supl 1:s88
epilepsia
Características del patrón menstrual en adolescentes con epilepsia Supl 2:s114
Confiabilidad intra e interobservador de la lectura del EEG en pacientes pediátricos con alteraciones neurológicas (4):376
equipo hospitalario de respuesta rápida
Condición clínica a la hospitalización y relación con el ingreso a terapia intensiva pediátrica (3):290
equipos y suministros
Infecciones nosocomiales. Tendencia durante 12 años en un hospital pediátrico Supl 2:s38
eritropoyesis
Anemia en enfermedad renal crónica (6):660
eritropoyetina
Anemia en enfermedad renal crónica (6):660
errores de refracción
Caracterización de los pacientes evaluados en un servicio de oftalmopediatría (2):212
escritura
El uso de la escritura terapéutica en un contexto institucional (5):502
escroto
Elefantiasis escrotal idiopática. Reporte de un caso (5):598
esperanza de vida
Esperanza de vida saludable en adultos mayores con seguridad social (6):610
estadística
Comentario al artículo "Investigación clínica XVIII..." (4):371
Comentarios al artículo "Prueba χ^2, de lo esperado a lo observado" (2):131
Respuesta al comentario al artículo "Investigación clínica XVIII" (4):373
estado de ejecución de Karnofsky
Factores pronósticos del meningioma del paciente geriátrico
estado nutricional
Depresión y estado de nutrición en escolares de Sonora Supl 1:s64
Proteína C-reactiva ultrasensible, estado nutricional y perfil bioquímico en escolares mexicanos (4):398
estatura
Crecimiento acelerado en escolares obesos frente a escolares con peso saludable Supl 1:s12
estenosis de la válvula pulmonar
Factores relacionados con mortalidad en pacientes pediátricos con derivación de Blalock-Taussig Supl 2:s62
estilo de vida
Riesgo cardiovascular en población infantil de 6 a 15 años con obesidad exógena Supl 1:s58
estimación de Kaplan-Meier
Investigación clínica XXI. Del juicio clínico al análisis de supervivencia (3):308
estrabismo
Caracterización de los pacientes evaluados en un servicio de oftalmopediatría (2):212
estrategias educativas
Alcance de dos estrategias educativas para desarrollar la aptitud clínica del médico familiar (4):474
estreptococo B-hemolítico del grupo G
Fascitis necrotizante, miositis y síndrome de choque tóxico secundario a estreptococo del grupo G. Reporte de un caso (4):458
estrógenos
Posición actual sobre el uso de estrógenos en la mujer durante el climaterio (1):66
ética médica
Potenciales conflictos de intereses en las publicaciones biomédicas (3):296
evaluación educacional
Alcance de dos estrategias educativas para desarrollar la aptitud clínica del médico familiar (4):474
evolución clínica
Investigación clínica XXI. Del juicio clínico al análisis de supervivencia (3):308
expresión génica
La genómica en la medicina (5):566
extubación
Atelectasia por extubación en neonatos prematuros con muy bajo peso. Factores relacionados con su presencia (6):638

F

factor de impacto
La difusión del conocimiento como instrumento educativo (1):4
factor de necrosis tumoral alfa
La era dorada del tratamiento de la artritis reumatoide (2):126
factores ambientales
Factores ambientales relacionados a trastornos depresivos (5):574
fallo renal crónico
Comentarios al artículo "Función renal..." (5):488
Función renal en un grupo marginado de la población. Estudio piloto (2):156
Manifestaciones clínicas y bacteriológicas de la peritonitis asociada con la diálisis peritoneal (1):84
Respuesta a comentarios sobre el artículo "Función renal..." (5):489
familia
Intervención familiar para el manejo de sobrepeso y obesidad en escolares Supl 1:s74
farmacorresistencia microbiana
Resistencia antimicrobiana de los uropatógenos aislados en un hospital pediátrico Supl 2:s44
fascitis necrotizante
Fascitis necrotizante, miositis y síndrome de choque tóxico secundario a estreptococo del grupo G. Reporte de un caso (4):458
fenómeno de no reflujo
Predictores de fenómeno de no reflujo después de intervención coronaria percutánea primaria (5):522
fibromatosis abdominal
Proctocolectomía con anastomosis íleo-anal y resección de tumor desmoide. Un caso de poliposis adenomatosa familiar (5):594
fiebre
Lactato sérico como biomarcador de sepsis grave en niños con cáncer, neutropenia y fiebre Supl 2:s24
flujometría por láser-Doppler
Asociación de la flujometría Doppler con la evolución perinatal en pacientes con oligohidramnios (5):510
fracturas osteoporóticas
Osteoporotic fracture risk evaluation. Options when central densitometry is not available (6):674
fraude
Publicación fraudulenta en revistas médicas (2):176

G

gemelos
Comparación clínica de reproducción asistida y concepción espontánea en gemelos prematuros (5):544
genes
Genética de la obesidad infantil Supl 1:s78
La genómica en la medicina (5):566
genética
La genómica en la medicina (5):566
genómica
La genómica en la medicina (5):566
glándula pineal
Tumor pineal anlage en un niño de 8 meses. Primer caso informado en lengua hispana Supl 2:s90
guía de práctica clínica
Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del insomnio en el adulto mayor (1):108

H

hazard ratio
Investigación Clínica XXII. Del juicio clínico al modelo de riesgos proporcionales de Cox (4):430
hematócrito
Utilidad de un sistema neumático para trasladar concentrados eritrocitarios. Estudio piloto (3):326
hemofilia
Comentarios sobre el artículo "Hemofilia" (5):486
Respuesta a comentarios sobre el artículo "Hemofilia" (5):487
hemoglobinas
Utilidad de un sistema neumático para trasladar concentrados eritrocitarios. Estudio piloto (3):326
hemorragia gastrointestinal
Riesgo para el desarrollo de sangrado digestivo alto en niños en terapia intensiva Supl 2:s82
hepatitis A
Experiencia en la atención de un brote de hepatitis A en una guardería infantil (6):630
hernia diafragmática congénita
Riesgo para desarrollar reflujo gastroesofágico severo en neonatos operados de hernia diafragmática congénita Supl 2:s56
hexafluoruro de azufre
Desprendimiento recidivante de retina. Factores de riesgo (1):34
hígado graso
Enfermedad por hígado graso no alcohólico en pediatría Supl 1:s110
hipercolesterolemia
Relación de dislipidemias y gravedad en preeclampsia (5):516
hiperglucemia
La hiperglucemia como factor predictor de mortalidad en neonatos críticamente enfermos Supl 2:s104
hipertensión arterial
Prevalencia de tolerancia a la glucosa anormal en pacientes hipertensos (4):404
hipertrigliceridemia
Relación de dislipidemias y gravedad en preeclampsia (5):516
histiocitosis del seno
Enfermedad de Rosai-Dorfman en glándula suprarrenal. Informe de un caso clínico (2):224
historia de la medicina
Al primigenio hospital pediátrico de la seguridad social mexicana Supl 2:s4
Comentario al artículo "Comentarios sobre la investigación científica en el IMSS" (5):492
Comentarios al artículo "Notas históricas sobre la investigación científica en el IMSS" (2):130
Comentarios sobre la investigación científica en el IMSS (3):248
Estudio topográfico-médico sobre el ayate de la virgen de Guadalupe. Escrito inédito de un sabio novohispano (3):352
Hospital psiquiátrico San Juan de Dios. 100 años después (3):346
Otras notas sobre la investigación en el IMSS (3):250
Semblanza del doctor Emilio García Procel (3):251
Setenta años de medicina en el Instituto Mexicano del Seguro Social (2):228
Silvestre Frenk, el médico-investigador que eligió como reto la salud de los niños Supl 2:s6
Una disciplina indispensable: la Anatomía Patológica y su única revista latinoamericana (2):232
hospitales pediátricos
Al primigenio hospital pediátrico de la seguridad social mexicana Supl 2:s4
Infecciones nosocomiales. Tendencia durante 12 años en un hospital pediátrico Supl 2:s38
Resistencia antimicrobiana de los uropatógenos aislados en un hospital pediátrico Supl 2:s44
hospitalización
Condición clínica a la hospitalización y relación con el ingreso a terapia intensiva pediátrica (3):290

I

imagen corporal
Distorsión de imagen corporal percibida e imaginada. Un posible factor para la obesidad y el sobrepeso en mexicanos (4):408
indicadores de salud
Otitis media aguda: ¿indicador centinela de la atención de la salud? (2):150
índice de masa corporal
Depresión y estado de nutrición en escolares de Sonora Supl 1:s64
Distorsión de imagen corporal percibida e imaginada. Un posible factor para la obesidad y el sobrepeso en mexicanos (4):408
Obesidad y componentes del síndrome metabólico en mujeres mexicanas supervivientes al cáncer (5):588
Proteína C-reactiva ultrasensible, estado nutricional y perfil bioquímico en escolares mexicanos (4):398
índice de severidad de la enfermedad
Coagulación intravascular diseminada. Serie de casos y revisión de la literatura (6):680
índice pronóstico internacional
Supervivencia de pacientes con linfoma difuso de células B grandes (3):276
infarto del miocardio
Insuficiencia cardiaca. Trascendencia y utilidad de la evaluación ecocardiográfica (2):188
Predictores de fenómeno de no reflujo después de intervención coronaria percutánea primaria (5):522

Registro de infarto del miocardio en un hospital del tercer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social (4):382
infección de herida operatoria
Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales Supl 2:s30
infecciones oportunistas
Lesiones bucales asociadas a inmunosupresión en pacientes con trasplante renal (4):442
infecciones relacionadas con catéteres
Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales Supl 2:s30
infecciones urinarias
Resistencia antimicrobiana de los uropatógenos aislados en un hospital pediátrico Supl 2:s44
infección hospitalaria
Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales Supl 2:s30
Infecciones nosocomiales. Tendencia durante 12 años en un hospital pediátrico Supl 2:s38
inmunodeficiencia común variable
Leucemia mieloide crónica en un adulto con inmunodeficiencia común variable (1):94
innovación
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. Fortalezas y futuro (2):124
insomnio
Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del insomnio en el adulto mayor (1):108
insuficiencia cardiaca
Insuficiencia cardiaca. Trascendencia y utilidad de la evaluación ecocardiográfica (2):188
insuficiencia renal crónica
Anemia en enfermedad renal crónica (6):660
interferones
Respuesta molecular con terapia triple en pacientes con leucemia mieloide crónica (3):262
internado y residencia
Efecto del estrés laboral en el aprovechamiento académico de médicos residentes de Oncología (4):468
internet
La difusión del conocimiento como instrumento educativo (1):4
intervención coronaria percutánea primaria
Predictores de fenómeno de no reflujo después de intervención coronaria percutánea primaria (5):522
intubación intratraqueal
Dificultad de la intubación con y sin espejo en la hoja del laringoscopio (1):60
investigación
Acerca de la carta "El uso desmedido de referencias extranjeras" (2):129
Comentario al artículo "Comentarios sobre la investigación científica en el IMSS" (5):492
Comentarios al artículo "Notas históricas sobre la investigación científica en el IMSS" (2):130
Comentarios sobre la investigación científica en el IMSS (3):248
Investigación clínica XX. Del juicio clínico a la regresión logística múltiple (2):192
La publicación y su compromiso con la sociedad (4):364
Otras notas sobre la investigación en el IMSS (3):250
¿Qué comparan las pruebas paramétricas? (1):7
Respuesta a la carta "¿Qué comparan las pruebas paramétricas?" (1):9
isquemia miocárdica
Registro de infarto del miocardio en un hospital del tercer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social (4):382

J

jardines infantiles
Experiencia en la atención de un brote de hepatitis A en una guardería infantil (6):630

L

lactante
Sobrepeso y obesidad en niños de guarderías (6):606
lactato
Lactato sérico como biomarcador de sepsis grave en niños con cáncer, neutropenia y fiebre Supl 2:s24
laringoscopios
Dificultad de la intubación con y sin espejo en la hoja del laringoscopio (1):60
lenguaje
El uso de la escritura terapéutica en un contexto institucional (5):502
lesión renal aguda
La lesión renal aguda. Terapias de reemplazo renal continuo y pronóstico (6):651
Supervivencia en insuficiencia renal aguda tratada en forma convencional o con reemplazo continuo (3):254
leucemia
Bacterias aisladas de cultivos nasales. ¿Son significativas en los pacientes con leucemia aguda? (3):258
Embarazo y leucemia mieloide crónica tratada con imatinib. Evolución y monitoreo de una paciente (3):342
Leucemia mieloide crónica en un adulto con inmunodeficiencia común variable (1):94
Metformina adicionada a la quimioterapia contra la leucemia linfoblástica aguda (3):270
Nilotinib en pacientes con leucemia mieloide crónica con falla a imatinib (3):330
Quiste dentígero en un niño con leucemia linfoblástica aguda tipo 1 (3):338
Respuesta a inhibidores de tirosina cinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica (3):266
Respuesta molecular con terapia triple en pacientes con leucemia mieloide crónica (3):262
ligamentos
Síndrome de Coffin-Lowry. Su asociación con canal cervical estrecho congénito y mielomalacia (6):692
linfedema
Elefantiasis escrotal idiopática. Reporte de un caso (5):598
linfoma difuso de células B grandes
Supervivencia de pacientes con linfoma difuso de células B grandes (3):276
lingüística
Acerca de la carta "El uso desmedido de referencias extranjeras" (2):129
¿Qué es un fellow? (2):133
longevidad
Esperanza de vida saludable en adultos mayores con seguridad social (6):610

M

maloclusión
Dislalias asociadas a maloclusión dental en escolares (5):538
mamografía
Acerca del cáncer de mama y la mamografía (6):604
Utilidad y riesgos de la mamografía rutinaria para detectar cáncer de mama (6):704
manuscritos
La publicación y su compromiso con la sociedad (4):364
marginación social
Función renal en un grupo marginado de la población. Estudio piloto (2):156
mecanismos moleculares de acción farmacológica
Respuesta a inhibidores de tirosina cinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica (3):266
medicina del trabajo
Síntomas respiratorios de rinitis y asma en población laboral española (1):50
medicina familiar
Alcance de dos estrategias educativas para desarrollar la aptitud clínica del médico familiar (4):474
Conoce al especialista en medicina familiar (1):12
medicina preventiva
Conoce al especialista en medicina familiar (1):12
melanoma
Incidencia de cáncer de piel en Zacatecas (3):282
meningioma
Factores pronósticos del meningioma del paciente geriátrico
Manejo endovascular de tumores de la base del cráneo. Revisión práctica de la literatura (4):422
menopausia
Posición actual sobre el uso de estrógenos en la mujer durante el climaterio (1):66
metaanálisis
Investigación clínica XXIII. Del juicio clínico a los metaanálisis (5):558
metástasis linfática
Quiste tirogloso con carcinoma papilar de tiroides. Propuestas de manejo (5):550
metformina
Metformina adicionada a la quimioterapia contra la leucemia linfoblástica aguda (3):270

metoprolol
Beta-1 adrenoceptor blockade decreases the firing rate to painful stimuli in spinal wide-dynamic range neurons in rats (5):494
metotrexato
La era dorada del tratamiento de la artritis reumatoide (2):126
México
Biobancos de células troncales para terapia celular. Una realidad en México (3):244
Obesidad y componentes del síndrome metabólico en mujeres mexicanas supervivientes al cáncer (5):588
Proteína C-reactiva ultrasensible, estado nutricional y perfil bioquímico en escolares mexicanos (4):398
Setenta años de medicina en el Instituto Mexicano del Seguro Social (2):228
microARNs
Importancia de los microARN en el diagnóstico y desarrollo de enfermedades (3):302
modelos estadísticos
Comentario al artículo "Investigación clínica XVIII..." (4):371
Respuesta al comentario al artículo "Investigación clínica XVIII" (4):373
modelos lineales
Comentario al artículo "Investigación clínica XVIII..." (4):371
Respuesta al comentario al artículo "Investigación clínica XVIII" (4):373
modelos logísticos
Investigación clínica XX. Del juicio clínico a la regresión logística múltiple (2):192
modelos multivariados
Investigación Clínica XXII. Del juicio clínico al modelo de riesgos proporcionales de Cox (4):430
monóxido de carbono
Intoxicación ocupacional por monóxido de carbono. Trastornos otoneurológicos y cardiovasculares (1):44
mortalidad materna
Causas de mortalidad materna en el Instituto Mexicano del Seguro Social, periodo 2009-2012 (4):388
mortalidad perinatal
La hiperglucemia como factor predictor de mortalidad en neonatos críticamente enfermos Supl 2:s104
mucosa nasal
Bacterias aisladas de cultivos nasales. ¿Son significativas en los pacientes con leucemia aguda? (3):258
muerte hospitalaria
Causas de mortalidad materna en el Instituto Mexicano del Seguro Social, periodo 2009-2012 (4):388
muerte súbita
Síncope y paraganglioma carotídeo (4):462
musicoterapia
La musicoterapia para disminuir la ansiedad. Su empleo en pacientes pediátricos con cáncer Supl 2:s50

N

nariz
Cirugía endoscópica de nariz y senos paranasales. Complicaciones en 150 pacientes (2):134
neoplasias
Acerca del cáncer de mama y la mamografía (6):604
Importancia de los microARN en el diagnóstico y desarrollo de enfermedades (3):302
Incidencia de cáncer de piel en Zacatecas (3):282
La musicoterapia para disminuir la ansiedad. Su empleo en pacientes pediátricos con cáncer Supl 2:s50
Obesidad y componentes del síndrome metabólico en mujeres mexicanas supervivientes al cáncer (5):588
Perfil sexual de las mujeres con citología cervical de una unidad de primer nivel (2):168
Tumor pineal anlage en un niño de 8 meses. Primer caso informado en lengua hispana Supl 2:s90
Utilidad y riesgos de la mamografía rutinaria para detectar cáncer de mama (6):704
neumonía
Características de los pacientes pediátricos atendidos por influenza A H1N1. La pandemia de 2009 en México Supl 2:s8
neutropenia
Lactato sérico como biomarcador de sepsis grave en niños con cáncer, neutropenia y fiebre Supl 2:s24
niño
Alteraciones cromosómicas y supervivencia en pacientes con astrocitomas Supl 2:s98
Características de los pacientes pediátricos atendidos por influenza A H1N1. La pandemia de 2009 en México Supl 2:s8
Características de pacientes pediátricos con litiasis biliar. Evolución posoperatoria inmediata Supl 2:s74
Caracterización de niños obesos con y sin diagnóstico de síndrome metabólico en un hospital pediátrico Supl 1:s48
Confiabilidad intra e interobservador de la lectura del EEG en pacientes pediátricos con alteraciones neurológicas (4):376
Costos económicos de la obesidad infantil y sus consecuencias Supl 1:8
Crecimiento acelerado en escolares obesos frente a escolares con peso saludable Supl 1:s12
Criocirugía adyuvante en el tratamiento del quiste óseo unicameral Supl 2:s78
Curso clínico y pronóstico de pacientes con urolitiasis en un hospital pediátrico Supl 2:s68
Depresión y estado de nutrición en escolares de Sonora Supl 1:s64
El registro de los potenciales de acción nerviosos sensitivos. Distancia interelectrodos en niños sanos Supl 2:s110
Enfermedad por hígado graso no alcohólico en pediatría Supl 1:s110
Enfoque de la obesidad infantil desde la pediatría Supl 1:s116
Epigenética de la obesidad infantil y de la diabetes Supl 1:s88
Estimación de sobrepeso y obesidad en preescolares. Normatividad nacional e internacional Supl 1:s26
Factores psicológicos, sociales y culturales del sobrepeso y la obesidad infantil y juvenil en México Supl 1:s94
Factores relacionados con mortalidad en pacientes pediátricos con derivación de Blalock-Taussig Supl 2:s62
Genética de la obesidad infantil Supl 1:s78
Influencia del conflicto armado en la mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes (6):618
Intervención familiar para el manejo de sobrepeso y obesidad en escolares Supl 1:s74
Lactato sérico como biomarcador de sepsis grave en niños con cáncer, neutropenia y fiebre Supl 2:s24
La musicoterapia para disminuir la ansiedad. Su empleo en pacientes pediátricos con cáncer Supl 2:s50
La participación del médico genetista en la consulta pediátrica Supl 2:s94
Medidas antropométricas en la población infantil urbana de 6 a 12 años del noroeste de México Supl 1:s34
Modelo de predicción de obesidad en niños a partir de variables dietéticas y actividad física Supl 1:s18
Niveles de plomo en niños con diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (1):20
Obesidad infantil Supl 1:s4
Obesidad infantil y dislipidemia Supl 1:s102
Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños de Monterrey, Nuevo León Supl 1:s42
Promisorias redes, fructuosa pesquisa Supl 1:s6
Proteína C-reactiva ultrasensible, estado nutricional y perfil bioquímico en escolares mexicanos (4):398
Quiste dentígero en un niño con leucemia linfoblástica aguda tipo 1 (3):338
Riesgo cardiovascular en población infantil de 6 a 15 años con obesidad exógena Supl 1:s58
Riesgo para el desarrollo de sangrado digestivo alto en niños en terapia intensiva Supl 2:s82
Silvestre Frenk, el médico-investigador que eligió como reto la salud de los niños Supl 2:s6
Tumor pineal anlage en un niño de 8 meses. Primer caso informado en lengua hispana Supl 2:s90
nutrición del recién nacido
Índices antropométricos y bioquímicos en la valoración nutricional del neonato de peso muy bajo (2):138
nutrición parenteral total
Encefalopatía de Wernicke y criterios de Caine. Informe de seis casos (1):104

O

obesidad
Comentario al artículo "Escenario actual de la obesidad..." (1):10
Distorsión de imagen corporal percibida e imaginada. Un posible factor para la obesidad y el sobrepeso en mexicanos (4):408
Importancia de los microARN en el diagnóstico y desarrollo de enfermedades (3):302
Los fenotipos del metabolismo óseo y del tejido adiposo. Revisión sistemática de su relación (6):644
Obesidad y componentes del síndrome metabólico en mujeres mexicanas supervivientes al cáncer (5):588
Terapia cognitivo-conductual en el manejo integral de la obesidad en adolescentes Supl 1:s68

obesidad pediátrica
Caracterización de niños obesos con y sin diagnóstico de síndrome metabólico en un hospital pediátrico Supl 1:s48
Comentario a "Costos económicos de la obesidad infantil" (5):490
Costos económicos de la obesidad infantil y sus consecuencias Supl 1:s8
Crecimiento acelerado en escolares obesos frente a escolares con peso saludable Supl 1:s12
Depresión y estado de nutrición en escolares de Sonora Supl 1:s64
Enfermedad por hígado graso no alcohólico en pediatría Supl 1:s110
Enfoque de la obesidad infantil desde la pediatría Supl 1:s116
Epigenética de la obesidad infantil y de la diabetes Supl 1:s88
Estimación de sobrepeso y obesidad en preescolares. Normatividad nacional e internacional Supl 1:s26
Factores psicológicos, sociales y culturales del sobrepeso y la obesidad infantil y juvenil en México Supl 1:s94
Genética de la obesidad infantil Supl 1:s78
Intervención familiar para el manejo de sobrepeso y obesidad en escolares Supl 1:s74
Medidas antropométricas en la población infantil urbana de 6 a 12 años del noroeste de México Supl 1:s34
Modelo de predicción de obesidad en niños a partir de variables dietéticas y actividad física Supl 1:s18
Obesidad infantil Supl 1:s4
Obesidad infantil y dislipidemia Supl 1:s102
Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños de Monterrey, Nuevo León Supl 1:s42
Promisorias redes, fructuosa pesquisa Supl 1:s6
Respuesta a comentario sobre el artículo "Costos económicos..." (5):491
Riesgo cardiovascular en población infantil de 6 a 15 años con obesidad exógena Supl 1:s58
Sobrepeso y obesidad en niños de guarderías (6):606
oftalmología
Caracterización de los pacientes evaluados en un servicio de oftalmopediatría (2):212
oligohidramnios
Asociación de la flujometría Doppler con la evolución perinatal en pacientes con oligohidramnios (5):510
osteoartritis
La discapacidad asociada a la osteoartritis (5):484
osteoporosis
Los fenotipos del metabolismo óseo y del tejido adiposo. Revisión sistemática de su relación (6):644
otitis media
Otitis media aguda: ¿indicador centinela de la atención de la salud? (2):150

P

pandemias
Características de los pacientes pediátricos atendidos por influenza A H1N1. La pandemia de 2009 en México Supl 2:s8
paraganglioma
Síncope y paraganglioma carotídeo (4):462
parálisis de los pliegues vocales
Manejo de la parálisis bilateral de cuerdas vocales mediante cordectomía con láser (2):162
patología
Una disciplina indispensable: la Anatomía Patológica y su única revista latinoamericana (2):232
pediatría
Al primigenio hospital pediátrico de la seguridad social mexicana Supl 2:s4
Silvestre Frenk, el médico-investigador que eligió como reto la salud de los niños Supl 2:s6
peritonitis
Manifestaciones clínicas y bacteriológicas de la peritonitis asociada con la diálisis peritoneal (1):84
personal de salud
Síndrome metabólico en trabajadores de un hospital de segundo nivel (5):580
personas con discapacidad
La discapacidad asociada a la osteoartritis (5):484
peso corporal
Crecimiento acelerado en escolares obesos frente a escolares con peso saludable Supl 1:s12
Estimación de sobrepeso y obesidad en preescolares. Normatividad nacional e internacional Supl 1:s26
pesos y medidas corporales
Medidas antropométricas en la población infantil urbana de 6 a 12 años del noroeste de México Supl 1:s34
picaduras de arañas
Comentarios al artículo "Loxoscelismo sistémico en una mujer embarazada" (4):367
Loxoscelismo sistémico en una mujer embarazada (1):98
Respuesta a los comentarios sobre el artículo "Loxoscelismo sistémico..." (4):369
plagio
Publicación fraudulenta en revistas médicas (2):176
planificación hospitalaria
Al primigenio hospital pediátrico de la seguridad social mexicana Supl 2:s4
plomo
Concordancia interlaboratorios en la cuantificación de plomo en la sangre (1):28
Niveles de plomo en niños con diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (1):20
polimorfismo genético
Genética de la obesidad infantil Supl 1:s78
Polimorfismos de apoE y reemplazo dopaminérgico en enfermedad de Parkinson (1):14
poliposis adenomatosa del colon
Proctocolectomía con anastomosis íleo-anal y resección de tumor desmoide. Un caso de poliposis adenomatosa familiar (5):594
políticas públicas en salud
Acerca del cáncer de mama y la mamografía (6):604
posmenopausia
Menopausia y mediciones ultrasonográficas de calcáneo (2):144
potasio
Utilidad de un sistema neumático para trasladar concentrados eritrocitarios. Estudio piloto (3):326
potenciales de acción
El registro de los potenciales de acción nerviosos sensitivos. Distancia interelectrodos en niños sanos Supl 2:s110
preeclampsia
Relación de dislipidemias y gravedad en preeclampsia (5):516
preescolar
Estimación de sobrepeso y obesidad en preescolares. Normatividad nacional e internacional Supl 1:s26
prematuro
Atelectasia por extubación en neonatos prematuros con muy bajo peso. Factores relacionados con su presencia (6):638
Comparación clínica de reproducción asistida y concepción espontánea en gemelos prematuros (5):544
Complicaciones por desnutrición y restricción del crecimiento intrauterino en niños prematuros (2):204
premenopausia
Menopausia y ultrasonografía de calcáneo (2):144
primer nivel de atención
Conoce al especialista en medicina familiar (1):12
procedimientos neuroquirúrgicos
Manejo endovascular de tumores de la base del cráneo. Revisión práctica de la literatura (4):422
procedimientos quirúrgicos operativos
Dificultad de la intubación con y sin espejo en la hoja del laringoscopio (1):60
proctocolectomía restauradora
Proctocolectomía con anastomosis íleo-anal y resección de tumor desmoide. Un caso de poliposis adenomatosa familiar (5):594
proteína C-reactiva
Proteína C-reactiva ultrasensible, estado nutricional y perfil bioquímico en escolares mexicanos (4):398
proteína quinasa RPS6KA3
Síndrome de Coffin-Lowry. Su asociación con canal cervical estrecho congénito y mielomalacia (6):692
proteínas tirosina quinasas
Respuesta a inhibidores de tirosina cinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica (3):266
prótesis valvulares cardíacas
Trombólisis en la válvula mecánica cardiaca izquierda obstruida. Seguimiento y resultados (6):684
protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica
Metformina adicionada a la quimioterapia contra la leucemia linfoblástica aguda (3):270
prurito crónico
Prevalencia del prurito crónico en pacientes de un hospital de tercer nivel (2):198
psicología del adolescente
Factores psicológicos, sociales y culturales del sobrepeso y la obesidad infantil y juvenil en México Supl 1:s94
psicología infantil
Factores psicológicos, sociales y culturales del sobrepeso y la obesidad infantil y juvenil en México Supl 1:s94

psicoterapia
El uso de la escritura terapéutica en un contexto institucional (5):502
publicaciones científicas y técnicas
La publicación y su compromiso con la sociedad (4):364
Potenciales conflictos de intereses en las publicaciones biomédicas (3):296
publicaciones periódicas
Comentario al editorial "Revista Médica del IMSS. Fortalezas y futuro" (4):374
La difusión del conocimiento como instrumento educativo (1):4
Respuesta al comentario sobre el editorial "Revista Médica del IMSS. Fortalezas y futuro" (4):375
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. Fortalezas y futuro (2):124
Una disciplina indispensable: la Anatomía Patológica y su única revista latinoamericana (2):232
puente miocárdico
Limitaciones orgánicas y funcionales por el fenómeno de milking. Informe de un caso clínico (3):334
púrpura trombocitopénica idiopática
Análisis de 200 casos clínicos de púrpura trombocitopénica idiopática (3):322

Q

quimioterapia
Bacterias aisladas de cultivos nasales. ¿Son significativas en los pacientes con leucemia aguda? (3):258
La musicoterapia para disminuir la ansiedad. Su empleo en pacientes pediátricos con cáncer Supl 2:s50
quiste dentígero
Quiste dentígero en un niño con leucemia linfoblástica aguda tipo 1 (3):338
quistes óseos
Criocirugía adyuvante en el tratamiento del quiste óseo unicameral Supl 2:s78
quiste tirogloso
Quiste tirogloso con carcinoma papilar de tiroides. Propuestas de manejo (5):550

R

reacción en cadena de la polimerasa
Detección de citomegalovirus por PCR en tiempo real en plasmas positivos a VIH (6):624
receptores adrenérgicos
Beta-1 adrenoceptor blockade decreases the firing rate to painful stimuli in spinal wide-dynamic range neurons in rats (5):494
recién nacido
Anormalidades cromosómicas en pacientes de un hospital de ginecoobstetricia (1):90
Colonización por Candida en una unidad de cuidados intensivos neonatales Supl 2:s16
Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales Supl 2:s30
Índices antropométricos y bioquímicos en la valoración nutricional del neonato de peso muy bajo (2):138
La hiperglucemia como factor predictor de mortalidad en neonatos críticamente enfermos Supl 2:s104
Riesgo para desarrollar reflujo gastroesofágico severo en neonatos operados de hernia diafragmática congénita Supl 2:s56
recursos humanos
Estudiar para cirujano dentista en una universidad pública. Los costos relacionados (1):76
reflujo gastroesofágico
Riesgo para desarrollar reflujo gastroesofágico severo en neonatos operados de hernia diafragmática congénita Supl 2:s56
regulación del desarrollo de la expresión génica
La genómica en la medicina (5):566
reproducibilidad de resultados
¿Qué comparan las pruebas paramétricas? (1):7
Respuesta a la carta "¿Qué comparan las pruebas paramétricas?" (1):9
reservorios cólicos
Proctocolectomía con anastomosis íleo-anal y resección de tumor desmoide. Un caso de poliposis adenomatosa familiar (5):594
resistencia a antineoplásicos
Nilotinib en pacientes con leucemia mieloide crónica con falla a imatinib (3):330
resistencia a la insulina
Caracterización de niños obesos con y sin diagnóstico de síndrome metabólico en un hospital pediátrico Supl 1:s48
resistencia a medicamentos
Resistencia antimicrobiana de los uropatógenos aislados en un hospital pediátrico Supl 2:s44
restricción del crecimiento intrauterino
Complicaciones por desnutrición y restricción del crecimiento intrauterino en niños prematuros (2):204
revisión sistemática
Investigación clínica XXIII. Del juicio clínico a los metaanálisis (5):558
riesgo cardiovascular
Prevalencia de tolerancia a la glucosa anormal en pacientes hipertensos (4):404
rinitis
Síntomas respiratorios de rinitis y asma en población laboral española (1):50

S

salud del adolescente
Factores psicológicos, sociales y culturales del sobrepeso y la obesidad infantil y juvenil en México Supl 1:s94
salud laboral
Concordancia interlaboratorios en la cuantificación de plomo en la sangre (1):28
Síntomas respiratorios de rinitis y asma en población laboral española (1):50
salud mental
Hospital psiquiátrico San Juan de Dios. 100 años después (3):346
salud oral
Calidad de vida relacionada con la salud oral en adultos mayores. Instrumentos de evaluación (4):448
SARS virus
Infección del nuevo coronavirus: nuevos retos, nuevos legados (4):438
seguridad social
Setenta años de medicina en el Instituto Mexicano del Seguro Social (2):228
seguro por discapacidad
Limitaciones orgánicas y funcionales por el fenómeno de milking. Informe de un caso clínico (3):334
senos paranasales
Cirugía endoscópica de nariz y senos paranasales. Complicaciones en 150 pacientes (2):134
sepsis
Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales Supl 2:s30
Lactato sérico como biomarcador de sepsis grave en niños con cáncer, neutropenia y fiebre Supl 2:s24
sexo inseguro
Impacto de la familia en las conductas sexuales de riesgo de los adolescentes (1):38
sexualidad
Impacto de la familia en las conductas sexuales de riesgo de los adolescentes (1):38
siliconas
Desprendimiento recidivante de retina. Factores de riesgo (1):34
simbiosis
Cómo combatir con bacterias a las enfermedades infecciosas parasitarias. El caso de *Wolbachia pipientis* (6):654
síncope
Síncope y paraganglioma carotídeo (4):462
síndrome de choque tóxico post-estreptocócico
Fascitis necrotizante, miositis y síndrome de choque tóxico secundario a estreptococo del grupo G. Reporte de un caso (4):458
síndrome de Coffin-Lowry
Síndrome de Coffin-Lowry. Su asociación con canal cervical estrecho congénito y mielomalacia (6):692
síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Detección de citomegalovirus por PCR en tiempo real en plasmas positivos a VIH (6):624
síndrome X metabólico
Caracterización de niños obesos con y sin diagnóstico de síndrome metabólico en un hospital pediátrico Supl 1:s48
Obesidad y componentes del síndrome metabólico en mujeres mexicanas supervivientes al cáncer (5):588
Síndrome metabólico en trabajadores de un hospital de segundo nivel (5):580
sistema de registros
Registro de infarto del miocardio en un hospital del tercer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social (4):382
sistemas en línea
La difusión del conocimiento como instrumento educativo (1):4

sobrepeso
Comentario al artículo "Escenario actual de la obesidad..." (1):10
Distorsión de imagen corporal percibida e imaginada. Un posible factor para la obesidad y el sobrepeso en mexicanos (4):408
Enfoque de la obesidad infantil desde la pediatría Supl 1:s116
Estimación de sobrepeso y obesidad en preescolares. Normatividad nacional e internacional Supl 1:s26
Factores psicológicos, sociales y culturales del sobrepeso y la obesidad infantil y juvenil en México Supl 1:s94
Medidas antropométricas en la población infantil urbana de 6 a 12 años del noroeste de México Supl 1:s34
Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños de Monterrey, Nuevo León Supl 1:s42
Staphylococcus aureus
Bacterias aisladas de cultivos nasales. ¿Son significativas en los pacientes con leucemia aguda? (3):258
subtipo H1N1 del virus de la influenza A
Características de los pacientes pediátricos atendidos por influenza A H1N1. La pandemia de 2009 en México Supl 2:s8
supervivencia
Alteraciones cromosómicas y supervivencia en pacientes con astrocitomas Supl 2:s98
Investigación clínica XXI. Del juicio clínico al análisis de supervivencia (3):308
Investigación Clínica XXII. Del juicio clínico al modelo de riesgos proporcionales de Cox (4):430

T

tablas de vida
Investigación clínica XXI. Del juicio clínico al análisis de supervivencia (3):308
tasa de filtración glomerular
Comentarios al artículo "Función renal..." (5):488
Respuesta a comentarios sobre el artículo "Función renal..." (5):489
técnicas citológicas
Citología cervical satisfactoria. Extendido exocervical circular comparado con longitudinal (6):696
técnicas reproductivas asistidas
Comparación clínica de reproducción asistida y concepción espontánea en gemelos prematuros (5):544
tejido adiposo
Los fenotipos del metabolismo óseo y del tejido adiposo. Revisión sistemática de su relación (6):644
terapia cognitiva
Terapia cognitivo-conductual en el manejo integral de la obesidad en adolescentes Supl 1:s68
terapia de reemplazo hormonal
Posición actual sobre el uso de estrógenos en la mujer durante el climaterio (1):66
terapia de reemplazo renal
La lesión renal aguda. Terapias de reemplazo renal continuo y pronóstico (6):651
Supervivencia en insuficiencia renal aguda tratada en forma convencional con reemplazo continuo (3):254
terapia narrativa
El uso de la escritura terapéutica en un contexto institucional (5):502
terapia por láser
Manejo de la parálisis bilateral de cuerdas vocales mediante cordectomía con láser (2):162
terapia trombolítica
Trombólisis en la válvula mecánica cardiaca izquierda obstruida. Seguimiento y resultados (6):684
tiempo
Investigación clínica XXI. Del juicio clínico al análisis de supervivencia (3):308
tolerancia a la glucosa alterada
Prevalencia de tolerancia a la glucosa anormal en pacientes hipertensos (4):404
toxicología
Niveles de plomo en niños con diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (1):20
transfusión de eritrocitos
Utilidad de un sistema neumático para trasladar concentrados eritrocitarios. Estudio piloto (3):326
traqueotomía
Manejo de la parálisis bilateral de cuerdas vocales mediante cordectomía con láser (2):162
trasplante de riñón
Lesiones bucales asociadas a inmunosupresión en pacientes con trasplante renal (4):442
trastorno depresivo
Factores ambientales relacionados a trastornos depresivos (5):574
trastorno por déficit de atención con hiperactividad
Niveles de plomo en niños con diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (1):20
trastornos de la articulación
Dislalias asociadas a maloclusión dental en escolares (5):538
trastornos del habla
Dislalias asociadas a maloclusión dental en escolares (5):538
trastornos del movimiento
Polimorfismos de apoE y reemplazo dopaminérgico en enfermedad de Parkinson (1):14
trastornos menstruales
Características del patrón menstrual en adolescentes con epilepsia Supl 2:s114
trastornos nutricionales en el feto
Complicaciones por desnutrición y restricción del crecimiento intrauterino en niños prematuros (2):204
traumatismos craneocerebrales
Influencia del conflicto armado en la mortalidad por trauma craneoencefálico en niños y adolescentes (6):618
traumatísmos encefálicos
Enfermedad de Rosai-Dorfman y lesiones espinales y craneales. Informe de un caso clínico (2):218
traumatismos vertebrales
Enfermedad de Rosai-Dorfman y lesiones espinales y craneales. Informe de un caso clínico (2):218
trombosis
Trombólisis en la válvula mecánica cardiaca izquierda obstruida. Seguimiento y resultados (6):684
tumor suprarrenal
Enfermedad de Rosai-Dorfman en glándula suprarrenal. Informe de un caso clínico (2):224

U

ultrasonografía
Asociación de la flujometría Doppler con la evolución perinatal en pacientes con oligohidramnios (5):510
Menopausia y mediciones ultrasonográficas de calcáneo (2):144
unidades de cuidado intensivo pediátrico
Riesgo para el desarrollo de sangrado digestivo alto en niños en terapia intensiva Supl 2:s82
universidad pública
Estudiar para cirujano dentista en una universidad pública. Los costos relacionados (1):76
urgencias médicas
Loxoscelismo sistémico en una mujer embarazada (1):98
urolitiasis
Curso clínico y pronóstico de pacientes con urolitiasis en un hospital pediátrico Supl 2:s68

V

variables cualitativas
Comentarios al artículo "Prueba χ^2, de lo esperado a lo observado" (2):131
variaciones dependientes del observador
Confiabilidad intra e interobservador de la lectura del EEG en pacientes pediátricos con alteraciones neurológicas (4):376
VIH
Detección de citomegalovirus por PCR en tiempo real en plasmas positivos a VIH (6):624
virus del papiloma humano
Perfil sexual de las mujeres con citología cervical de una unidad de primer nivel (2):168
vitrectomía
Desprendimiento recidivante de retina. Factores de riesgo (1):34

W

Wolbachia
Cómo combatir con bacterias a las enfermedades infecciosas parasitarias. El caso de *Wolbachia pipientis* (6):654

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Seguridad y Solidaridad Social

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Educación en Salud